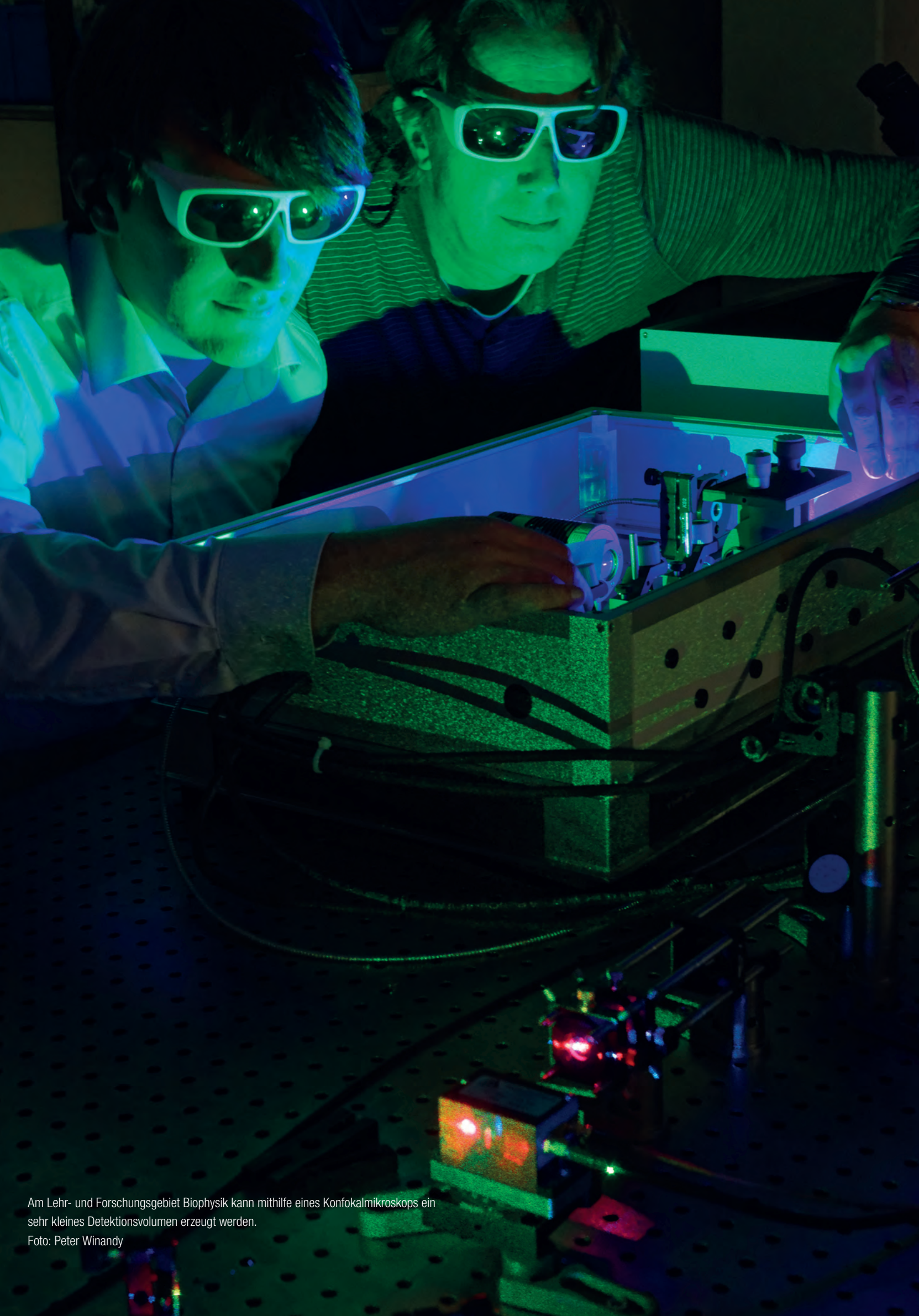


RWTH THEMEN

Forschungsmagazin

SS 2018

Profilbereich
„Molecular Science & Engineering“ (MSE)



Am Lehr- und Forschungsgebiet Biophysik kann mithilfe eines Konfokalmikroskops ein sehr kleines Detektionsvolumen erzeugt werden.

Foto: Peter Winandy

Inhalt

- 4 **Die (langen) Wege vom Grundlagenexperiment bis zum Prozess oder Material**
Der Profilbereich „Molecular Science & Engineering“ (MSE)
- 8 **Vom Mais zum Joghurtbecher**
Neue Katalysatoren für die Lactidpolymerisation
- 12 **Eine Lösung ohne Lösung**
Mechanochemie ermöglicht neue Anwendungsgebiete und Materialien
- 16 **Endlich keine Vorversuche mehr**
Abschätzung des Spannungsrisspotenzials von Kunststoffen im Medienkontakt mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen
- 20 **Selbstreinigung auf superhydrophoben Oberflächen**
Modell zur Beschreibung von Self-Propelled Droplet Jumping
- 24 **Bioraffinerien ebnen den Weg für den Rohstoffwandel**
Neue Technologien sollen Erdöl als Rohstoff ersetzen
- 32 **Elektrochemie in Bioraffinerien**
Eine Herausforderung auf mehreren Ebenen
- 36 **Maßgeschneiderte Kraftstoffe aus Biomasse**
Entwicklung eines Prozesses zur Kraftstoffproduktion aus erneuerbaren Rohstoffen
- 40 **Vom Molekül zum Euro**
Mit dem thermodynamischen Fahrstuhl zu maßgeschneiderten Prozessen
- 46 **Tausendsassa Mikrogel**
Sonderforschungsbereich erforscht vielseitig einsetzbare Materialien
- 50 **Pflanzenschutz mit blattanbindenden Mikrocontainern**
Smarte Freisetzungssysteme für eine nachhaltige Landwirtschaft
- 58 **Augen im Nanometerbereich**
Superauflösende Fluoreszenzmikroskopie zur Nanostrukturaufklärung in weicher Materie
- 64 **Diagnostik im Zeitalter der molekularen Medizin**
Integrierte Betrachtung diagnostischer Daten soll Präzisionstherapien ermöglichen
- 68 **Mit Bausteinen aus DNA und Peptiden zu neuen Materialien für die Medizin**
Biohybride Materialien für bessere Augentropfen und medizinisch-biologische Schmierstoffe
- 72 **Proteine sind Nanomaschinen der Zelle**
Forschung an der Schnittstelle zwischen Biologie und Physik
- 76 **Von Enzymen, Moleküldesign und Inhibitorsynthese**
Von der Proteinstruktur zum spezifischen Inhibitor
- 80 **Translationale Tumor-Medizin**
Vom Molekül zur individualisierten onkologischen Diagnose und Therapie
- 86 **Deutsch-japanische Zusammenarbeit**
Internationales Graduiertenkolleg „Selektivität in der Chemo- und Biokatalyse“ fördert wissenschaftlichen Austausch und interkulturelle Erfahrungen
- 88 **Namen & Nachrichten**

Die (langen) Wege vom Grundlagenexperiment bis zum Prozess oder Material

Der Profilbereich „Molecular Science & Engineering“ (MSE)

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Profilbereich „Molecular Science & Engineering“ (MSE) arbeiten an der Schnittstelle der Natur- mit den Ingenieur- und Lebenswissenschaften, die die Disziplinen Chemie, Biologie, Physik, Verfahrenstechnik, Maschinenbau und Medizin verknüpft. Die Forschung generiert Grundlagenwissen und schafft technologisches Know-how für das Design und die Entwicklung von molekularen Transformationen, Prozessen und Materialien. Diese gehen über alle Größenskalen hinweg und interagieren, um komplexe und langfristig adaptive Systeme zu bilden. Damit schafft der Profilbereich eine Grundlage für Innovation und nachhaltige Entwicklung in vielfältigen Applikationsfeldern. Die globalen Herausforderungen in den Bereichen Gesundheit, Ernährung, Energie und Umwelt stehen im Mittelpunkt.

Die Forschungsprojekte sind den beiden Schwerpunkten „Molecular Transformation“ und „Soft Matter/Interactive Materials“ zugeordnet. Dabei wird zunehmend deutlich, dass die Grenzen verschwimmen und eine Anstrengung zur Integration vom molekularen Verständnis der Stoffumwandlung und des Materials in komplexen Prozessen und Systemen notwendig ist. Während Prozesse zur molekularen Stoffumwandlung und das Design funktionaler Materialien auf stationäre Zustände und dauerhafte Performance unter optimalen Bedingungen ausgerichtet sind, ermöglichen adaptive Systeme selbstregulierend eine Anpassung oder Optimierung. Dieses Prinzip ist für synthetische Systeme bisher bestenfalls in Ansätzen zu erkennen. Die Biologie liefert das natürliche Vorbild für

adaptive Systeme, die sich auf molekularer Ebene selbst organisieren und auf Umweltveränderungen reagieren. Die Biotechnologie macht sich die Möglichkeit des Eingriffs in die zellulären Abläufe seit jeher zunutze. Die Synthetische Biologie als eine Ausprägung der Biotechnologie befasst sich mit dem gezielten Engineering molekularer Wechselwirkungsnetzwerke in Zellen und zellfreien Systemen, um damit nützliche Funktionalitäten zu erzeugen. Dabei spielen adaptive metabolische Prozesse, molekulare Schaltkreise und Mikrokompimente eine entscheidende Rolle. Die Synthetische Biologie stellt zudem

ein fachübergreifendes Thema zwischen Natur- und Ingenieurwissenschaften dar, denn technische Konzepte der Modularisierung, Entkopplung, Komplexitätsreduktion, Automatisierung oder des rechnergestützten Systementwurfs gehören zum Handwerkzeug dieser Disziplin.

Die Kernkompetenzen der Chemie in der molekularen Stoffumwandlung und den funktionellen Materialien bilden eine Grundlage der Entwicklung. Durch hoch selektive Veränderungen des elektronischen und räumlichen Aufbaus von Molekülen wie Materialien lassen sich Korrelationen von Struktur oder Wirkung

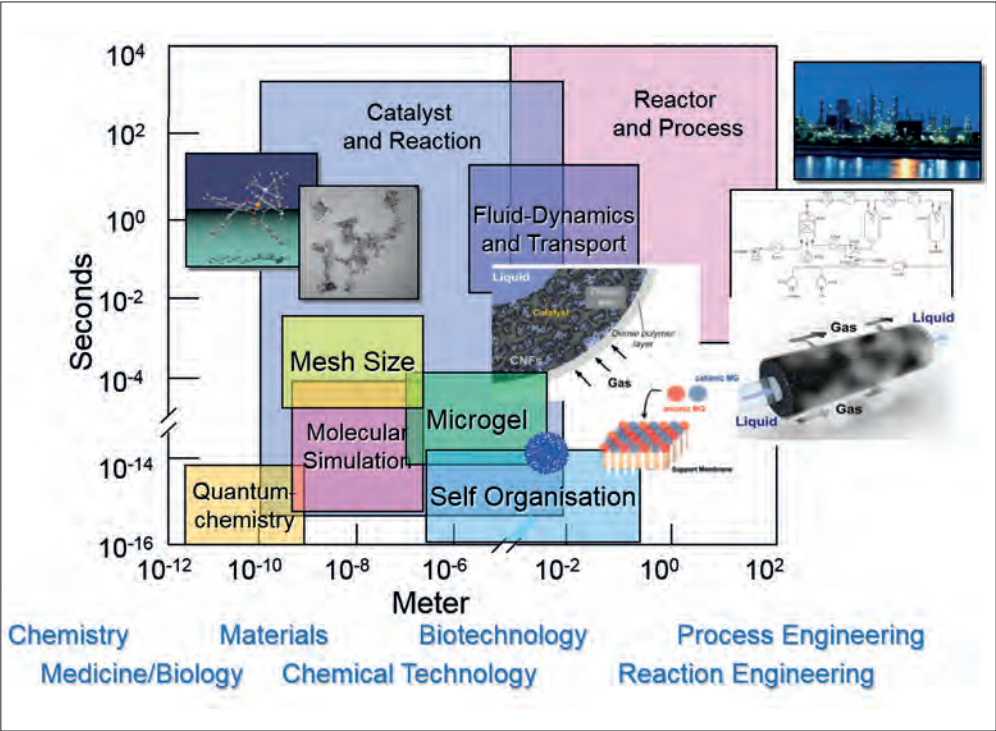


Bild 1: Der skalenübergreifende Forschungsansatz im Profilbereich „Molecular Science & Engineering“ reicht vom molekularen Design bis hin zum komplexen System.

analysieren. In interdisziplinären Ansätzen können diese zur Definition von inversen Problemen auf Basis dieser Struktur/Wirkungsbeziehung herangezogen werden. Das enorme wissenschaftlich-technische Potenzial zeigt sich bereits im RWTH-Exzellenzcluster „Tailor-Made Fuels from Biomass“ (TMFB) sowie im Sonderforschungsbereich „Funktionelle Mikrogele und Mikrogelsysteme“. Auch ergeben sich synergistische Schnittmengen mit den Zielen des Profilbereichs „Energy, Chemical & Process Engineering“ (ECPE). Als Ausgangsstoff kann auf komplexe biologische Materialien – etwa Biomasse – zurückgegriffen werden, deren Sicherung und Adaption fächerübergreifend untersucht werden.

Nur auf den ersten Blick sind Material- und Reaktionssysteme getrennt zu betrachten. Das Vorbild der Natur zeigt, dass die Steuerung von Strukturbildung und Kompartimentierung eine Voraussetzung für die Kontrolle komplexer Reaktionssysteme darstellen. In analoger Weise gilt dies auch für die Materialbildung. Hybride Strukturen eröffnen auch den Weg zur zellfreien Biotechnologie, deren Fortschritt letztlich ohne ein Verständnis der zugrundeliegenden chemischen Prozesse unmöglich ist.

Die aus der Medizin bereits gut verstandenen skalenübergreifenden Prozesse können als Vorbild für komplexe synthetische Systeme dienen. Die Variabilität der Form und Funktionalität der Stimuli, einschließlich der Feedbackmechanismen in den Reaktionssystemen, lassen sich auf chemische Prozesse übertragen und ermöglichen die konzeptionelle Nachbildung „biologischer“ Funktionalitäten der Selbstorganisation, Adaption und Autoreparation in technische Systeme. Hierdurch kommen grundlegende medizinische Fragestellungen in der Implantologie und der biohybriden medizinischen Systeme in den Fokus. Zusätzlich werden potenzielle Lösungswege an der Schnittstelle zum Profilbereich „Medical Science & Technology“ (MedST) generiert.

Die systemorientierten Ingenieurwissenschaften profitieren von der deduktiven Analyse der Materialien und Reaktionen in Biologie und Chemie, sie tragen durch Modellbildung zum Verständnis der Wechselwirkungen auf molekularer Ebene, insbesondere von Struktur und Funktion sowie Reaktion und Transport, bei. Skalenübergreifende mechanistische Modelle erlauben die Formulierung und Lösung inverser Probleme und somit die Modellidentifikation. Sie bilden die Voraus-

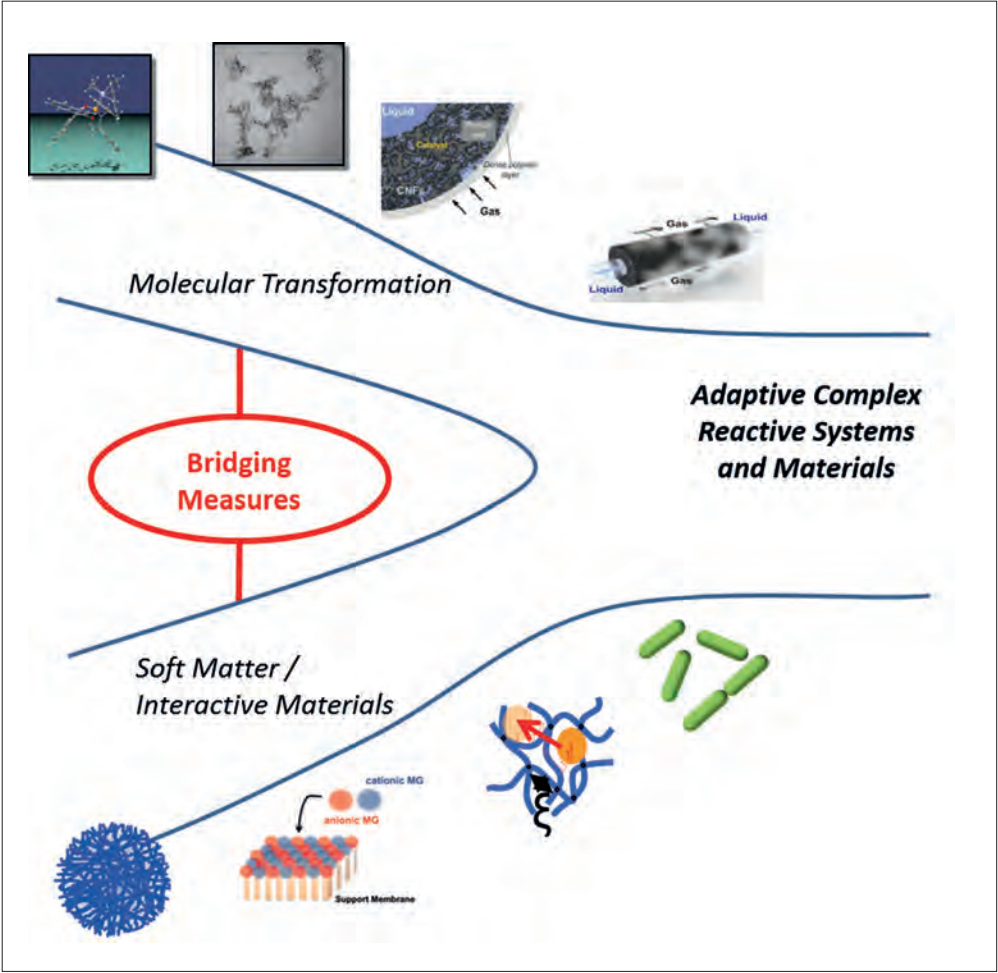


Bild 2: Zusammenwachsen der beiden Themenbereiche „Molecular Transformation“ und „Soft Matter/Interactive Materials“ mit dem Ziel der „Adaptive Complex Reactive Systems and Materials“.

setzung für eine auf molekularem Verständnis basierende Vorhersage des Verhaltens zunehmend größerer Strukturen. Auf der Grundlage von validierten Modellen können komplexe Systeme rechnergestützt entworfen und optimiert werden. Gleichzeitig bilden zelluläre Systeme, die durch eine Kompartimentierung auf der sub- μm -Skala gekennzeichnet sind, eine Blaupause für effiziente Prozessintegration.

Ein quantitatives Verständnis für die erwähnten adaptiven (katalytischen) Systeme kann durch die Kombination von Simulation und Experiment entscheidend verbessert werden. Während relativ einfache beziehungsweise kleine Systeme mit Ab-initio-Simulationsmethoden zugänglich sind, erfordert die Untersuchung komplexer Systeme geeignete Strategien zur skalenübergreifenden Modellierung oder eine angemessene Kombination von modellgestützter Simulation und Experiment. Dabei stellt die typische Überlagerung von Reaktions- mit Transport- oder Bewegungsprozessen eine Herausforderung für die Orts- und Zeitaufklärung nicht invasiver Messmethoden dar. Hier bieten sich vorwiegend spektroskopische Methoden an, die neben

einer Qualifizierung auch eine Quantifizierung (bio)chemischer Spezies ermöglichen. Diese werden in den Kompetenzzentren FLAMENCO, RamAc sowie MARC adressiert. Aktuelle Erfolge und Perspektiven für die verschiedenen interdisziplinären Ansätze werden in den folgenden Beiträgen vorgestellt.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm ist Sprecher des Profilbereichs und Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie II. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Walter Leitner war bis September 2017 Sprecher des Profilbereichs. Er ist Inhaber des Lehrstuhls für Technische Chemie und Petrochemie sowie Direktor für „Molekulare Katalyse“ am Max-Planck-Institut für Chemische Energiekonversion (CEC), Mülheim an der Ruhr. Dr. rer. nat. Marc Schmitz ist Referent des Profilbereichs und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Technische Chemie und Petrochemie.

The (Long) Way from the Basic Experiment to the Process or Material

The Profile Area “Molecular Science & Engineering” (MSE)

The scientists in the profile area “Molecular Science & Engineering” (MSE) work at the interface between natural, engineering and life sciences, combining the disciplines of chemistry, biology, physics, process engineering, mechanical engineering, and medicine (see Figure 1). The research generates basic knowledge and creates technological know-how for the design and development of molecular transformations, processes and materials. These go beyond all scales and interact to form complex and long-term adaptive systems. Thus, the profile area lays a foundation for innovation and sustainable development in a variety of application fields, with particular focus on the areas of health, nutrition, energy, and the environment. The research projects are divided into two main areas, “Molecular Transformation” and “Soft Matter/Interactive Materials”. It is becoming increasingly clear that boundaries are blurring, and effort is needed to integrate the molecular understanding of matter transformation and material into complex processes and systems. While molecular transformation processes and the design of functional materials are focused on steady-state conditions and durable performance under optimal conditions, adaptive systems allow self-regulatory adjustment or optimization. So far, this principle can be recognized in some cases for synthetic systems only.

Biology provides the natural model for adaptive systems that self-organize at the molecular level and respond to environmental change. Biotechnology has always taken advantage of the possibility of engaging in cellular processes. Synthetic biology, as a manifestation of biotechnology, deals with the targeted engineering of molecular interac-

tion networks in cells and cell-free systems to generate useful functionalities. Adaptive metabolic processes, molecular circuits and microcompartments play a crucial role here. Synthetic biology also represents a multidisciplinary topic between the natural and engineering sciences because technical concepts of modularization, decoupling,

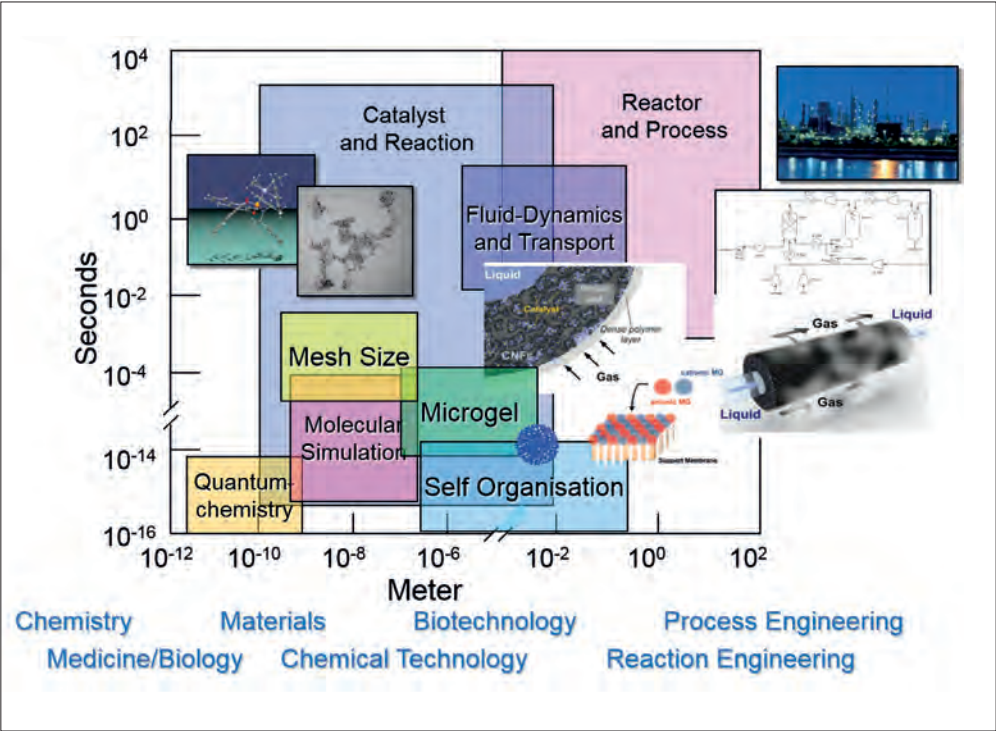


Figure 1: The cross-scale research approach within the “Molecular Science & Engineering” profile area ranges from molecular design to complex systems.

complexity reduction, automation, or computer-aided system design belong to the tools of this discipline.

The core competencies of chemistry in molecular transformation and functional materials form the basis of development. With the help of highly selective changes of the electronic and spatial structure of molecules and materials, correlations of structure or effect can be analyzed. In interdisciplinary approaches, these can be used to define inverse problems based on this structure/activity relationship. The enormous scientific and technical potential is already evident in the RWTH Cluster of Excellence “Tailor-Made Fuels from Biomass” (TMFB) as well as in the Collaborative Research Center “Functional Microgels and Microgel Systems”. Furthermore, there are synergistic overlaps with the goals of the “Energy, Chemical & Process Engineering” (ECPE) profile area. It is possible to resort to complex biological materials, such as biomass, as starting materials, whose provision and adaptation are investigated across disciplines.

Only at first glance are material and reaction systems to be considered separately. The example of nature shows that the control of structure formation and compartmentalization are prerequisites for the control of complex reaction systems. In analogy, this also applies to the formation of materials. Hybrid structures also open the way to cell-free biotechnology, whose progress is ultimately impossible without an understanding of the underlying chemical processes. Cross-scale processes already well understood in medicine can serve as models for complex synthetic systems. The variability of the form and functionality of the stimuli, including feedback mechanisms in the reaction systems, can be transferred to chemical processes and allow the conceptual replication of the “biological” functionalities of self-assembly, adaptation and self-healing into technical systems. Here, the focus is on basic medical issues in implantology and biohybrid medical systems. In addition, potential solutions are generated at the interface to the “Medical Science & Technology” profile area (MedST). System-oriented engineering sciences benefit from the deductive analysis of materials and reactions in biology and chemistry and contribute to the understanding of molecular-level interactions, in particular structure and function as well as reaction and transport, through modeling. Cross-scale mechanistic models

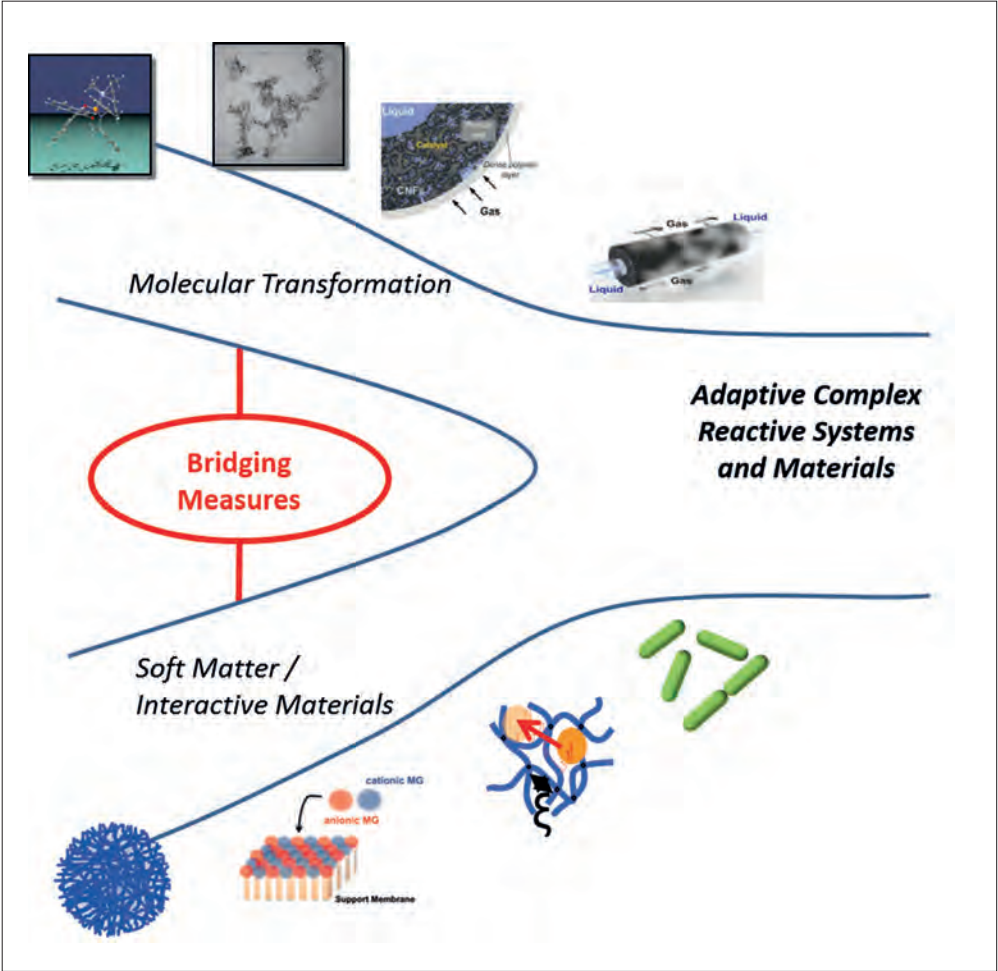


Figure 2: The merging of the two subject areas “Molecular Transformation” and “Soft Matter/Interactive Materials” with the aim of generating “Adaptive Complex Reactive Systems and Materials”.

allow the formulation and solution of inverse problems and thus model identification. They are a prerequisite for the prediction of the behavior of increasingly larger structures based on molecular understanding. Based on validated models, complex systems can be designed and optimized using computer-aided design. At the same time, cellular systems characterized by compartmentalization on the sub-micron scale provide a blueprint for efficient process integration. A quantitative understanding of the mentioned adaptive (catalytic) systems can be significantly improved by the combination of simulation and experiment. While relatively simple or small systems are accessible with ab initio simulation methods, the study of complex systems requires appropriate strategies for cross-scale modeling or an appropriate combination of model-based simulation and experimentation. The typical superimposition of reaction and transport or motion processes poses a challenge for the spatial and temporal resolution of non-invasive measurement methods. Spectroscopic methods are particularly suitable here, which,

in addition to qualification, also enable quantification of (bio)chemical species. These are addressed in the FLAMENCO, RamAc and MARC competence centers. Recent achievements and perspectives for the various interdisciplinary approaches are presented in the following contributions.

Authors

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm is spokesman of the profile area and holder of the Chair of Organic Chemistry II. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Walter Leitner was spokesman for the profile area until September 2017. He holds the Chair of Technical Chemistry and Petroleum Chemistry and is Director of Molecular Catalysis at the Max Planck Institute for Chemical Energy Conversion (CEC), Mülheim an der Ruhr. Dr. rer. nat. Marc Schmitz is coordinator of the “Molecular Science & Engineering (MSE)” profile area.

Vom Mais zum Joghurtbecher

Neue Katalysatoren für die Lactidpolymerisation

A world without plastic? Hard to imagine nowadays. We encounter plastic every day in all areas of life. The greatest demand for plastics is in the packaging and construction industry. Plastic is also found in everyday life as a lightweight and robust material in cars, electronic devices and medical aids. The demand for plastics and thus also for their production has been growing rapidly for decades. Since 2014, approximately 300 million tonnes of plastic have been produced globally every year. Due to the raw material oil, which is still available in large quantities, plastics are inexpensive to produce and represent a low material value. The consequences of this can be observed more and more clearly in the oceans, rivers and on the coastline: the global pollution of our planet by plastic waste. In addition to the recycling of plastics, the development of new plastics that comply with the principle of sustainability is of great interest. A sustainable plastic, called bioplastic, is defined by a bioavailable starting material, detached from petrochemical resources, and/or its biodegradability. An appropriate plastic is polylactide (PLA). The Herres-Pawlis group synthesizes robust and highly active zinc guanidine complexes as catalysts for the sustainable ring-opening polymerisation of lactide to polylactide.

Eine Welt ohne Plastik? Zum heutigen Zeitpunkt kaum vorstellbar. Plastik begegnet uns täglich in allen Lebensbereichen. Den größten Bedarf an Plastik verzeichnet die Verpackungs- und Bauindustrie. Auch im privaten Alltag ist Plastik als leichter und robuster Werkstoff in Autos, elektronischen Geräten und in medizinischen Hilfsmitteln zu finden. Der Bedarf an Kunststoffen und somit auch die Produktion sind seit Jahrzehnten stark wachsend. Global werden seit dem Jahr 2014 jährlich schätzungsweise 300 Millionen Tonnen Plastik produziert. Aufgrund des noch in großen Mengen verfügbaren Rohstoffes Erdöl sind Kunststoffe kostengünstig zu produzieren und stellen einen geringen materiellen Wert dar. Die Folge hiervon lässt sich immer deutlicher in den Meeren, Flüssen und an den Küstenstreifen beobachten: Plastikmüll verschmutzt unseren Planeten weltweit. Regelmäßig erreichen uns Bilder von „Müllteppichen“ im pazifischen Ozean. Neuesten Analysen zufolge gelangen jedes Jahr über die Flüsse zwischen 1,15 bis 2,41 Millionen Tonnen Kunststoff in die Meere. Weitere 4,8 bis 12,7 Millionen Tonnen Plastik gelangen direkt von der Küste in die Ozeane. Wind und Wellen sowie Sonneneinstrahlung und Salzwasser zerkleinern den Plastikmüll mechanisch in Mikroplastikpartikel. Meerestiere nehmen die Partikel auf und durch die Nahrungskette erreichen kontaminierte Tiere als Lebensmittel den Menschen. Die Folgen dieser zunehmenden Verseuchung sind unabsehbar. Neben der Rückführung und Wiederverwertung von Kunststoffen ist die Entwicklung neuer Kunststoffe, die dem Prinzip der Nachhaltigkeit entsprechen, von größtem Interesse. Ein nachhaltiger Kunststoff, Biokunststoff genannt, definiert sich über ein bioverfügba-

res Startmaterial, losgelöst von petrochemischen Ressourcen, und/oder seine biologische Abbaubarkeit. Ein entsprechender Kunststoff ist Polylactid (PLA), ein Biokunststoff, der aus dem „Baustein“ Milchsäure besteht.

Durch Fermentation von Stärke, Zuckerrohr oder Mais wird zunächst Lactat gewonnen, das Salz der Milchsäure. Im weiteren Verlauf bilden zwei Lactat-Moleküle einen sogenannten Lactidring. Dieser Ring kann anschließend kontrolliert geöffnet werden und mit anderen Lactidringen zu Ketten wachsen. Diese Ketten werden Polymere der Milchsäure, Polylactid, genannt. Die Eigenschaften dieses Kunststoffes sind sehr ähnlich zu herkömmlichen Kunststoffen wie Polystyrol (PS), Polyethylenterephthalat (PET) und Polypropylen (PP). Polylactid wird derzeit vor allem als Verpackungsmaterial eingesetzt. Aber auch im medizinischen Bereich findet es als Nahtmaterial, Retardkapsel und Implantat Anwendung. Die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel FDA stuft den Kunststoff als sicher für den Kontakt mit Lebensmitteln ein. Die Öffnung des Lactidrings funktioniert jedoch nur unter Zuhilfenahme eines Katalysators. Katalysatoren werden in der Chemie für viele Reaktionen verwendet. Sie senken die Aktivierungsenergie für Reaktionen und können diese gezielt steuern. Der in der Industrie am häufigsten verwendete Katalysator in der Polymerisation von Lactid ist ein Komplex, der das Metall Zinn beinhaltet und zytotoxisch ist, also giftig auf Zellen wirkt. Der Katalysator, der zwar die Reaktion lediglich steuert und nicht „verbraucht“ wird, kann nur schwer aus dem Polymer entfernt werden und verbleibt daher aus wirtschaftlichen Gründen im Kunststoff. Der Kunststoff, der sich innerhalb von 90 Tagen zu 90 Prozent unter industriell-



Bild 1: Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler diskutieren über den Lebenszyklus von Polylactid und entwickeln so Ideen für robuste Katalysatoren für den Herstellungsprozess.

Foto: Peter Winandy

len Kompostierungsbedingungen zersetzen kann, hinterlässt das toxische Metall im Kompost und stellt somit eine Gefahr für die Umwelt dar.

Die Entwicklung neuer Katalysatoren für die Polymerisation von Lactid ist daher ein wichtiges Ziel des Lehrstuhls für Bioanorganische Chemie. Dabei gilt es, folgende Aspekte zu beachten: Zum einen muss der neue Katalysator ungiftig sein. Aus wirtschaftlicher Sicht muss er zudem genauso aktiv oder noch aktiver als der zinnhaltige Katalysator sein, zudem kostengünstig, unempfindlich gegenüber Verunreinigungen im Startmaterial und er muss farblose Polymere produzieren. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren fiel die Wahl auf das nicht toxische und gut verfügbare Metall Zink. Die wenigsten Katalysatoren funktionieren allein bestehend aus einem Metall, sondern benötigen ein Gerüst aus einem organischen Molekül, welches das

Metall umgibt (Ligand) und so den Katalysator komplettiert. Guanidine, eine Molekülklasse, die zu den stärksten Basen gehört und als Derivat in vielen Naturstoffen vorkommt, eignen sich hervorragend, um sie als Ligand für Zinkkomplexe einzusetzen. Im Gegensatz zu den zahlreich beschriebenen hoch aktiven Katalysatoren in der Literatur sind die Zink-Guanidin-Komplexe luftstabil und unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Der Lehrstuhl hat in den letzten Jahren zahlreiche Zink-Guanidin-Komplexe hergestellt und diese auf ihre Aktivität in der Polymerisation von Lactid getestet.

Im Sommer 2017 gelang ein entscheidender Fortschritt: Durch eine Umgestaltung des Guanidins konnte die Aktivität der Katalysatoren deutlich verbessert werden. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Systemen besitzt das neu entwickelte Guanidin statt zweier Stickstoff-Donoren lediglich einen und



Bild 2: Das Vorbereiten der Polymerisationsproben in der Glovebox ist ein essenzieller Bestandteil des Prozesses.
Foto: Peter Winandy

zusätzlich einen Carbonyl-Sauerstoff-Donor aus einem Ester. Donoren sind genau die Atome beziehungsweise Atomgruppen, die das Metall stabilisieren. Die Arbeitsgruppe konnte die Guanidine aus kommerziell erhältlichen Chemikalien in einem Schritt synthetisieren. Sie gewann durch Umsetzung mit Zinkchlorid und Zinkbromid vier Komplexe. Die erhaltenen Kristalle wurden röntgenkristallografisch analysiert, sodass eine exakte Struktur der Komplexe vorliegt. Anschließend wurden die Komplexe auf ihre Aktivität in der Polymerisation von industriell verwendetem Lactid in der Schmelze bei 150 Grad Celsius getestet. Der Polylactid-Hersteller Total Corbion stellte für alle Polymerisationen Lactid zur Verfügung, das noch Verunreinigungen an Wasser und Milchsäure aufgrund des Herstellungsprozesses enthält. Die Forschungsgruppe beobachtete die Polymerisation mit zwei Methoden: Eine Methode zur kinetischen Untersuchung

stellte die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) dar. Hierzu wurden verschiedene Polymerisationsansätze vorbereitet, die Proben zeitlich definiert in der Schmelze polymerisiert, anschließend aufgearbeitet und deren Umsatz durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Eine deutlich aufwendigere, aber aufgrund der großen Datenmenge sehr genaue Methode beobachtete die Polymerisation in situ durch die Raman-Spektroskopie. Mit dem Institut für Technische und Makromolekulare Chemie wurde die Reaktion mit einer Ramansonde zeitlich aufgelöst verfolgt. Beide Methoden lieferten identische Ergebnisse und zeigten eine sehr hohe Aktivität des neuen Zink-Guanidin-Katalysators in der Polymerisation von Lactid auf. Die Variation der Verhältnisse zwischen Lactid und Katalysator verdeutlichten zudem, dass der Komplex selbst bei geringeren Mengen an Katalysator in der Lage ist, das Lactid zu

polymerisieren. Das ist wichtig für eine eventuelle industrielle Anwendung. Zudem ist der Komplex feuchtigkeits- und luftstabil, sodass er einen außergewöhnlich robusten Katalysator darstellt. Neben der hohen Aktivität gelang es auch, Polymerketten mit einem Molekulargewicht von 70.000 g/mol zu erhalten, sodass eine industrielle Verwendung der Polymere möglich ist. Für eine Weiterverarbeitung und ein Nutzen des Polymers ist ein Mindestmolekulargewicht von 40.000 g/mol notwendig. Aufgrund dieser Ergebnisse ist der Katalysator weitaus aktiver als die bisher in der Literatur bekannten stabilen und robusten Systeme, welche industriell genutzt werden könnten. Nähere mechanistische Untersuchungen führten zum besseren Verständnis des Katalysators und loteten mögliche Verbesserungsoptionen aus. Typischerweise verläuft die Polymerisation von Lactid, gesteuert durch Metallkomplexe,

nach dem Koordinations-Insertions-Mechanismus. Nach diesem Mechanismus ablaufende Reaktionen sind sehr kontrolliert, sie ermöglichen durch die Wahl des Katalysators sowohl die Steuerung einzelner Polylactid-Kettenlängen als auch die mechanischen Eigenschaften des Kunststoffes. Auch die neuen Guanidinkomplexe zeigten durch eine Analyse der Endgruppe am Polymer, dass der Katalysator eine tragende Rolle bei der Öffnung des ersten Lactids einnimmt und an die Kette des Polymers gebunden bleibt. In einer Arbeitsgruppe um Dr. Matthew Jones von der University of Bath wurden die Polymerketten näher untersucht, die unter Verwendung des neuen Katalysators sowie eines zusätzlichen Initiators entstanden sind. Die entsprechende massenspektrometrische Methode (MALDI-TOF) konnte zeigen, dass der hinzugegebene Initiator den Ring öffnet und eine Polymerisation durch den dabei anwesenden Katalysator gesteuert wird. Eine Messung mittels Kernresonanzspektroskopie (^{19}F -NMR) bestätigte dies.

Wenn auch die Ergebnisse der Entwicklung dieser neuen Systeme einen deutlichen Vorsprung in der Entwicklung „grüner“ Katalysatoren für die Polymerisation von Lactid bedeuten, reichen sie noch nicht ganz an die Aktivität des aktuell verwendeten Zinn-Katalysators heran. Jedoch sind diese Ergebnisse enorm wichtig, da sie nun die Grundlage für eine Weiterentwicklung des Systems bilden. Durch Funktionalisierung des Guanidins ist es möglich, die Aktivität des robusten Katalysators zu verändern, sodass bald Zink-Guanidin-Komplexe als „grüne“ Ersatzstoffe für giftige Zinnkomplexe in der Synthese von bioabbaubarem Polylactid eingesetzt werden können. Denn am Ende muss das Polymer auch dem Namen gerecht werden, welchen es trägt: BIO-Kunststoff.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Sonja Herres-Pawlis ist Inhaberin des Lehrstuhls für Bioorganische Chemie.

Pascal M. Schäfer ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des Lehrstuhls, seine Promotion wird durch die Hanns-Seidel-Stiftung gefördert.



Die PicoLAS GmbH ist ein innovatives und wachsendes Technologieunternehmen, das kurzgepulste Stromversorgungen entwickelt und neue Anwendungen für Laserdioden und LEDs ermöglicht - überall dort, wo ultrakompakte Laser gefordert werden. Weil unsere Innovation über entscheidende Kundenvorteile verfügt, sind wir Technologie-Marktführer in Europa. Namhafte Unternehmen zählen bereits zu unseren Kunden.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine(n) Mitarbeiter(in) als

INGENIEUR ENTWICKLUNG STROMVERSORGUNGEN (M/W)

in Herzogenrath bei Aachen

IHRE AUFGABEN:

- Entwicklung elektronischer Stromversorgungen nach neuesten Technologien
- Verantwortung für die Auslegung und Optimierung dynamischer Reglerkonzepte
- Design und Layout von leistungselektronischen und mixed-signal Schaltungen
- Prototypen-Entwicklung und Inbetriebnahme
- Eigenständige Projektbegleitung bis zur Serienreife
- Kooperation mit namhaften Partnern

IHR PROFIL:

- Sehr gute Kenntnisse im Bereich Leistungselektronik sowie digitaler und analoger Schaltungstechnik
- Kenntnisse im Bereich der Schaltungssimulation und Platinenerstellung (PSpice, EAGLE)
- Sorgfältige, systematische Arbeitsweise
- Teamfähigkeit, freundliches und sicheres Auftreten
- Erste Berufserfahrung - Berufseinsteiger mit guter Qualifikation sind ebenfalls willkommen

UNSER ANGEBOT:

- Interessante Tätigkeiten und Aufgabengebiete in Festanstellung in einem erfolgsorientierten Unternehmen
- Professionelles, wachsendes Team mit ansteckendem positiven Spirit
- Hervorragende persönliche Entwicklungsmöglichkeiten
- Attraktives Vergütungsmodell inklusive betrieblicher Altersvorsorge
- Flexible Arbeitszeiten, kostenlose Getränke

Wir haben Ihr Interesse geweckt?

Dann bewerben Sie sich jetzt. Wir freuen uns auf Ihre aussagefähige Bewerbung unter Angabe Ihrer Gehaltsvorstellungen als PDF an: hr@picolas.de. Für erste Fragen steht Ihnen unsere Personalverantwortliche, Frau Jessica Helk, Tel.-Nr.: 02407-563580 zur Verfügung.

PicoLAS GmbH • Kaiserstraße 100 • 52134 Herzogenrath • www.picolas.de

Diskretion und die gewissenhafte Einhaltung von Sperrvermerken werden selbstverständlich zugesichert.



Carsten Bolm, José G. Hernández

Eine Lösung ohne Lösung

Mechanochemie ermöglicht neue Anwendungsgebiete und Materialien

Mechanical energy has been ubiquitous in the evolution of human beings, playing a fundamental role in the way our society has been shaped over time. Even today, common daily chores and valuable industrial practices find their origins in processes facilitated by mechanical energy. In recent years, chemists have developed a growing interest in chemical reactions affected or triggered by mechanical forces. These so-called mechanochemical reactions offer several advantages over transformations carried out by other activation modes. This article gives an overview of

mechanochemistry, highlighting the way mechanochemical reactions are carried out today, both at small and large scales. Finally, some remaining challenges in the field and opportunity scenarios for the consolidation of mechanochemistry as a unique alternative in chemical synthesis will be discussed. It is apparent that mechanochemistry benefits from the interplay between the molecular science "chemistry" and the engineering disciplines. Both can contribute individually - together, however, the impact will be stronger.

Zwischen der Nutzung mechanischer Energie und der Entwicklung der Menschheit besteht ein unmittelbarer Zusammenhang. So sind das Entzünden eines Feuers, die manuelle Extraktion einer medizinisch relevanten Nutzpflanze oder die Verarbeitung von Getreide oder metallhaltigen Erden Beispiele von Tätigkeiten, bei denen die Leistung von mechanischer Arbeit zu einer Verbesserung der Lebensumstände führt. Auch im wissenschaftlichen Umfeld wird mechanische Energie genutzt, wie etwa von Chemikern, die zeigen konnten, dass chemische Reaktionen durch mechanische Behandlung der Reaktionspartner beeinflusst werden. Diese Beobachtungen führten letztlich zu dem, was heute als „Mechanochemie“ bezeichnet wird.

Bild 1: Besprechung von großskaligen mechanochemischen Alternativen in Kooperation mit Professor Dr. Hermann Wotruba vom Lehr- und Forschungsgebiet Aufbereitung mineralischer Rohstoffe.
Foto: Peter Winandy

Traditionell werden, auch schon aus praktischen Gründen, die meisten chemischen Reaktionen in Lösung durchgeführt. Dabei kann es jedoch vorkommen, dass die eingesetzten Reaktanden oder entstehenden Zwischenprodukte im bevorzugten Lösungsmittel nur schwer oder gar nicht löslich sind. Als Konsequenzen beobachtet man eine Reaktionsverlangsamung und eine Minderung der Produktausbeute. Letztere kann sogar so weit gehen, dass kein Zielmolekül mehr entsteht. In diesen Fällen hat sich eine mechanochemische Aktivierung der Feststoffe durch Scheren, Mahlen oder Ziehen unter lösungsmittelfreien Bedingungen als besonders wirkungsvoll herausgestellt. Man kann so nicht nur das Problem der Unlöslichkeit umgehen, sondern es werden auch alternative Reaktionswege eröffnet, die zu neuartigen, herkömmlich unzugänglichen Produkten führen. Selbst einzelne Moleküle lassen sich durch mechanochemische Behandlung aktivieren und zur Reaktion bringen.

Reiben und Mahlen

Am Anfang der Mechanochemie stand das manuelle Reiben eines Substanzgemisches in einem Mörser mithilfe eines Pistills. Obgleich dieses Vorgehen oft praktikabel und ökonomisch war, erforderte es einen erheblichen physischen Einsatz des Experimentators. Auch hingen die Ergebnisse meist von der Art des Reibens und seiner Stärke ab, was die Reproduzierbarkeit der Experimente einschränkte. Mit der Einführung von automatisierten Kugelmøhlen änderte sich dieses Bild, denn sie ermöglichten längere Mahlzeiten unter definierten Reibbedingungen. Zu den Mahlbechern aus inerten, also reaktionsträgen, Materialien gehören stabile Kugeln, die den Energieeintrag in das zu aktivierende Reaktionsgemisch vermitteln. Nach dem Einfüllen der Reaktanden, und wenn nötig eines Katalysators, werden die Mahlbehälter fest verschlossen und mit hoher Geschwindigkeit gegenläufig rotiert. Alternativ können sie in sogenannten Schwingmøhlen mit hoher Frequenz geschüttelt werden. Beide Bewegungen führen zu einer großen Beschleunigung der Mahlkugeln, die auf sich selbst, die

Becherwand und das Reaktions- oder Produktgemisch geschleudert werden. Durch die starke Stoßbeanspruchung und Prallwirkung werden Feststoffe zerkleinert, sehr große reaktive Oberflächen erzeugt und Reaktionspartner in unmittelbaren Kontakt gebracht. Zugleich geht der Vorgang mit einer Temperaturerhöhung einher, deren Bestimmung noch immer Gegenstand aktueller Untersuchungen ist.

Die präzise Kontrolle der wichtigen Mahlparameter und die zunehmende Vielfalt der für die Container und Kugeln zur Verfügung stehenden Materialien haben in den vergangenen Jahren dazu geführt, dass verschiedenste mechanochemische Reaktionen aus der Organischen, Anorganischen und Metallorganischen Chemie erstmals detailliert untersucht und zur gezielten Materialherstellung genutzt werden konnten. Zunehmend gewinnen dabei verfahrenstechnische Fragestellungen an Bedeutung, denn Produktbildung und -verteilung werden durch einstellbare Reaktionsparameter maßgeblich beeinflusst.

Maßstabsvergrößerung

Nachhaltige Synthesen von Produkten und Materialien sind sowohl im akademischen als auch industriellen Umfeld von großer Bedeutung. Um die Effizienz chemischer Prozesse zu steigern und zugleich einen bestmöglichen Produktstandard zu garantieren, sind viele industriell betriebene Verfahren großskalig. Im einfachsten Fall lässt sich der Maßstab einer im Labor entwickelten mechanochemischen Reaktion vergrößern, indem das Volumen der Kugelmøhle oder Mahlvorrichtung angepasst wird. Dabei sind auch industrielle Anlagen sehr gut entwickelt, denn viele davon finden großtechnische Anwendung in der Zerkleinerung harter Materialien bis hin zur Gesteinshomogenisierung. Dass derartige Møhlen auch in der organischen Synthese nutzbar sind, wurde erst kürzlich gezeigt. Darüber hinaus haben sie sich in der Verwertung von Biomasse bewährt. Mahltechnische Anlagen wurden hierfür bei der Depolymerisation von Cellulose zu niedermolekularen Kohlenhydraten und der gezielten Zersetzung von Lignin eingesetzt.

Alles im Fluss

Maßstabsvergrößerungen bei mechanochemischen Reaktionen durch Møhlenanpassungen vorzunehmen, ist jedoch nur eine Möglichkeit. Eine andere besteht darin, Extrusionstechniken zu nutzen. Sie erlauben kontinuierliche Umsetzungen und somit eine gleichmäßige, lang anhaltende Produktherstellung. Für mechanochemische Prozesse erwiesen sich Doppelschneckenextruder als besonders geeignet. Dabei werden feste Reaktanden mit einem Trichter in den Reaktionskolben gefüllt und rotierende Schneckenwellen bewegen das Reaktionsgemisch voran. Parameter wie Druck, Temperatur und Kompression, die die Produktbildung beeinflussen, lassen sich instrumentell regeln und somit steuern. Darüber hinaus können einzelne Zonen oder sogar auch der gesamte Zylinder erwärmt oder gekühlt werden, was zur Anpassung der Reaktionskinetik genutzt werden kann. Nach der Austragszone kann das Produkt – meist wieder als Feststoff – aufgefangen und gesammelt werden. So wurden bereits schon jetzt ohne Reaktionsunterbrechung substanzielle Mengen von niedermolekularen organischen Molekülen und Metallkomplexen sehr effizient synthetisiert. Auch ließen sich interessante Materialien wie „metal organic frameworks (MOFs)“ und „covalent organic frameworks (COFs)“ gezielt herstellen. Neue Extrudereinsätze gehen in Richtung einer mechanochemischen Herstellung von Polyestern und Polypeptiden durch kontinuierlich betriebene enzymatische Polymerisation – und das alles im Fluss ohne Lösungsmittel!

Neueste Entwicklungen

Die erfolgreiche Nutzung mechanischer Energie in der chemischen Synthese eröffnet auch für andere Forschungsbereiche interessante Perspektiven. Das „klassisch verfügbare Kugelmøhlenrepertoire“ wird sicher noch erweitert werden müssen. Dabei ist abzusehen, dass verfahrenstechnische Fragestellungen stärker in den Fokus treten werden. Ein erstes Beispiel sehen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Lehrstuhl für Organische Chemie II in der Entwicklung

Bild 2: Experimente am Lehrstuhl für Organische Chemie II: Auswahl der Mahlkugel für ein Experiment in einem Kupfergefäß (links), Vorbereitung eines fotochemischen Experiments in einem transparenten Mahlbehälter (rechts).

Foto: Peter Winandy

von mechanochemischen Hochdurchsatzverfahren, mit denen es möglich wäre, eine Vielzahl von Produktmolekülen mit minimalem Zeitaufwand (mechanochemisch) herzustellen und zu analysieren. Auch werden in vielen industriellen Prozessen Gase eingesetzt. Für mechanochemische Anwendungen wären neuartige Temperatur- und Drucksensoren zu entwickeln, die auch unter stärkster mechanischer Belastung noch genau messen und sicher regeln können. Wäre dies gewährleistet, stünde dem Einsatz von gasförmigen Reaktionskomponenten in Kugelmøhlen nichts mehr im Wege. Selbst thermosensitive Ausgangsmaterialien könnten problemlos eingesetzt werden. Als Konsequenz würden derzeitige Verfahrensbegrenzungen aufgehoben. Das Reaktionsspektrum ließe sich maßgeblich erweitern.

Neben der Geräteweiterentwicklung zur Verfahrensoptimierung und -anpassung besteht in einem zweiten Bereich Nachholbedarf: Es muss ein besseres Verständnis von mechanistischen Details erreicht werden. Dieser Aspekt ist dann bedeutsam, wenn ein ungewöhnliches Reaktionsverhalten beobachtet wird. Wiederum muss das Mahlinstrumentarium angepasst werden, um so zum Beispiel auch unter Reaktionsbedingungen die Produktbildung spektroskopisch (in Echtzeit) verfolgen oder gegebenenfalls einfach Proben ziehen zu können. Auch hier wird das Zusammenspiel zwischen Naturwissenschaftlern (hier vorrangig wahrscheinlich Chemikern), Ingenieuren und Verfahrenstechnikern essenziell sein, um die gesteckten Ziele erreichen zu können.

Das Unerreichbare erreichen

Bis heute führt die Mehrzahl der mechanochemischen Verfahren zu Produkten, die auch auf Alternativwegen unter Nutzung anderer Aktivierungsmodi – zum Beispiel thermisch oder mikrowellenaktiviert – hergestellt werden können. Letztere sind jedoch mit sehr wenigen Ausnahmen lösungsmittelbasiert, was aus Nachhaltigkeitsgründen als Negativpunkt gewertet werden muss. Die Entwicklung von (lösungsmittelfreien) mechanochemischen Prozessen ist deshalb angezeigt.



Noch interessanter wird es aber, wenn die mechanische Aktivierung zu gänzlich anderen Produkten führt. Dieses ist etwa dadurch möglich, dass ohne Lösungsmittel Reaktionen bei maximaler Konzentration ablaufen und die Wechselwirkungen des Lösungsmittels mit den Reaktanden irrelevant sind. Dies gilt auch für die katalytisch aktiven Spezies, die meist vom Lösungsmittel umgeben sind. Fehlt das Lösungsmittel, verändert sich der Aggregatzustand. Das hat eine strukturelle

Modifikation zur Folge, die sich unmittelbar auf die Reaktivität und Aktivität auswirkt. Hinzu kommt, dass unter Mahlbedingungen – anders als in Lösung – alle Reaktionspartner einem hohen mechanischen Stress ausgesetzt sind. Auch dies kann zur Öffnung alternativer Reaktionspfade und somit zu anderen Produkten führen.

Bislang sind systematische Studien zu diesem Thema selten. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Lehrstuhl für Organische



Chemie II sind überzeugt, dass ein tiefergehendes Verständnis mechanochemischer Prozesse zu weiteren interessanten Anwendungsperspektiven führen wird. Womöglich ist die Mechanochemie dann (selbst im industriellen Maßstab) bei der Herstellung neuer Materialien oder biorelevanter Produkte eine überzeugende Alternative. Bislang haben Mechanochemiker nur an der Oberfläche gekratzt. Den wahren Inhalt – eine Goldmine – gilt es noch zu entdecken.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm ist Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie II.

Dr. José G. Hernández ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Organische Chemie II.

Endlich keine Vorversuche mehr

Abschätzung des Spannungsrissspotenzials von Kunststoffen im Medienkontakt mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen

Making up 25 % of all failures of plastics components, environmental stress cracking is one of the major causes of failure with high technical and economic relevance. Environmental stress cracking is the failure of a part due to interactions with an environmental medium under mechanical loading. An obvious solution to avoid component failure is the use of a material which is known to be uncritical with regard to existing media influences. Here, the stress crack potential of a particular medium/material combination is usually assessed on the basis of experience or through extensive test series. The media to be tested are often expensive. For this reason, a simulative approach is urgently needed in case of a high variation of the ambient media. The aim of the presented research is to determine the stress crack potential of different plastic/media combinations using molecular dynamics simulations. To this end, suitable material properties must be determined, which can be calculated

using molecular dynamics simulations. The solubility parameters and the helium diffusion coefficient were identified here. The prediction of the stress crack potential for different media and polymers based on solubility parameters has already been mentioned in the literature several times, but the solubility of the pure polymer is always considered. Using molecular dynamics simulations, however, it is possible to calculate the solubility of a polymer that has already absorbed a certain proportion of the medium. Looking at the solubility parameters of a polymer with different proportions of media, trends are already discernible in the combination of polycarbonate in contact with different media. With the help of these trends, it becomes possible to estimate the respective stress crack potential. The same applies to a calculation of the helium diffusion coefficient, which enables an estimation of the plasticizing capacity of the respective media.

Bauteile aus Kunststoff können während ihres Gebrauchs mit einer Vielzahl flüssiger Umgebungsmedien in Kontakt kommen, welche deren Funktion sehr stark gefährden. Die häufigste Ausfallursache ist die sogenannte umgebungsbedingte Spannungsrisssbildung, die das Versagen eines Kunststoffbauteils aufgrund der Wechselwirkung des Materials mit einem Umgebungsmedium beschreibt. Das Schadensbild kann sich vom Auftreten feiner Risse, die die optischen Eigenschaften des Bauteils beeinflussen, bis hin zum Bruch des Bauteils bei vergleichsweise geringer Belastung zeigen, siehe Bild 1. Die Anfälligkeit eines Kunststoffs ist im Wesentlichen vom kontaktierenden Medium abhängig. In der Medizintechnik gibt es zum Beispiel umgebungsbedingte Spannungsrisssbildung, etwa im Operationssaal durch häufige Desinfektionsvorgänge mit einer Vielzahl unterschiedlicher und aggressiver Medien. Um eine bestimmte Kunststoff-/Medien-Kombination hinsichtlich des Risikos

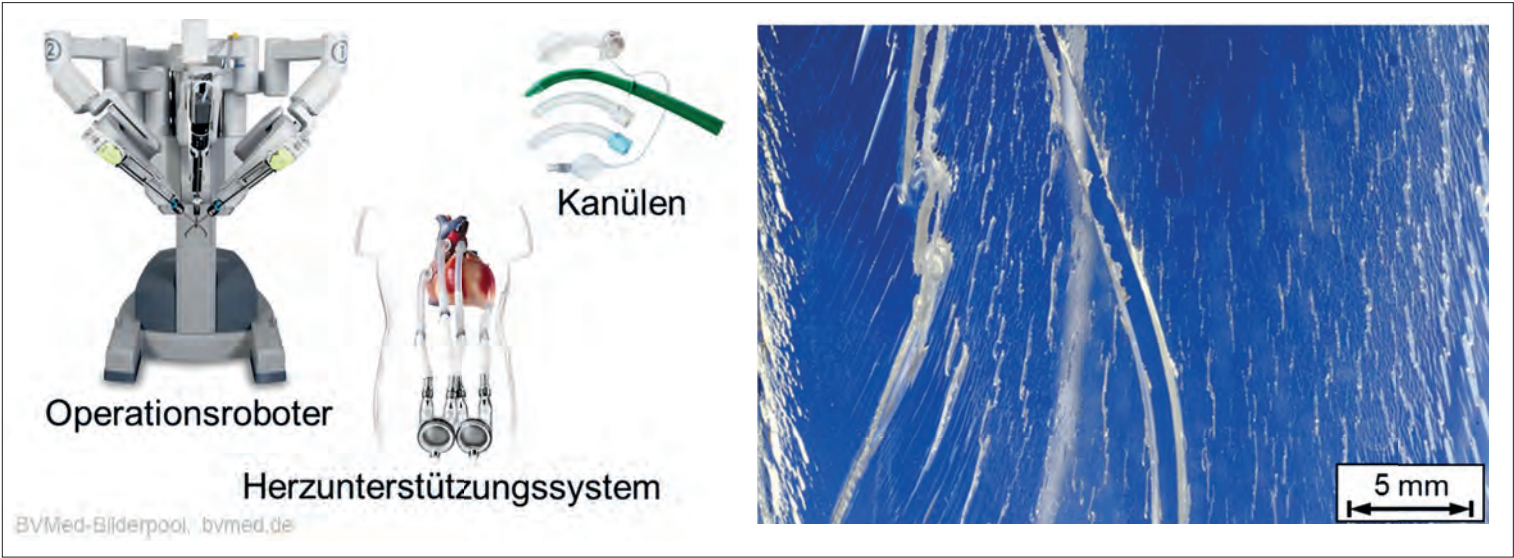


Bild 1: Medizinprodukte mit häufigem Medienkontakt (links); umgebungsbedingte Spannungsrisssbildung in einem amorphen Thermoplasten (rechts).

für das Auftreten der umgebungsbedingten Spannungsrisssbildung abzuschätzen, sind ein umfangreicher Erfahrungsschatz oder aufwendige Vorversuche notwendig. Bei über 50.000 Handelsprodukten und einer nicht quantifizierbar großen Menge an möglichen Kontaktmedien stellt die Abschätzung des Risikos eine große Herausforderung dar. Dieser Problematik wird mit aufwendigen Materialtests begegnet. Daher ist es wünschenswert, den Einfluss unterschiedlichster Medien auf ein Kunststoffbauteil bereits in der Entwicklung ohne großen Aufwand ermitteln und abschätzen zu können.

Am Institut für Kunststoffverarbeitung wurde in Zusammenarbeit mit dem israelischen ORT Braude College im Rahmen des Exzellenzclusters „Integrative Produktionstechnik für Hochlohnländer“ – mit finanzieller Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft – ein Ansatz entwickelt, der das Risiko mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen beschreibt [1,2,3].

Grundlagen der umgebungsbedingten Spannungsrisssbildung

Die umgebungsbedingte Spannungsrisssbildung ist das Resultat einer komplexen Schädigungsevolution. Sie ist ein physikalischer Prozess, der auf der Wechselwirkung zwischen dem Kunststoff und dem umgebenden Medium mit der Überlagerung einer Zugverformung beruht. Diese Zugverformung kann sowohl durch äußere mechanische Lasten als auch durch Eigenspannungen, die bei der Bauteilherstellung oftmals unvermeidbar sind, hervorgerufen werden. Beim Kontakt eines Kunststoffbauteils mit einem spannungsrisss-auslösenden Medium diffundiert dieses in den Kunststoff und stört die Wechselwirkungen zwischen den Makromolekülen. Ihre mechanischen Eigenschaften werden herabgesetzt. Unterliegt das Bauteil nun einer mechanischen Last, werden die Makromoleküle verstreckt und aus dem Molekülverbund herausgelöst. Es entstehen Hohlräume, wodurch das Medium weiter in das Bauteil hineindiffundieren kann und somit auch Schichten im Bauteilinneren beeinflusst. Bei anhaltender mechanischer Belastung führt die mechanische Schwächung des Materials durch das Medium zum Spannungsrisss. Herauszustellen sind an dieser Stelle zwei Effekte, welche bei der Vorhersage der umgebungsbedingten Spannungsrisssbildung mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen aufgegriffen werden: zum einen die Herabsetzung der mechanischen Eigenschaften in

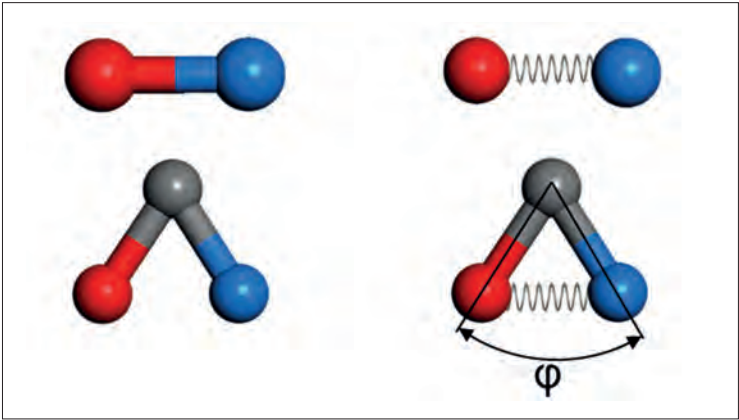


Bild 2: Mechanische Abbildung chemischer Wechselwirkung für Bindungs-Streckung beziehungsweise Biegung mithilfe mechanischer Federn.

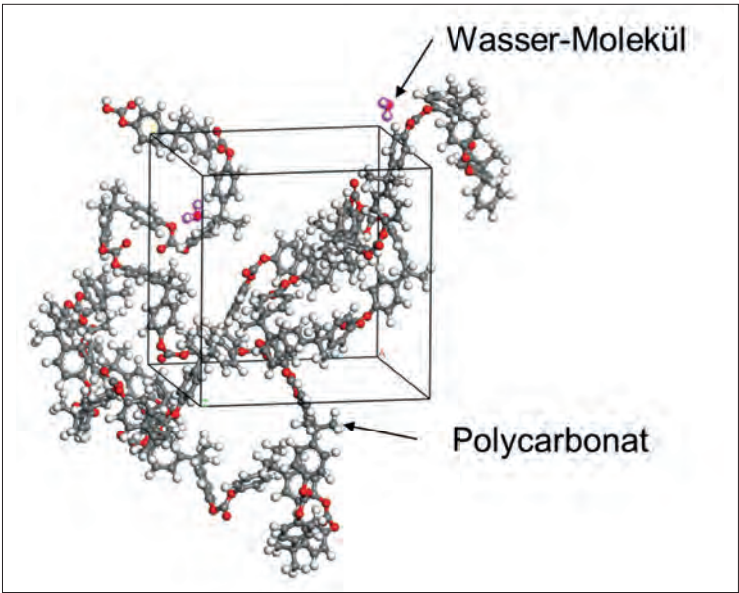


Bild 3: Molekulardynamik-Modell für die Kombination Polycarbonat/Wasser.

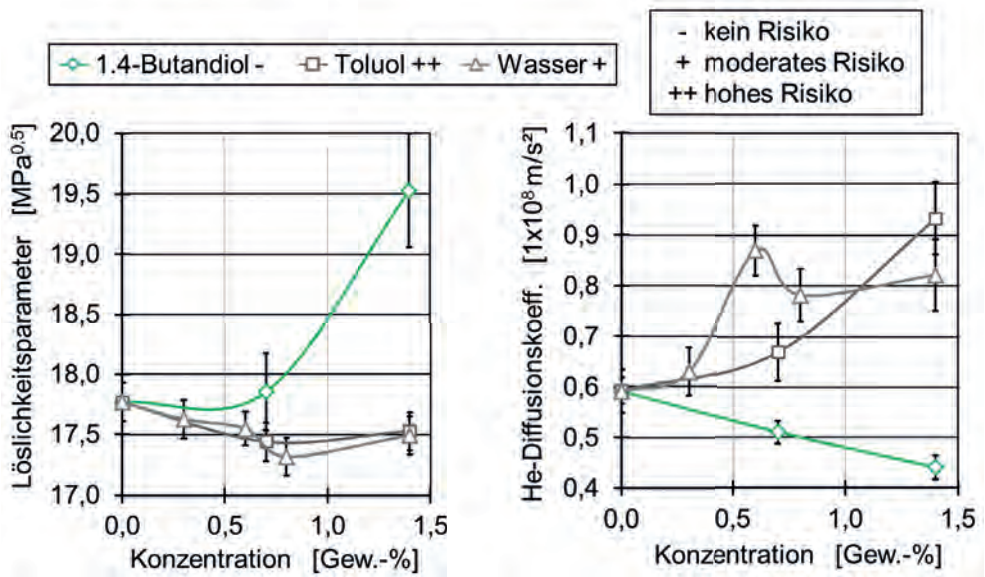


Bild 4: Durch Molekulardynamik-Simulation ermittelte Löslichkeitsparameter und der Helium-Diffusionskoeffizient für verschiedene Medien und deren Konzentrationen am Beispiel von Polycarbonat.

Bild 5: Validierung der Simulationsergebnisse im Labor.
Foto: Peter Winandy

Form einer Schwächung der Wechselwirkungen der Makromoleküle des Kunststoffs und zum anderen die Bildung von Hohlräumen, die auf molekularer Ebene als freie Volumina bezeichnet werden.

Die Molekulardynamik-Simulation

Die Molekulardynamik-Simulation (Molecular Dynamics Simulation, MDS) ist eine Technik zur Berechnung der Gleichgewichts- und Transporteigenschaften eines Vielkörpersystems, wie es ein Makromolekül in seiner Grundstruktur ebenfalls darstellt. Es können mithilfe geeigneter molekular-mechanischer Modelle die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen berechnet und daraus die Bahnkurven, also Trajektorien, der modellierten Moleküle auf atomarer Ebene simuliert werden. Hierbei sind molekulare Wechselwirkungen durch einfache Federgleichungen beschrieben, die in ihrer Art der klassischen Mechanik entsprechen, siehe Bild 2.

Ausgangspunkt einer Molekulardynamik-Simulation ist stets ein durch den Anwender zu definierendes atomares Modell, welches die Realität möglichst detailgetreu innerhalb einer simulativen Versuchszelle abbildet, siehe Bild 3.

Ein solches Modell wurde genutzt, um die Einflüsse der Medien bei unterschiedlichen Konzentrationen auf die Wechselwirkungen der Makromoleküle verschiedener Kunststoffe zu simulieren. Hierbei wurden die bereits in den werkstofftechnischen Grundlagen angesprochenen Indizien für eine Spannungsrissbildung, die Schwächung der Gesamtheit der Wechselwirkungen zwischen dem Makromolekül sowie die Ausbildung freier Volumina untersucht. Die Schwächung der Gesamtheit der Wechselwirkungen kann unmittelbar mithilfe des Löslichkeitsparameters abgeschätzt werden. Er ergibt sich aus der mittels Molekulardynamik-Simulation berechneten Kohäsionsenergiedichte. Die Bildung freier Volumina aufgrund der Anwesenheit von Medien-Molekülen stellt eine größere Herausforderung dar, der sich die Wissenschaftler mit einem simulationstechnischen Trick genähert haben. So gaben sie dem bereits dargestellten Modell Helium-Atome hinzu, deren Bewegung durch das System für die Abschätzung des freien Volumens herangezogen wird. Helium-Atome werden

als inert angenommen, weisen somit keine Wechselwirkung mit den beteiligten Atomen auf. Ihre Bewegung durch das Gesamtsystem ist lediglich von dem Vorhandensein freier Volumina abhängig und würde bei geringem freien Volumen stark eingeschränkt werden. Die untersuchte Größe ist somit der Helium-Diffusionskoeffizient, welcher anhand eben dieser Helium-Atome berechnet werden kann.

Im Rahmen erster Simulationen wurden die drei Kunststoffe Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS) und Polymethylmethacrylat (PMMA) untersucht. Es wurden für jeden Kunststoff die Wechselwirkungen bei Anwesenheit jeweils drei unterschiedlicher Medien in unterschiedlichen Konzentrationen simuliert sowie der Diffusionskoeffizient der Helium-Moleküle berechnet, siehe Bild 4.

Es zeigt sich ein deutlicher Einfluss der spannungsrisssauslösenden Medien auf die Eigenschaften des Polycarbonats, erkennbar durch ein Absenken des Löslichkeitsparameters und einen Anstieg des Helium-Diffusionskoeffizienten. Das unterschiedliche Risiko der umgebungsbedingten Spannungsrissbildung verschiedener Medien kann mithilfe von Molekulardynamik-Simulation sehr gut abgebildet werden. Daher ist es für den Bauteilentwickler möglich, eine Abschätzung des Risikos zu treffen, um somit ein vorzeitiges Bauteilversagen zu verhindern. Zukünftig wird dieser Ansatz weiterentwickelt. Dies soll durch die Identifikation weiterer Materialkennwerte, welche mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen berechnet werden, gelingen. Auch wird die Übertragbarkeit auf weitere Kunststoff/Medien-Kombinationen überprüft.

Literatur

- [1] Alperstein, D.; Knani, D.; Borchmann, N.; Spekowius, M.; Hopmann, Ch., Prediction of environmental stress cracking in polycarbonate by molecular modeling. *Polymers for Advanced Technologies* 25 (2014) 12, S. 1433-1438.
- [2] Hopmann, Ch.; Schlenk, C.; Schöngart, M.; Dahmann, R.; Standfuß-Holthausen, S.; Borchmann, N.; Alperstein, D., Alterung von Kunststoffen – modellieren und beschleunigt prüfen. 28. Internationales Kolloquium Kunst-

stofftechnik: Integrative Kunststofftechnik 2016. Bd. 28. Aachen: Shaker Verlag, 2016 – ISBN 978 3 8440 4033 3, S. 17/1-37.

[3] Hopmann, Ch.; Wolf, A.; Koch, S.; Alperstein, D., Standfuß-Holthausen, S., Medieneinfluss auf Kunststoffe analysieren und modellieren. 29. Internationales Kolloquium Kunststofftechnik: Kunststoffindustrie 4.0, Aachen: Shaker Verlag, 2018 – ISBN: 978-3-8440-5609-9, S. 575-612.





Autoren

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Christian Hopmann ist Inhaber des Lehrstuhls für Kunststoffverarbeitung und Leiter des Instituts für Kunststoffverarbeitung (IKV) in Industrie und Handwerk an der RWTH Aachen.

Simon Koch, M. Sc., ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Kunststoffverarbeitung.

Dr.-Ing. David Alperstein forscht am ORT Braude College, Israel.

Selbstreinigung auf superhydrophoben Oberflächen

Modell zur Beschreibung von Self-Propelled Droplet Jumping

Hydrophobic or superhydrophobic surfaces are characterized by a low wettability that gives rise to self-cleaning properties with applications such as non-wetting condensers or anti-icing coatings. Two self-cleaning mechanisms exist: The first mechanism is droplet rolling, which occurs when gravitational forces outgrow adhesion, for example on inclined surfaces. The second mechanism is self-propelled droplet jumping, which is the result of droplet coalescence on a superhydrophobic surface; the release of surface energy allows for droplets to jump off the surface. For self-propelled droplet jumping, research is focused on jumping mechanisms, the energy budget of jumping droplets, and the dependence of jumping velocities on substance and wetting properties. However, existing studies are mostly incomprehensive, and results are partly inconsistent due to the investigation of incomparable boundary conditions

Hydrophobe und superhydrophobe Oberflächen zeichnen sich durch eine geringe Benetzbarkeit aus. Sie ist die Grundlage für zwei Selbstreinigungsmechanismen, die zur Entwicklung von nicht benetzenden und nicht vereisenden Oberflächen genutzt werden können. Auf geneigten superhydrophoben Oberflächen reichen die Adhäsionskräfte nicht aus, um die Gravitationskräfte auszugleichen, sodass Tropfen von der Oberfläche abrollen. Wenn Tropfen auf einer superhydrophoben Oberfläche zusammenwachsen, wird die freigesetzte Oberflächenenergie in kinetische Energie umgewandelt: Die Tropfen springen von der Oberfläche ab.

Dieser Selbstreinigungsmechanismus ist als „Self-Propelled Droplet Jumping“ bekannt. Das selbst angetriebene Abspringen kann unter anderem bei der Entwicklung von eisfreien Oberflächen, aber auch zur Verbesserung des Wärmeübergangs während der Kondensation genutzt werden. Auch kann der Absprungvorgang durch ein Beseitigen von Partikeln selbstreinigende Oberflächen unterstützen, siehe Bild 1. In Experimenten werden Absprungvorgänge unter anderem bei Wassertropfen auf superhydrophoben Oberflächen beobachtet. Hierbei zeigen Koaleszenzvorgänge von Tropfen mit Radien zwischen 10 und 150 Mikrometer

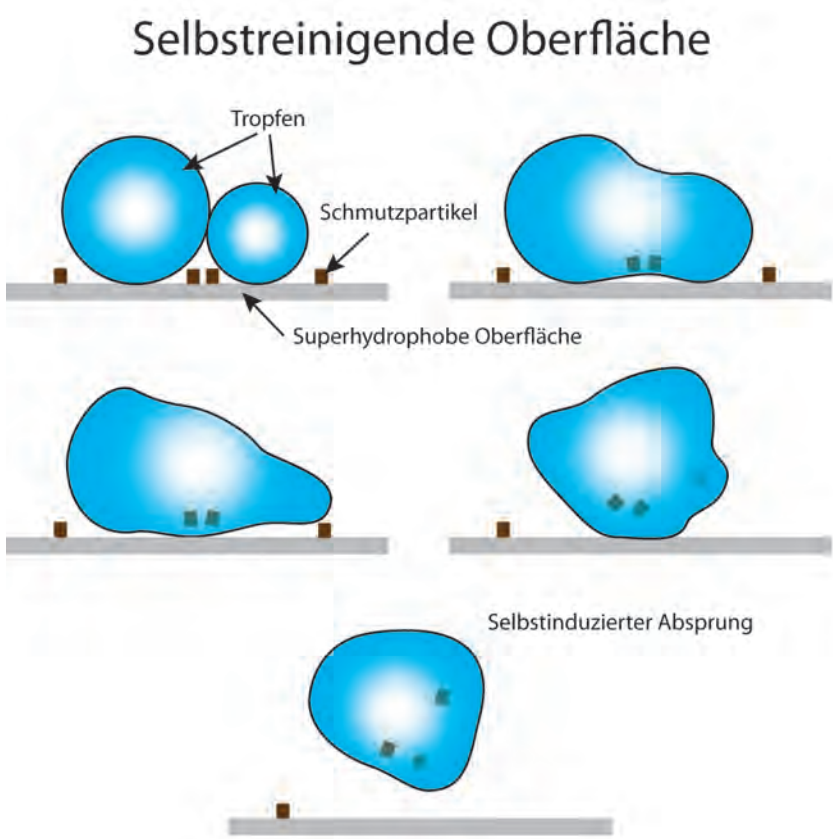


Bild 1: Beispiel eines Absprungvorgangs auf einer uperhydrophoben Oberfläche.

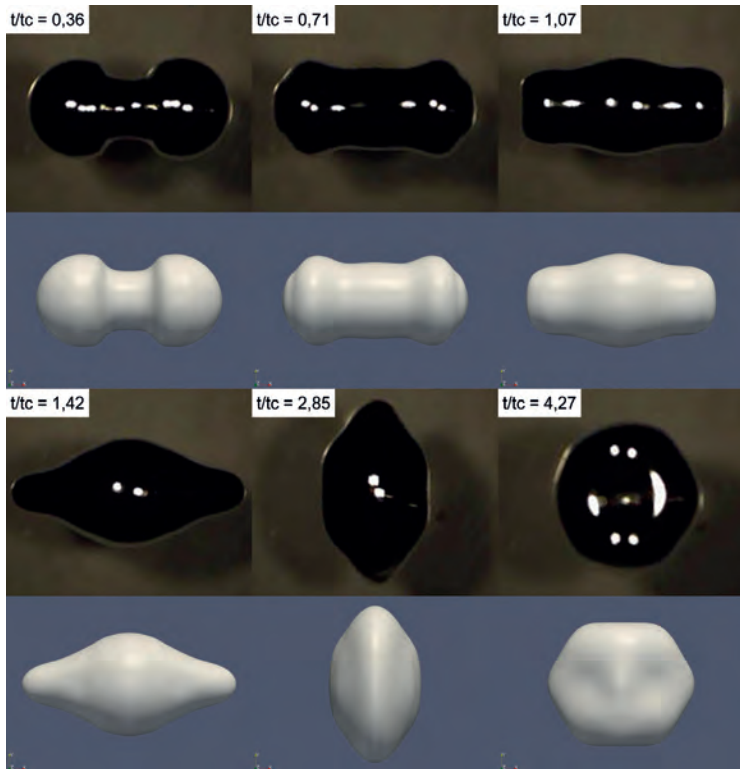


Bild 2: Qualitativer Vergleich von der Entwicklung der Tropfenoberfläche während der Koaleszenz zwischen den Simulationsergebnissen (weiß) zu Experimenten (schwarz) von Yuan et al. (2015) zu verschiedenen Zeitpunkten der Experimente mit dimensionsloser Zeit t/t_c .

Ab sprunggeschwindigkeiten mit bis zu 1,4 Metern pro Sekunde. Die Dämpfung der Bewegung kann anhand der internen Reibungskräfte des Tropfens beschrieben werden. Bestehende Studien untersuchen die strömungsmechanischen Absprungmechanismen während der Koaleszenz, die Energieumwandlung und die Absprunggeschwindigkeit in Abhängigkeit von Stoff- und Benetzungseigenschaften. Bislang gibt es nur wenige Studien und die numerischen und experimentellen Daten sind zum Teil widersprüchlich.

Aufgrund der Datenlage gibt es bislang kein umfassendes Modell, welches das Absprungsverhalten als Funktion der wesentlichen relevanten Parameter beschreibt. Diese sind neben der Benetzbarkeit der Oberfläche das Tropfengrößenverhältnis, Dichte und Viskosität des Fluids, die Gravitationskraft und -ausrichtung sowie die Struktur der Oberfläche. Am Lehrstuhl für Wärme- und Stoffübertragung wird ein Modell entwickelt, um die Absprungmechanismen, die Energieumwandlung, die Absprunggeschwindigkeit und den Absprungzeitpunkt in Abhängigkeit der genannten Parameter vorhersagen zu können. Die Grundlage zur Modellierung bilden Simulationen der Mehrphasenströmung auf mikroskopischer Ebene, also auf der Ebene

eines Tropfenpaares. Die Simulationsergebnisse geben Einblicke in die Energieumwandlungsprozesse während des Koaleszenzvorgangs, siehe Bild 2.

Der Formvergleich zeigt eine Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation zu den dargestellten Zeitpunkten. Beispielsweise führt zu Beginn nur die Flüssigkeitsbrücke eine Bewegung aus, sodass zum Zeitpunkt $t/t_c = 0,36$ der Tropfen die Form einer Hantel einnimmt. Zum Zeitpunkt $t/t_c = 0,71$ ist an den Seiten ein welliger Verlauf zu erkennen, der durch die Ausbreitung der Kapillarwelle erzeugt wird. Des Weiteren weist der Tropfen sowohl in der Simulation als auch im Experiment zum Zeitpunkt $t/t_c = 1,07$ einen an den Seiten eckigen Formverlauf auf. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf zeigen die Simulationsergebnisse ähnliche Formen im Vergleich zum Experiment.

Eine Analyse der Absprungmechanismen (Beispiel-Simulation in Bild 3) zeigt, dass die Geschwindigkeitszunahme auf der Oberfläche vorwiegend durch eine Kontraktion des vereinigten Tropfens induziert wird. Hierbei zeigt eine Energiebetrachtung, dass nur ein geringer Anteil der freigesetzten Oberflächenenergie in translatorische Energie umgesetzt wird. So werden für $Oh = 0,01$ bis zum Ab-

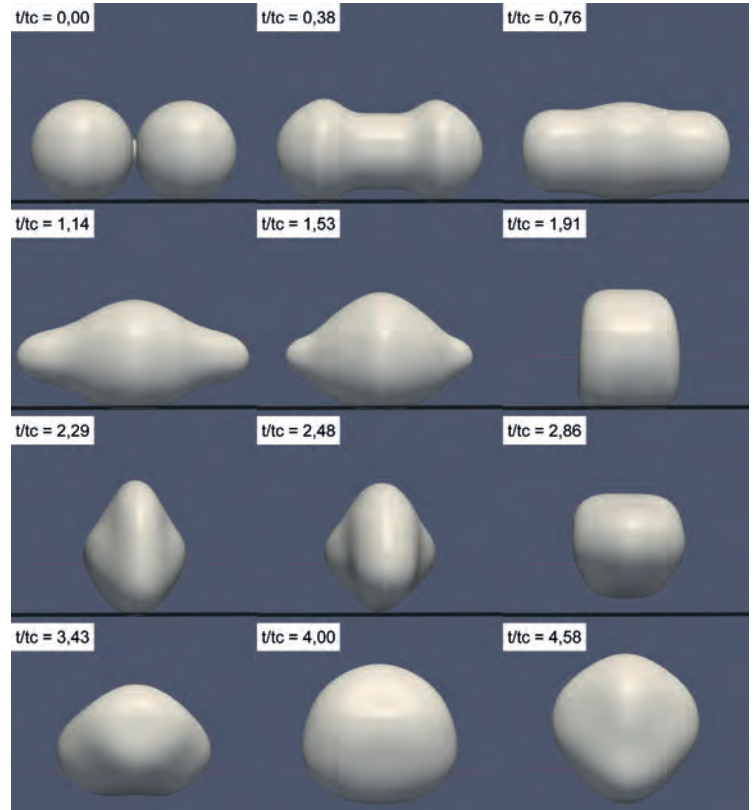


Bild 3: Zeitlicher Verlauf der Tropfenkoaleszenz auf der festen Oberfläche für $Oh = 0,01$ bei einem Kontaktwinkel mit 170 Grad und mit Absprung bei $t/t_c = 2,48$.

sprung 28 Prozent der freigesetzten Oberflächenenergie in kinetische Energie umgesetzt. Hingegen werden hierbei nur sechs Prozent in translatorische Energie verwandelt.

Die Modellierung des Phänomens erfolgt auf Grundlage von halbempirischen Energiebilanzen, die aus den Simulationsergebnissen abgeleitet werden, und mit denen die kinetische Energie nach der Koaleszenz und damit die Absprunggeschwindigkeit vorhergesagt werden können. Das Ergebnis des Forschungsvorhabens ist ein umfassendes Modell zur Beschreibung von Self-Propelled Droplet Jumping, das langfristig der Entwicklung von Wandmodellen für die Kondensation auf superhydrophoben Oberflächen dienen kann. Auch könnte es Grundlage für die Entwicklung neuer superhydrophober Oberflächen sein.

Autoren

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Reinhold Kneer ist Inhaber des Lehrstuhls für Wärme- und Stoffübertragung.

Patric Figueiredo, M. Eng., und Dr.-Ing. Dr. rer. pol. Wilko Rohlf, MBA, sind dort wissenschaftliche Mitarbeiter.





Bild 4: Die sphärische Form der Wassertropfen auf einer superhydrophoben Oberfläche, hier ein Tablet, wird von Wissenschaftlern des Lehrstuhls für Wärme- und Stoffübertragung bewundert.
Foto: Peter Winandy

Bioraffinerien ebnen den Weg für den Rohstoffwandel

Neue Technologien sollen Erdöl als Rohstoff ersetzen

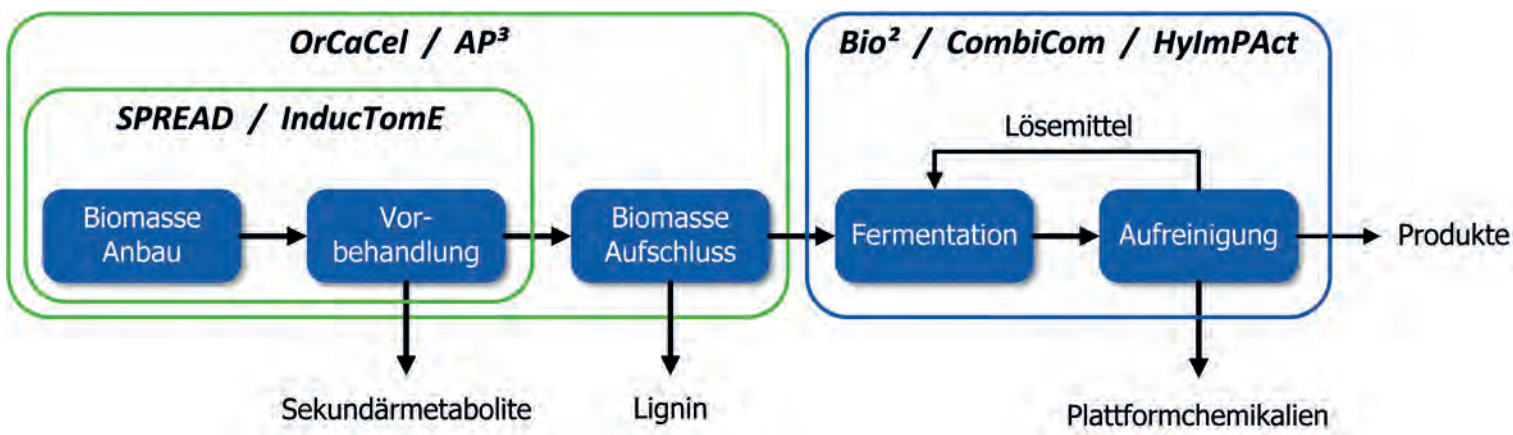


Bild 1: Aufbau einer Bioraffinerie und Zuordnung der BioSC-Aktivitäten. Im Bioeconomy Science Center (BioSC) wird seit 2010 an neuen Verfahren für die Etablierung von Bioraffinerien gearbeitet. Die Forschungsschwerpunkte der BioSC-Aktivitäten sind über die gesamte Wertschöpfungskette von Bioraffinerie-Prozessen verteilt.

Biorefineries will be of high relevance in the future, considering climate change, depletion of fossil resources and increasing demand for energy and materials. In contrast to conventional refineries, biorefineries process different types of biomass with individual compositions. The biomass is not only used as a source of energy but also for the production of chemicals and high-value products. In the long run, biorefineries will contribute to replacing mineral oil as a raw material source for industry with renewable carbon sources. However, this poses various challenges, which are addressed in the interdisciplinary research network Bioeconomy Science Center (BioSC).

Bioraffinerien kommt zukünftig vor dem Hintergrund des Klimawandels, des weltweit steigenden Energiebedarfs und der zunehmenden Erschöpfung fossiler Rohstoffquellen besondere Bedeutung zu. Im Gegensatz zu konventionellen Raffinerien wird in Bioraffinerien Biomasse zu verschiedenen Wertstoffen wie Plattformchemikalien und hochwertigen Produkten verarbeitet. Bioraffinerien werden dazu beitragen, langfristig Erdöl als Rohstoffquelle durch nachwachsende Kohlenstoffquellen zu ersetzen. Allerdings müssen für die Etablierung noch zahlreiche Herausforderungen gemeistert werden. Das interdisziplinäre Forschungsnetzwerk „Bioeconomy Science Center“, kurz BioSC, schafft Lösungen für diese Herausforderungen.

Um eine Konkurrenzsituation zur Nahrungsmittelproduktion zu vermeiden, fokussiert sich die aktuelle Forschung auf Bioraffinerien der sogenannten dritten Generation. Sie können die Lignocellulosehaltige Biomasse und damit auch Agrar-Reststoffe wertschöpfend verarbeiten. Nachwachsende Rohstoffe enthalten deutlich mehr Sauerstoff und Wasser als Erdöl, Erdgas und Kohle, was völlig neue Anforderungen an den Prozess mit sich bringt. Durch die hohe Vielfalt der eingesetzten Biomassen und deren komplexe, saisonal variierende Zusammensetzung sowie die Verwendung zumeist wässriger Lösungsmittel unterscheiden sich Bioraffinerien maßgeblich von den über Jahrzehnte etablierten, petrochemischen Prozessen. Ihr Betrieb



Bild 2: Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Lehrstuhls für Fluidverfahrenstechnik entwickeln gemeinsam mit Studierenden das Design und die Fahrweise der Trennverfahren. Hier ein Versuchsaufbau einer präparativen Chromatografieanlage zur selektiven Abtrennung hochwertiger Komponenten aus komplexen Stoffgemischen.
Foto: Peter Winandy

macht viele Innovationen nötig. Der Aufbau einer Bioraffinerie und die Einordnung der BioSC-Aktivitäten sind schematisch in Bild 1 dargestellt.

Die Biomasse muss zunächst unter geeigneten Bedingungen produziert werden. Ein besonderer Forschungsfokus des BioSC liegt daher auf der Verwendung von Pflanzen mit hohen Erträgen. Mehrjährige Pflanzen wie *Silphium perfoliatum* und *Sida hermaphrodita* stellen eine vielversprechende Alternative zu Holz und Energiegräsern dar. Sie zeichnen sich insbesondere durch ein schnelles Wachstum auch auf nährstoffarmen, gering gedüngten oder gänzlich ungedüngten Böden aus. Im Projekt „SPREAD“ (*Silphium perfoliatum* – Resource Evaluation and Development) wird der Anbau von *Silphium perfoliatum* zur Rohstoffproduktion für Bioraffinerien weiterentwickelt. *Silphium perfoliatum* ist unter anderem wegen ihres positiven Einflusses auf die Bodenstruktur eine erfolgversprechende Pflanze. Ein Projektziel ist die Verbesserung der Anpassungsfähigkeit der

Pflanze an die jeweilige Umgebung und die Optimierung der Biomasse-Erträge. Vor einer stofflichen Umwandlung der Biomasse können optional wertvolle Komponenten extrahiert werden. Dabei handelt es sich vorwiegend um Sekundärmetabolite, also Stoffwechselprodukte der eingesetzten Pflanzen. Die Integration dieses Vorbehandlungsschritts in den Bioraffinerie-Prozess ist eine vielversprechende Maßnahme zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit. So wird im Projekt SPREAD die Extraktion von *Silphium perfoliatum* zur Gewinnung von Flavonoiden entwickelt. Flavonoide stellen wertvolle Komponenten für die Nahrungsmittel-, die kosmetische oder die pharmazeutische Industrie dar. Auch im Projekt „InducTomE“ (Induction of secondary metabolites in tomato by-products for extraction and economic evaluation of the model process) wird die Gewinnung hochwertiger Sekundärmetabolite aus Biomasse untersucht. Als Beispiele wurden das Flavonoid Rutin und das Terpenoid Solane-

sol betrachtet. Im Gegensatz zu SPREAD richtet sich der Fokus bei InducTomE auf die Verwertung von grünen Reststoffen der Tomatenpflanze. Die Tomatenpflanze wird nach Ernte der Tomatenfrüchte diversen abiotischen Stressbehandlungen ausgesetzt, was zu einer gesteigerten Produktion von Rutin und Solanesol in der Pflanze führt. In der Folge wurde ein maßgeschneiderter Prozess zur Gewinnung dieser Sekundärmetabolite bestehend aus einer Extraktion sowie Reinigungsschritten durch Kristallisation und Chromatografie entwickelt. Die vorbehandelte Biomasse wird im nachfolgenden Aufschluss in der Regel säurekatalysiert in die drei Hauptbestandteile Cellulose, Hemicellulose und Lignin fraktioniert. Die Fraktionen werden anschließend durch geeignete Techniken vom Lösungsmittel und Katalysator getrennt und weiterverarbeitet. Eine Herausforderung stellt die stark variierende Zusammensetzung der Biomasse je nach verwendetem Pflanzenmaterial und Erntezeitpunkt dar.



Bild 3: Vorbereitung eines OrganoCat-Aufschlusses mit Buchenspänen. Aufgrund der vorherrschenden Temperaturen und Drücke wird der Aufschluss in einem Stahl-Autoklaven durchgeführt.
Foto: Peter Winandy





Bild 4: Eine Mitarbeiterin des Instituts für Technische und Makromolekulare Chemie betrachtet die flüssige Produktphase aus einem Biomasseaufschluss. Aus dem komplexen Mehrstoffgemisch können in nachfolgenden Prozessschritten wichtige Basischemikalien isoliert werden.

Foto: Peter Winandy

Im Projekt „OrCaCel“ (OrganoCat plant pulping combinations for the full valorization of lignocellulose from marginal land grown perennial plants) wurden die Pflanzen *Silphium perfoliatum* und *Sida hermaphrodita* sowie die Gräser *Szarvasi-1* und *Miscanthus* unter variierenden Bedingungen kultiviert und zu verschiedenen Zeitpunkten die molekulare Zusammensetzung analysiert. Mit den gewonnenen Informationen konnte der Biomasseaufschluss zielgerichtet weiterentwickelt werden. Es zeigte sich, dass unterschiedliche Erntezeitpunkte zu unterschiedlichen Zusammensetzungen der Biomasse führen, die eine spezielle Anpassung der Aufschlussparameter erfordern. Zudem stellten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Projekt fest, dass *Silphium* und *Sida* andere optimale Aufschlussbedingungen benötigen als die Gräser *Miscanthus* und *Szarvasi-1*. Aufbauend auf den Ergebnissen von OrCaCel wird im FocusLab „AP³“ (Advanced Perennial Plant Pulping) die Entwicklung der OrganoCat-Aufschluss-Technologie fortgesetzt.

Dieses innovative Aufschlussverfahren wurde im Rahmen des Exzellenzclusters „Maßgeschneiderte Kraftstoffe aus Biomasse (Tailor-Made Fuels from Biomass - TMFB)“ entwickelt und zeichnet sich durch eine besonders effiziente Fraktionierung der Biomasse aus. Kernelemente von AP³ sind die Weiterentwicklung des OrganoCat-Aufschlusses mit optimierter Anpassung der Prozessbedingungen an die eingesetzte Biomasse, die Ausarbeitung eines verfahrenstechnischen Prozesses zur Isolierung der unterschiedlichen Wertstoffe sowie die Rückgewinnung der Katalysatoren und Lösungsmittel. Ziel ist die Entwicklung eines wirtschaftlichen und nachhaltigen Gesamtprozesses durch die begleitende ökonomische Bewertung der Wertschöpfungskette vom Einsatzstoff bis hin zu marktfähigen Produkten, verbunden mit der Evaluation der Marktpotenziale. Der in AP³ entwickelte Aufschlussprozess wird in den technischen Maßstab übertragen und in der neuen Forschungs-Bioraffinerie der Aachener Verfahrenstechnik (AVT) der RWTH Aachen,

die im Zuge des Neubaus des Center for next Generation Processes and Products (NGP²) realisiert wird, pilotiert.

Die kohlenhydratreichen Aufschlussprodukte können anschließend chemisch oder biotechnologisch mithilfe ausgewählter Mikroorganismen zu Plattformchemikalien oder hochwertigen Feinchemikalien umgewandelt werden, die durch geeignete Aufreinigungssequenzen isoliert werden. Bereits heute lassen sich eine Reihe von Produkten auf Basis von Biomasse biotechnologisch herstellen. Dennoch sind weitere Entwicklungen in der biotechnologischen Transformation und den Trenntechnologien erforderlich.

Die Entwicklung einer neuen Syntheseroute ausgehend von biobasierten Einsatzstoffen hin zu einem Anwendungsprodukt wird im FocusLab „Bio²“ (Integration of next generation biosurfactant production into biorefinery processes) verfolgt. Das Ziel ist, einen Prozess zur Herstellung von biologisch abbaubaren, grenzflächenaktiven Substanzen – sogenannten Biotensiden – zu entwickeln.



Bild 5: Am Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik wird eine Messung mit einer Spektroskopie-Sonde vorbereitet. Diese ermöglicht die Aufnahme von Konzentrationsverläufen der Stoffe während chemischer Reaktionen.

Foto: Peter Winandy

Diese Biotenside können klassische, petrochemisch produzierte Tenside – zum Beispiel aus Waschmitteln – ersetzen. Dazu werden Stämme der Mikroorganismen *Pseudomonas putida* und *Ustilago maydis* für die biotechnologische Umsetzung von Hydrolysaten aus nachwachsenden Rohstoffen zu Biotensiden wie Rhamnolipiden und Mannosylerythritolipiden optimiert. Forschungsgegenstand ist zudem die technische Handhabung der stark schäumenden Fermentationsprodukte, die Integration der Produktaufarbeitung in den Herstellungsprozess und eine effiziente Rückführung von Restsubstraten, Biomasse und Wasser. Die Erprobung des Prozesses im technischen Maßstab wird ebenfalls in der Forschungs-Bioraffinerie der AVT erfolgen. Die Integration von mikrobiellen Biotransformationen, enzymatischen Reaktionskaskaden und chemischen Syntheseschritten ist Gegenstand des FocusLabs „HylmPAct“ (Hybrid processes for Important Precursor and Active pharmaceutical ingredients). Ausgehend vom Zucker D-Xylose können sowohl

Basis-Chemikalien (zum Beispiel Pyruvat, L-Alanin und 1,4-Butandiol) als auch hochwertige Pharmazeutika (zum Beispiel chirale 1,2-Diole und Aminoalkohole) hergestellt werden. Für die Produktion werden verschiedene Biokatalysatoren auf der Basis einzelner Enzyme, aber auch ganzer Mikroorganismenzellen bestmöglich miteinander kombiniert. Zur effizienten Aufreinigung der Vorstufen und Endprodukte werden Methoden zur In-situ-Produktabtrennung entwickelt. Der hybride Gesamtprozess mit einer Palette an Zielprodukten wird fortlaufend unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten analysiert und bewertet. Im BioSC steht auch die Entwicklung neuer Produkte aus Naturstoffen im Fokus. Die Erforschung der Synthesewege für Sekundärmetabolite in verschiedenen Mikroorganismen wird im FocusLab „CombiCom“ (Combinatorial creation of structural diversity for novel high-value compounds) dazu genutzt, hochwertige pharmazeutische Wirkstoffe und Pflanzenschutzmittel biosynthetisch herzu-



Bild 6: Der Erfolg der chromatografischen Trennung auf Basis unterschiedlich starker Wechselwirkungen der Ziel- sowie NebenkompONENTEN mit dem verwendeten Adsorbent kann über eine leichte Verfärbung des gepackten Festbetts in der Säule beobachtet werden.
Foto: Peter Winandy

stellen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf verschiedenen Terpenen, Glykolipiden und Prodigininen. Sekundärmetabolite können als chemische Grundstrukturen verwendet und mithilfe molekularbiologischer und (bio-)chemischer Methoden zu neuartigen Naturstoffen modifiziert werden. Die synthetisierten Naturstoffe werden hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit als Pharmazeutikum beziehungsweise Agrochemikalie untersucht. Die vorgestellten Projekte zeigen anschaulich, wie das BioSC durch interdisziplinäre, standortübergreifende Zusammenarbeit neue Bioraffineriekonzepte zur nachhaltigen Produktion von Chemikalien und hochwertigen Produkten erarbeitet. Es wird sowohl an der Identifikation und innovativen Produktion von neuen Molekülen als auch an der technischen Weiterentwicklung bereits bestehender Prozesse geforscht. Die Vielseitigkeit der Disziplinen wie auch der geförderten Projekte belegt die Einzigartigkeit des BioSC. Das Forschungsnetzwerk leistet einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit von Bioraffinerien und damit der Bioökonomie an sich.

higkeit von Bioraffinerien und damit der Bioökonomie an sich.

Koordinatoren der vorgestellten Projekte:

SPREAD:

Dr. Elena Pestsova, Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen, HHU Düsseldorf

InducTomE:

Dr. Alexandra Wormit, Botanik und Molekulare Genetik, RWTH Aachen

OrCaCel, AP³:

Dr. Holger Klose, IBG-2 Plant Sciences, Forschungszentrum Jülich

Bio²:

Nina Ihling, Bioverfahrenstechnik, RWTH Aachen (kommissarisch)

HylmPact:

Dr. Stephan Noack, IBG-1 Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich

CombiCom:

Dr. Anita Loeschcke, Molekulare Enzymtechnologie, HHU Düsseldorf

Autoren

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Andreas Jupke ist Inhaber des Lehrstuhls für Fluidverfahrenstechnik. Arne Holtz, M. Sc., ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik.

Qualität trifft Molekül

Die Zukunft der Life-Science ist zu komplex, um sie nur aus einem Blickwinkel zu betrachten. Darum sieht Eppendorf die Welt aus vielen Perspektiven – denen von Naturwissenschaftlern, Ingenieuren, IT-Spezialisten, Wirtschaftswissenschaftlern und Fachkräften aus anderen Disziplinen. Als Premium-Hersteller für innovative Produkte und Verbrauchsmaterialien sind wir eine weltweite Gemeinschaft von über 3.100 Mitarbeitern.

Gestalten und entdecken Sie Ihre Perspektive in unserer DASGIP Information and Process Technology GmbH am Standort Jülich – zum Beispiel als

Naturwissenschaftler/Ingenieur
als Quality Assistant (m/w)
Bereich Qualitätsmanagement

Service-Techniker (m/w)
Bioprocess

Service-Ingenieur (m/w) für den
internationalen Kundendienst
Bereich Bioprocess Engineering

Vielseitig, innovativ und herausfordernd – so ist Arbeit bei der DASGIP GmbH. Werden Sie Teil einer spannenden Branche und verfolgen Sie mit uns ein Ziel: Unseren Kunden in Industrie und Forschung mit hochentwickelten Anlagen und intelligenter Software zu ausgezeichneten Ergebnissen in Forschung und Entwicklung zu verhelfen. Machen Sie jetzt den nächsten Karriereschritt! Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an Mechthild Lautenschläger, +49 2461 980-136.



Bild 1: Für die Entwicklung elektrochemischer Membranreaktoren mit komplexen Fluiden ist die Zusammenarbeit in Teams mit Experten verschiedener Fachgebiete essenziell.
Foto: Peter Winandy

Davide Di Marino, Jonas Lölsberg, Robert Sengpiel, Matthias Wessling

Elektrochemie in Bioraffinerien

Eine Herausforderung auf mehreren Ebenen

Biorefineries can play an important role in facilitating a transition from fossil to renewable resources to sustainably supply fuels and chemicals. In this context, electrochemistry is an attractive technology as it utilizes electrical power from wind and solar farms and converts it to chemically bonded energy. The scientific and technical challenges that we tackle today are on a multiscale level, from controlling electrode reactions on a nanometer length scale to an energy efficient reactor design with square meters of electrode area. The future systems we need to develop require an integrated and multidisciplinary approach.

Um die Auswirkungen des Klimawandels einzudämmen, ist es notwendig, fossile Rohstoffe durch nachwachsende zu ersetzen. Durch den Einsatz biogener Rohstoffe wird der Kohlenstoffdioxidkreislauf geschlossen und die Nettoemissionen des schädlichen Treibhausgases werden deutlich reduziert. Nachwachsende Rohstoffe in Form von Holz bestehen aus den drei Hauptbestandteilen Cellulose, Hemicellulose und Lignin. In Bioraffinerien wird die aus diesen Komponenten bestehende Biomasse in Chemikalien oder Treibstoffe umgesetzt. Für Cellulose und Hemicellulose existieren bereits verschiedene Verfahren, um beispielsweise Treibstoffalternativen für den Straßenverkehr zu gewinnen.

Seit 2007 wird hierzu im Rahmen des RWTH-Exzellenzclusters „Tailor-Made Fuels from Biomass“ geforscht. Viele Studien, die sich mit Bioraffinerien beschäftigen, kommen zu dem Ergebnis, dass auch die stoffliche Verwertung von Lignin für einen ökonomischen Betrieb notwendig ist. Lignin ist ein langkettiges Polymer, dessen Grundbausteine potenziell als Wertprodukt genutzt werden können. Hierzu werden derzeit verschiedene thermische, chemische oder auch mechanische Verfahren untersucht. RWTH-Wissenschaftler untersuchen den Lignin-Aufschluss in elektrochemischen Membranreaktoren. In elektrochemischen Reaktoren wird elektrischer Strom direkt genutzt, um eine chemi-

sche Reaktion zu ermöglichen. Im Gegensatz zur klassischen Chemie, welche auf Druck und Temperatur als Triebkräfte setzt, bietet die Elektrochemie einen weiteren Angriffspunkt. Die direkte Nutzung elektrischer Energie ermöglicht vor dem Hintergrund stetig wachsender erneuerbarer Energien wie Windkraft und Sonnenenergie einen Synergieeffekt: Wird in Zeiten starker Sonneneinstrahlung ein Überschuss erzeugt, kann dieser in elektrochemischen Reaktoren genutzt und gespeichert werden. Obwohl die Kombination von Elektrochemie und Bioraffinerie ein vielversprechendes Potenzial besitzt, sind die Herausforderungen groß. Besonders an der Schnittstelle von „Molecular Science“ und „Engineering“ gibt es Herausforderungen, die interdisziplinäres Denken auf verschiedenen Längenskalen und Ebenen erfordern.

Das richtige Lösungsmittel

Um Lignin elektrochemisch zu spalten und kleine Moleküle als Wertprodukt zu erhalten, muss es in ein geeignetes Lösungsmittel überführt werden. Als langkettiges Polymer ist Lignin in Wasser schlecht löslich. Alternativ kommen organische Lösungsmittel infrage, die aber meist eine geringe bis gar keine elektrische Leitfähigkeit besitzen. Somit wird aktuell häufig konzentrierte Lauge eingesetzt. Sie erfüllt zwar die benötigten technischen Kriterien, ist aber korrosiv und hat dementsprechend hohe Apparate- und Recyclingkosten zur Folge. In den letzten Jahren gewinnen sogenannte „Stark Eutektische Lö-

sungsmittel“ in der Biomassevorbehandlung an Bedeutung. Sie sind kostengünstig, leitfähig, umweltverträglich und haben eine hohe Verfügbarkeit. Sie stellen damit eine mögliche Alternative zu konzentrierter Lauge dar. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Lehrstuhl für Chemische Verfahrenstechnik konnten zeigen, dass mit dieser neuen Klasse von Lösungsmitteln sowohl eine Extraktion von Lignin aus Holz möglich ist als auch eine anschließende elektrochemische Spaltung („Depolymerisierung“). In Bild 2 ist der Erfolg der Depolymerisierung gut zu erkennen: Die ursprünglich dunkelbraun gefärbte Probe wird mit zunehmender Reaktionsdauer immer heller. Die Farbänderung ist ein Hinweis auf den Abbau des Lignins in kleinere verwertbare Moleküle.

Vom Becherglasexperiment zum kontinuierlichen Betrieb

Neue Lösungsmittel oder Elektrodenmaterialien werden in der Elektrochemie zunächst in einem einfachen experimentellen Aufbau untersucht, beispielsweise dem „Becherglasexperiment“. An den Elektroden finden in der Elektrochemie die chemischen Reaktionen statt. Unter Ladungsaustausch können neue Produkte gebildet oder ein Polymer wie Lignin gespalten werden. Das Becherglasexperiment gibt dem Experimentator einen Eindruck über den Wahrheitsgehalt seiner Hypothese. Zusätzlich ist dieses Experiment häufig zum Studium der molekularen Effekte, zum Beispiel an der Elektrodenoberfläche,

ausreichend. Soll allerdings die Leistungsfähigkeit des Prozesses hinsichtlich Produktivität, ökonomischer Attraktivität oder Energieeffizienz beurteilt werden, so entwickelt der Verfahreningenieur kontinuierlich betreibbare Durchflussreaktoren, siehe Bild 3. Sie erlauben eine Optimierung der erwähnten Zielgrößen. In einem kontinuierlichen Strömungsreaktor gewinnt die Geometrie der Elektrode an Bedeutung: Sie muss eine möglichst große Oberfläche haben, um die Produktivität bezogen auf das Reaktorvolumen zu maximieren. Zusätzlich sollte die Strömung gezielt an der Elektrodenoberfläche entlangführen, da so effektiv Moleküle zu dieser an- und abtransportiert werden können. In Bild 4 sind verschiedene Geometrien von Nickel-Elektroden zu erkennen. Verglichen wurde eine flache Metallplatte (A), ein Gewebe (B), ein Vlies (C) und ein Metallschaum (D). Obwohl alle Metalle auf molekularer Ebene die gleiche elektrochemische Reaktion ermöglichen, ist die makroskopische Form des Metallschaums aus Prozesssicht am vorteilhaftesten: Die Elektrode hat bezogen auf ihr Volumen eine sehr große Oberfläche und die Ligninlösung kann direkt durch den Metallschaum gepumpt werden.

Produktabtrennung im laufenden Betrieb

Eine Herausforderung bei der elektrochemischen Spaltung von Lignin stellt die mangelhafte Selektivität des Prozesses dar. Damit ist gemeint, dass Lignin zwar erfolgreich

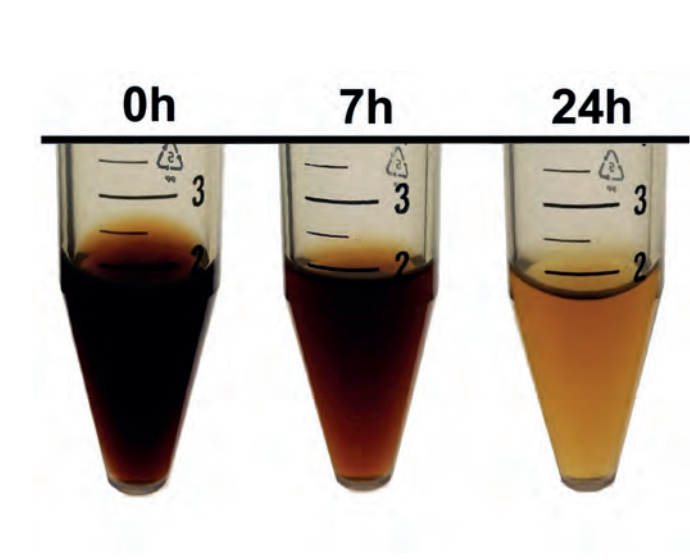


Bild 2: Die helle Färbung der Ligninlösung entspricht einer erfolgreichen Spaltung. (Di Marino et al., Electrochemical depolymerization of lignin in a deep eutectic solvent, Green Chem., 2016, 18, 6021-6028 – Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry).

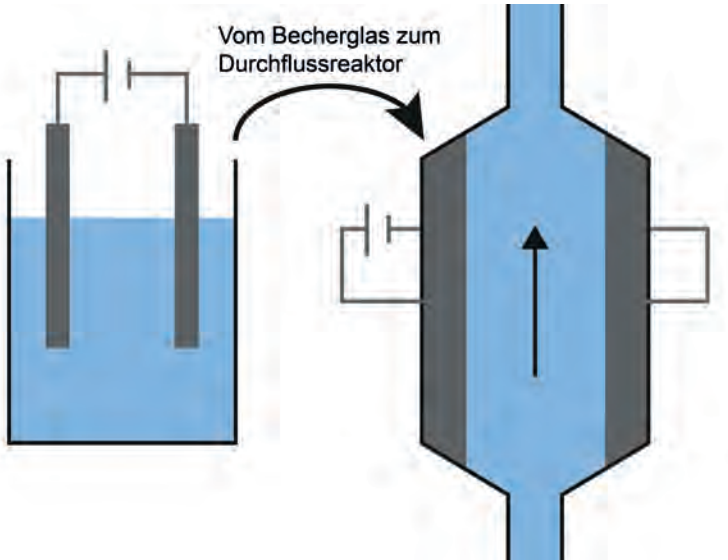


Bild 3: Der Übergang vom Becherglas zum Durchflussreaktor ist für eine wirtschaftliche, energetische und stoffliche Optimierung des Prozesses wichtig.

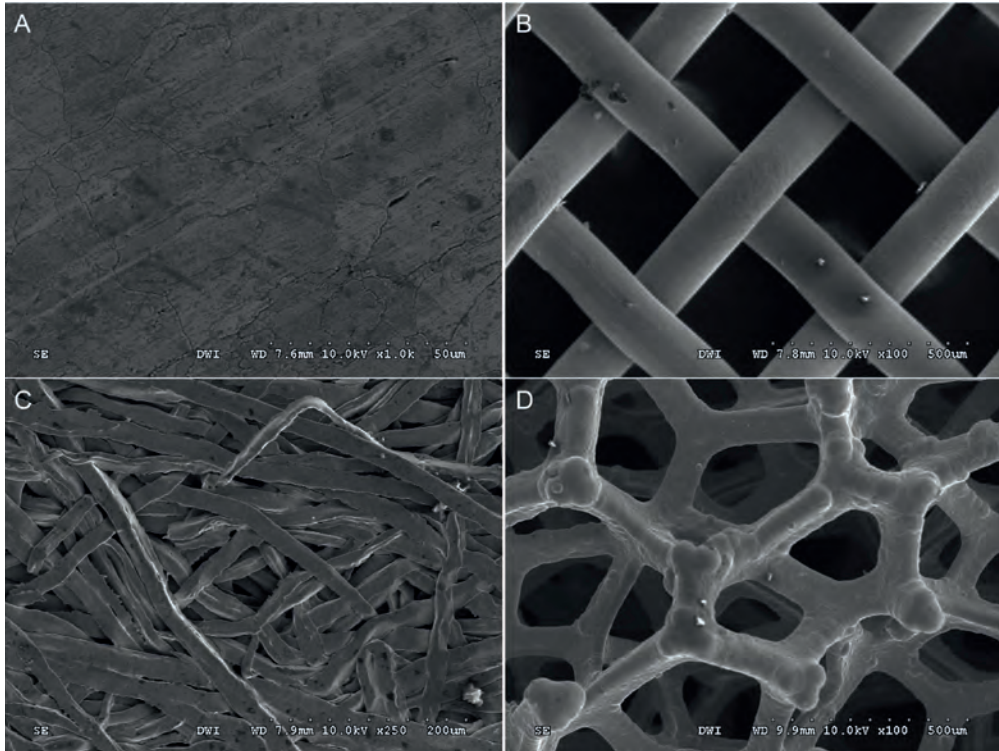


Bild 4: Verschiedene Geometrien von Nickel-Elektroden (Stiefel et al., An integrated electrochemical process to convert lignin to value-added products under mild conditions, Green Chem., 2016, 18, 4999-5007 – Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry).

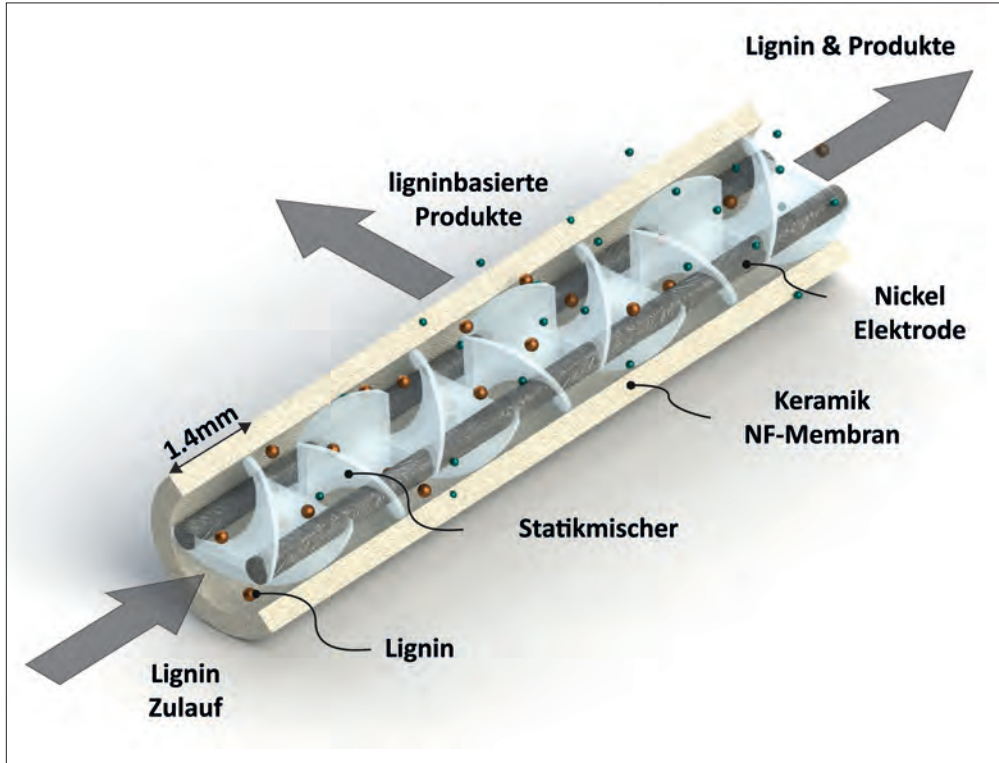


Bild 5: Kontinuierlicher elektrochemischer Reaktor mit gekoppelter Nanofiltration zur Produktabtrennung (Reprinted from Electrochemistry Communications, 61, Stiefel, S., Lölsberg, J., Kipshagen, L., Möller-Gulland, R., Wessling, M., Controlled depolymerization of lignin in an electrochemical membrane reactor, 49-52, Copyright (2015), with permission from Elsevier).

gespalten wird, die entstandenen Wertprodukte in der Folge aber auch. Sie gehen damit verloren. Um dies zu verhindern, sollten Produkte möglichst direkt nach ihrer Entstehung aus dem Reaktor abgetrennt werden – zum Beispiel mittels Membrantechnik. Bild 5 zeigt einen elektrochemischen Reaktor, welcher mit einer Membran kombiniert ist. Die Membran gehört zur Klasse der sogenannten Nanofiltration, bei der große Polymere wie Lignin zurückgehalten werden, kleine abgespaltene Wertprodukte aber die Membran passieren können. So wird eine Spaltung des gewünschten Produktes verhindert und die Ausbeute erhöht.

Eine andere Möglichkeit Produkte zu schützen, bietet die Extraktion ebendieser in eine zweite flüssige Phase. Dazu wird eine Dispersion zweier nicht mischbarer flüssiger Stoffe benötigt. In Bild 7 ist eine stabile Dispersion bestehend aus einem Stark Eutektischen Gemisch und einem organischen Lösungsmittel zu sehen. Unter der Stabilität der Dispersion versteht man, dass das organische Lösungsmittel in Form feiner Tropfen in dem Stark Eutektischen Lösungsmittel verteilt bleibt. Ist keine Stabilität gegeben, so setzt sich das organische Lösungsmittel als zusammenhängende Phase ab, ähnlich einer aus dem Alltag bekannten Öl-Wasser-Mischung. Wer die Effekte studieren möchte, die über die Stabilität Auskunft geben, muss genau hinschauen: Die Grenzfläche zwischen Öl und Wasser und die dort vorherrschenden Bedingungen sind entscheidend. Auch der Verfahrenstechniker muss sich fragen, wie ein elektrochemischer Reaktor aussehen muss, in dem eine Dispersion genutzt wird.

Ein Blick in die Zukunft

Bioraffinerien, Elektrochemie und verschiedene Trenntechniken werden bereits gesondert erforscht. An den Schnittstellen ergeben sich jedoch neue Konzepte und Möglichkeiten zur Herstellung nachhaltiger Treibstoffe und Chemikalien. Damit verbunden sind neue Herausforderungen: Zum Beispiel die Frage, welche Eigenschaften ein elektrochemischer Reaktor haben muss, in dem Dispersionen verwendet werden. Zur Beantwortung ist es notwendig, die Expertise des Ingenieurs mit der des Chemikers oder Physikers zu verbinden. Über die Stabilität von Dispersionen geben die Bedingungen an der Grenzfläche, also im kleinen Maßstab, Auskunft. Richtig ist jedoch auch, dass ein elektrisches Feld diese Grenzflächen beeinflusst und dieses elektrische Feld durch den Aufbau



Bild 6: Der Aufschluss von Holz umfasst mehrere Schritte, bis beispielsweise gelöstes Lignin elektrochemisch depolymerisiert werden kann.
Foto: Peter Winandy

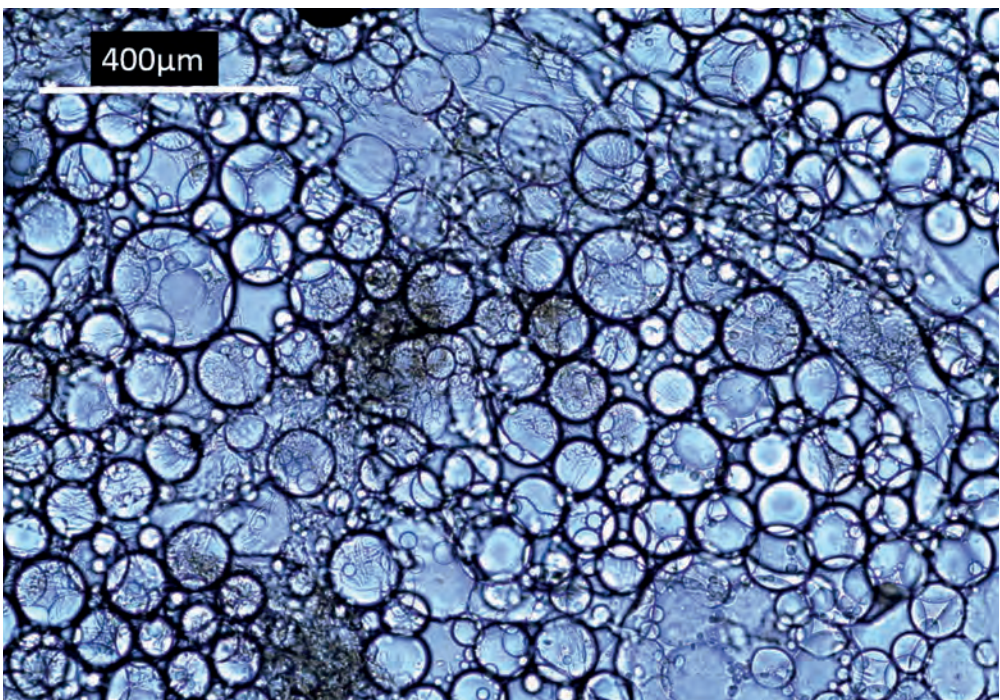


Bild 7: Dispersion aus einem Stark Eutektischen Lösungsmittel und einem organischen Lösungsmittel zur elektrochemischen Lignindepolymerisierung mit simultaner Produktextraktion (Di Marino et al., Emulsion electro-oxidation of Kraft lignin, Green Chem., 2017, 19, 4778-4784 – Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry).

des Reaktors maßgeblich beeinflusst wird. Ähnliche Verknüpfungen finden sich auf der Suche nach neuen Lösungsmitteln, Elektrodenmaterialien und der Biomassevorbehandlung. Das Forschungsbiet der elektrifizierten Bioraffinerien ist eine Schlüsseltechnologie zur nachhaltigen Versorgung der chemischen Industrie und des Mobilitätssektors mit neuen und regenerierbaren Kohlenstoffquellen.

Autoren

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Matthias Wessling ist Alexander von Humboldt-Professor und Inhaber des Lehrstuhls für Chemische Verfahrenstechnik. Davide Di Marino, M. Sc., Jonas Lölsberg, M. Sc., und Dipl.-Ing. Robert Sengpiel sind wissenschaftliche Mitarbeiter am Lehrstuhl für Chemische Verfahrenstechnik.

Maßgeschneiderte Kraftstoffe aus Biomasse

Entwicklung eines Prozesses zur Kraftstoffproduktion aus erneuerbaren Rohstoffen

Driven by current challenges like global warming and depletion of fossil resources, the cluster of excellence Tailor-Made Fuels from Biomass (TMFB) was established in 2007. The overall aim to develop sustainable fuel alternatives for future mobility is pursued by a large number of scientists from different scientific backgrounds. To investigate the fundamentals of fuel production from non-edible biomass, a complete process chain for the production of the promising solvent and fuel candidate 3-methyltetrahydrofurane (3-MTHF) was developed. The process starts with the pretreatment of biomass to produce sugars. These sugars are digested by microorganisms to produce itaconic acid, which is then converted catalytically into 3-MTHF. In contrast to most research projects, special focus was put on the development of an overall process concept. Thus, the interaction between different process steps was investigated in detail. Additionally, recycling of utilized chemicals was implemented to minimize waste production. In addition to a detailed understanding of the presented process, general knowledge on the design of bio-based processes was generated. This knowledge can now be transferred to different applications to promote the overall progress towards the utilization of renewable resources for energy, fuels and chemicals.

„Klimawandel“, „Treibhauseffekt“, „Erschöpfung fossiler Rohstoffe“ – jeder kennt diese Schlagworte aus den Nachrichten. Sie alle beschreiben das gleiche Problem: Durch die Nutzung fossiler Rohstoffe wie Kohle oder Öl werden Ressourcen, die über Millionen von Jahren entstanden sind, innerhalb weniger Jahrhunderte verbraucht. Außerdem reichert sich das so entstehende CO₂ in der Atmosphäre an und führt zur Erwärmung der Erde. Dieses globale Problem kann nicht durch Einzellösungen und schon gar nicht durch eine einzelne Wissenschaftsdisziplin gelöst werden. Im Rahmen der Exzellenzinitiative wurde der Exzellenzcluster „Maßgeschneiderte Kraftstoffe aus Biomasse“, kurz TMFB für „Tailor-Made Fuels from Biomass“, der RWTH Aachen initiiert, um die vollständige Kette von der Rohstoffumwandlung bis zur Verbrennung im Motor zu erforschen. Hier beschäftigen sich über 30 Arbeitsgruppen aus natur- und ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen mit der Frage, wie aus nachwachsender Biomasse (zum Beispiel Holz oder landwirtschaftliche Abfallprodukte) ein Kraftstoff mit optimalen Verbrennungseigenschaften entwickelt werden kann. Durch Fokussierung auf verholzte Biomasse (also nicht essbare Pflanzenteile) wird eine mögliche Konkurrenz der Kraftstoffproduktion mit Nahrungsmitteln vermieden. Das bei der Verbrennung dieser Kraftstoffe freiwerdende CO₂ entspricht im Gegensatz zu fossilen Kraftstoffen nur der Menge an CO₂, die vorher beim Wachstum der Pflanzen aus der Atmosphäre aufgenommen wurde.

Weiterhin lässt sich durch die chemische Natur der neuen Kraftstoffmoleküle ein erheblich geringerer Anteil an Stickoxiden und Rußpartikeln im Abgas von Motoren erzielen. Dieser Ansatz kann also die CO₂-Freisetzung im Transport- und Mobilitätssektor, die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen und die Emissionen bei der Verbrennung verringern. Im Rahmen des TMFB werden verschiedene neue Kraftstoffe entwickelt und unterschiedliche Produktionsrouten untersucht. Um die Umwandlung von Biomasse zu Kraftstoffen technisch zu realisieren, sind viele unterschiedliche Prozessschritte notwendig. Meistens konzentriert sich die Forschung an Universitäten detailliert auf einzelne Prozessschritte, um diese zu optimieren. Im Gegensatz dazu ist es für eine spätere industrielle Umsetzung eines Prozesses wichtig, die Interaktionen zwischen den Prozessschritten zu berücksichtigen und diese optimal aufeinander abzustimmen. Um diese ganzheitliche Sichtweise schon in der Prozessentwicklung in den Fokus zu rücken, wird an den Instituten für Technische und Makromolekulare Chemie und Angewandte Mikrobiologie sowie der Aachener Verfahrenstechnik ein sogenannter Referenzprozess untersucht. Dabei wird die Verknüpfung der einzelnen Prozessschritte an einem Beispielprozess detailliert erforscht. Als Zielprodukt dieses Referenzprozesses wurde 3-MTHF (3-Methyltetrahydrofuran) ausgewählt, welches sehr gute Verbrennungseigenschaften in Dieselmotoren aufweist.



Bild 1: Prozessschema der 3-MTHF-Produktion. Biomasse wird vorbehandelt und aufgeschlüsselt. Die entstehenden Zucker werden in einer Fermentation durch Mikroorganismen in Itakonsäure umgewandelt, welche aufgereinigt und chemisch zu 3-MTHF umgesetzt wird.



Bild 2: Im Rahmen des Exzellenzclusters „Tailor-Made Fuels from Biomass“, kurz TMFB, wird die Entwicklung neuer Kraftstoffe auf Basis nachwachsender Rohstoffe untersucht. Foto: Peter Winandy

Wie in Bild 1 dargestellt, muss die Biomasse zuerst vorbehandelt werden, um sie in ihre Hauptbestandteile aufzuspalten und für spätere Schritte nutzbar zu machen. Die daraus gewonnenen Zucker können anschließend in einem als Fermentation bezeichneten Prozess mithilfe von Mikroorganismen in das vielseitig verwertbare Zwischenprodukt Itakonsäure umgewandelt werden. Die Itakonsäure muss nun von den weiteren Bestandteilen der Fermentationsbrühe abgetrennt werden, um sie anschließend chemisch-katalytisch in das Zielprodukt 3-MTHF umzuwandeln. Biomasse besteht aus drei Hauptbestandteilen: Cellulose und Hemicellulose (lange Ketten aus aufgereihten Zuckermolekülen) sowie Lignin (es macht die Biomasse elastisch und widerstandsfähig). Für eine effektive Verwertung der Biomasse müssen diese Bestandteile getrennt werden. Dazu wurde die „Organocat“-Technologie entwickelt, siehe Bild 3. Die mechanisch zerkleinerte Biomasse wird in einer Mischung aus einer wässrigen Säure-Phase und einem wasserunlöslichen organischen Lösemittel erhitzt. Dadurch werden drei Fraktionen gewonnen: Die Hemicellulose wird selektiv in die einzelnen Zuckermoleküle aufgespalten, die in der wässrigen Phase gelöst werden. Das Lignin reichert sich in dem organischen Lösemittel an. Die unlösliche Cellulose bleibt als Feststoff zurück.

Um einen möglichst nachhaltigen Prozess zu entwickeln, sind insbesondere zwei Grundsätze wichtig: die vollständige Verwertung der Biomasse und das Recycling der verwendeten Chemikalien. Ersteres kann durch die Umwandlung möglichst aller Bestandteile der Biomasse in Wertprodukte erreicht werden, um hohe Ausbeuten zu erzielen und Abfälle zu vermeiden. Besonders Zucker, die aus der wässrigen Lösung und der Cellulose gewonnen werden, sind wichtig für die weiteren Prozessschritte als Nahrung für die Mikroorganismen, welche die Itakonsäure produzieren. Das abgetrennte Lignin wird meist verbrannt, um den Energiebedarf des gesamten Prozesses zu verringern. TMFB erforscht alternative Nutzungsmöglichkeiten. Zweitens lassen sich die eingesetzten Chemikalien – in diesem Fall die Säure, das organische Lösemittel und das Wasser – mehrfach verwenden, um unnötige Abfälle zu vermeiden. Nach einer Reinigung gelangen sie zurück in den Prozess. Die aus der Biomasse gewonnenen Zucker werden als Grundlage für die Itakonsäurebildung mittels Fermentation verwendet. Dazu wird ein Mikroorganismus (*Aspergillus terreus* oder *Ustilago maydis*) genutzt, der auf den Zuckern wächst und Itakonsäure als Produkt bildet. Ein großes Problem hierbei ist, dass der Organismus durch zu hohe Itakonsäure-

konzentrationen inhibiert wird und sich selbst durch die Produktbildung behindert und so die erreichbare Produktkonzentration verringert. Die Integration einer Produktabtrennung in die Fermentation verhindert dies. Die Produktabtrennung erfolgt mittels Extraktion. Dazu wird ein nicht in Wasser lösliches Extraktionsmittel zur Fermentation zugegeben. Ein großer Teil der Itakonsäure reichert sich in diesem Extraktionsmittel an, siehe Bild 4. Die Itakonsäure wird also aus dem Fermentationsmedium entfernt, wodurch die Konzentration so gering bleibt, dass sie den Organismus nicht inhibiert. Gleichzeitig ist das ein erster Schritt zur Reinigung der Itakonsäure, da sie von den weiteren Bestandteilen des Fermentationsmediums getrennt wird. Um reine Itakonsäure zu erhalten, muss diese noch aus dem Extraktionsmittel abgetrennt werden. Dies ist durch Veränderung der Löslichkeit möglich. Bei hohem pH-Wert ist Itakonsäure deutlich besser in wässrigen Lösungen löslich als bei niedrigen pH-Werten. Durch Zugabe einer wässrigen Natronlauge-Lösung mit hohem pH-Wert reichert sich die Itakonsäure aufgrund der besseren Löslichkeit in dieser wässrigen Lösung an. Man spricht von einer Rückextraktion in die wässrige Lösung. Wenn nach Trennung der beiden Phasen der pH-Wert der wässrigen Lösung durch Zugabe von Salzsäure ernie-

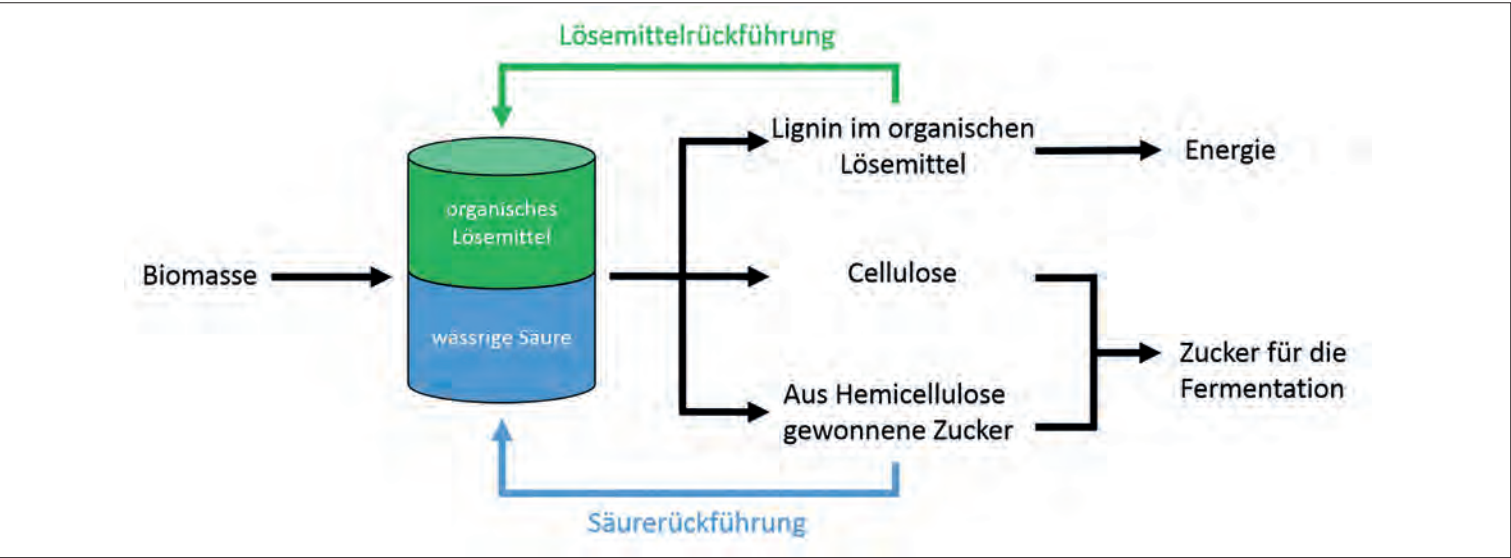


Bild 3: Schematische Darstellung der Biomasseverwertung. Biomasse wird beim OrganoCat-Prozess in einer zweiphasigen Mischung aus einer wässrigen Säure und einem organischen Lösemittel erhitzt, um Lignin, Hemicellulose-Zucker und Cellulose zu trennen. Die eingesetzten Lösemittel und die Säure werden im Prozess recycelt.

drigt wird, verringert sich die Itakonsäure-löslichkeit wieder und es kommt zur Kristallisation. Dabei lagern sich die einzelnen Itakonsäuremoleküle aneinander an und fallen als reine Itakonsäurekristalle aus. Die eingesetzten Chemikalien wie Natronlauge und Salzsäure werden mittels Elektrodialyse (eine Art Sieb) getrennt und wieder in den Prozess recycelt. Die so gewonnene Itakonsäure wird im nächsten Prozessschritt mithilfe von molekularen Metallkatalysatoren in Gegenwart des Reduktionsmittels Wasserstoff zum Zielmolekül 3-MTHF umgewandelt. Die mehrstufige Reaktionskaskade läuft dabei schrittweise über die Zwischenstufen Methylbutyrolakton

und Methylbutandiol, die ebenfalls als vielseitige Bausteine in der Synthese genutzt werden können. Von verfahrenstechnischer Bedeutung ist die gleichzeitige Verwendung des Produkts 3-MTHF als Reaktionsmedium, wodurch die abschließende Produktreinigung wesentlich effizienter gestaltet werden kann. Chemiker, Biotechnologen und Verfahrenstechniker haben in enger Zusammenarbeit im Rahmen von TMFB ein Prozesskonzept zur Herstellung des möglichen Kraftstoffbestandteils 3-MTHF aus nachwachsender Biomasse entwickelt und experimentell validiert. Da sie ein besonderes Augenmerk auf die Schnittstellen der einzelnen Wissenschaftsfel-

der und das Recycling der unterschiedlichen Prozess-Chemikalien legten, dient die Entwicklung dieses Prozesses auch als Vorlage für zukünftige biobasierte Prozesse und kann damit einen Beitrag zu einer nachhaltigeren Ressourcennutzung liefern. Aufbauend auf den vorgestellten Ergebnissen wird 2018 eine modular zusammengesetzte Forschungsbioraffinerie im Technikumsmaßstab in der Aachener Verfahrenstechnik aufgebaut. Hier können dann diverse biobasierte Prozesse im 150-Liter-Maßstab untersucht werden, um Prozesse unter produktionsnahen Bedingungen entwickeln, verstehen und optimieren zu können.

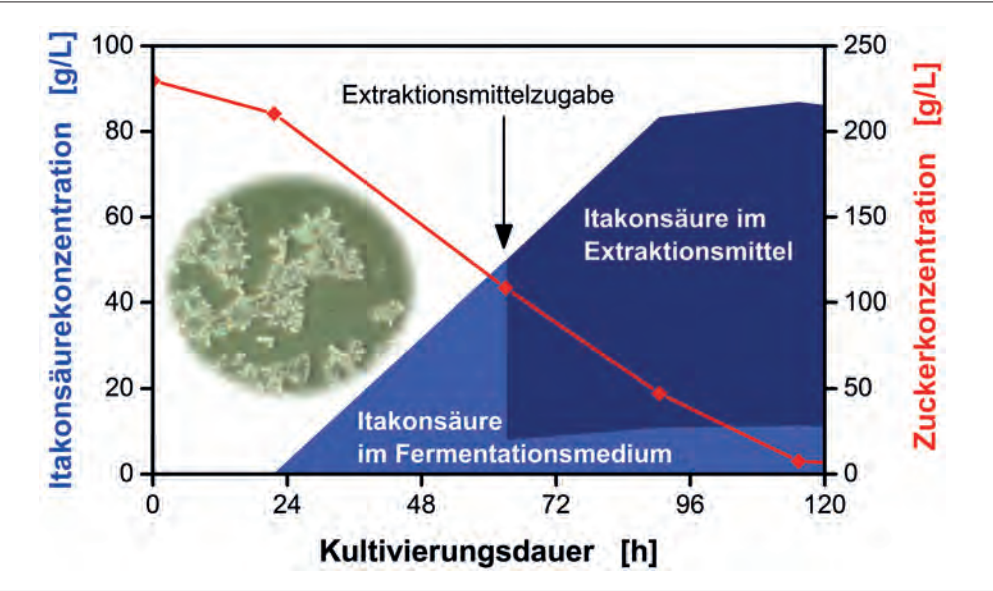


Bild 4: Produktion von Itakonsäure aus Zucker. Mikroskopische Aufnahme des Organismus *Aspergillus terreus* und zeitlicher Ablauf der Umwandlung von Zucker in Itakonsäure. Bei Zugabe des Extraktionsmittels reichert sich die produzierte Itakonsäure im Extraktionsmittel an und ist nur noch in geringen Konzentrationen im Fermentationsmedium enthalten.

Autoren

Dr. rer. nat. Philipp M. Grande ist Gruppenleiter am Institut für Bio- und Geowissenschaften im Forschungszentrum Jülich. Benedikt Heyman, M. Sc., ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik. Dr.-Ing. Lars Regestein ist Deputy Department Head of Bio Pilot Plant am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Hans-Knoll-Institut) in Jena. Dr.-Ing. Jörn Viell ist Oberingenieur am Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik. Neben den Autoren waren weitere Wissenschaftler an den vorgestellten Ergebnissen beteiligt.

Bild 5: Um Konflikte mit der Nahrungsmittelproduktion zu vermeiden, wird verholzte Biomasse als Ausgangsstoff für die Kraftstoffentwicklung genutzt.
Foto: Peter Winandy



Vom Molekül zum Euro

Mit dem thermodynamischen Fahrstuhl zu maßgeschneiderten Prozessen

A sustainable society requires economically and environmentally benign processes for the conversion of energy and chemicals. The sustainability of these processes frequently relies on the choice of the right molecule: e.g., replacing ozone-depleting refrigerants with novel working fluids or decreasing the impacts from CO₂ capture by using novel solvents. Thus, the choice of the right molecule is often crucial for ultimate success or failure. However, exploring the vast molecular universe for the most promising molecule is similar to searching for a needle in the haystack. To identify the best molecule for a specific process, a systematic molecular design strategy has been developed at the Institute of Technical Thermodynamics Aachen, allowing the computer-aided synthesis of novel tailor-made molecules. The strategy directly quantifies the trade-offs between molecular design and process settings to assess the economic performance of the overall process using consistent models for predictive thermodynamics. The resulting optimization strategy allows finding the needle in the haystack and designing economically and environmentally improved processes.

Moleküle sind zwar für das menschliche Auge nicht sichtbar, dennoch bestimmen sie unseren Alltag. So wurden bis in die 1990er Jahre in Kühlschränken als Kältemittel Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) wegen ihrer guten thermodynamischen Eigenschaften verwendet. Die nicht sichtbaren FCKW-Moleküle zeigten aber große Auswirkungen für den Menschen, da sie die Ozonschicht zerstören. FCKW-Kältemittel wurden verboten und durch Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) ersetzt, die kein ozonschädigendes Chlor mehr beinhalten. Aber auch FKW-Kältemittel sind nicht ideal, da sie das Klima erwärmen. Daher wird zurzeit an neuen Kältemitteln geforscht, die weder die Ozonschicht angreifen noch zum Treibhauseffekt beitragen und sich gleichzeitig sicher und wirtschaftlich in Kühlschränken einsetzen lassen. Allerdings ist ein ideales Kältemittel nicht einfach zu finden, da mehr als 14 Millionen potenziell geeignete Molekülstrukturen denkbar sind [1]. Das Beispiel zeigt den großen Einfluss der Molekülauswahl auf unser Leben und unsere Umwelt. Aber die Auswahl von Molekülen ist nicht nur für den Kühlschrank, sondern insbesondere auch für industrielle Prozesse in der Energie- und Verfahrenstechnik von Bedeutung. Durch die optimale Auswahl von Molekülen können in vielen Prozessen sowohl

Effizienz und Wirtschaftlichkeit gesteigert als auch Umweltbelastungen verringert werden. In der Energietechnik ermöglicht die optimale Auswahl von Molekülen die Bereitstellung von Nutzwärme, Kälte und Strom. Nutzwärme für Haushalte und Industrieprozesse wird durch Wärmepumpen erzeugt; Kühleistung für Unternehmen oder Fahrzeuge durch Kältemaschinen geliefert. Sogenannte Organic Rankine Cycles (ORC) erzeugen Strom aus Niedertemperaturwärme wie Geothermie, Solarthermie oder Abwärme. Für diese Technologien ist die Wahl des verwendeten Moleküls als Arbeits- oder Kältemittel entscheidend für die Effizienz des gesamten Prozesses.

In der Verfahrenstechnik spielt die Wahl von Molekülen insbesondere als Lösungsmittel eine große Rolle, wenn neue Produkte wie Medikamente, Farben oder Kunststoffe hergestellt werden [2]. Häufig kann die energieaufwendige Herstellung von chemischen Produkten durch die Wahl eines geeigneten Moleküls effizienter werden. Dabei gibt es auch Zielkonflikte bezüglich der thermodynamischen Stoffeigenschaften des Lösungsmittels: Ist eine starke Wechselwirkung mit dem Wertstoff für die Extraktion in einem ersten Prozessschritt positiv, so erschwert sie die nachgeschaltete Destillation zur Trennung von



Bild 1: Vom Molekül zum Euro – Das systematische Design von Molekülen kann die Kosten von Prozessen erheblich senken.

Wertstoff und Lösungsmittel. Um eine optimale Balance zu erhalten, müssen Moleküle und Prozesse gemeinsam maßgeschneidert werden.

Die Forschung in Molecular Science beschäftigt sich in der Regel mit der Molekülebene und molekularen Phänomenen. Der Erfolg eines Moleküls entscheidet sich allerdings für die jeweilige Anwendung auf der makroskopischen Prozessebene. Daher ist für die Auswahl des optimalen Moleküls nicht nur Molecular Science, sondern auch die Verbindung zum Engineering notwendig, wie sie im Profillbereich „Molecular Science & Engineering“ (MSE) verfolgt wird.

Neue Arbeiten in MSE versuchen, durch das integrierte Design von Prozess und Molekül die Vielzahl von Molekülen systematisch zu erfassen und diese Moleküle auf Prozessebene zu evaluieren. Dafür sind Methoden notwendig, die alle Einflüsse vom Molekül bis hin zum technischen Prozess und dessen Umweltauswirkungen verbinden. Diese Verknüpfung ermöglicht die Thermodynamik. Die Einflüsse der zu betrachtenden Ebenen können dabei mithilfe des sogenannten thermodynamischen Fahrstuhls beschrieben werden.

Eine Fahrt mit dem thermodynamischen Fahrstuhl

Die unterste Ebene des thermodynamischen Fahrstuhls (Ebene 1 in Bild 2) bildet das zu suchende Molekül, das im Prozess eingesetzt werden soll – wie das Kältemittel im

Kühlschrank. Seine thermodynamischen Stoffeigenschaften, beispielsweise die Siedetemperatur oder die Dichte (Ebene 2), beschreiben das Verhalten des Moleküls innerhalb des Prozesses. Um vom Molekül und dessen Struktur auf die Stoffeigenschaften zu schließen, werden Modelle der prädiktiven Thermodynamik benötigt. Solche Modelle ermöglichen es somit, im thermodynamischen Fahrstuhl von Ebene 1 auf Ebene 2 zu fahren. Die Funktionsweise des Prozesses selbst wird durch thermodynamische Prozessgrößen beschrieben (Ebene 3), wie der Kühlschrank durch seine Kühlleistung oder den Strombedarf. Die Vorhersage der Prozessgrößen basierend auf den Stoffeigenschaften des Moleküls ermöglichen Prozessmodelle, die alle Wechselwirkungen innerhalb des Prozesses abbilden. Die Prozessmodelle bieten damit die Möglichkeit, im thermodynamischen Fahrstuhl von Ebene 2 auf Ebene 3 zu gelangen.

Die 4. und damit oberste Ebene des thermodynamischen Fahrstuhls beschreibt die Güte des Prozesses im Hinblick auf Ökonomie und Ökologie, beispielsweise die Kosten für einen Kühlschrank oder die Auswirkungen auf das Ozonloch. Zur Vorhersage von Kosten sind Auslegungsmodelle der Prozesskomponenten erforderlich. Die Umweltauswirkungen von der Herstellung bis hin zur Entsorgung bestimmt eine ökologische Bewertung. Mit diesen Methoden kann von den thermodynamischen Prozessgrößen ein Rückschluss auf die Ökonomie und Ökologie

gezogen und somit von Ebene 3 auf Ebene 4 des thermodynamischen Fahrstuhls gefahren werden.

Prädiktive Thermodynamik als Schlüssel

Die Ökonomie und Ökologie des Prozesses werden entscheidend durch das thermodynamische Verhalten des verwendeten Moleküls bestimmt. Die Gleichgewichtsthermodynamik, wie beispielsweise die Vorhersage von Siedetemperaturen, bestimmt dabei das Prozessverhalten. Die Auslegung der verwendeten Apparate und Maschinen benötigt zudem Transportgrößen, wie die Wärmeleitfähigkeit eines Moleküls. Die für die Auslegung notwendigen thermodynamischen Daten können im Prinzip in Experimenten gemessen werden. Allerdings sind solche Experimente häufig zeitintensiv und teuer, sodass thermodynamische Daten nur für wenige Moleküle zur Verfügung stehen.

Eine günstigere und effizientere Möglichkeit bietet die prädiktive Thermodynamik, mit der thermodynamische Daten von Molekülen anhand ihrer Molekülstruktur modellgestützt vorhergesagt werden können. Hierbei ist sowohl die Vorhersage von Gleichgewichtsthermodynamik als auch von Transportphänomenen möglich. Die prädiktive Thermodynamik bildet somit den Schlüssel im Umgang mit dem thermodynamischen Fahrstuhl, da sie sowohl die Voraussetzung für die Bestimmung des Prozessverhaltens als auch die Auslegung des Prozesses liefert. Sie eröffnet somit die Möglichkeit, effizient zwischen den

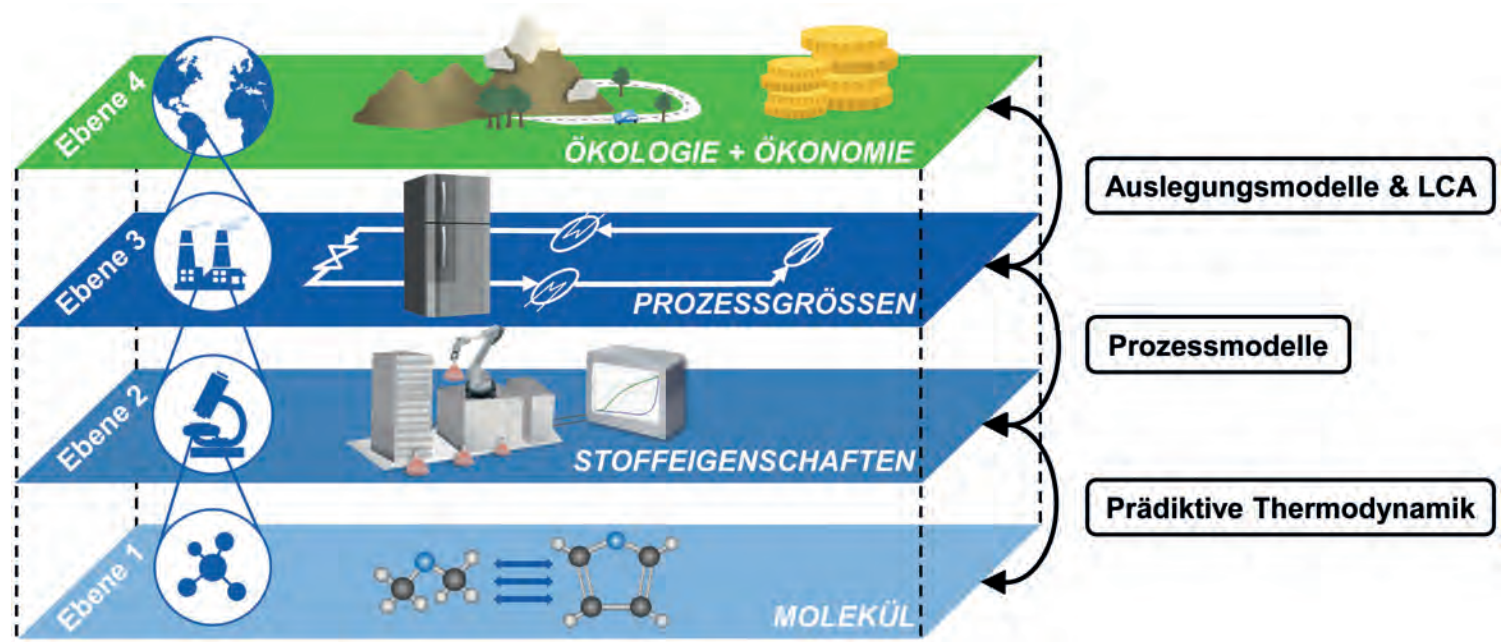


Bild 2: Die Ebenen des thermodynamischen Fahrstuhls vom Molekül bis zur ökologischen und ökonomischen Performance inklusive der verwendeten Methoden, um zwischen den einzelnen Ebenen des Fahrstuhls zu wechseln.





Bild 3: Die Fahrt mit dem thermodynamischen Fahrstuhl bildet den Schlüssel im integrierten Design von Prozessen und Molekülen.
Foto: Peter Winandy



Bild 4: Der Lehrstuhl für Technische Thermodynamik forscht zum Design von Molekülen.
Foto: Peter Winandy

einzelnen Ebenen des Fahrstuhls zu wechseln. Am Lehrstuhl für Technische Thermodynamik wird die Expertise im Umgang mit prädiktiver Thermodynamik genutzt, um Methoden zum integrierten Design von Prozessen und Molekülen zu entwickeln.

Umweltschutz im Prozessdesign

Neben der Ökonomie gewinnt auch die Ökologie eines Prozesses zunehmend an Bedeutung [3]. Beispielsweise hängt die Akzeptanz eines Kühlschranks beim Verbraucher stark von der Energieeffizienzklasse ab. Aus diesem Grund muss bei der Wahl eines geeigneten Moleküls auch eine ökologische Bewertung im integrierten Design von Prozess und Molekül berücksichtigt werden. Eine ganzheitliche Methode zur ökologischen Bewertung ist das Life Cycle Assessment (LCA) nach der Norm ISO 14040, bei der der gesamte Lebenszyklus eines Produktes bilanziert wird. Analog zur thermodynamischen Bewertung von Prozessen sind auch viele Daten zur ökologischen Bewertung mittels LCA notwendig. Am Lehrstuhl für Technische Thermodynamik werden daher prädiktive LCA-Methoden entwickelt, damit ökologische Faktoren bereits frühzeitig im integrier-

ten Design von Prozess und Molekül berücksichtigt werden können. Auch die LCA-Modelle können während der Entwicklung mit Daten aus dem Prozessdesign verfeinert werden. So lässt sich der Prozess nicht nur ökonomisch, sondern auch ökologisch optimieren.

Integriertes Design von Prozess und Molekül

Maßgeschneiderte Prozesse erfordern eine umfassende Betrachtung vom Molekül bis hin zur Ökonomie und Ökologie des Prozesses. Diese Betrachtung liefert ein integriertes Design auf allen Ebenen des thermodynamischen Fahrstuhls. Am Lehrstuhl für Technische Thermodynamik werden dazu modellgestützte, allgemein einsetzbare Methoden entwickelt.

Das Design der Moleküle auf der untersten Ebene erfolgt dabei mittels computergestützter Moleküldesignmethoden (englisch: computer-aided molecular design – CAMD). Je nach Anwendungsfall wählt die entwickelte Methodik ein geeignetes Modell der prädiktiven Thermodynamik, um vom Molekül auf Ebene 2 des thermodynamischen Fahrstuhls zu gelangen. Diese prädiktiven Modelle be-

stimmen thermodynamische Stoffeigenschaften aus der Molekülstruktur mittels Quantenmechanik (COSMO-RS in COSMO-CAMD [4]) und Fluidtheorie (PC-SAFT in CoMT-CAMD [5]). Zur Bestimmung der thermodynamischen Prozessgrößen aus den Stoffeigenschaften werden detaillierte Modelle für Prozesse aus Energie- und Verfahrenstechnik eingesetzt, die sowohl auf Gleichgewichtsthermodynamik als auch auf Transportphänomenen beruhen. Diese Prozesse sind zum Beispiel Organic Rankine Cycles, Wärmepumpen, Absorptions- und Destillationsprozesse. Darüber hinaus ermöglichen die Modelle eine detaillierte Auslegung der Komponenten und damit die Berücksichtigung von ökonomischen Zielfunktionen basierend auf den Kosten des Prozesses. Um das resultierende Optimierungsproblem zu lösen, werden moderne, mathematische Algorithmen eingesetzt. Das Ergebnis ist ein optimales Zusammenspiel von Molekül und Prozess hinsichtlich ökonomischer und ökologischer Zielsetzungen.

Sprit sparen durch heiße Luft

Aufgrund schärferer Vorschriften zum CO₂-Ausstoß im Verkehrssektor sowie der begrenzten Verfügbarkeit von fossilen

Ressourcen ist die Senkung des Kraftstoffverbrauchs von Nutzfahrzeugen wie Lastkraftwagen ein viel diskutiertes Thema. Eine vielversprechende Technologie zur Erzielung einer solchen Einsparung ist der Organic Rankine Cycle (ORC). Mittels eines ORCs kann die Energie des heißen Abgases, die den Verbrennungsmotor zurzeit ohne weitere Verwendung verlässt, in nutzbare mechanische Energie umgewandelt werden. Die gewonnene mechanische Energie unterstützt den Verbrennungsmotor und führt dadurch zu einem verringerten Kraftstoffverbrauch. Allerdings zeigen ORCs in Lastkraftwagen nur eine recht geringe Kapazität und Effizienz. Aus diesem Grund ist die Wahl des eingesetzten Arbeitsmittels entscheidend für die Wirtschaftlichkeit und die Umsetzung dieser Technologie. In einem Kooperationsprojekt mit dem Lehrstuhl für Verbrennungskraftmaschinen wird daher das integrierte Design von ORC-Prozessen und Arbeitsmittel für die Anwendung in Lastkraftwagen untersucht. Hierbei zeigt sich, dass der Einsatz von maßgeschneiderten Arbeitsmitteln bis zu 30 Prozent mehr Kraftstoff einspart als

das derzeit diskutierte Arbeitsmittel Ethanol. Der thermodynamische Fahrstuhl verbindet auf diese Weise die Forschung der „Molecular Science“ mit dem „Engineering“ und ermöglicht, maßgeschneiderte Prozesse in Energie- und Verfahrenstechnik zu entwerfen – vom Molekül bis zum Euro.

Literatur

- [1] T. Fink, H. Bruggesser, J.-L. Reymond, Virtual exploration of the small-molecule chemical universe below 160 Daltons, *Angewandte Chemie (Int. ed.)* 44 (10) (2005) 1504-1508.
- [2] C.S. Adjiman, A. Galindo, G. Jackson, Molecules matter: The expanding envelope of process design, in: *Proceedings of the 8th International Conference on Foundations of Computer-Aided Process Design*, Elsevier, Amsterdam, 2014, pp. 55-64.
- [3] P.T. Anastas, J.B. Zimmerman, Peer Reviewed: Design Through the 12 Principles of Green Engineering, *Environ. Sci. Technol.* 37 (5) (2003) 94A-101A.

[4] J. Scheffczyk, L. Fleitmann, A. Schwarz, M. Lampe, A. Bardow, K. Leonhard, COSMO-CAMD: A framework for optimization-based computer-aided molecular design using COSMO-RS, *Chem. Eng. Sci.* 159 (2017) 84-92.

[5] J. Schilling, D. Tillmanns, M. Lampe, M. Hopp, J. Gross, A. Bardow, From molecules to dollars: Integrating molecular design into thermoeconomic process design using consistent thermodynamic modeling, *Mol. Syst. Des. Eng.* 2 (3) (2017) 301-320.

Autoren

Univ.-Prof. Dr.-Ing. André Bardow ist Inhaber des Lehrstuhls für Technische Thermodynamik und Direktor am Institut für Energie- und Klimaforschung (IEK-10) des Forschungszentrums Jülich.

Lorenz Fleitmann, Christoph Gertig, Johanna Kleinekorte, Jan Scheffczyk, Johannes Schilling und Dominik Tillmanns, alle M. Sc., sind wissenschaftliche Mitarbeiter am Lehrstuhl für Technische Thermodynamik.

Anzeige

DISCOVER THE WORLD OF INFORM



Wir sind auf intelligente Software spezialisiert.
Sie hilft Unternehmen, optimierte Entscheidungen durch die Echtzeitanalyse großer Datenmengen zu treffen.

Zur Verstärkung suchen wir (w/m)

Studentische Mitarbeiter

Informatik . Mathematik . Wirtschaftsingenieur

Softwareentwickler

C++ . Web/Java Script . C#

Junior Projektmanager / Berater



Ausführliche Informationen zu unseren Stellenangeboten finden Sie unter www.inform-software.de/karriere

»ADVANCED OPTIMIZATION!«

»OPTIMIERTE ENTSCHEIDEN!«

INFORM

Tausendsassa Mikrogele

Sonderforschungsbereich erforscht vielseitig einsetzbare Materialien

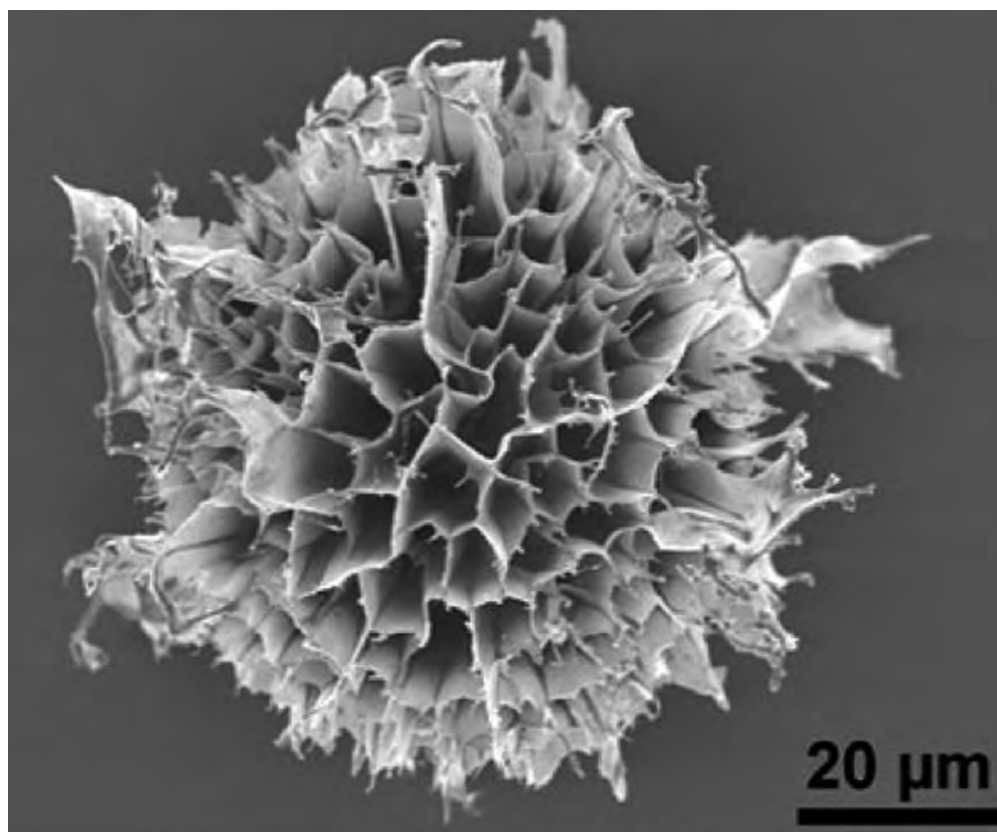


Bild 1: Rasterelektronenmikroskopie-Aufnahme eines Mikrogeles[1].

Since 2012, scientists from different disciplines have worked together within the Collaborative Research Centre “Functional Microgels and Microgel Systems” (CRC 985) to investigate the unique properties of “microsponges”, so called microgels. Natural scientists, engineers and medical scientists from RWTH, the University Hospital Aachen, the DWI-Leibniz-Institute for Interactive Materials and Forschungszentrum Jülich are cooperating within 15 individual research projects to make use of the outstanding potential of functional microgels. The focus of CRC 985 is to understand and design complex microgels with novel functionalities, to develop high-precision synthesis routes and formulation processes, as well as to find innovative applications for microgels.

Die besonderen Eigenschaften von „Mikroschwämmen“, sogenannten Mikrogele, stehen im Fokus des Sonderforschungsbereichs „Funktionelle Mikrogele und Mikrogel-systeme“ (SFB 985). Um das herausragende Potenzial funktioneller Mikrogele nutzen zu können, arbeiten seit 2012 Naturwissenschaftler, Ingenieure und Mediziner der RWTH Aachen, der Uniklinik RWTH Aachen, des DWI – Leibniz-Instituts für Interaktive Materialien sowie des Forschungszentrums Jülich gemeinsam und fächerübergreifend in 15 Teilprojekten. Schwerpunkt ist das Design komplexer Mikrogele mit besonderen Funktionalitäten, die Entwicklung hochpräziser Herstellungs- und Formulierungsprozesse sowie die Integration der Mikrogele in innovative Anwendungssysteme.

Was sind eigentlich Mikrogele?

Mikrogele sind weiche, dreidimensionale Polymernetzwerke mit wenigen Nano- bis Mikrometern Durchmesser, die bevorzugt in Wasser (oder anderen Lösemitteln) gequollen vorliegen. Je nach Zusammensetzung können Mikrogele durch Veränderung der äußeren Bedingungen (Temperatur, pH-Wert, Licht, Ionenstärke) geschaltet werden, das heißt, sie passen innerhalb von Millisekunden ihre Größe und Form den Umgebungsbedingungen an. Aufgrund ihrer Schaltbarkeit und Porosität unterscheiden sie sich von starren Nanopartikeln. Während der Stofftransport bei starren Nanopartikeln begrenzt ist, ermöglichen Mikrogele durch ihre kontrollierbaren Quellungs- und Oberflächeneigenschaften vielfältige Stoffaustauschprozesse. Somit kombinieren Mikrogele die Eigenschaften

von Partikeln und gelösten Makromolekülen und eröffnen weitere Möglichkeiten für die Entwicklung neuer, bioinspirierter Materialien, die in der Therapie, Sensorik, Wasseraufbereitung oder der Katalyse Anwendung finden.

Ein großer Fortschritt im post-antibiotischen Zeitalter

In einem Teilprojekt entwickeln Chemiker, Biotechnologen und Mediziner ein Mikrogel zur Behandlung von Durchfallerkrankungen. Dieses biokompatible Mikrogel soll Toxine, die von Bakterien freigesetzt werden, spezifisch binden und so als nicht antibiotisches Therapeutikum die Krankheitsbeschwerden lindern. Es konnte gezeigt werden, dass ähnlich wie das Toxin aufgebaute Lektine (Proteine) in Mikrogele aufgenommen und an deren spezifische Rezeptoren gebunden werden. Das natürliche Gleichgewicht der Darmflora soll die Bakterien anschließend dezimieren.

Hochselektiver Nachweis von Pestiziden möglich

Um Pestizidrückstände in der Umwelt oder in der Nahrung nachzuweisen, wird eine schnelle, sensitive und spezifische Detektion sowie Quantifizierung benötigt. Für den Nachweis sogenannter Organophosphate, die in hochtoxischen Umweltschadstoffen wie Pestiziden enthalten sind, hat sich ein Biosensor aus einem mit Enzym beladenen Mikrogel als zweckmäßig erwiesen. Dieser neu entwickelte Biosensor ist leicht herzustellen, über einen langen Zeitraum stabil und besitzt eine sehr geringe Nachweisgrenze (piko-molar). Sie liegt weit unterhalb der maximal zulässigen Konzentration der Pestizide im Trinkwasser.

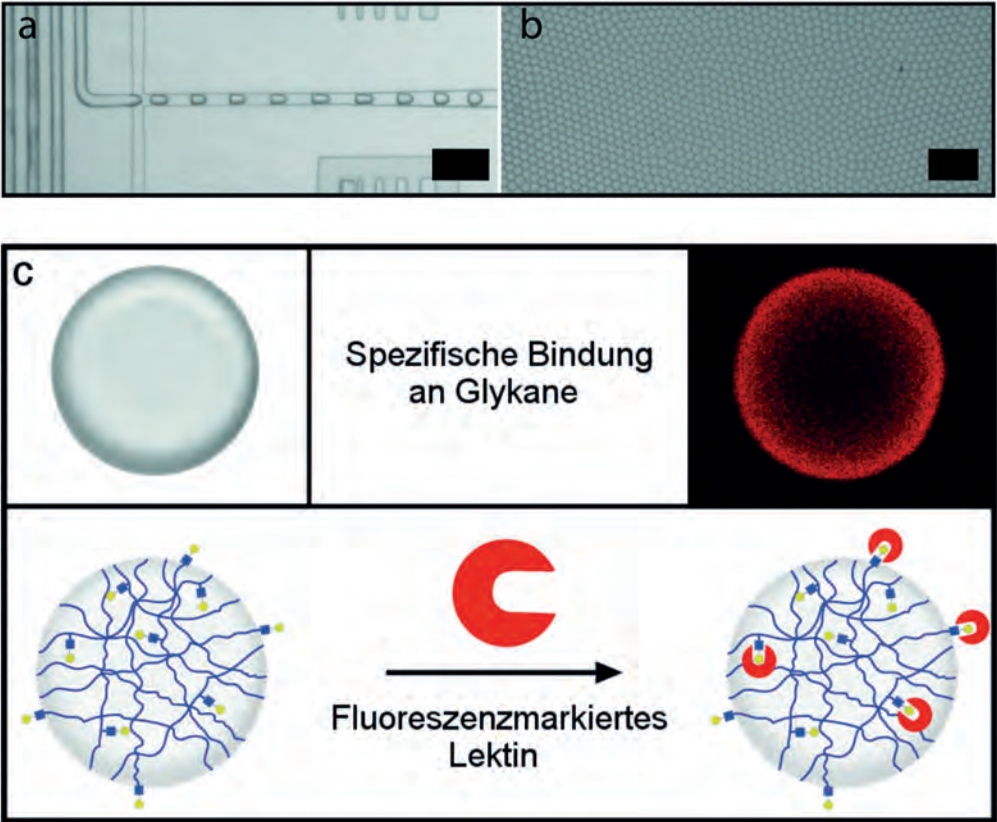


Bild 2: a) Synthese des Mikrogels durch Mikrofluidik, b) Mikroskopieaufnahme der hergestellten Mikrogele und c) schematische Darstellung der an die Rezeptoren (Glykane) im Mikrogel gebundenen Lektine. Der Maßstab entspricht 20 Mikrometern [2].

Diese Kriterien konnten von bisherigen enzymatischen Biosensoren nicht erfüllt werden. Da sich das Enzym auf der Oberfläche des Mikrogels befindet, ist es leicht zugänglich und ermöglicht somit eine hochsensitive und schnelle Detektion von Organophosphaten in wässrigem Medium [3].

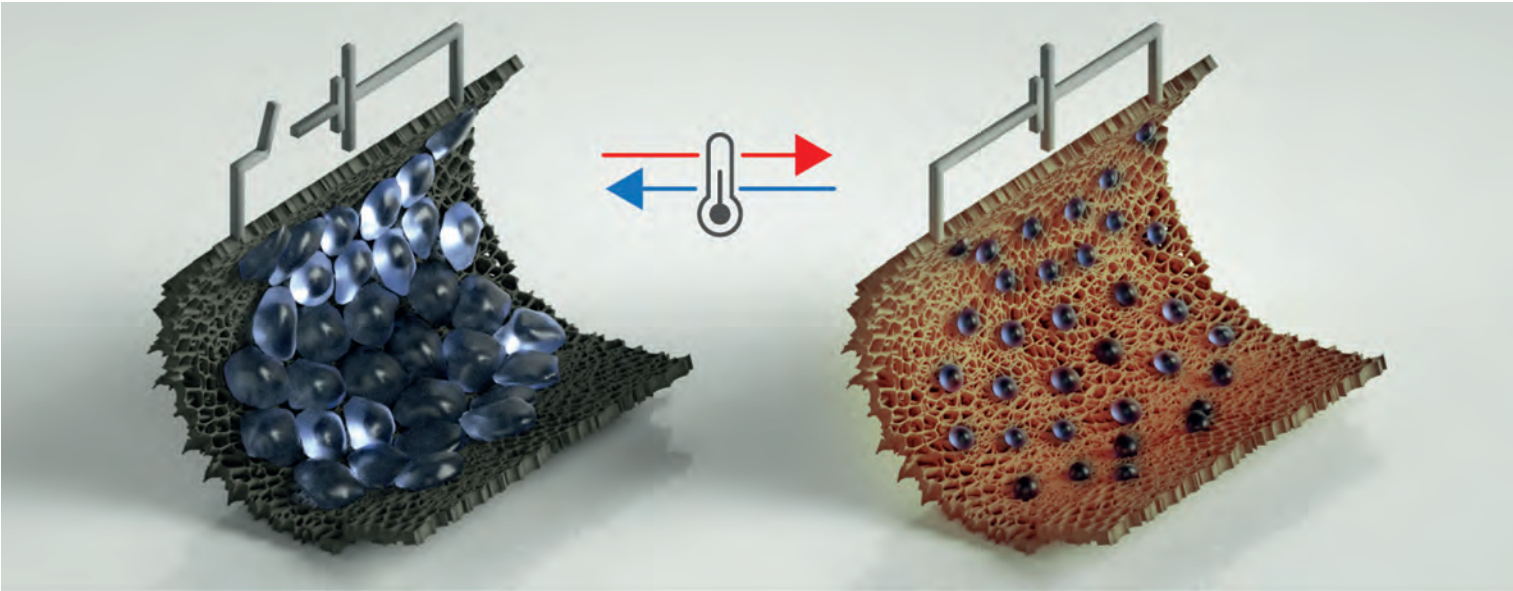


Bild 3: Schematische Darstellung der mit Mikrogel beschichteten Membran bei Raumtemperatur im gequollenen Zustand (links) und bei angelegter Spannung, die zur Erwärmung der Membran führt und das Kollabieren des Mikrogels induziert (rechts).

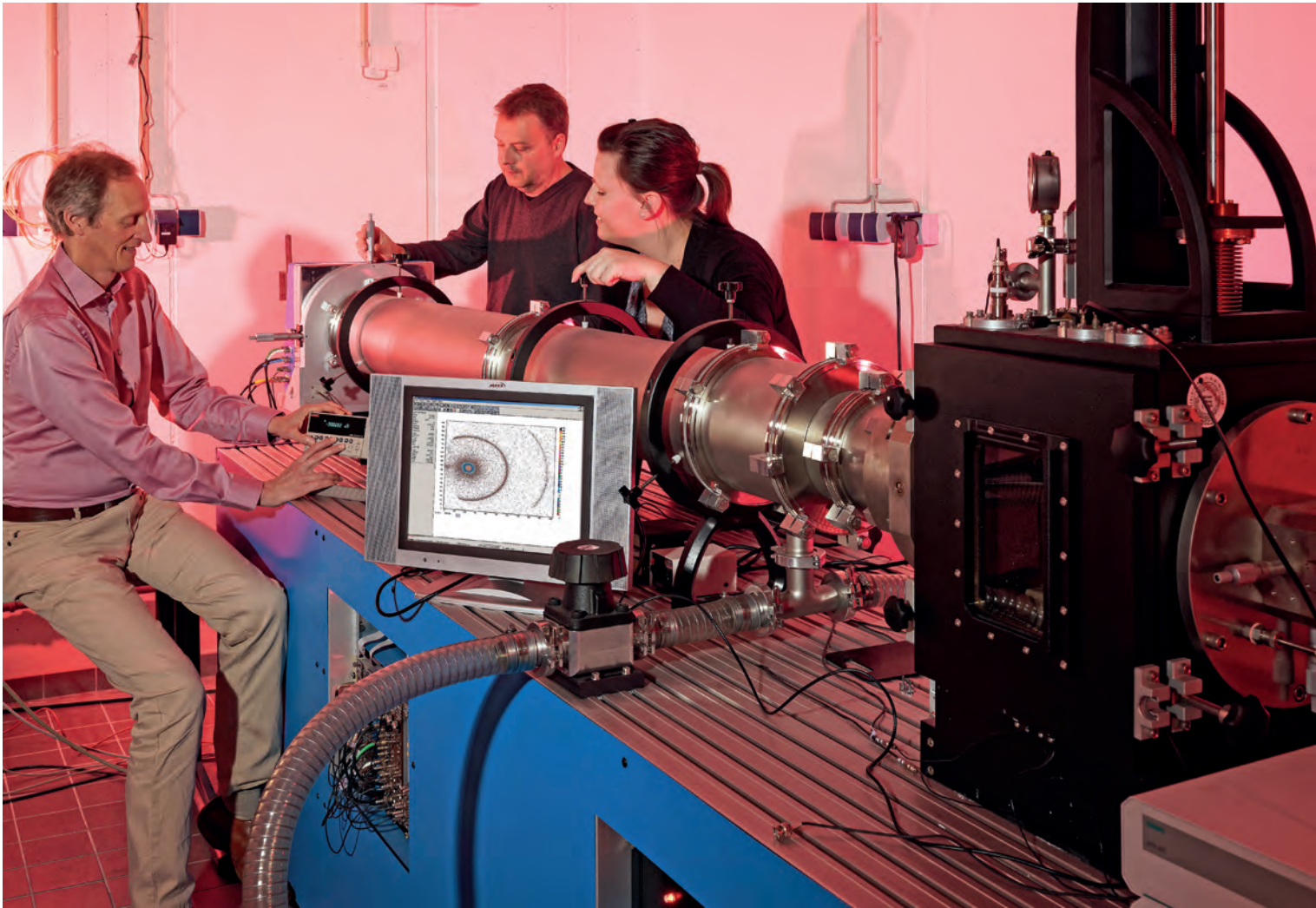


Bild 4: Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS) zur Strukturaufklärung von Nanopartikeln am Lehrstuhl für Physikalische Chemie II.
Foto: Peter Winandy

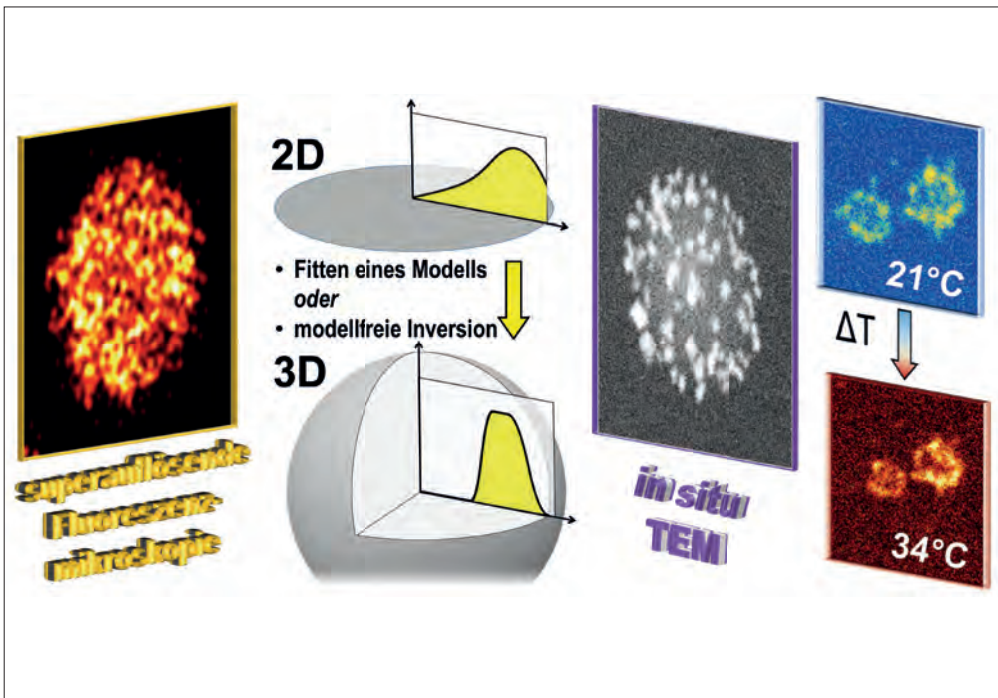


Bild 5: Die Kombination aus superauflösender Fluoreszenzmikroskopie und In-situ-Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ermöglicht die Rekonstruktion der 3D-Struktur von Mikrogelen und die Visualisierung des thermisch initiierten Mikrogel-Kollapses in Echtzeit in Wasser [5].

Schaltbare Membranen durch Mikrogelbeschichtung

Werden Membranen mit Mikrogelen beschichtet, kann deren Durchlässigkeit und Selektivität durch Temperaturänderung gesteuert werden. Bei Raumtemperatur liegt das Mikrogel gequollen in der Membran vor und verschließt die Poren. Wird die beschichtete, heizbare Membran über ihren elektrischen Widerstand erhitzt, kollabiert das temperatursensitive Mikrogel und öffnet die Poren. Durch die vergrößerten Poren können größere Moleküle durch die Membran gelangen. Das reversible Schalten der Membran ermöglicht eine präzise Einstellung des Rückhalts, wodurch Moleküle unterschiedlicher Größe selektiv voneinander getrennt werden können. Mögliche Anwendungsgebiete für diese schaltbaren Membranen liegen in der Wasseraufbereitung und der Biotechnologie, wo sie auf eine veränderte Prozessbedingung reagieren können [4].

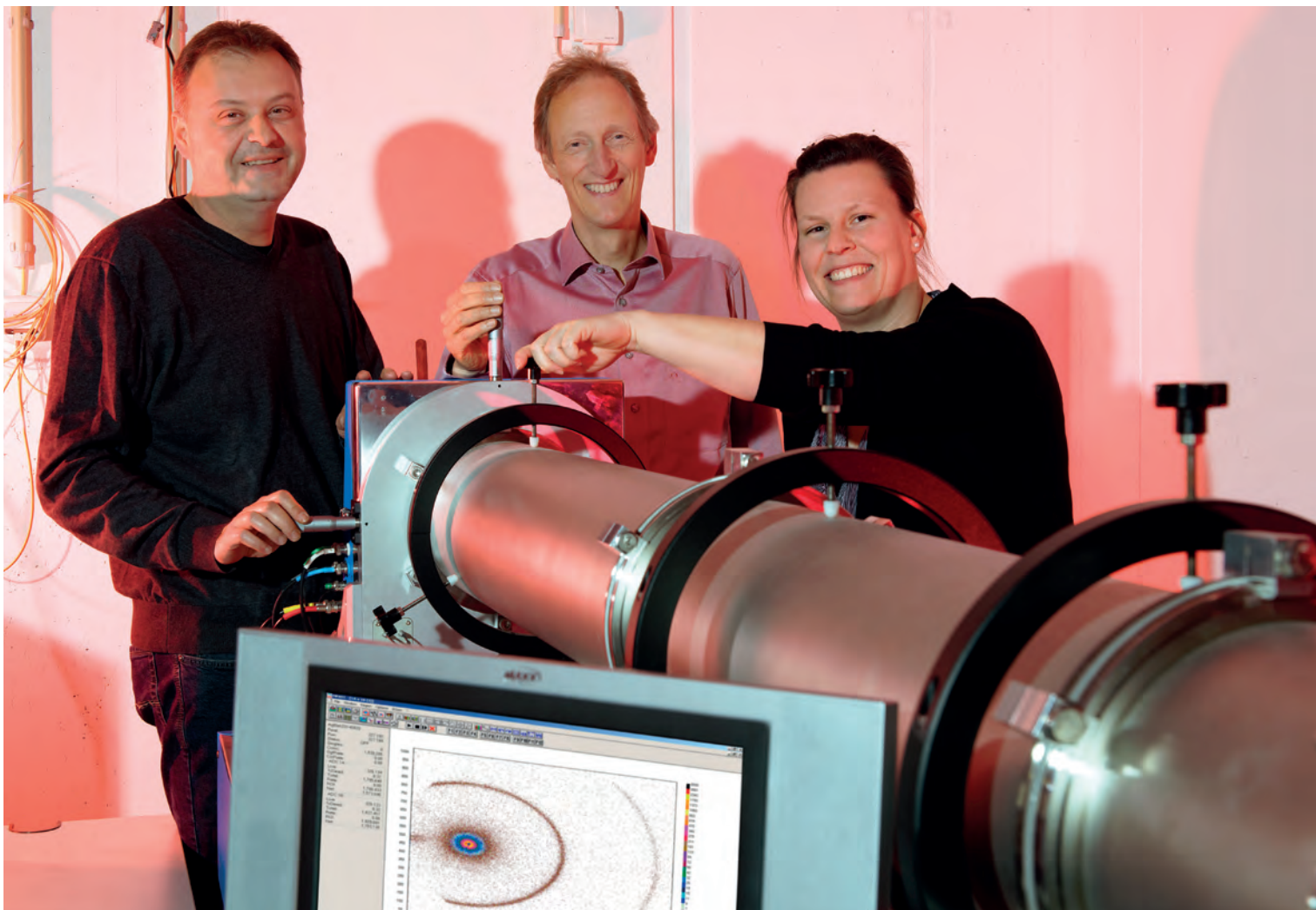


Bild 6: Professor Walter Richtering (Mitte) und sein Team arbeiten an der Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS).
Foto: Peter Winandy

Wie sieht die 3D-Struktur des Mikrogels aus?

Ein weiterer Fortschritt gelang mit der Visualisierung der 3D-Struktur (Kern und/oder Schale) von Mikrogelen. Dazu wird eine Kombination aus In-situ-Elektronenmikroskopie und suprauflösender Fluoreszenzmikroskopie genutzt. Mithilfe dieser Mikroskopiemethoden können die im Mikrogel integrierten funktionellen Gruppen, Farbstoffe, Wirkstoffe oder Nanopartikel lokalisiert werden. Zudem ermöglicht die In-situ-Elektronenmikroskopie das Verfolgen des thermisch-initiierten Kollabierens eines einzelnen Mikrogels in Echtzeit, direkt im Lösungsmittel (zum Beispiel Wasser). Diese Charakterisierungsmethoden sollen in Zukunft auch auf komplexere Strukturen aus weicher Materie anwendbar sein.

Literatur

- [1] A. Pich und W. Richtering, *Advances in Polymer Science* 2010, 234, 1-37.
DOI: 10.1007/12_2010_70.
- [2] A. Jans, R. R. Rosencrantz, A. D. Mandic, N. Anwar, S. Boesveld, C. Trautwein, M. Moeller, G. Sellge, L. Elling und A. J. C. Kuehne, *Biomacromolecules* 2017, 18, 1460–1465.
DOI: 10.1021/acs.biomac.6b01754.
- [3] L. V. Sigolaeva, S. Yu. Gladys, O. Mergel, A. P. H. Gelissen, M. Noyong, U. Simon, D. V. Pergushov, I. N. Kurochkin, F. A. Plamper und W. Richtering, *Analytical Chemistry* 2017, 89, 6091–6098.
DOI: 10.1021/acs.analchem.7b00732.
- [4] T. Lohaus, P. de Wit, M. Kather, D. Mennea, N.E. Benes, A. Pich und M. Wessling, *Journal of Membrane Science* 539 2017, 451–457.
DOI: 10.1016/j.memsci.2017.05.052.

- [5] A.P. H. Gelissen, A. Oppermann, T. Caumanns, P. Hebbeker, S. K. Turnhoff, R. Tiwari, S. Eisold, U. Simon, Y. Lu, J. Mayer, W. Richtering, A. Walther und Dominik Wöll, *NanoLetters* 2016, 16, 7295–7301.
DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b03940.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Walter Richtering ist Inhaber des Lehrstuhls für Physikalische Chemie II sowie Sprecher des Sonderforschungsbereichs „Funktionelle Mikrogele und Mikrogelsysteme“.
Dr. Andrea Melle ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Physikalische Chemie II.

Pflanzenschutz mit blattanbindenden Mikrocontainern

Smarte Freisetzungssysteme für eine nachhaltige Landwirtschaft

The main objective of the novel and innovative greenRelease technology is to reduce pesticide and fertilizer usage, thus contributing to sustainable and resource-efficient agriculture for food and feed production. greenRelease is a smart formulation technology for plant health compounds and fertilizers, consisting of two major components: First, a microgel container and second, anchor peptides which act as adhesion promoters for crop leaves.

Microgel containers are soft porous polymer colloids that can be loaded with plant health compounds which are released either continuously or by external stimuli (e.g. humidity, pH, or temperature) over a long time period. Tailor-made anchor peptides guarantee a rainfast binding to plant leaves at ambient temperature by simple spray applications.

The greenRelease technology will significantly reduce the usage of pesticides and fertilizers. Furthermore, greenRelease will reduce the number of required spray applications due to an prolonged period of controlled release/availability of plant protection compounds and fertilizer.

Eine zunehmende Weltbevölkerung mit ausreichend gesunden Lebensmitteln zu versorgen, ist eine große Herausforderung. Hierzu werden neue und ressourcenschonende Technologien benötigt, welche es erlauben, die zur Verfügung stehenden Anbauflächen nachhaltig und so effizient wie möglich für die Produktion von Futter- und Lebensmitteln zu nutzen. Dabei ist die eingesetzte Pflanzenschutzmittel- und Düngermenge möglichst auf ein Minimum zu reduzieren.

Pflanzenschutzmittel sind ein essenzieller Bestandteil der integrierten und ökologischen Landwirtschaft, ohne sie wären Ernteverluste von häufig mehr als 90 Prozent die Regel. Ein Faktor, der die Einsatzmenge eines Pflanzenschutzmittels wesentlich beeinflusst, ist seine Regenbeständigkeit. Diese garantiert, dass die Kulturpflanzen auch nach einem Regenereignis noch effizient vor Krankheitserregern geschützt sind. Eine hohe Regenbeständigkeit stellt ferner sicher, dass die Eintragsmengen von Pflanzenschutzmitteln in die Umwelt, in Gewässer und längerfristig in die Nahrungskette möglichst gering bleiben. Durch Bündelung der RWTH-Expertisen in der Polymersynthese und dem Protein-Engineering wurde eine neuartige Freisetzungstechnologie-Plattform für Pflanzenschutzmittel entwickelt. Die zum Patent eingereichte

greenRelease-Technologie besteht aus einem Mikrogel-Wirkstoff-Container und aus Ankerpeptiden, die eine feste Anheftung der Mikrogel-Wirkstoff-Container an die Blattoberflächen von Pflanzen ermöglichen, siehe Bild 1. Mikrogele mit einem Durchmesser von einem bis 20 Mikrometer sind quervernetzte, in Wasser gequollene Polymer-Container, die sich durch einfache Sprühanwendungen auftragen lassen. Ihre Synthese erfolgt im Kilogramm-Maßstab in den Forschungslaboren mit verschiedenen Methoden und ist skalierbar. Auch Nachmodifizierungen von Mikrogele sind möglich. Durch die Wahl des Vernetzers sind biologisch abbaubare Mikrogele herstellbar, deren Abbaugeschwindigkeit gezielt an die Anwendung angepasst werden kann. Eine Kombination aus offener Porenstruktur, Funktionalität und möglicher Kambildung liefert wässrige Mikrogele mit einzigartigen Eigenschaften. Zu ihnen gehören die Schaltbarkeit durch bestimmte Umgebungsbedingungen (zum Beispiel Feuchte, die den Befall durch Krankheitserreger begünstigt), biologische Abbaubarkeit und die Fähigkeit, Wirkstoffe oder Metallionen aufzunehmen, zu transportieren und wieder abzugeben. Eine Beladung von 30 bis 50 Prozent des Polymertrockengewichtes ist beispielsweise mit Metall-Ionen (etwa

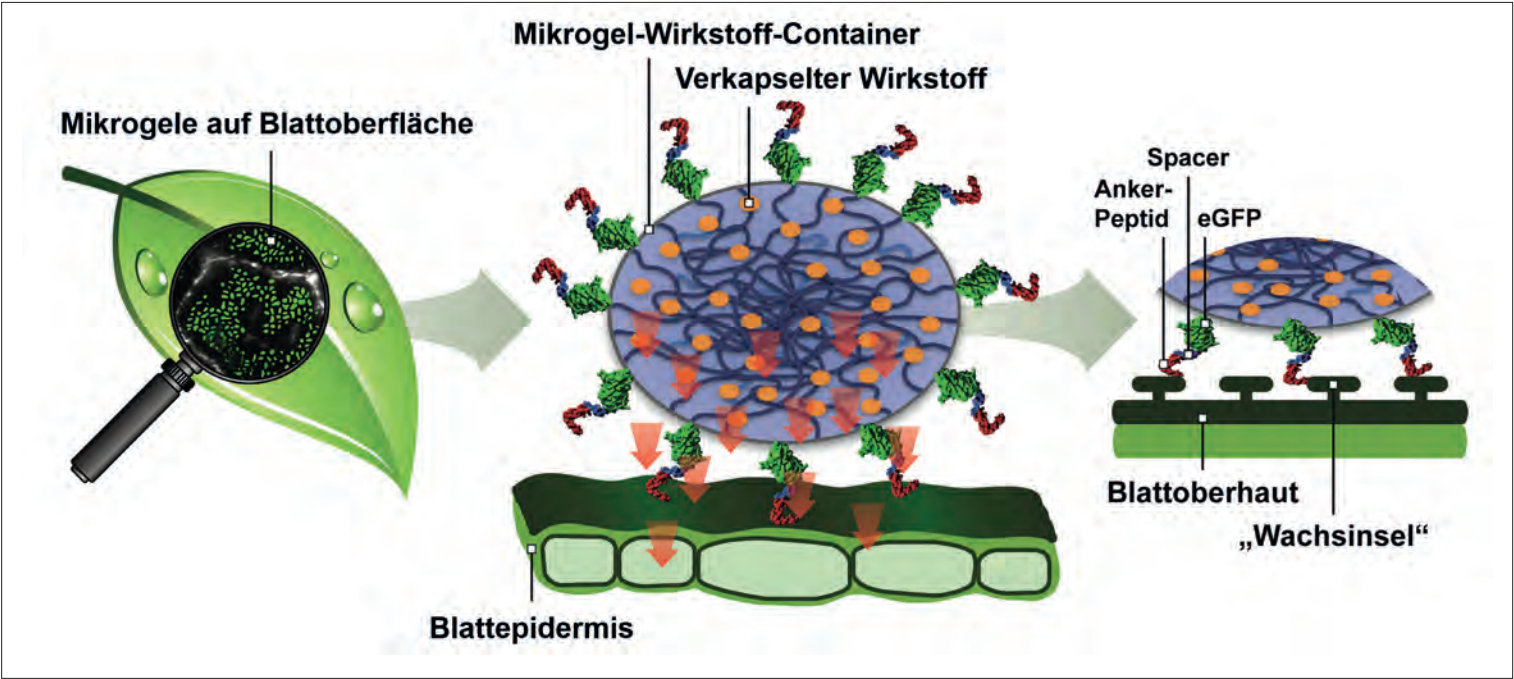


Bild 1: Schematische Darstellung der greenRelease-Technologie: Wirkstoffbeladene Mikrogele werden über Ankerpeptide mit hoher Regenfestigkeit an die Pflanze angebunden und geben den Wirkstoff mit einstellbarer Freisetzungsmenge gezielt an die Umgebung ab. Der Bindungsnachweis der Ankerpeptide an die Pflanze erfolgt über das grün fluoreszierende Protein eGFP (enhanced green fluorescent protein).

Fe³⁺) [1] realisierbar. Ferner schützen Mikrogele die eingeschlossenen Wirkstoffe vor äußeren Einflüssen wie Regen oder Abbau durch Mikroorganismen und erlauben, Abgabekinetiken bedarfsgerecht einzustellen. Ankerpeptide sind in der Natur vorkommende Proteine, die als Adhäsionsvermittler an die Wachsschicht von Blättern, an die Oberfläche von Früchten und/oder an Polymerfasern wie Polypropylen binden können. Ankerpeptide sind wasserlösliche Moleküle und bestehen in der Regel aus 20 bis 100 Aminosäuren. Sie verfügen über räumlich getrennte hydrophile, also wasserliebende, und hydrophobe, wassermeidende, Bereiche im Protein. Die hydrophoben Aminosäure-Seitenketten fungieren dabei wie „Härchen“ von Gecko-Füßen und sorgen durch eine Vielzahl von schwachen hydrophoben Verbindungen dafür, dass selbst bei einem simulierten Monsunregen die Ankerpeptide kaum von der Blattoberfläche abgewaschen werden. Die biologische Abbaubarkeit der Ankerpeptide kann gezielt eingestellt werden. In Bild 2 sind die Ankerpeptide mit einem grün-leuchtenden (fluoreszierenden) Protein, kurz eGFP, zur Visualisierung der Anbindung fusioniert.

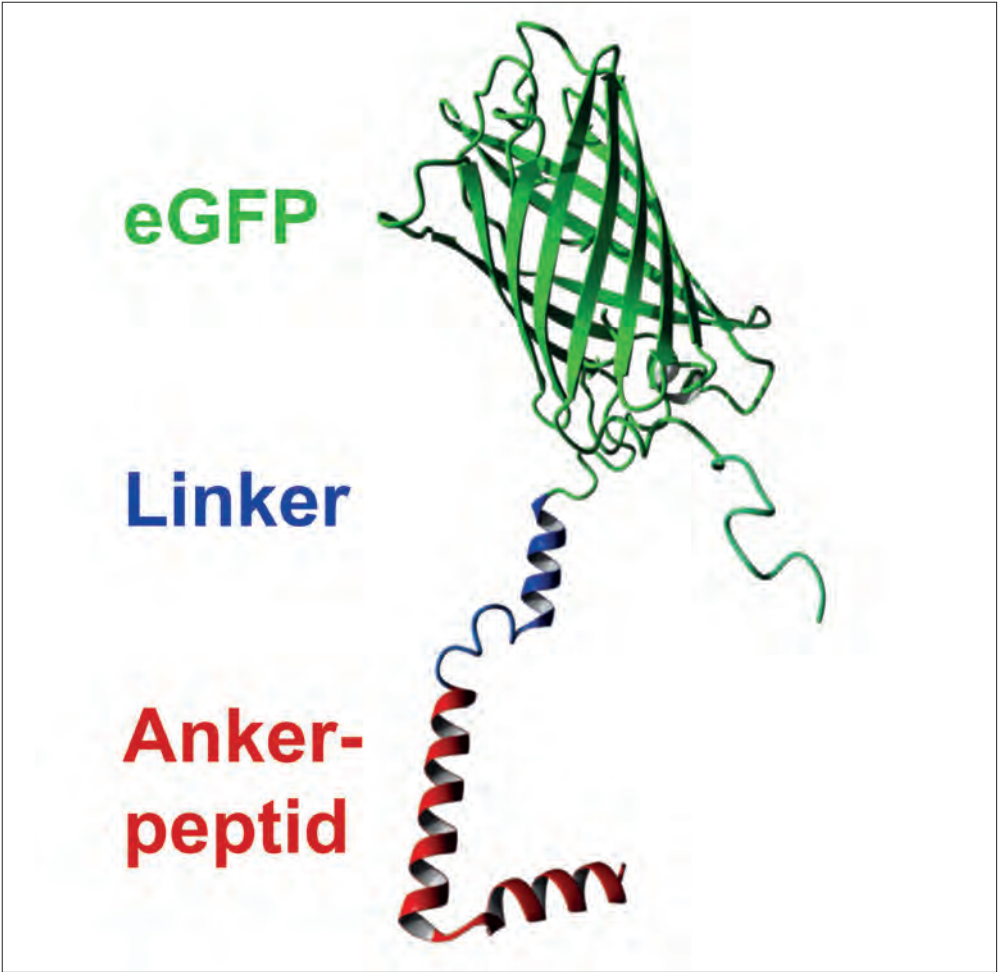
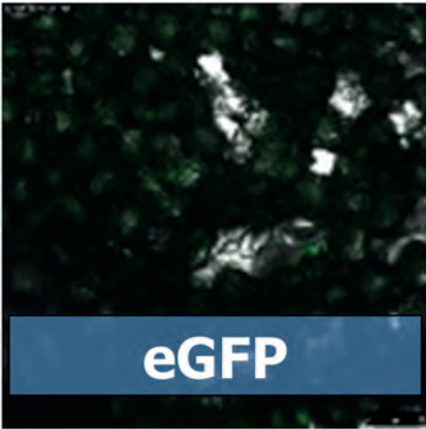
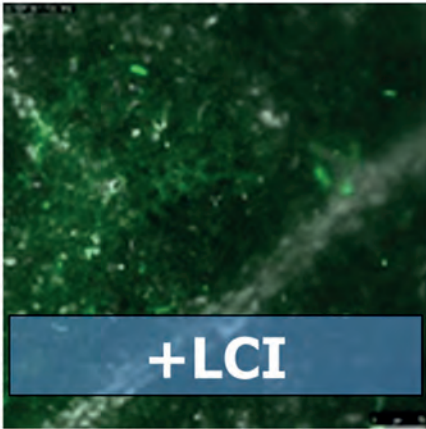


Bild 2: Schema des verwendeten Nachweissystems: Das Ankerpeptid und das eGFP wurden fusioniert, sodass das fluoreszierende Protein eGFP zur Detektion der Blattanbindung der Ankerpeptide verwendet werden kann.

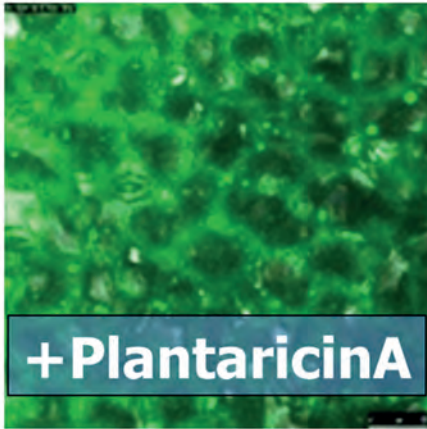
Gurke



eGFP



+ LCI



+ PlantaricinA

Bild 3: Experiment zum Anhaften von zwei eGFP-Anker-Fusionsproteinen (eGFP-LCI und eGFP-PlantA) an Gurkenblätter. Die Gurkenblätter wurden für fünf Minuten bei Raumtemperatur mit „freiem“ eGFP oder eGFP-Anker-Fusionsproteinen inkubiert und danach dreimal mit Wasser gewaschen. Das linke eGFP-Bild zeigt, dass nach dem Waschen das „freie“ eGFP-Protein nicht an die Blattoberfläche bindet. Die Fluoreszenz auf den Blättern wurde mit einem Leica TCS SP8-Mikroskop detektiert.

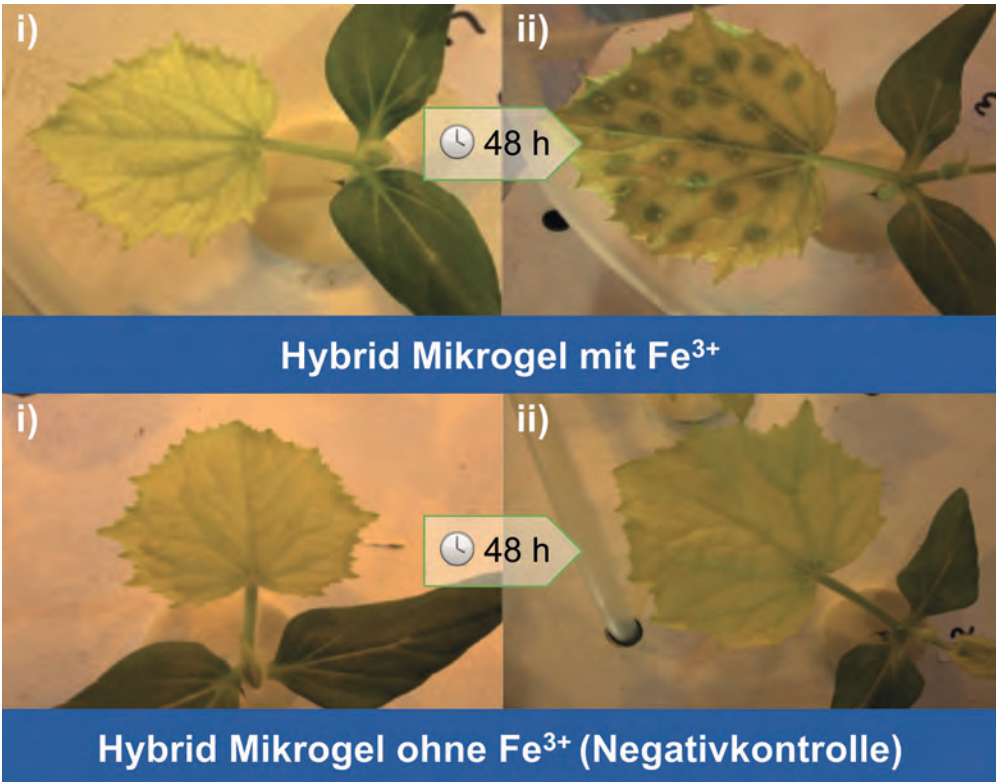


Bild 4: Gurkenpflanzen mit Eisenmangel (i): Auf die Blätter werden mit Eisen beladene Mikrogele appliziert. Nach 48-stündiger Inkubation ist die Veränderung der Pflanze durch das Mikrogel (mit und ohne Fe³⁺) erkennbar (ii).

Ferner benötigen Ankerpeptide im Gegensatz zu derzeit gebräuchlichen Wirkstoff-Formulierungen nur eine kurze Einwirkzeit von unter drei Minuten und keine Trocknung, um effizient an der Blattoberfläche zu binden. Ankerpeptide zeichnen sich durch eine hohe Pflanzenverträglichkeit aus. Selbst Konzentrationen von bis zu 100 Mikromolar beeinflussen nicht die Fotosynthese-Leistung oder das Pflanzenwachstum. Die Kosten für die Ankerpeptide bewegen sich als „Spezialpeptide“ bei etwa einem Euro pro Gramm,

wobei mit einem Gramm eine Oberfläche von mindestens 250 Quadratmetern benetzbar ist. Die benötigten Konzentrationen für eine Mikrogel-Anbindung sind um Größenordnungen kleiner, da keine Monolagen, sondern eine vergleichsweise geringe Anzahl an Ankerpeptiden für eine Anbindung benötigt werden. So können kosteneffiziente Systeme für Anwendungen „im Feld“ schon bereitstehen beziehungsweise entwickelt werden. Das Bild 4 zeigt unten eine Anwendung der greenRelease-Technologie am Beispiel

einer Eisen-Blattdüngung (Tropfapplikation). Blattdüngung wird im Weinbau genutzt, wenn Reben aufgrund eines Mineralmangels gelbe Blätter bekommen. Trotz Verwendung von chemischen Zusätzen wie Detergenzien, Adhäsiven und Befeuchtungsmitteln ist eine kontrollierte Nährstoffzufuhr über mehrere Wochen per Blattdüngung aufgrund der chemischen Eigenschaften (Wasserlöslichkeit bei Regen) kaum zu erreichen. Bis zu 80 Prozent der Nährstoffe werden abgewaschen, gelangen in den Boden oder werden in Formen umgewandelt, die die Pflanze nicht nutzen kann. Langfristig gelangen „ungenutzte“ Pflanzenschutz- und Pflanzenstärkungsmittel in Gewässer und/oder in die Nahrungskette. Das auf Basis der greenRelease-Technologie entwickelte Blattdünger-System haftet lange und selektiv an Blättern und gibt Eisen-Ionen nur langsam ab. Letzteres führt zu einem „Ergrünen“ der Blätter, siehe Bild 4. Die Grundlage für die greenRelease-Technologie wurde von 2014 bis 2017 in den BioSC-Projekten GreenGel, BiFuProts und RIPE erarbeitet. Die Technologie wurde im Rahmen der Deutschen Biotechnologietage 2018 mit dem „Innovationspreis der Bioregionen Deutschlands“ ausgezeichnet. Um sie zu einer vom Landwirt nutzbaren Technologie weiterzuentwickeln, sind neben Zulassungsfragen weitere Fragen zu untersuchen, siehe Bild 7. Diese werden in den nächsten drei Jahren im BioSC FocusLab-Projekt „GreenRelease for Plant Health“ angegangen. Die greenRelease-Technologie wird dabei an Äpfeln, Kartoffeln, Zuckerrüben und Gerste getestet und der Effekt mit Pflanzen und Früchten verglichen, die mit kommerziellen



Bild 5: In der Phytokammer des Instituts für Pflanzenphysiologie.
Foto: Peter Winandy





Bild 6: Im GreenGel-Projekt wurde die Grundlage für die erfolgreiche Entwicklung der Freisetzungstechnologie gelegt.
Foto: Peter Winandy

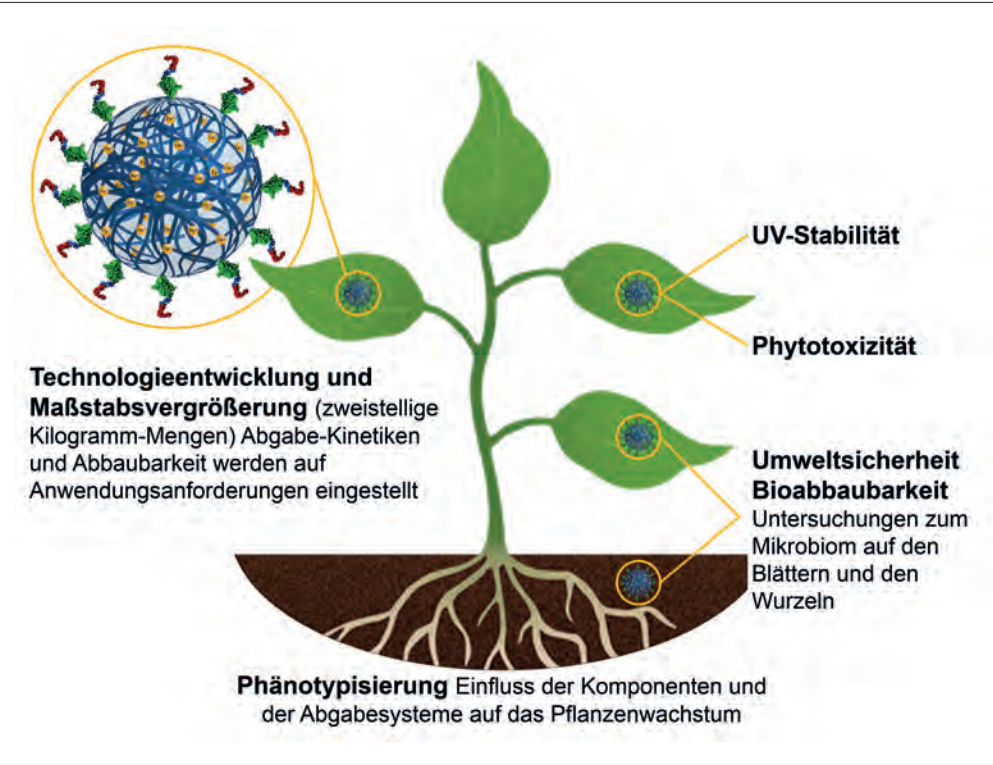


Bild 7: Forschungsaspekte im Rahmen des FocusLabs „greenRelease for Plant Health“



Bioeconomy Science Center:
Forschung und Kooperation für eine nachhaltige Bioökonomie

2010 gründeten die RWTH Aachen, die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und das Forschungszentrum Jülich das Bioeconomy Science Center (BioSC). Diese Kooperation umfasst zurzeit 67 Lehrstühle und Arbeitsgruppen mit rund 1600 Mitarbeitern aus den Natur-, Ingenieur-, Agrar- und Wirtschaftswissenschaften. Seit 2013 unterstützt das Land Nordrhein-Westfalen das BioSC als NRW-Strategieprojekt mit 58,5 Millionen Euro über einen Zeitraum von zehn Jahren. Ziel ist die Etablierung einer Forschungsinfrastruktur für eine wissenschaftsbasierte Bioökonomie: eine Wirtschaft auf der Grundlage nachwachsender Rohstoffe, die sowohl den Bedarf an Nahrungsmitteln deckt als auch erdölbasierte Produkte durch biobasierte Produkte ersetzt.

Das BioSC ermöglicht die integrierte Bearbeitung bioökonomie-relevanter Fragestellungen durch interdisziplinäre Projektteams. Die Expertise der beteiligten Institute reicht von der nachhaltigen Pflanzenproduktion für Nahrungsmittel, Tierfutter und erneuerbare Rohstoffe über die molekulare und mikrobielle Umwandlung von Biomasse zum Beispiel in Feinchemikalien, Biopolymere, Pharmazeutika oder Biotreibstoffe bis hin zu innovativen Bioraffinerie-Konzepten und der Untersuchung der sozioökonomischen Implikationen für und durch die Bioökonomie. In der ersten Förderphase wurden über 40 Projekte erfolgreich abgeschlossen. In der zweiten Förderphase, die 2017 begonnen hat, laufen fünf größere und längerfristig angesetzte Projekte, die sogenannten FocusLabs.

Wirkstoff-Formulierungen behandelt wurden. Das FocusLab ist in drei Teilbereiche gegliedert:

- Technologieweiterentwicklung und Maßstabsvergrößerung
- Validierung für die nachhaltige Landwirtschaft durch Fokussierung auf zwei Fungizide und zwei Herbizide
- Ökonomische Betrachtung durch Zusammentragen der Wissensbasis, dem Technologietransfer, der Marktakzeptanz und der Untersuchung von Markteintrittsoptionen für die betrachteten Anwendungsgebiete. Letzteres erfolgt insbesondere durch die Analyse von bestehenden und die Entwicklung von neuen Wertschöpfungsketten.

@ https://www.biosc.de/greenRelease_en

Literatur

[1] Meurer, R. A., Kemper, S., Knopp, S., Eichert, T., Jakob, F., Goldbach, H. E., Schwaneberg*, U., Pich*, A. (2017), Biofunctional Microgel-Based Fertilizers for Controlled Foliar Delivery of Nutrients to Plants. Angewandte Chemie, 56, 7380-7386.

Autoren

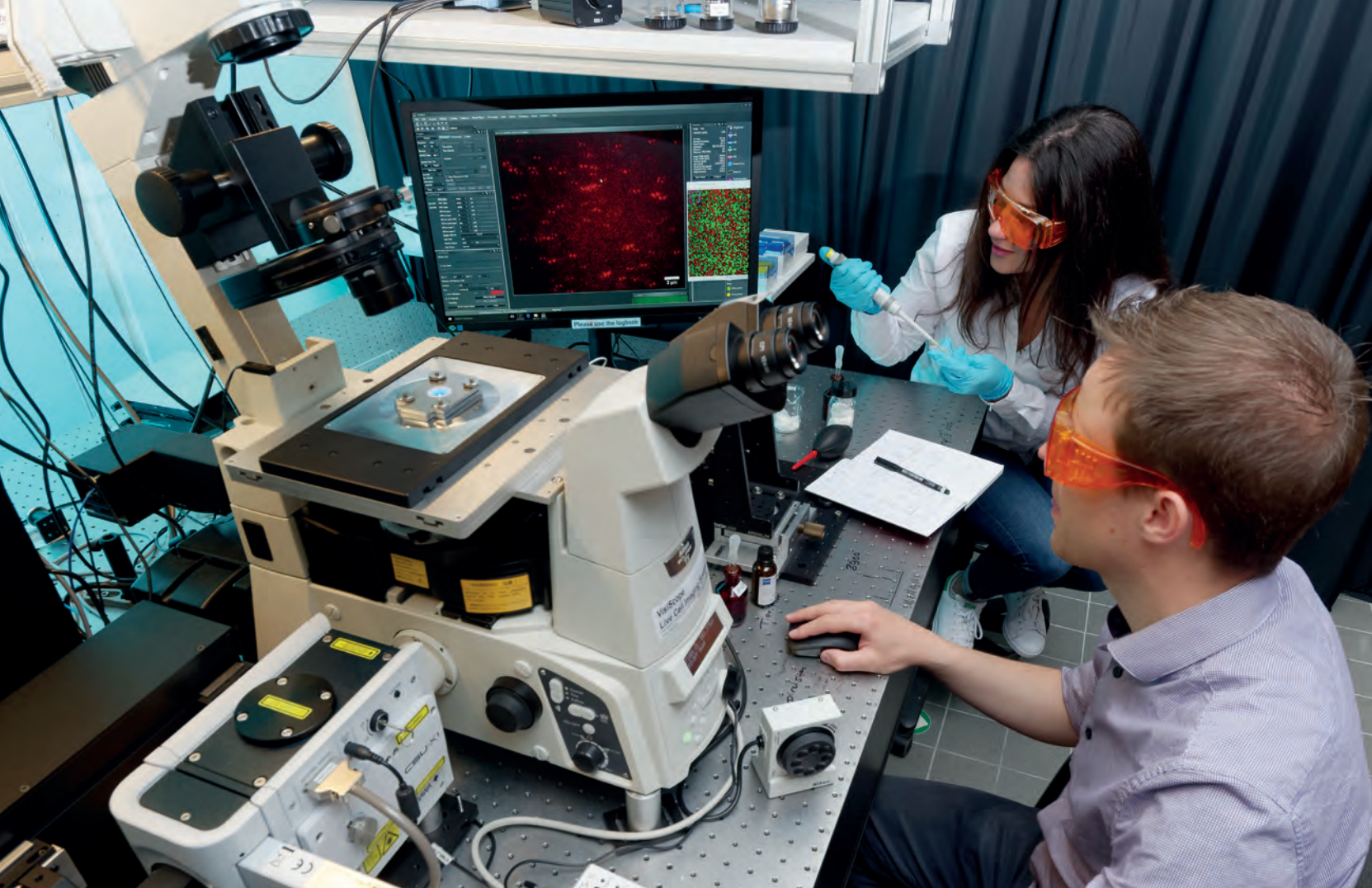
Dr. rer. nat. Felix Jakob ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Biotechnologie und am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Uwe Conrath betreut das Lehr- und Forschungsgebiet Biochemie und Molekularbiologie der Pflanzen.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Andrij Pich betreut das Lehr- und Forschungsgebiet Funktionale und Interaktive Polymere und ist Mitglied des wissenschaftlichen Leitungsgremiums am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Schwaneberg ist Inhaber des Lehrstuhls für Biotechnologie sowie Mitglied des wissenschaftlichen Leitungsgremiums am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien.





Dominik Wöll

Augen im Nanometerbereich

Superauflösende Fluoreszenzmikroskopie zur Nanostrukturaufklärung in weicher Materie

The eyes can be considered as one of the most important organs for humans. After the production of a tool, we typically inspect it by eye in order to correct imprecisions. Down to which scale is such a visual inspection possible? High-end optical microscopes enable high zoom factors to reach the nanoscale. However, diffraction limits the resolution on these scales, and nanostructures remained unresolved by optical microscopy until superresolved microscopy methods were developed to circumvent the diffraction-limit of optical light. One of the main research goals of

the FLAMENCO competence center (high resolution FLuorescence microscopy Applied in Molecular Science and Engineering) is the application of superresolution fluorescence microscopy methods to topics in molecular science and engineering. We develop new concepts, fluorescence labels and labeling strategies to visualize polymer and soft matter structures. We can use this information to gain control over structuring and compartmentalization on the nanoscale. Our research lays the foundation for further miniaturization of functional materials in various fields.

Im Zeitalter zunehmender Miniaturisierung bis in den Nanometerbereich ist eine detaillierte Analyse der so erhaltenen Strukturen unerlässlich. Dabei weist die direkte Visualisierung der Nanostrukturen deutliche Vorteile gegenüber indirekten Methoden auf. So können im Gegensatz zu Streuexperimenten wie Licht-, Röntgen- oder Neutronenstreuung ortsauflösende, strukturelle Informationen erhalten werden. Eine Beeinträchtigung der Probe durch das Anregungslicht kann, ganz im Gegensatz zur Wirkung von Elektronen in der Elektronenmikroskopie, vernachlässigt werden. Ein Blick ins Innere der Probe ist leicht zu bewerkstelligen, wodurch auch weiterreichende Einblicke als mit Rasterkraftmikroskopie-Methoden gewährleistet sind. Dennoch wurden all diese Vorteile bis vor

Bild 1: Über eine hochsensitive sCMOS- (scientific complementary metal-oxide-semiconductor-) Kamera wird das Bild einer Probe von fluoreszenzmarkierten Mikrogelen aufgenommen.
Foto: Peter Winandy

wenigen Jahren durch eine Tatsache überschattet: Strukturelle Details, die kleiner als einen viertel bis einen halben Mikrometer waren, konnten durch das physikalisch streng genommen unüberwindbare Beugungslimit nicht aufgelöst werden.

Mikroskopische Einblicke in Nanostrukturen

Anfang der 1990er Jahre wurden erstmals Möglichkeiten entdeckt, das Beugungslimit durch geschickt angewandte Fotophysik und -chemie zu umgehen [1]. Die hieraus entstandene Vielfalt superaufgelöster Mikroskopie-Methoden hat in der letzten Dekade zunächst die Bildgebung biologischer Strukturen revolutioniert. Dies wurde unter anderem durch die Vergabe des Chemie-Nobelpreises 2014 an Stefan Hell, William E. Moerner und Eric Betzig belegt [2]. Ziel der Forschung im Rahmen der Juniorprofessur für Spektroskopie kondensierter Materie ist es, superauflösende Fluoreszenzmikroskopie-Methoden für materialwissenschaftliche Systeme und insbesondere für polymere Systeme weiterzuentwickeln. So ist ein Zugang zu Fragestellungen möglich, die sich durch andere Methoden nicht oder nur unzureichend klären lassen. Dies trägt signifikant zum nanotechnologischen Fortschritt weicher Materie bei.

Für aktuelle und zukünftige Forschungsaktivitäten des Profilbereichs „Molecular Science & Engineering“ (MSE) ist aus diesem Grund eine hochsensitive Fluoreszenzmikroskopie zwingend erforderlich. Deshalb wurde das Kompetenzzentrum FLAMENCO (FLuorescence microscopy Applied in Molecular science and ENgineering COmptence center) ins Leben gerufen, das im entsprechenden Bereich Kompetenzen aufbauen und vernetzen soll. Im Fokus von FLAMENCO liegen sogenannte lokalisierungsbasierte Methoden, bei denen das Beugungslimit des optischen Lichts auf die im Folgenden beschriebene Weise „überlistet“ wird: Ein fluoreszierendes Molekül wird aufgrund von Beugung als ein Beugungsscheibchen abgebildet (rote Scheiben in Bild 2). Diese Scheiben sind circa 100-mal größer als der Querschnitt eines Moleküls. Scheibchen von fluoreszierenden Molekülen überlagern sich gegenseitig, wenn diese näher als etwa 300 Nanometer zusammen sind, was bei den erforderlichen

Markierungsdichten prinzipiell der Fall ist. Eine Überlagerung bewirkt jedoch, dass einzelne Scheibchen und somit einzelne fluoreszierende Moleküle nicht mehr aufgelöst werden können, wie in Bild 2 links oben dargestellt. Lässt sich die Fluoreszenz jedoch stochastisch ein- und ausschalten, ist es möglich, dass oft nur ein Molekül zu einer Zeit fluoresziert. Dadurch können allmählich mehr und mehr einzelne Signale erhalten werden, deren Mittelpunkt sich einfach bestimmen

lässt. Werden diese Mittelpunkte, wie in Bild 2 links unten gezeigt, zusammengesetzt, ergibt sich ein Bild mit einer höheren Auflösung als das bei dem Bild mit der Überlagerung der Beugungsscheibchen der Fall ist. Genau auf diesem Prinzip beruht die lokalisierungsbasierte superauflösende Fluoreszenzmikroskopie. Die im Folgenden beschriebenen Systeme wurden auf diese Weise visualisiert.

Aufklärung der inneren Struktur von Mikrogelen

Eingebettet in den Sonderforschungsbereich 985 „Funktionelle Mikrogele und Mikrogelsysteme“ untersuchen RWTH-Wissenschaftler mit superauflösenden Fluoreszenzmikrosko-

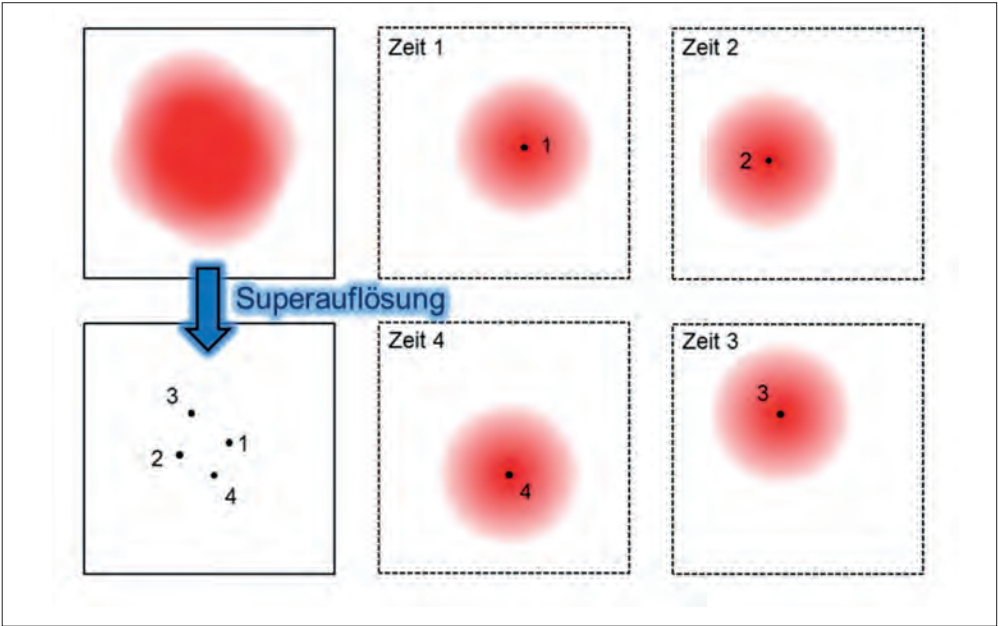


Bild 2: Aus einzelnen blinkenden Farbstoffsonden wird ein superaufgelöstes Bild erzeugt. Die Positionen der Moleküle links oben sind zunächst nicht zu bestimmen, da sich deren Signale überlagern. Leuchtet jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten nur jeweils ein Molekül, so kann dessen Position sehr genau bestimmt werden (siehe gestrichelte Kästen). Durch Zusammensetzen der entsprechenden Positionen erhält man das superaufgelöste Bild links unten.

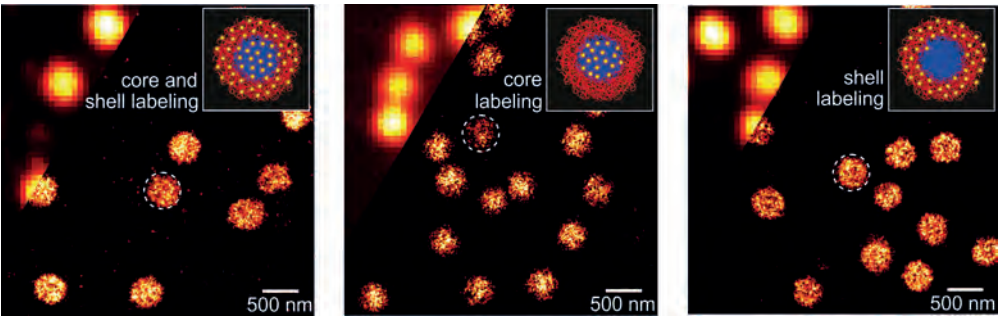
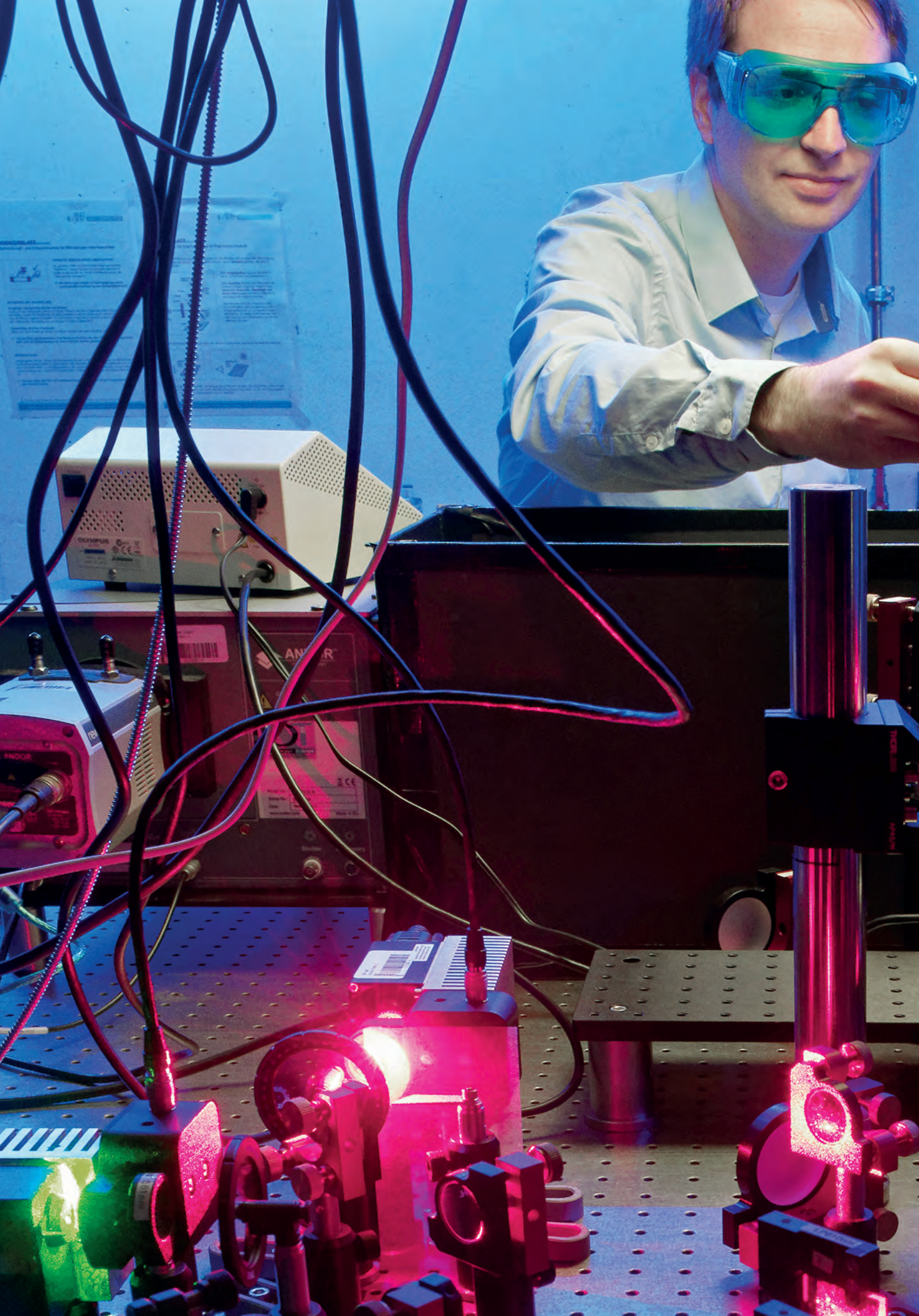


Bild 3: Superaufgelöste dSTORM (Direct stochastic optical reconstruction microscopy) von Mikrogelen zum Nachweis ihrer selektiven Funktionalisierung im Kern beziehungsweise in der Schale (siehe schematische Zeichnungen jeweils rechts oben).

Links oben ist jeweils das beugungslimierte Bild dargestellt. Deutlich erkennbar ist, dass sich die Mikrogele in den oben links gezeigten Bildausschnitten nicht unterscheiden, während die unterschiedlich funktionalisierten Mikrogele im superaufgelösten Rest des Bildes eindeutig verschieden sind. Die entwickelte Analysemethode SoMaCoFit (<https://publications.rwth-aachen.de/record/670555/>) stellt dies noch deutlicher heraus.



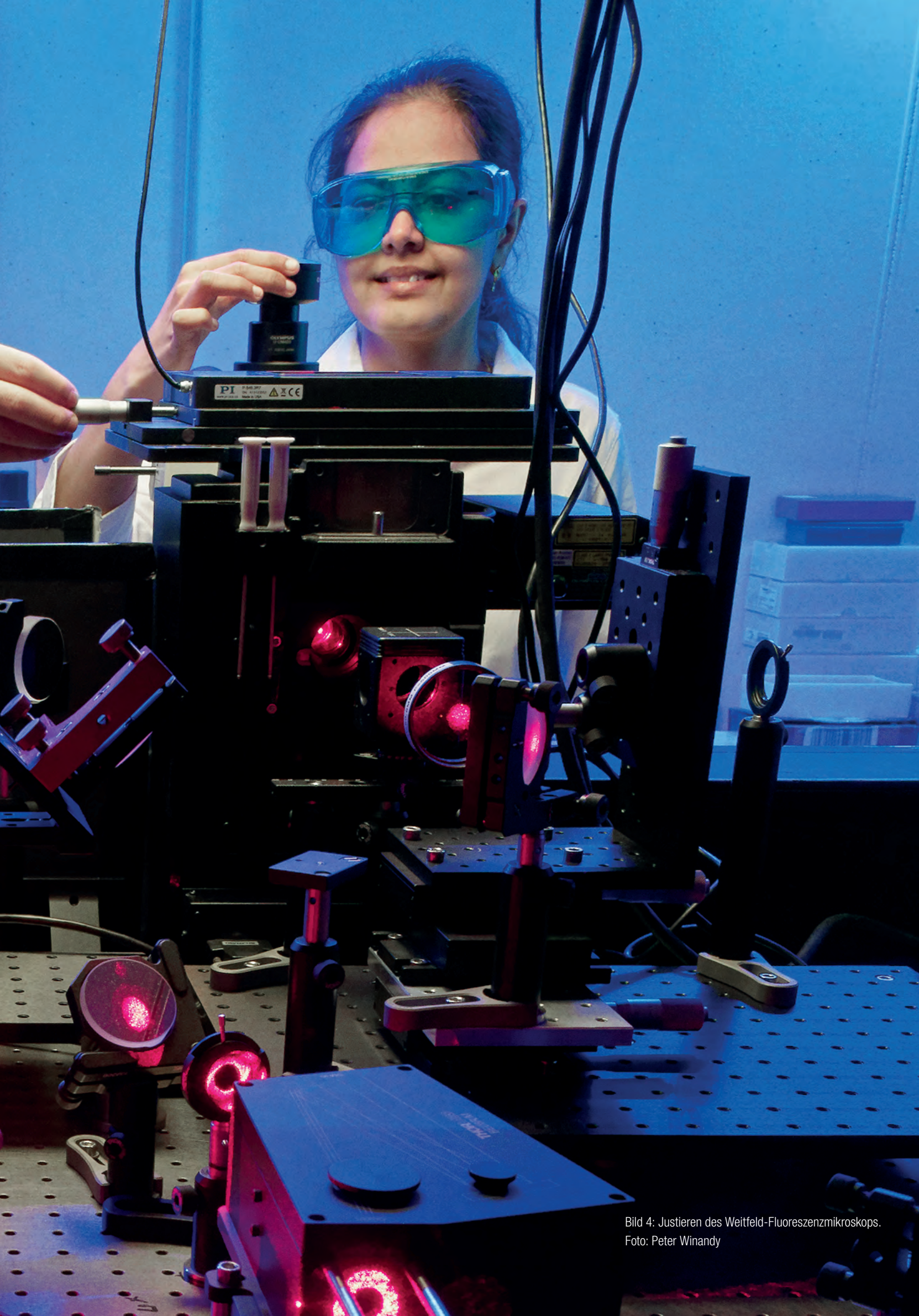


Bild 4: Justieren des Weitfeld-Fluoreszenzmikroskops.
Foto: Peter Winandy



Bild 5: Vorbereitung einer Probe mit Mikrogelen zur Messung an einem multikonfokalen Spinning-Disk-Fluoreszenzmikroskop.
Foto: Peter Winandy

pie-Methoden Mikrogel- und Mikrogelsysteme. Die Hochschule hat sich in diesem Forschungsgebiet zu einem weltweit führenden Zentrum entwickelt. Vision ist, mit funktionalisierten Mikrogelen zum Beispiel fortschrittliche Wirkstoffverabreichungssysteme, intelligente Oberflächenbeschichtungen oder besondere Reaktionskompartimente für katalytische Kaskadenreaktionen zu schaffen [3]. Dabei werden Strategien zur gezielten Fluoreszenz-Markierung von ganzen Mikrogelen oder von verschiedenen Kompartimenten einzelner Mikrogel-Entwickelt. Damit lässt sich die innere Struktur solcher Mikrogel-Struktur und die chemische Funktionalisierung mit Gruppen, die spezifisch mit Fluoreszenzsonden reagieren, visualisieren (siehe Bild 3). Die erhaltenen Ergebnisse können mit Cryo- und In-situ-Transmissionselektronenmikroskopie-Messungen ergänzt werden, sodass hieraus ein detaillierte Verständnis über die Struktur und Funktionalisierung erhalten wurde [4]. Durch eine Weiterentwicklung der Methode konnte außerdem nachgewiesen werden, dass sich die funktionellen Gruppen von Mikrogelen, an die später das Krebstherapiemittel Doxorubizin angehängt werden soll, bei

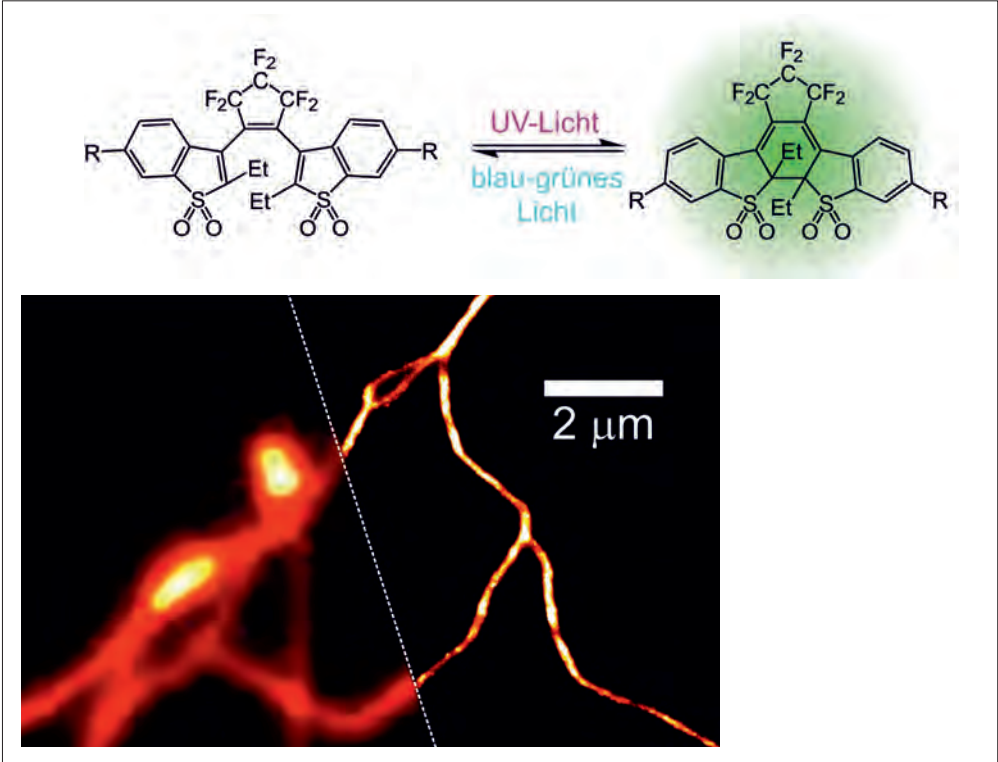


Bild 6: Chemische Struktur der verwendeten und weiterentwickelten Fotoschalter und supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie von einer damit fluoreszenzmarkierten zylindrischen Blockcopolymer-Struktur. Links von der gestrichelten Linie ist das beugungslimitierte Bild zu erkennen, das man in einem modernen Fluoreszenzmikroskop beobachten könnte. Der rechte Teil zeigt die erhöhte Auflösung durch die Verwendung von supraauflösender Fluoreszenzmikroskopie.

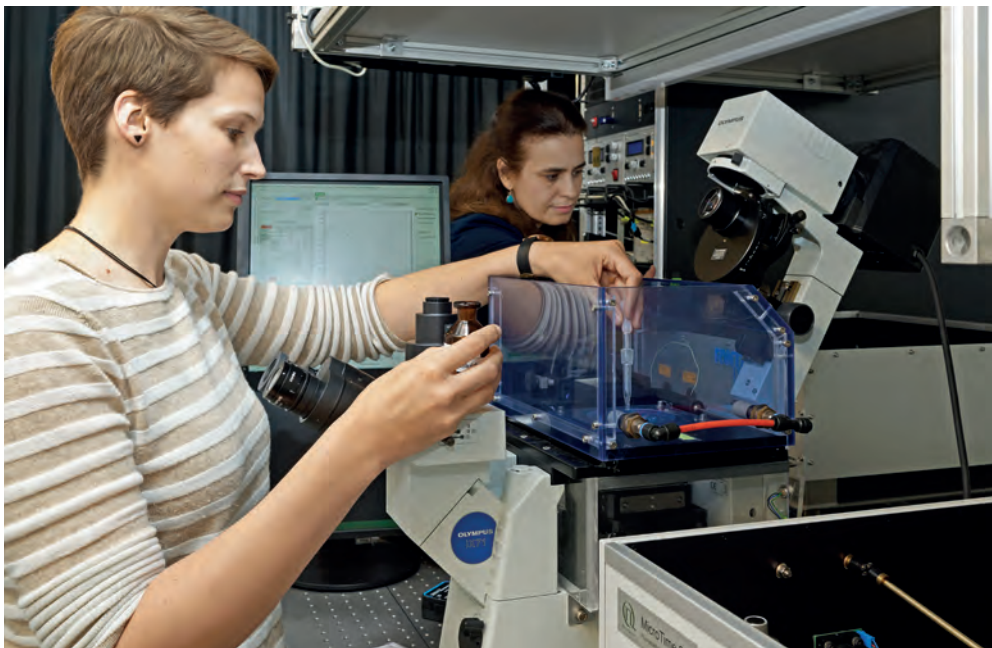


Bild 7: Probenvorbereitung für Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie-Messungen an einem konfokalen Mikroskop.

Foto: Peter Winandy

der am DWI – Leibniz-Institut für interaktive Materialien entwickelten Herstellung insbesondere in der äußeren Schale befinden. Diese Erkenntnis ist von großem Wert für die Verfügbarkeit des Therapiemittels [5].

Neue schaltbare Farbstoffe

Für supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie sind Fluorophore, die zwischen einem nicht-fluoreszierenden (dunklen) und einem fluoreszierenden (hellen) Zustand hin- und herschaltbar sind, von großer Bedeutung. Neben dieser Anforderung müssen die Farbstoffe außerdem im hellen Zustand sehr gut fluoreszieren (hohe Fluoreszenzquantenausbeute) und möglichst fotostabil sein. Ein Farbstoffmolekül, das sehr schnell zerstört wird, kann nicht zum supraaufgelösten Bild beitragen. Die Entwicklung neuer Farbstoffe stellt aufgrund weniger Alternativen eine zentrale Aufgabe und Herausforderung dar. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass sich die Farbstoffklasse der Diarylethene, die bereits ausgiebig für andere Zwecke, wie zum Beispiel als Fotoschalter für Speichermedien untersucht wurde, bei entsprechender Derivatisierung hervorragend zur Bildgebung apolarer Strukturen eignet [6].

Dies ermöglichte eine detaillierte Abbildung von Nanostrukturen, die aus Blockcopolymeren hergestellt wurden (Bild 6). Die Vielfalt an unterschiedlichen Morphologien, die aus solchen Blockcopolymeren erhalten werden kann, ist enorm [7]. Mit den entwickelten Farbstoffen und der damit möglichen supraauflösenden Fluoreszenzmikroskopie kann diese Vielfalt direkt in situ visualisiert werden. Außerdem lassen sich Heterogenitäten und Fehlstellen in solchen Strukturen analysieren.

Mit dem hieraus gewonnenen Wissen ist eine Kontrolle der Herstellung solcher Nanostrukturen möglich, die für die zunehmende Miniaturisierung in den Nanometerbereich erforderlich ist. Seit der Einführung von Diarylethen-Fotoschaltern in die supraauflösende Mikroskopie konnte das Potenzial dieser Fotoschalter in diesem Feld auch von anderen Forschungsgruppen gezeigt werden [8], unter anderem auch in biologischen Probenumgebungen [9,10]. Außerdem sind die Farbstoffe bei geeigneter Substitution auch auf andere supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie-Methoden übertragbar [11]. Entscheidend hierfür ist ein detailliertes Wissen darüber, welche Substitutionsmuster für welche Methode optimal sind. Das Diarylethen-Fotoschalter-Gerüst ist vergleichbar mit einem Schweizer Taschenmesser: Für verschiedene Aufgaben stellt es die entsprechenden Werkzeuge zur Verfügung. Hier ergeben sich die Werkzeuge durch die Substitutionen am Farbstoffgerüst.

Zusammenfassung

Die supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie weist ein enormes Potenzial auf, um Polymerstrukturen und generell Strukturen weicher Materie im Nanometerbereich zu visualisieren. Die dafür erforderlichen Methoden müssen jedoch auf die entsprechenden Proben und Fragestellungen abgestimmt werden, um optimale Bilder aufnehmen und analysieren zu können. Dies ist zwingend erforderlich für die fortlaufende Miniaturisierung in sämtlichen Bereichen, denn ohne zu „sehen“, was erhalten wurde, kann der Herstellungsprozess nicht im Detail verstanden und optimiert werden.

Literatur

- [1] S. W. Hell, J. Wichmann, *Opt. Lett.* 1994, 19, 780-782.
- [2] L. Möckl, D. C. Lamb, C. Bräuchle, *Angew. Chem.* 2014, 126, 14192-14197.
- [3] F. A. Plamper, W. Richtering, *Acc. Chem. Res.* 2017, 50, 131-140.
- [4] A. P. H. Gelissen, A. Oppermann, T. Caumanns, P. Hebbeker, S. K. Turnhoff, R. Tiwari, S. Eisold, U. Simon, Y. Lu, J. Mayer, W. Richtering, A. Walther, D. Wöll, *Nano Lett.* 2016, 16, 7295-7301.
- [5] H. Peng, X. Huang, A. Oppermann, A. Melle, L. Weger, M. Karperien, D. Wöll, A. Pich, *Journal of Materials Chemistry B* 2016, 4, 7572-7583.
- [6] O. Nevskiy, D. Sysoiev, A. Oppermann, T. Huhn, D. Wöll, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 12698-12702.
- [7] A. H. Gröschel, A. Walther, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 10992-10994.
- [8] Y. Arai, S. Ito, H. Fujita, Y. Yoneda, T. Kaji, S. Takei, R. Kashiara, M. Morimoto, M. Irie, H. Miyasaka, *Chem. Commun.* 2017, 53, 4066-4069.
- [9] B. Roubinet, M. L. Bossi, P. Alt, M. Leutenegger, H. Shojaei, S. Schnorrenberg, S. Nizamov, M. Irie, V. N. Belov, S. W. Hell, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 15429-15433.
- [10] B. Roubinet, M. Weber, H. Shojaei, M. Bates, M. L. Bossi, V. N. Belov, M. Irie, S. W. Hell, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 6611-6620.
- [11] O. Nevskiy, D. Sysoiev, J. Dreier, S. C. Stein, A. Oppermann, F. Lemken, T. Janke, J. Enderlein, I. Testa, T. Huhn, D. Wöll, *Small* 2018, DOI: 10.1002/sml.201703333.

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dominik Wöll ist Juniorprofessor für Spektroskopie kondensierter Materie.

Diagnostik im Zeitalter der molekularen Medizin

Integrierte Betrachtung diagnostischer Daten soll Präzisionstherapien ermöglichen



Bild 1: Diskussion über die Forschung am Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung.

Foto: Peter Winandy

Intense research in molecular medicine has uncovered important disease mechanisms. Addressing the respective pathways provides us with many therapeutic opportunities. However, controlling, regulating and changing the complex biological mechanisms in the human body requires a multitude of biomarkers and their consideration in integrated concepts. Therefore, the Institute for Experimental Molecular Imaging (ExMI) aims to develop technologies and tools to comprehensively study disease mechanisms and to use them for precision therapy. In this context, important advancements have been achieved in hybrid imaging technologies such as Fluorescence Molecular Tomography (FMT)/Computed Tomography (CT) as well as Positron Emission Tomography

(PET)/Magnetic Resonance Imaging (MRI), both enabling the assessment of tissue morphology and heterogeneity together with physiological and molecular information. Furthermore, ExMI developed and explored new image reconstruction methods. In this context, as an exciting outcome of the intense collaboration with the team of Professor Georg Schmitz from the Ruhr University Bochum, “motion-model Ultrasound Localisation Microscopy” was invented – a super-resolution ultrasound imaging modality, capable of providing noninvasive insights into tissue vascularization at microscopic resolution. Besides the first translation of this technology to humans, it was shown that multiple image parameters can be extracted and analysed in a radiomic approach

forming the basis for model-based data analysis. In addition, ExMI aims to close the gap between diagnosis and therapy. In this context, nanomedicines are being developed that comprise the function of a diagnostic agent for patient stratification and therapy monitoring but also act as a delivery system for anticancer drugs. Currently, we investigate concepts to apply these nanomedicines in combination therapy regimens and use physical and pharmaceutical interventions to maximize the accumulation and therapeutic activity of nanomedicines. By guiding the therapies with radiomic, genomic and proteomic biomarkers, an integrated diagnostic approach is realized that fulfils the demands on diagnosis in the age of molecular medicine and digitalization.

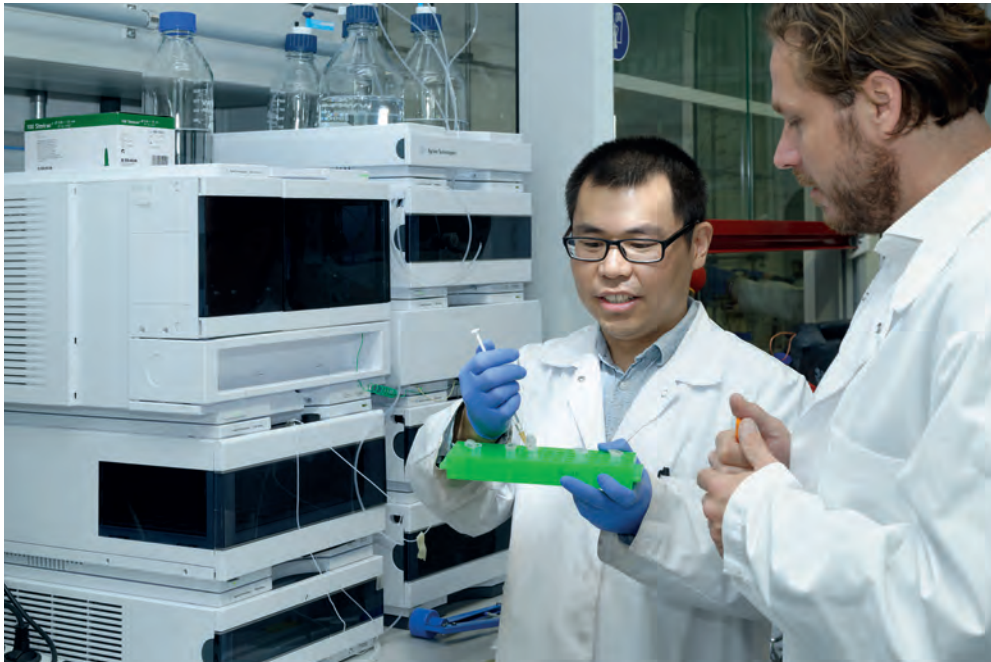


Bild 2: Besprechung der Synthese von Nanopartikeln.
Foto: Peter Winandy

Das Wissen über die Entstehung und das Voranschreiten von Krankheiten hat sich in den letzten Jahren vervielfacht. Heute werden die Zusammenhänge molekularer Regulationsmechanismen zunehmend verstanden. Die Pathomechanismen, insbesondere bei Systemerkrankungen wie Krebs, sind jedoch sehr komplex und die Entwicklung von Therapien, die diese auf biologische Weise regulieren, ist daher schwierig. Die Zusammenschau unterschiedlicher diagnostischer Biomarker ist unabdingbar, um Zusammenhänge aufzudecken und therapeutische Entscheidungen zuverlässig treffen zu können. Dies kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen: Beispielsweise können neuartige Hybridbildgebungsverfahren bereits nach einer Untersuchung multiple morphologische, physiologische und molekulare Informationen bereitstellen. Dr. Felix Gremse entwickelte in diesem Zusammenhang für die präklinische Forschung ein tomografisches Verfahren, welches nicht invasive Röntgencomputertomografie (CT) und Fluoreszenztomografie (FMT) zusammenführt. Während die CT Informationen zur Gewebeanatomie bereitstellt, erlaubt die FMT die Messung der Anreicherung und Aktivierung optischer Kontrastmittel mit höchster Sensitivität. Hierdurch können nach Markierung mit fluoreszierenden Farbstoffen bis zu vier verschiedene Biomarker dargestellt werden – zum Beispiel molekulare Rezeptoren, Enzymaktivitäten und sogar die Expression von Reportergenen, siehe Bild 4. Pharmazeutische Unternehmen nutzen bereits das in Aachen entwickelte Verfahren für die Arzneimittelentwicklung. Ein kommerziell verwendbares, hybrides CT-FMT-Gerät, in das die

entwickelte Technologie integriert wird, soll mit einem industriellen Partner im Jahr 2018 Marktreife erlangen. Ein weiteres hybrides Bildgebungsverfahren, welches im Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung der Uniklinik RWTH Aachen, dem ExMI (Experimental Molecular Imaging), von Professor Volkmar Schulz erforscht wird, ist die Kombination der Positronen-Emissionstomografie (PET) und der Magnetresonanztomografie (MRT) zu der Hybridmodalität PET-MRT. Die PET spielt für die Abbildung von molekularen Prozessen aufgrund ihrer sehr hohen Sensitivität eine wichtige Rolle. Das Detektionsprinzip basiert auf der Messung von schwach radioaktiven Substanzen, die in den Körper eingebracht werden. Die

besondere Stärke liegt bei der PET in der Tatsache, dass biologisch aktive Moleküle, die zum Beispiel Bestandteil eines Stoffwechselprozesses sind, radioaktiv markiert werden können. Mit so einem Radiopharmakon können dann molekulare Prozesse auf makroskopischen Dimensionen in vivo sichtbar gemacht werden. Allerdings ist in den PET-Bildern nahezu kein anatomischer Bildkontrast enthalten. Daher wird die PET üblicherweise mit anatomischen Bildgebungsmodalitäten wie der CT kombiniert. Ein recht neues und noch leistungsfähigeres Verfahren besteht darin, die PET mit der MRT zu kombinieren. Die MRT bietet gegenüber der CT einen wesentlich besseren Gewebekontrast und verwendet keinerlei ionisierende Strahlung. Sie erlaubt zudem die Messungen von funktionellen Parametern, wie Blutflussgeschwindigkeit, Bewegung, Perfusion, Wasserdiffusion oder Temperatur. Da die Informationen aus der MRT zu den molekularen Informationen aus der PET komplementär sind, bietet das Hybridverfahren PET-MRT in der personalisierten Medizin Vorteile gegenüber der etablierten PET-CT und es wird diese in einigen Bereichen eventuell sogar ersetzen. Um ein derartig komplexes Messverfahren zu ermöglichen, verwendet das Team um Professor Schulz mit finanzieller Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

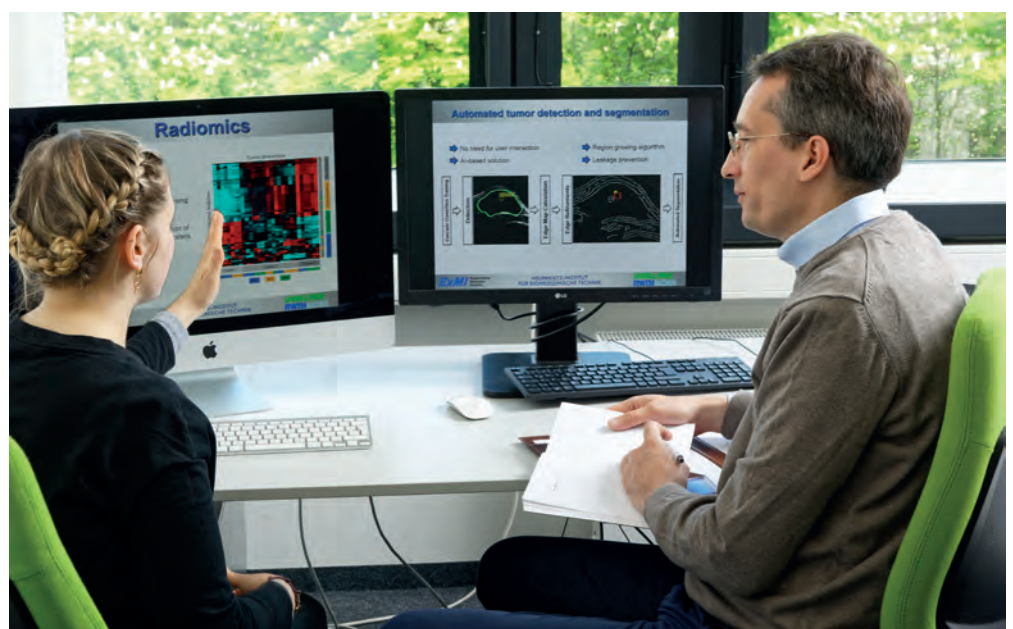


Bild 3: Auswertung der automatischen Tumordetektion.
Foto: Peter Winandy

Bild 4: A) Aufbau des PET-Detektors mit lokalen MRT-Empfangsspulen.
 B) Vergleich der Auflösung eines klinischen PET-Bildes mit der zu erwartenden Auflösung aus dem EU-Projekt HYPMED (PET-CT aus der Nuklearmedizin, Professor Mottaghy).
 C) Kombination der Röntgencomputer-Tomografie und Fluoreszenztomografie zur Bestimmung der Biodistribution einer Probe, die sich in Knochen und Gelenken anreichert. Die Organe der Maus wurden segmentiert, um die Fluoreszenz zuzuordnen und zu quantifizieren.

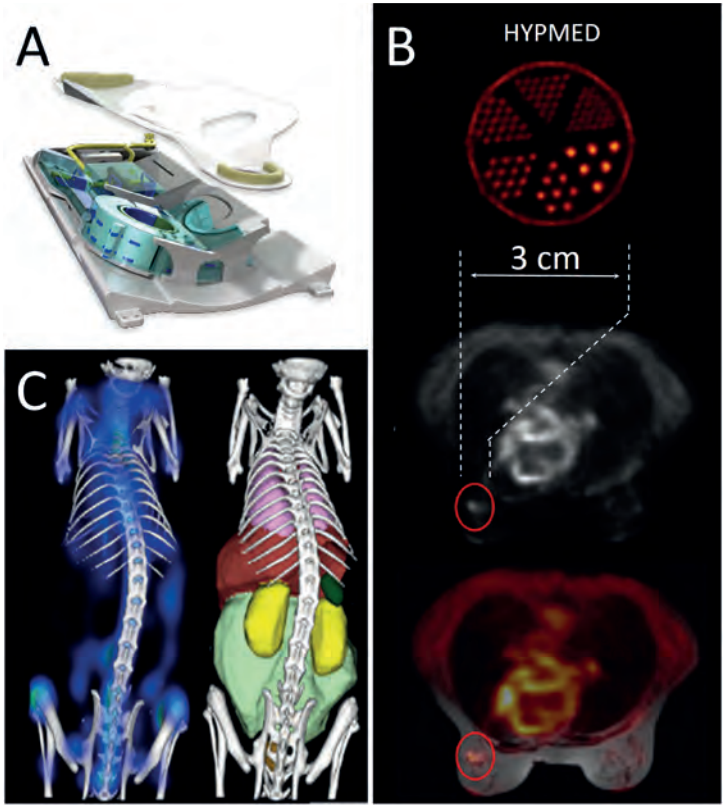
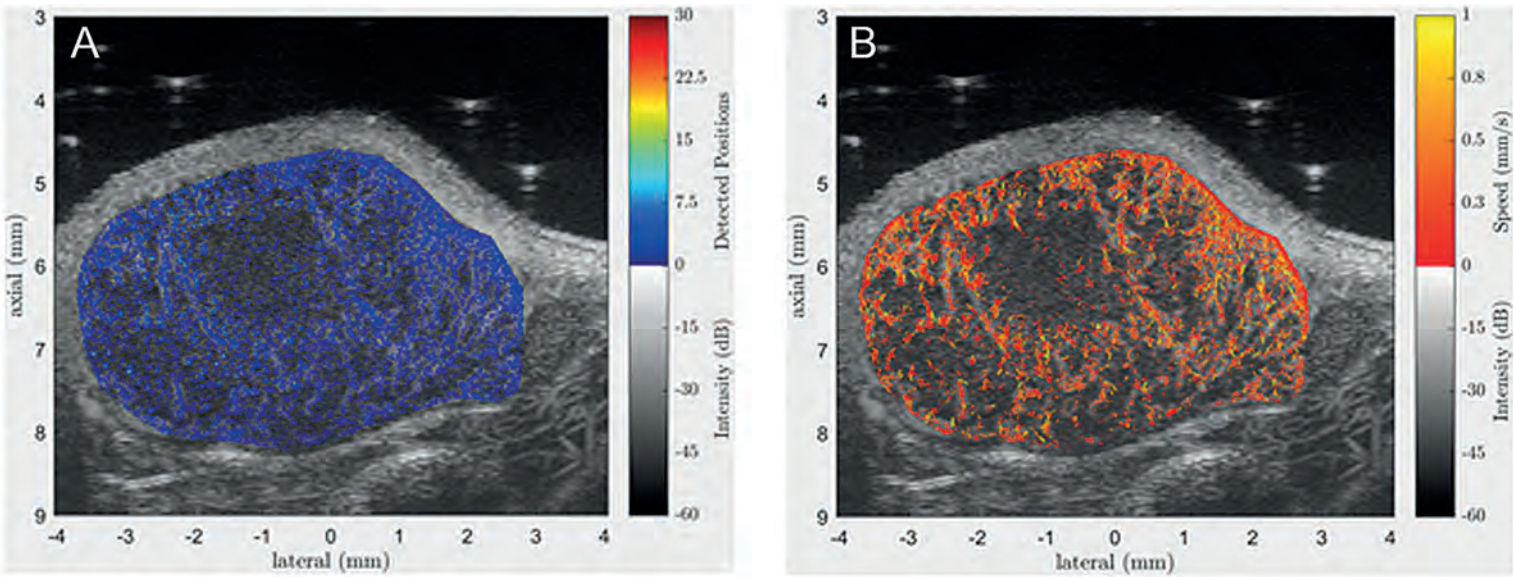


Bild 5: Vaskuläre Strukturen nach Anwendung der „Superresolution“-Methode auf einen kontrastverstärkten Ultraschall Datensatz eines bösartigen Tumors.
 A) Darstellung des vaskulären Netzwerkes.
 B) Farbkodierung der Blutflussgeschwindigkeiten in einzelnen Mikrogefäßen.



(DFG) und die Europäische Union eine neuartige voll-digitale Sensortechnologie für die PET, die auf digitalen Silizium-Fotomultipliern beruht, siehe Bild 4. Gegenüber herkömmlichen Detektoren verspricht diese Technologie Vorteile hinsichtlich ihrer Sensitivität, Ortsauflösung und Robustheit. Zudem werden die Messungen der Ankunftszeiten deutlich genauer, wodurch der Kontrast im Bild steigt. Weiterhin ermöglicht diese Technologie durch die Verwendung digitaler Signalpegel einen gleichzeitigen Betrieb der PET- und der MRT-Messung. In Kooperation mit der Klinik für Radiologie der Uniklinik RWTH Aachen (Professorin Christiane Kuhl) entwickelt und erprobt Professor Schulz derzeit im Rahmen

des EU-Projektes HYPMED ein erstes klinisches PET-Insert für die MRT. Es soll der Verbesserung der Diagnose und der personalisierten Therapie von Brustkrebs dienen. Für die Gewinnung umfassender Daten zur Gewebecharakterisierung sind jedoch nicht immer komplexe neuartige Bildgebungsgeräte notwendig. Der Informationsgehalt bestehender Verfahren wird derzeit oft nur rudimentär ausgeschöpft. Darin steckt also noch viel Optimierungspotenzial. Beispielsweise entwickelten und testeten Professor Georg Schmitz von der Ruhr-Universität Bochum und RWTH-Professor Fabian Kiessling gemeinsam ein hochauflösendes Ultraschallverfahren. Es erlaubt, Bilder der Blutgefäße

in Tumoren zu rekonstruieren, die weit unter dem Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte liegen. Solche Techniken der „Superresolution“ sind aus der Mikroskopie bekannt, jedoch für den Ultraschall erst in einer frühen Entwicklungsphase. Die Forscher konnten zeigen, dass der Gefäßaufbau in Tumoren zuverlässig abgebildet wird und Blutflussgeschwindigkeit und -richtung in Kapillaren messbar werden, siehe Bild 5. Hierdurch ist eine Vielzahl neuer Charakteristika der Gewebedurchblutung ableitbar, die beispielsweise zur Unterscheidung von Tumoren und für die Therapieverlaufsbeobachtung genutzt werden können. Neben der erstmaligen erfolgreichen Anwendung der Technologie am



Bild 6: Im Projekt HYPMED wurde ein klinisches PET-Insert für das MRT entwickelt.
Foto: Peter Winandy

Patienten konnten sie ferner zeigen, dass eine „radiomische“ Clusteranalyse der multiplen Bildgebungscharakteristika die Identifikation überlegener Biomarker erlaubt und zu einer verbesserten Tumorcharakterisierung führt. Sowohl Ultraschall als auch PET-CT (Bild 3) und PET-MRT können verwendet werden, um den sogenannten „Enhanced Permeability and Retention“-Effekt (EPR) zu messen und hierdurch die zu erwartende Anreicherung eines Pharmazeutikums abzuschätzen. Der EPR-Effekt spielt im Bereich der Nanomedizin eine wichtige Rolle. Nanowirkstoffe sind in der Regel zwischen zehn und 100 Nanometer groß und werden daher nicht über die Niere ausgeschieden. Demzufolge weisen sie eine lange Zirkulationszeit im Blut auf und profitieren von den durchlässigen Blutgefäßen in Tumoren, die eine Anreicherung durch den EPR-Effekt zulassen. Dies trägt zu einer effizienteren Therapie bei. Zudem reichern sich Nanowirkstoffe durch ihre Größe wesentlich weniger in gesunden Organen an, was die Nebenwirkungen reduziert. Die Untersuchung der Anreicherungsmechanismen von Nanowirkstoffen ist auch Forschungsschwerpunkt

des Graduiertenkollegs „Tumor-Targeted Drug Delivery“, welches die Professoren Fabian Kiessling und Twan Lammers koordinieren und das von der DFG im Mai 2018 bewilligt wurde. In der Abteilung von Professor Lammers werden unterschiedliche Nanowirkstoffe entwickelt und getestet, wie zum Beispiel Liposome, Polymere und Mizellen. Diese können sowohl mit Chemotherapeutika wie auch mit hochpotenten entzündungshemmenden Wirkstoffen beladen werden. Ein Nanowirkstoff wird derzeit unter der Leitung von Professor Tim H. Brümmendorf und Dr. Stefan Wilop in enger Zusammenarbeit mit Gruppenleiter Dr. Bart Metselaar im Rahmen einer klinischen Studie am Center for Translational and Clinical Research (CTC-A) der Uniklinik RWTH Aachen an Patienten mit multiplem Myelom, einem Tumor im Knochen und Knochenmark, erforscht. Basierend auf den genannten Beispielen lässt sich zusammenfassen, dass die kooperativen Forschungsarbeiten des Instituts für Experimentelle Molekulare Bildgebung die Profilbereiche „Molecular Science & Engineering“ und „Medical Science & Technology“ verbinden

und die Vernetzung mit nationalen wie internationalen akademischen und industriellen Partnern stärken. Zudem entsteht durch die intensive Kooperation mit Ärzten der Uniklinik RWTH Aachen ein herausragendes Umfeld, um neue Technologien und Behandlungsverfahren vom Konzept in die klinische Anwendung zu begleiten.

Autoren

Dr. Felix Gremse ist Gruppenleiter für angewandte medizinische Informatik des Instituts für Experimentelle Molekulare Bildgebung. Univ.-Prof. Dr. med. Fabian Kiessling ist Inhaber des Lehrstuhls für Experimentelle Molekulare Bildgebung und Direktor des Instituts für Experimentelle Molekulare Bildgebung. Univ.-Prof. Dr. Dr. Twan Lammers betreut das Lehr- und Forschungsgebiet für Nanomedizin und Theranostik. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Volkmar Schulz betreut das Lehr- und Forschungsgebiet für Physik der molekularen Bildgebungssysteme.

Mit Bausteinen aus DNA und Peptiden zu neuen Materialien für die Medizin

Biohybride Materialien für bessere Augentropfen und medizinisch-biologische Schmierstoffe

Biohybrid materials combine biological and synthetic building blocks, thereby using 'the best of two worlds': The ingenious functionalities of natural materials as well as the tailored properties of synthetic materials. At the DWI – Leibniz Institute for Interactive Materials and at the Chair for Macromolecular Materials and Systems biological functions are being translated into therapeutic applications. The scientists develop novel materials based on tailored DNA and amino acid building blocks and combine them with other components to create novel drug delivery systems for treatment of eye diseases and a new therapeutic approach for patients with impaired biolubrication.

Die DNA trägt die gesamte Erbinformation der Zellen in unserem Körper. Leben, Wachstum, Stoffwechsel – all das ist nicht denkbar ohne die zugrundeliegenden Informationen der DNA. Es sind lediglich vier DNA-Bausteine, die in verschiedenen Kombinationen jede genetische Information codieren können. Aber auch der Aufbau der DNA ist spannend: Sie hat die Struktur einer Doppelhelix, einer gewundenen Leiter. Das Rückgrat bilden Phosphat- und Zuckermoleküle. Dazwischen liegen als „Sprossen“ die Nukleinbasen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin, die über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Da Adenin und Thymin ein Paar bilden können und ebenso Cytosin und Guanin, spricht man von einer komplementären Basenpaarung. Sie ist elementar, erlaubt die korrekte Vervielfältigung von DNA-Molekülen, ihre Übersetzung in RNA und damit die Synthese von Proteinen. Darüber hinaus bildet sie eine Grundlage für verschiedenste gentechnische Methoden, ebenso ist die Bildung dreidimensionaler Strukturen durch Faltung eines DNA-Stranges oder durch Verbindung verschiedener DNA- und auch RNA-Stücke möglich. Die resultierenden 3D-Strukturen werden durch die Reihenfolge der Basenpaare im DNA-Strang vorgegeben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich Nanobiotechnologie machen sich diese Eigenschaften zunutze und gehen

dabei auch über die Funktion der DNA als Trägerin des genetischen Codes hinaus. Aufgrund der Möglichkeit, verschiedene DNA-Stränge per Basenpaarung miteinander zu kombinieren oder einen Strang nach Bedarf zu falten, kann die DNA eine individuell maßgeschneiderte Komponente für synthetische Materialien sein. Eine Arbeitsgruppe am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien unter Leitung von Professor Andreas Hermann greift für ihre Materialentwicklungen daher vielfach auf DNA-Moleküle zurück. Im Mittelpunkt steht die Entwicklung neuer, weicher (Bio-)Nanomaterialien und biohybrider Strukturen. Das sind zum Beispiel DNA-Hybride, also Materialkombinationen aus DNA mit Polymeren oder anderen Komponenten. So werden die verschiedenen Materialklassen auf molekularer Ebene verknüpft und daraus komplexe, funktionale Strukturen, die meist im Größenbereich von Nanometern liegen, gebaut. Dabei bedienen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei chemischen oder molekularbiologischen Methoden oder kombinieren beide Herangehensweisen. Mit den Hybridmaterialien sollen vor allem im Medizinsektor neue Entwicklungen vorangetrieben werden. Besonders wirksame Augentropfen stehen dabei oben auf der Agenda. Derzeit werden die meisten Augenerkrankungen, die nicht operiert werden, mit

Augentropfen behandelt. Dabei erreicht allerdings nur ein kleiner Teil des eingesetzten Wirkstoffes das erkrankte Gewebe im Auge. Der Rest geht durch den Lidschlag oder die Tränenflüssigkeit verloren. Die medizinischen Wirkstoffe sind daher in den meisten Augentropfen hoch konzentriert. Die Augentropfen müssen, um eine ausreichende Versorgung mit dem Wirkstoff sicherzustellen, häufig angewandt werden. Das ist im besten Fall unangenehm, kann aber auch dazu führen, dass die Patienten den Empfehlungen des Arztes nicht nachkommen und die Tropfen zu selten anwenden. Darüber hinaus können hohe Wirkstoffkonzentrationen in den Augentropfen Nebenwirkungen hervorrufen. Diese reichen von Augenirritationen bis zum anaphylaktischen Schock. Gemeinsames Ziel mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Universitäts-Augenklinik Tübingen und der Universität Groningen ist, einen Weg zu finden, um die Verweilzeit des Wirkstoffes

im Auge zu erhöhen und so die Wirkstoffkonzentration in den Augentropfen senken zu können. Das Team entwickelte ein Wirkstoffträgersystem aus weichen DNA-Nanopartikeln, die nach Bedarf verschiedene medizinische Substanzen binden. Zunächst wurden spezielle DNA-Stränge hergestellt, deren eines Ende wasserabweisend ist, während das andere Ende mit Wasser interagieren kann. Mehrere solcher DNA-Stränge lagern sich dann zu einem Partikel oder einer Mizelle zusammen, wobei sich alle wasserabweisenden Enden in der Mitte des Partikels befinden. Die freien, nach außen zeigenden Enden werden mit der funktionellen Wirkstoffgruppe versehen. Dabei kann der Wirkstoff an komplementäre, weitere DNA- oder RNA-Stränge gekoppelt werden, die sich per Basenpaarung an die nach außen gerichteten DNA-Stränge des Partikels anbinden lassen. Alternativ können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaft-

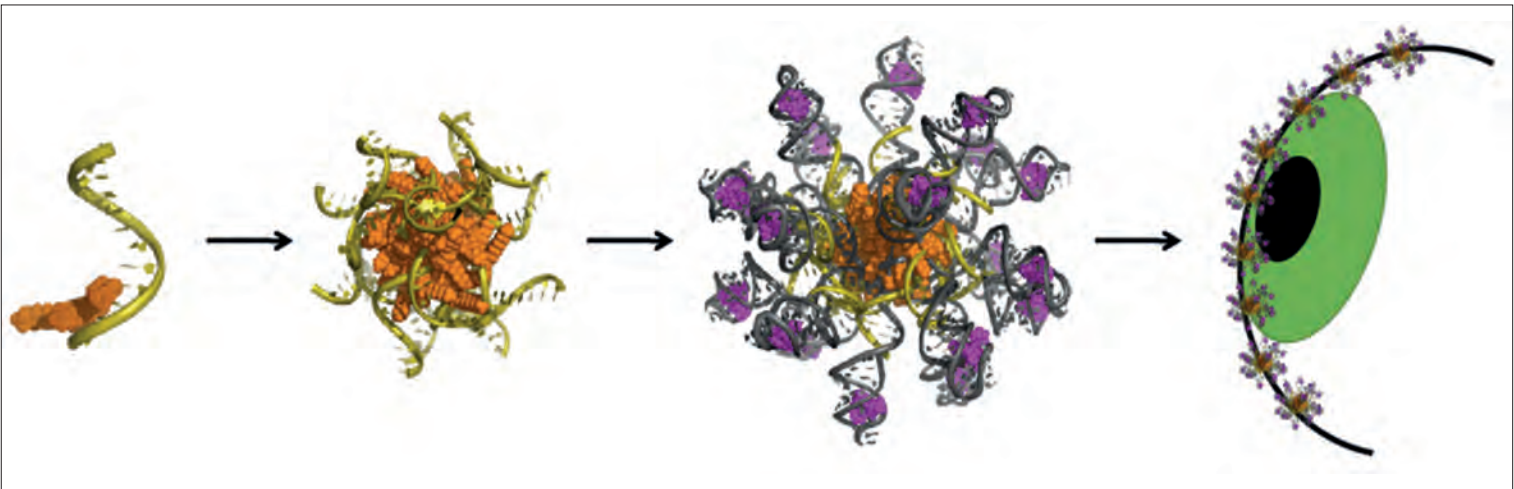


Bild 1: Für die Behandlung von Augenerkrankungen entwickelte ein Forscherteam um Professor Dr. Andreas Herrmann ein Wirkstoffträgersystem aus weichen DNA-Nanopartikeln, die verschiedene medizinische Substanzen binden und in Form von Augentropfen zum Einsatz kommen können. Den Kern der Nanopartikel bilden spezielle DNA-Stränge (gelb, links im Bild), deren eines Ende so modifiziert ist, dass es wasserabweisende Eigenschaften besitzt (orangene Modifizierung am DNA-Strang), während das andere Ende mit Wasser interagieren kann. Diese DNA-Stränge lagern sich zu einem dreidimensionalen Partikel zusammen. Die wasserabweisenden Enden befinden sich dann in der Partikelmitte. Die nach außen zeigenden Enden der DNA-Stränge werden mit einem zweiten Typ von DNA-Strängen oder mit RNA-Molekülen (grau) gekoppelt, an die ein medizinischer Wirkstoff gebunden ist (lila). Die mit einem Wirkstoff beladenen Nanopartikel können für mehrere Stunden an die Hornhaut im Auge binden, während konventionelle Wirkstoffe in Augentropfen nur wenige Minuten auf der Hornhaut nachgewiesen werden können.

Quelle: Andreas Herrmann, DWI

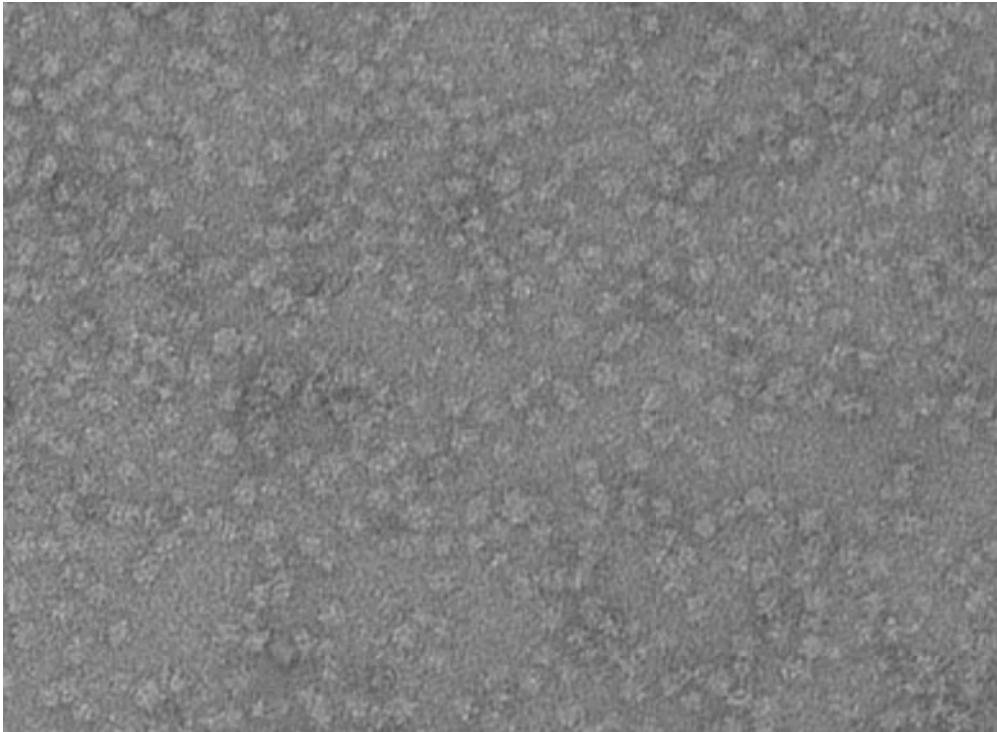


Bild 2: Per Elektronenmikroskopie können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre DNA-Partikel betrachten. Jeder dieser Partikel ist nur wenige Nanometer groß.
Quelle: Andreas Herrmann, DWI

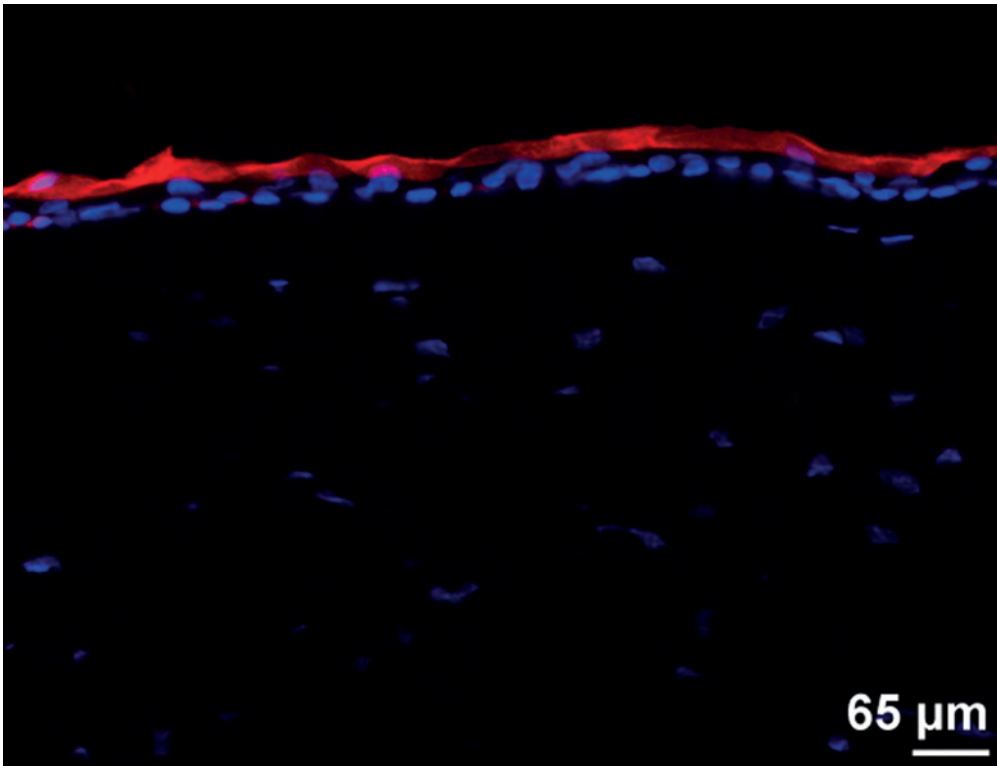


Bild 3: Mittels Fluoreszenzmikroskopie konnte gezeigt werden, dass DNA-Nanopartikel (rot), die in diesem Fall mit einem Antibiotikum beladen waren, an die menschliche Hornhaut (blau) binden. Dort können die Partikel noch nach Stunden nachgewiesen werden.
Quelle: Andreas Herrmann, DWI

ler sogenannte Aptamere einsetzen. Das sind einzelsträngige DNA- oder RNA-Moleküle, die sich zu einer 3D-Struktur falten, sodass sie die Wirkstoffmoleküle wie eine Hand umschließen und festhalten. Auch hier wird ein freies Ende des Aptamers an die nach außen zeigenden DNA-Enden des Partikelkerns angebunden. Eine herausragende Eigenschaft der DNA-Nanopartikel ist, dass man sie wie Legosteine über den DNA-Code zusammenfügen kann und viel weniger synthetischen Aufwand betreiben muss als bei der Herstellung gewöhnlicher polymerer Trägersysteme. Zukunftsmusik ist, dass Mediziner Wirkstofftransporter bauen und standardisierte Bauteile beziehen können, ohne einen Chemiker mit einer maßgeschneiderten Synthese beauftragen zu müssen.

Die wirkstoffbeladenen DNA-Partikel binden an die Hornhaut, wie die Wissenschaftler an Gewebeproben gezeigt haben. Die Substanzen verbleiben dort für mehrere Stunden und damit sehr viel länger als die Wirkstoffe anderer Augentropfen. Abgebaut werden die Partikel anschließend durch Nukleasen, was zur Freisetzung des Medikamentes führt. Nukleasen sind Enzyme, die DNA-Stränge zerschneiden können und die auch in der Tränenflüssigkeit existieren. Da DNA und deren Bestandteile überall im Körper vorkommen, stellen die Abbauprodukte im Gegensatz zu

Wirkstoffträgern aus synthetischen Polymeren keinerlei Problem für das menschliche Auge dar. Dieses Konzept wurde erfolgreich für die Behandlung von Augeninfektionen angewandt. Mit dem neuartigen DNA-Trägersystem lässt sich die Antibiotikakonzentration in den Augentropfen um das 25-Fache senken, was zu einer besseren Verträglichkeit führen kann. Die Herangehensweise des Teams aus Aachen, Tübingen und Groningen ist der erste Einsatz eines DNA-basierten Trägersystems bei der Behandlung in der Augenheilkunde.

Zur breiteren Anwendung beschäftigen sich die Wissenschaftler in einer Ausgründung an der Universitäts-Augenklinik Tübingen inzwischen mit einer zweiten Indikation für die neuartigen Augentropfen. Glaukome, der sogenannte „Grüne Star“, sind die zweithäufigste Ursache für Erblindungen und betreffen einen von 40 Erwachsenen ab dem 40. Lebensjahr. Die verschiedenen Formen einer Glaukomerkrankung werden überwiegend medikamentös mit Augentropfen behandelt. Eine Vielzahl von Wirkstoffen ist auf dem Markt, teilweise ist eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Wirkstoffen nötig. Statt mehrere Präparate parallel zu benutzen, könnten die DNA-Partikel hier die Anwendung erleichtern. Denn innerhalb der Partikel könnten sich auch verschiedene Wirkstoffe gleichzeitig binden lassen, ohne dass deren Funktion eingeschränkt ist. Andere Trägersysteme können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften dagegen oft nur bestimmte Wirkstofftypen binden.

Neben der DNA stehen auch Proteine, die den Großteil natürlicher Zellen ausmachen, sowie deren Bestandteile, die Aminosäuren, als Komponenten für neue Medizin-Materialien im Fokus. Natürlich vorkommende Proteine sind bei neutralem pH-Wert elektrisch häufig nur schwach geladen oder ungeladen. Das Team entwickelt dagegen Ketten von Aminosäuren, sogenannte Polypeptide, bei denen jede fünfte Aminosäure eine Ladung trägt. Die Nettoladung des Polypeptids ist dann sehr hoch, deshalb „Supercharged Polypeptides“ (SUPs) genannt. Aufgrund dieser Ladungen und der elektrostatischen Interaktionen innerhalb der Peptidketten können daraus größere dreidimensionale Architekturen entstehen. Die SUPs bieten einige Vorteile gegenüber geladenen synthetischen Polymeren. Sie sind nicht toxisch und können in ihre natürlich vorkommenden Bestandteile abgebaut werden – wiederum nichttoxische, körpereigene Substanzen.

Die Einsatzmöglichkeiten solcher SUPs sind vielfältig, beispielsweise werden sie genutzt, um Wassermoleküle einzufangen. Sie könnten Patienten mit einem Sjögrens-Syndrom Linderung verschaffen. Die Betroffenen leiden neben trockenen Augen und einer übermäßigen Reibungsbelastung in verschiedenen Gelenken an einem besonders trockenen Mund. Bei gesunden Menschen sorgt ausreichender Speichelfluss dafür, dass diese sprechen oder auch kauen können.

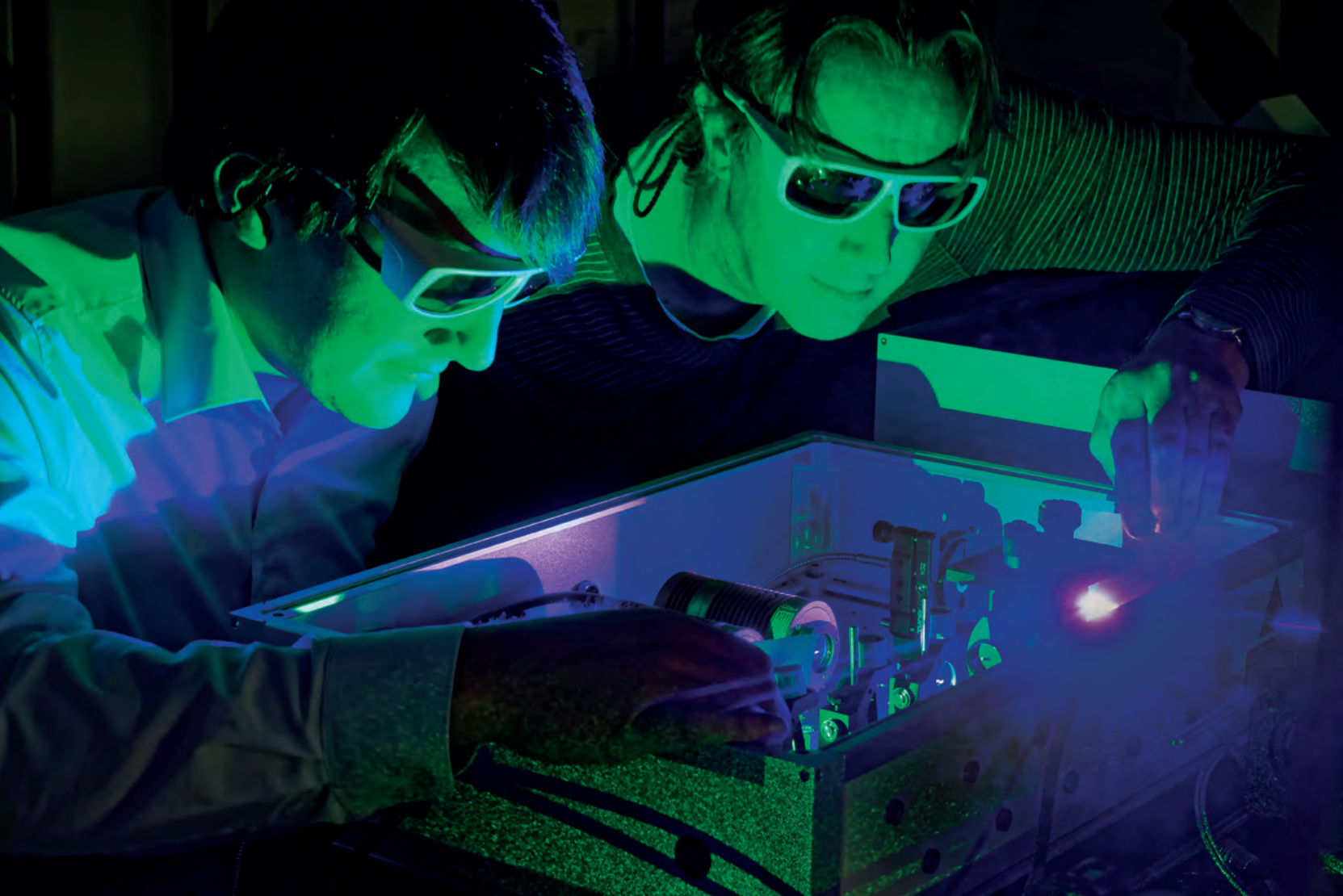
Bei Patienten mit Sjögrens-Syndrom funktioniert das biologische Schmiermittel nicht mehr. Kauen und Schlucken können zur Qual werden. Behandelt wird dies mit einer Art künstlichem Speichel, der oft nur für eine temporäre Verbesserung des Leidens sorgt. Positiv geladene SUPs könnten dagegen die Arbeit der natürlichen Proteine, die zur Bildung eines Speichelfilms nötig sind, verstärken. Durch ihre Ladung können die SUPs mit den natürlich vorkommenden, negativ geladenen Glykoproteinen – das sind Proteine mit angebundenen Kohlenhydratgruppen – auf der Gaumenoberfläche interagieren und eine schichtartige Gerüststruktur bilden, die weitere Speichelproteine bindet und in die sich ausreichend Wassermoleküle einlagern können. So soll ein stabiler Speichelfilm im Mundraum entstehen. Im Labor funktioniert der SUP-basierte Schmierstoff auf dünnen Goldoberflächen schon gut, aktuell wird das System auf die Anwendung im Menschen zugeschnitten.

Die Nanobiotechnologie könnte in der Zukunft dazu beitragen, Herausforderungen verschiedener Technologiebereiche zu meistern, bei denen Miniaturisierung eine Rolle spielt. Neben der Medizin könnte hier auch die Informationstechnologie profitieren.

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Herrmann ist Inhaber des Lehrstuhls für Makromolekulare Materialien und Systeme und Mitglied des wissenschaftlichen Leitungsgremiums am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien.

Autorin

Dr. rer. nat. Janine Hillmer ist zuständig für die Wissenschaftskommunikation am DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien.



Jörg Fitter

Proteine sind Nanomaschinen der Zelle

Forschung an der Schnittstelle zwischen Biologie und Physik

Biomolecules like proteins act as small molecular machines and play a major role in almost any cellular process. Structural and dynamical details about biological macromolecules can be obtained from various fluorescence-based techniques. In particular measurements at the single molecule level offer the unique possibility to obtain detailed information on coexisting subpopulations of an ensemble of molecules. We employ in particular Förster-resonance energy-transfer (FRET) techniques, for example to characterize biosensors for biotechnological applications and to unravel details about the protein folding process.

Die Untersuchung von biologischen Makromolekülen, zum Beispiel von Proteinen oder Proteinkomplexen, spielt eine zentrale Rolle für das Verständnis der Funktionen in biologischen Zellen. So sind zum Beispiel detaillierte Kenntnisse über Proteineigenschaften essenziell zur Bekämpfung von Krankheiten und für Anwendungen im Bereich der Biotechnologie. Proteine erfüllen unterschiedlichste Aufgaben in der Zelle. Welche Aufgabe ein Protein im Detail hat, hängt maßgeblich von seiner dreidimensionalen Raumstruktur ab. Diese Struktur wird durch eine wohldefinierte Abfolge von 20 verschiedenen Aminosäuren (Proteinsequenz) bestimmt. Sie ist für jedes

Protein einzigartig. Für mittelgroße Proteine ergibt die Aneinanderreihung von etwa 150 bis 400 Aminosäuren eine Raumstruktur, die im gefalteten Zustand einen Durchmesser von wenigen Nanometern (10^{-9} Meter) aufweist. Damit sind Proteine zu klein, um Strukturinformationen über sie mithilfe der herkömmlichen Lichtmikroskopie zu erhalten. Es werden daher andere Methoden benötigt, die diese Informationen liefern können. Die Entwicklung solcher Methoden ist das klassische Arbeitsgebiet von Physikern. Stehen Fragestellungen aus der Biologie oder der Medizin im Mittelpunkt, handelt es sich um das Arbeitsgebiet der Biophysiker.

Bild 1: Mithilfe eines Konfokalmikroskops lässt sich ein sehr kleines Detektionsvolumen erzeugen.
Foto: Peter Winandy

Messungen mit Fluoreszenz-Techniken

Eine der wichtigsten Techniken zur Untersuchung von Proteinen ist die Fluoreszenzmikroskopie beziehungsweise die Fluoreszenzspektroskopie. Hier werden hochspezialisierte Fluoreszenzmikroskope dafür genutzt, die Struktur und die Dynamik von Proteinen sowie die Wechselwirkung zwischen Bindungspartnern zu untersuchen. Eine wichtige Voraussetzung für die Nutzung dieser Techniken besteht darin, dass die Proteine mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert sein müssen. Dies kann zum einen durch spezifische Bindung von geeigneten Farbstoffen an ausgewählten Stellen im Protein erfolgen, zum anderen gibt es ein spezielles Protein, das von sich aus eine Fluoreszenz im sichtbaren Wellenlängenbereich zeigt, das sogenannte „green fluorescence protein“, kurz GFP. Für Anwendungen der Fluoreszenztechnik spielen folgende Methoden eine wichtige Rolle:

- Förster-Resonanzenergietransfer (FRET), um die Struktur und Konformationsdynamik von Proteinen auf einer Längenskala von vier bis sechs Nanometern zu vermessen
- Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) zur Bestimmung von extrem niedrigen Proteinkonzentrationen und von Diffusionseigenschaften der Moleküle

- Zweifarben-Ko-Lokalisierung kann die Bindung von zwei Wechselwirkungspartnern detektieren, wenn beide Partner Farbstoffe mit verschiedenen Farben tragen

Mithilfe der hochauflösenden Fluoreszenztechniken können nicht nur wichtige Proteineigenschaften charakterisiert werden. Die enorme Empfindlichkeit der Technik kann auch kleinste Probenmengen bis hin zum Einzelmolekül vermessen. Da in biologischen Systemen die Gesamtheit aller Proteine (einer Spezies) häufig eine große strukturelle und dynamische Heterogenität aufweist, sind Einzelmolekülmessungen besonders aufschlussreich. Sie ermöglichen es – im Gegensatz zu den normalerweise üblichen Ensemblesmessungen – Strukturunterschiede der einzelnen Proteine zu identifizieren und quantitativ zu charakterisieren.

Der Mehrwert von Einzelmolekülmessungen

Die Detektion einzelner farbstoffmarkierter Proteine kann in einem Weitfeldmikroskop erfolgen. Zur Beobachtung müssen die einzelnen Proteine gut voneinander getrennt auf der Oberfläche eines Deckglases verankert sein. Praktikabler für die Probenherstellung ist die Detektion einzelner Proteine, die in Pufferlösung frei diffundieren. Hierbei wird

mithilfe eines Konfokalmikroskops ein sehr kleines Detektionsvolumen erzeugt. In diesem Volumen befindet sich in einem gegebenen Zeitintervall immer nur ein fluoreszenzmarkiertes Molekül. Während dieses Zeitintervalls von einigen Millisekunden wird die Fluoreszenzemission des Moleküls gemessen. Im Falle des Förster-Resonanzenergietransfers wird die Fluoreszenz von zwei Farbstoffen gemessen, die beide an das Protein gebunden sind, aber jeweils eine unterschiedliche Farbe aufweisen. Das Verhältnis der jeweiligen Fluoreszenzintensitäten dieser beiden Farben – auch Donor- und Akzeptoremission genannt – kann zur Berechnung des Abstandes zwischen den beiden Fluoreszenzfarbstoffen genutzt werden. Somit lässt sich durch eine geeignete Wahl der Farbstoffbindungspositionen das Protein mithilfe von FRET strukturell charakterisieren.

Die Vermessung von Hunderten oder Tausenden Einzelmolekülen liefert wertvolle Informationen über die verschiedenen Proteinstrukturen, die gleichzeitig in einer Proteinlösung vorliegen können.

Solche Einzelmolekül-FRET-Messungen können eine wichtige Rolle bei Anwendungen im Bereich der Lebenswissenschaften spielen. Im Falle der Biotechnologie liefern sie zum Beispiel wertvolle Informationen, um das Design von Biosensoren zu optimieren. Diese

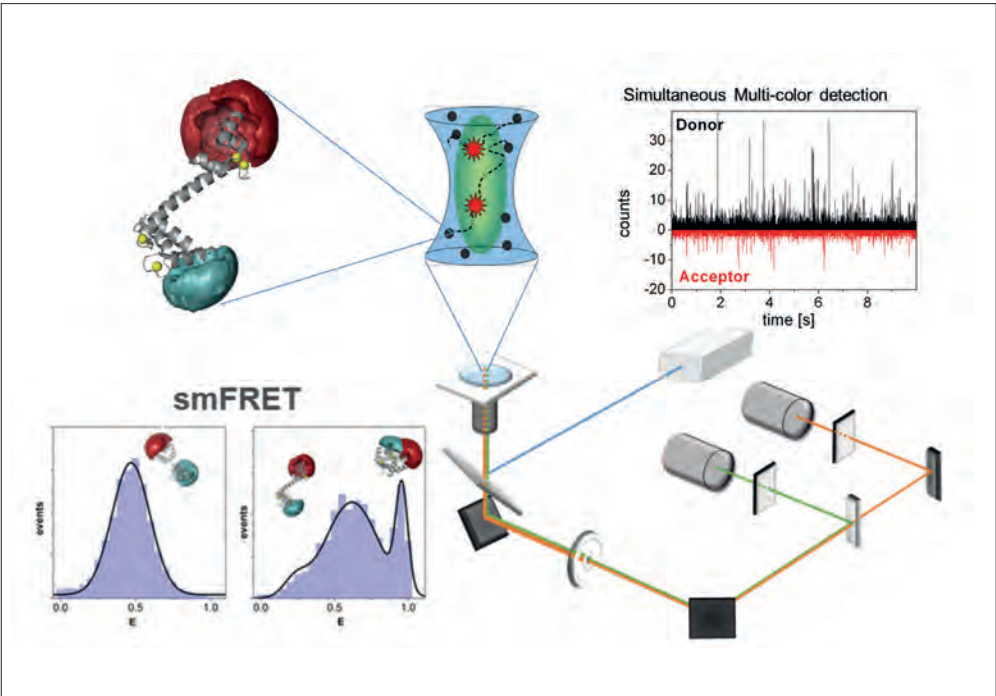


Bild 2: Schema einer Messung am Konfokalmikroskop. Beispielhaft wird hier mittels der Einzelmolekül-FRET-Methode (smFRET) ein zweifach farbstoffmarkiertes Protein (humanes Calmodulin) strukturell charakterisiert.

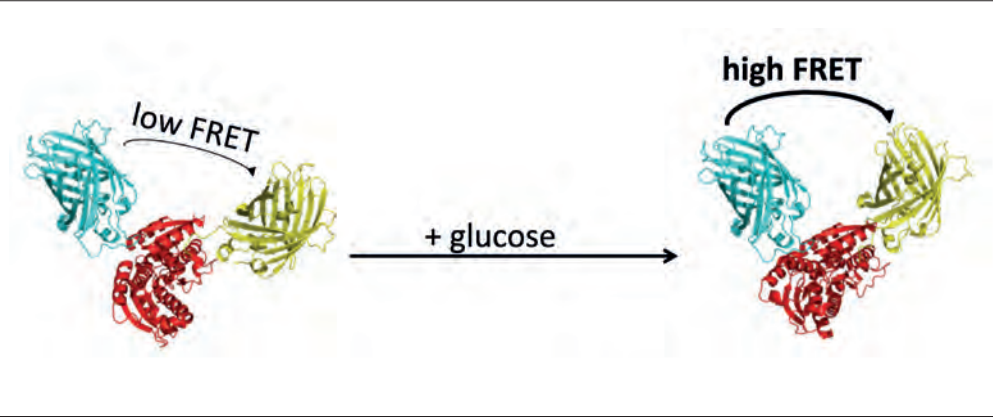


Bild 3: Darstellung eines Sensorproteins (rot), an das zwei FP unterschiedlicher Farbe (hellblau und gelb, FRET-Paar) gebunden sind. Eine Konformationsänderung im Sensorprotein, hier hervorgerufen durch Bindung von Glukose, ändert den Abstand zwischen den FP und damit über FRET die Eigenschaften des Fluoreszenzlichts.

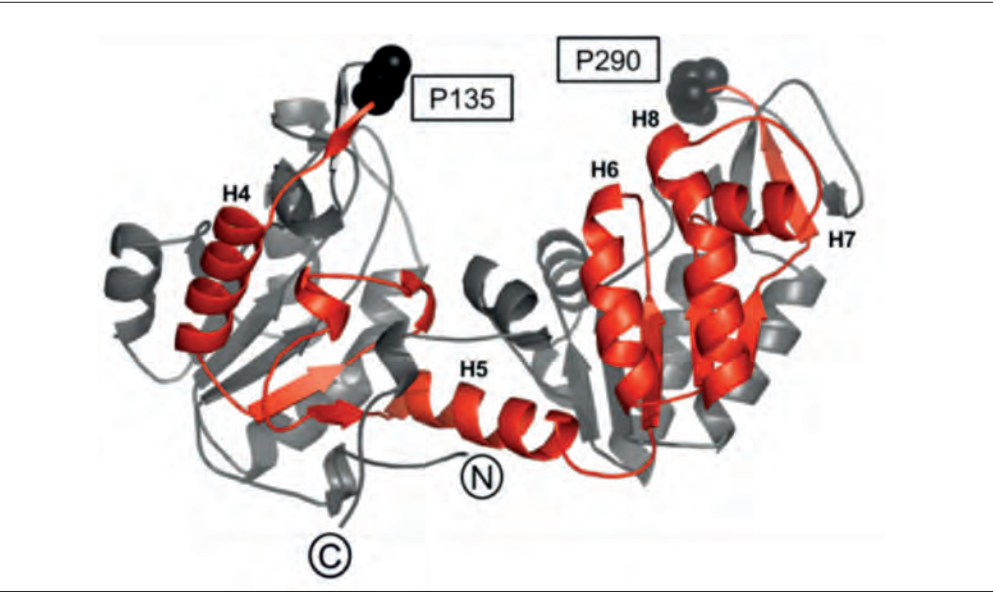


Bild 4: Darstellung der Phosphoglycerat-Kinase mit Farbstoffen an den Positionen P135 und P290 in der Aminosäuresequenz markiert.

Messungen können aber auch helfen, den Proteinfaltungsprozess genauer zu verstehen. Zahlreiche Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington beruhen auf Fehlern bei der Proteinfaltung. Wie für alle proteinbiochemischen und biophysikalischen Studien muss auch im Falle der oben vorgestellten Verfahren das zu untersuchende Protein in reiner Form hergestellt und für die jeweilige Messtechnik präpariert werden. Im Falle der hier vorgestellten Fluoreszenztechniken stellt besonders die zellfreie Proteinbiosynthese zur Probenherstellung für Einzelmolekül-FRET-Messungen einen sehr effizienten Ansatz dar. Hierbei werden die Vorteile eines offenen, leicht für eine Modifikation des herzustellenden Proteins brauchbaren Proteinsynthese-Assays (Reaktionsmischung zur Proteinsynthese) genutzt, um die Proteine dieser Proben dann mithilfe der

Einzelmoleküldetektion zu sortieren und im Detail zu charakterisieren. Diese Messtechnik ermöglicht das Aussortieren von fehlerhaften Molekülen (fehlerhaft gefaltete oder unvollständig farbstoffmarkierte Proteine) und liefert eine extrem gute Datenqualität. Darüber hinaus werden nur kleinste Probenmengen benötigt. Dieser Ansatz demonstriert beispielhaft, wie gewinnbringend ein vertieftes Zusammenspiel von biologischen Verfahren mit fortgeschrittenen physikalischen Messtechniken sein kann. Im Folgenden werden hierfür einige Anwendungsbeispiele präsentiert.

Biosensoren: Effektive Nanowerkzeuge

Eine erfolgreiche Anwendung der FRET-Spektroskopie besteht darin, die ligandeninduzierte Konformationsänderung eines sogenannten Sensorproteins dafür zu nutzen, die Konzentration dieses Liganden, also

Bindeparters, zu bestimmen. In der Natur gibt es zahlreiche Proteine, die spezifisch Liganden, zum Beispiel Glukose, Calcium oder spezielle Aminosäuren binden können. Diese Sensorproteine werden genutzt, um die chemische Zusammensetzung der Zellumgebung für einen Organismus zu „vermessen“. Viele solcher Sensorproteine arbeiten nach dem Prinzip einer Venus-Fliegenfalle: Die Bindung des Liganden ruft im Sensorprotein eine interne Scharnierbewegung hervor. Solche Konformationsänderungen stellen ein Signal für die Zelle dar, die dann Auskunft über die chemische Zellumgebung gibt. Werden an solche Sensorproteine zwei fluoreszierende Proteine (FP) gebunden, lässt sich das Signal über Fluoreszenzlicht (unter Verwendung der FRET-Methode) auslesen. Von diesem Mechanismus wird in zahlreichen biotechnologischen und zellbiologischen Anwendungen Gebrauch gemacht.

Hierbei ist das Design solcher Sensoren von großer praktischer Relevanz, da viele unterschiedliche Sensoren für unterschiedliche Analyte, auch für verschiedene Konzentrationsbereiche, gebraucht werden. Die erfolgreiche Durchführung dieser Arbeit erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Biologen und Physikern (Spektroskopikern). Dabei stellen die Biologen zunächst das Konstrukt der beteiligten Proteine her. Anschließend überprüfen Physiker die gewünschten Funktionseigenschaften mit spektroskopischen Verfahren. Kürzlich hat die Arbeitsgruppe des Lehr- und Forschungsgebiets Biophysik in Zusammenarbeit mit Biotechnologen des Forschungszentrums Jülich die Palette der Methoden zur Sensoroptimierung durch Anwendung der Einzelmolekülspektroskopie erweitert. Am Beispiel eines Glukosesensors konnte gezeigt werden, dass die Technik eine deutlich genauere Analyse und Beurteilung der hergestellten Sensoren ermöglicht. Damit helfen die Einzelmolekültechniken bei einer zielgerichteten Sensoroptimierung.

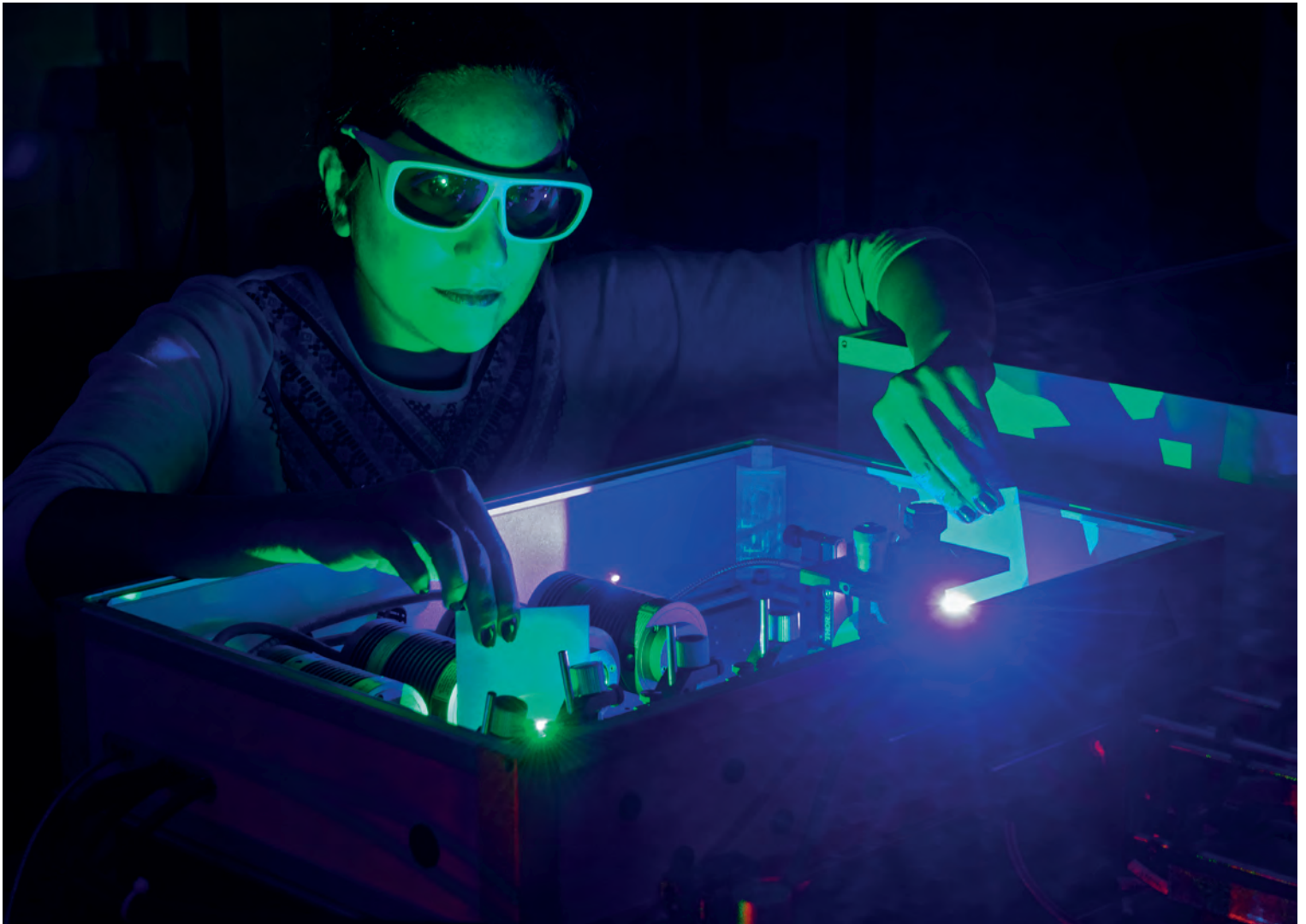


Bild 5: Eine Mitarbeiterin der AG Biophysik arbeitet am Konfokalmikroskop.
Foto: Peter Winandy

**Analyse von Zwischenzuständen
bei der Proteinfaltung**

Das Entstehen einer wohldefinierten dreidimensionalen Raumstruktur einer Aminosäurekette wird Proteinfaltung genannt. Bei diesem elementaren zellulären Prozess können Fehler auftreten, die zum einen verhindern, dass funktionsfähige Proteine entstehen. Darüber hinaus können falsch- oder fehlgefaltete Proteine zelltoxische Aggregate bilden, von denen bekannt ist, dass sie die Ursache zahlreicher Krankheiten darstellen. Häufig sind gerade die Zwischenzustände (Faltungsintermediate) während des Faltungsvorgangs besonders anfällig für Fehlfaltungen. Um Details dieser Faltungsintermediate genauer zu verstehen, wird die Einzelmolekül-FRET-Methode angewendet. Eine Probe für Ensemblemessungen besteht typischerweise aus sehr vielen Molekülen ($\sim 10^{17}$). Die Proteinfaltung

der einzelnen Proteine dieser Probe läuft aber zeitlich nicht synchron ab, was zu gemittelten und damit weniger präzisen Messwerten führen kann. Die Analyse von einzelnen Molekülen kann dagegen deutlich genauere Informationen liefern. Im Falle eines größeren Proteins (415 Aminosäuren), das typischerweise zahlreiche Faltungsintermediate aufweist, wurden Einzelmolekül-FRET-Studien durchgeführt. Das hier untersuchte Protein, die Phosphoglycerat-Kinase (PGK), wurde dafür an zwei ausgewählten Positionen mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Die Vermessung der Abstände zwischen den Markierungspositionen mithilfe der FRET-Methode kann während des Faltungsprozesses erfolgen. Dadurch konnten wertvolle Informationen über die wichtigen Faltungsintermediate gewonnen werden. Weitere Informationen über diese Intermediate er-

geben sich, wenn nicht nur ein Abstandspaar vermessen wird, sondern viele verschiedene Abstandspaare mit Markierungen an anderen Positionen.

Autor
Univ.-Prof. Jörg Fitter betreut das Lehr- und Forschungsgebiet Biophysik am I. Physikalisches Institut (IA).

Von Enzymen, Moleküldesign und Inhibitorsynthese

Von der Proteinstruktur zum spezifischen Inhibitor

Many successful drugs affect the function of proteins. To be able to interfere with a disease, the relevant key proteins need to be defined and characterized. Inhibiting or activating such key proteins may be of therapeutic benefit, and thus they are potential drug targets. The development of a medically applicable drug is a very lengthy process requiring substantial screening power and enormous resources. This is typically not compatible with the possibilities that are available at universities and with how academic institutions function. Therefore, an important question is how university-based research can contribute to drug development. Certainly, potential drug targets can be identified and their biological relevance specified and verified. As an alternative for small molecule screening, computer-based analyses are becoming ever more powerful. In silico screening processes combined with docking studies, molecular dynamics simulations and chemo-informatics can be used to define small molecules or 'hits'. Further evolving these into 'lead' substances and finally drugs will require industrial partners. Together, academic research can provide important information early in the drug developing process and thus function as an attractive partner for industry.

Viele wirksame Medikamente beeinflussen die Funktion von Proteinen. Ein Beispiel ist Olaparib, erhältlich unter dem Handelsnamen Lynparza. Dieser Wirkstoff wurde von der amerikanischen Food and Drug Administration und der Europäischen Kommission im Jahre 2014 zugelassen, um Patientinnen mit bestimmten Formen von Eierstock- und Brustkrebs zu behandeln. Dabei werden diejenigen Tumore therapiert, die eine bestimmte genetische Veränderung aufweisen, nämlich eine inaktivierende Mutation in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2. Olaparib wirkt als Inhibitor hemmend auf das PARP1-Enzym. Dieses führt eine biochemische Reaktion durch, die als ADP-Ribosylierung von Substratproteinen bezeichnet wird und für die Reparatur der Erbsubstanz (der DNA) wichtig ist. Befunde aus der Grundlagenforschung haben gezeigt, dass diese Aktivität nicht in direktem Zusammenhang mit der Funktion der von den BRCA1- und BRCA2-Genen abgelesenen Proteine steht, sondern eher eine indirekte Wechselwirkung ist. Die Unterdrückung von PARP1 und das Fehlen von BRCA1 oder BRCA2 wirken kooperativ in Tumorzellen und führen zum Zelltod. Diese Form der Wechselwirkung wird als synthetische Letalität bezeichnet, ein wichtiges Wirkprinzip in der Tumorthherapie [1].

Bei der Entwicklung von Olaparib als spezifisches Krebsmedikament war die Identifizierung und Charakterisierung grundlegender molekularer Prozesse essenziell. Dazu wurden umfangreiche Daten zur Funktion von PARP1 mithilfe von biochemischen, zellbiologischen und genetischen Experimenten erhoben, die sowohl mit gereinigten Proteinen und in Zellkulturexperimenten und in der Maus durchgeführt wurden. Diese Untersuchungen brachten den Nachweis, dass PARP1 an der Reparatur der DNA, unserer Erbsubstanz, beteiligt ist und damit einen Beitrag zur genetischen Stabilität von Zellen leistet. Genetische Stabilität, also der Erhalt der Integrität unserer Erbsubstanz, ist eine wesentliche Voraussetzung, um die bösartige Entartung von Zellen zu verhindern und damit der Tumorentstehung entgegenzuwirken. Der Nachweis, dass PARP1 ein wichtiges Enzym in einem DNA-Reparaturprozess ist, unterstützt die Vermutung, dass Inhibitoren von PARP1 genutzt werden könnten, um das Überleben von Zellen zu manipulieren. Im Fall von Tumoren mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen, wie zum Beispiel bei bestimmten Formen von Eierstock- und Brustkrebs, zeigt sich eine deutlich höhere Sensitivität bezüglich der Inhibition von PARP1 im Vergleich zu Tumoren ohne BRCA1- oder



Bild 1: Diskussion relevanter Aminosäuren, die für die katalytische Aktivität der Macrodome-Hydrolase des Chikungunya-Virus wichtig sind, anhand eines Strukturmodells.
Foto: Peter Winandy

BRCA2-Mutationen und zu Normalgewebe. Diese Erkenntnis war ein weiterer zentraler Baustein auf dem Weg, Olaparib klinisch nutzen zu können.

Die Identifizierung von geeigneten Inhibitoren wurde mithilfe von großen Substanzbibliotheken – die Zahl der untersuchten Moleküle kann dabei in die Millionen gehen – und entsprechenden biochemischen Assays, standardisierten Nachweisverfahren, durchgeführt. Ein solches Vorgehen erlaubt es, sogenannte Hits zu identifizieren, die dann nach weiteren Evaluationsschritten zu einer Lead-Substanz etabliert werden können. Es sind dann die Leads, die aufgrund von pharmakokinetischen Überlegungen weiter verändert werden, um so die inhibitorische Aktivität, die Löslichkeit, die Verfügbarkeit im Organismus, die Stabilität und Zellgängigkeit zu optimieren. Das kann dazu führen, dass Tausende von Substanzen (Varianten der Lead-Substanz) synthetisiert und in vielfältigen Untersuchungen miteinander verglichen und analysiert werden müssen.

Von der Identifizierung eines Proteins in einem zellulären Prozess, das eine mögliche Zielstruktur für eine therapeutische Intervention darstellt, über die Identifizierung und Charakterisierung von entsprechenden Inhibitoren und deren klinischen Überprüfung bis zur

Anwendung im Patienten vergehen typischerweise viele Jahre. Unterschiedliche Disziplinen von der Chemie, der Biochemie, der Strukturbiologie, der Zellbiologie bis hin zur Medizin müssen zusammengebracht und koordiniert werden, um eine Chance auf Erfolg zu haben. Die Kosten bewegen sich im Bereich von Hunderten Millionen Euro. Diese Art der Entwicklung neuer Medikamente ist nur im industriellen Umfeld möglich und kann an einer Universität nicht geleistet werden.

Doch in welchen Bereichen kann die universitäre Forschung zu diesem Prozess beitragen? Ganz sicher kann sie potenzielle molekulare Zielstrukturen identifizieren. Die universitäre Grundlagenforschung untersucht unter anderem Fragestellungen zur Funktionsweise von Zellen und Geweben und zur Wechselwirkung mit Pathogenen und deren krankheitsassoziierten Veränderungen. Aus dem Verständnis solcher Prozesse können die Schlüsselproteine definiert und eine Abschätzung ihrer Bedeutung für bestimmte Krankheitszustände vorgenommen werden. Schon der nächste Schritt, das Screening von großen Substanzbibliotheken, ist nicht mehr möglich. Die erforderliche Logistik, also die entsprechenden Substanzbibliotheken und die Roboterstraßen für die Hochdurchsatzanalytik der Substanzen, fehlt und kann auf-

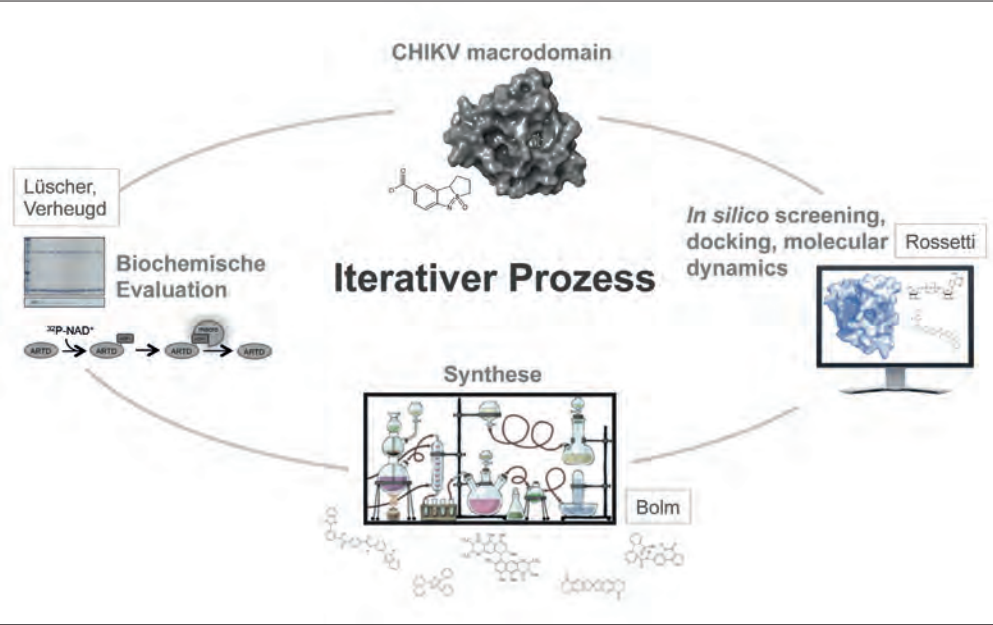


Bild 2: Kooperation zwischen Biochemie, Organischer Chemie und Molecular Modeling auf dem Weg zum spezifischen Inhibitor.

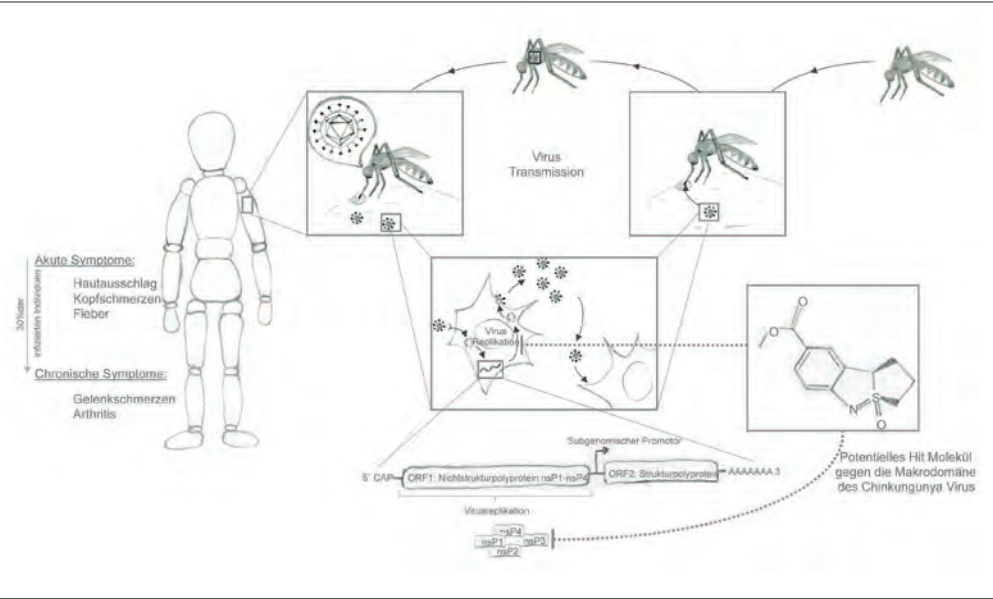


Bild 3: Lebenszyklus des Chikungunya Virus – Von der Mücke zum Menschen und zurück.

grund der hohen Kosten auch nicht vorgehalten werden. Alternativ bieten sich zunehmend computergestützte Analyseverfahren (In-silico-Screenings) an, die es einerseits erlauben, die Struktur eines möglichen Inhibitors zu modulieren und andererseits das aktive Zentrum von Enzymen darzustellen. Anschließend können damit Substanzbibliotheken daraufhin untersucht werden, ob aus ihnen einzelne Moleküle als mögliche Inhibitoren, die an das Zielprotein binden, infrage kommen. Vorhersagen über die Affinität lassen sich mit der Nutzung von Docking-Modulierung und Molecular-Dynamics-Simulationen machen.

Diese Verfahren sind von großer Rechnerkapazität abhängig, wie dem Supercomputer JURECA am Forschungszentrum Jülich. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass in vergleichsweise kurzer Zeit beliebig große Substanzbibliotheken analysiert werden können. Die Limitierung ist dabei lediglich durch die Rechenkapazität gegeben. Ein weiterer Vorteil ist, dass zusätzlich zu den Verbindungsklassen, die in typischen industriellen Substanzbibliotheken vorhanden sind, neue chemische Molekültypen untersucht werden können. Also auch solche, die nur virtuell vorhanden und noch gar nicht synthetisiert worden sind.

Hier kommt die universitäre organische Chemie ins Spiel. Eine ihrer wesentlichen Aufgabenstellungen ist es, neue Syntheseverfahren für Moleküle mit verschiedensten Strukturen zu entwickeln. Dabei werden vor allem solche Verbindungen von Interesse sein, die in dem oben beschriebenen In-silico-Verfahren identifiziert wurden, neue molekulare Grundstrukturen darstellen, aber nicht in bekannten Substanzbibliotheken vorhanden sind. Das kann auch zur Konsequenz haben, dass gänzlich neue Synthesewege entwickelt werden müssen. Zudem erlauben solche neuen Substanzen den Schutz des entsprechenden geistigen Eigentums. Das hat auch in den Universitäten einen hohen Stellenwert. Dort können wenige solcher Substanzen initial getestet werden. Die weitere Entwicklung bis zu einer entsprechenden Lead-Substanz ist möglich, wenn eine Vielzahl von Arbeitsschritten in silico durchgeführt werden kann. Es lässt sich dann ein Verfahren mit wiederholten Rechengängen (iterativ) entwickeln, in dem die jeweils auf computerbasierten Modeling-Verfahren besten Substanzen synthetisiert und biochemisch sowie zellbiologisch getestet werden. Dann jedoch kommt der universitäre Ansatz an seine Grenzen. Eine

Lead-Optimierung sowie das Testen daraus resultierender multipler Substanzen kann nur noch im industriellen Maßstab erfolgen. Das Chikungunya-Virus, kurz CHIKV, beispielsweise ist endemisch in Zentralafrika und hat sich in den letzten Jahren auf große Teile von Südafrika, Südostasien sowie Süd- und Zentralamerika ausgebreitet. Auch über erste Fälle in Norditalien und Südfrankreich wurde bereits berichtet. CHIKV wird durch Mücken wie *Aedes aegypti* (Ägyptische Tigermücke) und *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) übertragen, deren Ausbreitungsgebiete durch den Klimawandel zunehmen. Es ist deshalb zu erwarten, dass die von diesen Mücken übertragenen viralen Krankheiten sich künftig auch in Europa und in Nordamerika verbreiten werden. Zu den viralen Erkrankungen zählen unter anderem auch das Denguefieber und das Gelbfieber. CHIKV ist ein sogenanntes RNA-Virus, seine Erbsubstanz (Genom) besteht aus einer RNA und nicht wie beim Menschen aus einer DNA. Nach einer Infektion durch CHIKV reagiert die infizierte Zelle mit der Produktion von Interferonen, also Signalmolekülen, die eine vielfältige anti-virale Antwort koordinieren. Einer der Effekte ist die Aktivierung von ADP-ribosylierenden Proteinen, die zelluläre Proteine in ihren Funktionen verändern und dadurch zur antiviralen Immunabwehr beitragen, so dass die Vermehrung der Viren gehemmt wird. Neueste Daten weisen darauf hin, dass CHIKV einen Antagonisten der ADP-Ribosylierung herstellt, eine sogenannte Makrodomänen-Hydrolase [2]. Die Aktivität dieses Enzyms ist für die Vermehrung von CHIKV essenziell. Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass das virale Genom ein Protein nutzt, um den durch Interferon induzierten ADP-Ribosyltransferasen entgegenzuwirken. Mit anderen Worten: Die ADP-Ribosylierung in den Wirtszellen scheint für CHIKV und andere RNA-Viren ein zentraler, inhibierender Mechanismus zu sein, der durch ein Virusprotein gezielt antagonisiert wird. Mithilfe eines Strukturmodells der CHIKV-Makrodomänen-Hydrolase können nun In-silico-Methoden etabliert und weiterentwickelt werden, um potenzielle Inhibitoren dieses Enzyms zu finden. Über das oben beschriebene Verfahren der Hit-Identifizierung und der Optimierung in einem iterativen Prozess zwischen der Modeling-Gruppe, der Organischen Chemie, der Biochemie und Zellbiologie sollen damit Lead-Substanzen generiert und getestet werden. Erwartet wird, dass solche Inhibitoren die Virus-Vermehrung

hemmen oder eindämmen. Eine Weiterentwicklung solcher Inhibitoren müsste dann mit industriellen Partnern erfolgen, da ihre Kapazitäten typischerweise deutlich größer sind als die, über die universitäre Einheiten verfügen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass insbesondere die Hit-Identifizierung und -Validierung sowie eine initiale Entwicklung und Abschätzung der Aktivität von Inhibitoren durch kooperative Ansätze im universitären Umfeld möglich sind. Die Innovation ist motiviert durch die biologische Fragestellung, durch die Entwicklung neuer oder modifizierter Verfahren der computerbasierten Analyse der Wechselwirkung kleiner organischer Moleküle mit Schlüssel-Enzymen und die Darstellung neuer Synthesewege für die entsprechenden Substanzen.

Literatur

- [1] Lüscher, B., M. Bütepage, L. Eckei, S. Krieg, P. Verheugd and B. H. Shilton, Adp-Ribosylation, a Multifaceted Posttranslational Modification Involved in the Control of Cell Physiology in Health and Disease. *Chem Rev* 118 (2018): 1092-1136. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00122.
- [2] Eckei, L., S. Krieg, M. Bütepage, A. Lehmann, A. Gross, B. Lippok, A. R. Grimm, B. M. Kummerer, G. Rossetti, B. Lüscher and P. Verheugd, The Conserved Macrod domains of the Non-Structural Proteins of Chikungunya Virus and Other Pathogenic Positive Strand Rna Viruses Function as Mono-Adp-Ribosylhydrolases. *Sci Rep* 7 (2017): 41746. DOI: 10.1038/srep41746.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm ist Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie II. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Lüscher ist Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie und Molekularbiologie und leitet das Institut für Biochemie und Molekularbiologie. Dr. Giulia Rossetti, Ph. D., ist Juniorprofessorin für Computerbasierte Molekulare Wissenschaft und leitet eine Arbeitsgruppe am Supercomputer-Zentrum des Forschungszentrums Jülich. Dr. rer. nat. Patricia Verheugd ist Arbeitsgruppenleiterin am Institut für Biochemie und Molekularbiologie.

Bild 1: Erforschung der Pathogenese von Tumorerkrankungen im Labor-Team der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.
Foto: Peter Winandy

Steffen Koschmieder, Carsten Bolm, Tim H. Brümmendorf

Translationale Tumor-Medizin

Vom Molekül zur individualisierten onkologischen
Diagnose und Therapie

The diagnosis and treatment of malignant tumors has developed rapidly in recent years. While the diagnosis was made purely histomorphologically until a few years ago, today, molecular genetic findings are often more decisive for therapy than the pure histology of the tumor. But also for the correct diagnosis of a malignant tumor, the molecular genetic analysis is of great importance, since it is often the only evidence for monoclonal growth. The number of potential drugs, in particular the effective substances (agents) developed for so-called “targeted” tumor therapy, has multiplied in recent years. The starting point for this was the development of antibody therapies directed against surface structures of tumor cells. Further specification and deepening of the targeted therapies was finally achieved by defining target structures at the molecular and pathophysiological level

(i.e. tyrosine kinase inhibitors). Each new drug must go through many steps and pass regulatory approval: from the idea of a targeted therapeutic approach to the discovery and development of lead compounds, as well as preclinical analysis in vitro (mostly genetically well-characterized cell lines) and in vivo disease models to first-in-man and phase I-III clinical trials. At RWTH Aachen University, we conduct research in numerous institutes and clinics on the development, clinical implementation and improvement of substances for tumor therapy. Involved are institutions of Uniklinik RWTH Aachen and the Faculty of Medicine of RWTH Aachen University, including the Euregio Comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), the Institute of Organic Chemistry and other institutes of the Faculty of Mathematics, Computer Science and Natural Sciences.





Die Diagnose und Therapie von malignen Tumorerkrankungen haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Während die Diagnose bis vor einigen Jahren rein histomorphologisch gestellt wurde, erhält die molekulare Charakterisierung einen immer größeren Stellenwert. Die gewebliche Zuordnung eines Tumors zu einem Körperorgan als Basis für eine organzentrierte Therapie wird durch molekular-genetische und funktionelle Klassifikationen ergänzt. Der molekular-genetische Befund ist für die Therapie oft entscheidender als die reine Histologie des Tumors. So ist beim Lungenkarzinom, auch im metastasierten Stadium, die Kenntnis des molekular-genetischen Profils (zum Beispiel EGFR-Mutation, ALK- und ROS-Translokationen) unabdingbar, um die erfolgversprechendste Therapie zu wählen. Aber auch für die korrekte (Erst-)Diagnose eines malignen

Tumors (zum Beispiel an einer untypischen Stelle des Körpers) ist die molekulargenetische Analyse von großer Bedeutung, da sie oft der einzige Schlüssel für den Beweis eines monoklonalen Wachstums ist. Das heißt, dass der Tumor aus einer einzigen Zelle „klonal“ entstanden ist. Die Auswahl potenzieller Medikamente, insbesondere die zur sogenannten „zielgerichteten“ Tumorthherapie entwickelten wirksamen Stoffe (Agenzien), hat sich in den letzten Jahren vervielfacht. Startpunkt hierzu war die Generierung von Antikörpertherapien, die sich gegen Oberflächenstrukturen von Tumorzellen richteten. Die Leitsubstanz für diese Entwicklung war der monoklonale Antikörper Rituximab, der sich gegen das B-Zell-Antigen CD20 richtet. Er wurde im Jahre 1997 zugelassen und hat die Therapie der malignen Lymphome revolutioniert. Seither wurden

über 30 monoklonale Antikörper für die Therapie von Tumorerkrankungen zugelassen. Eine weitere Spezifizierung und Vertiefung der zielgerichteten Therapien wurde dadurch erreicht, dass Zielstrukturen molekular und auf pathophysiologischer Ebene definiert wurden. Dies bedeutet, dass man die für den Erkrankungsprozess verantwortlichen Gene und die Genprodukte identifizierte und als Ziel der therapeutischen Intervention nutzt. Paradigmatisch hierfür stehen die sogenannten (Tyrosin)-Kinaseinhibitoren mit der Leitsubstanz Imatinib, einem ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Der Einsatz von Imatinib hat das Gesamtüberleben von Patienten (Überleben über zehn Jahre) von etwa zehn Prozent Anfang der 1990er Jahre auf aktuell über 80 Prozent verbessert. Seit der Zulassung von Imatinib im Jahre 2001 sind fast 40 neue TKI für die Tumorbildung zugelassen worden,





Bild 2: Die Translation, also die Umsetzung präklinischer onkologischer Konzepte in die Klinik, erfolgt durch die enge Vernetzung von „bench“ und „bedside“. Foto: Peter Winandy

zahlreiche weitere TKI befinden sich in der klinischen Prüfung. Da die TKI häufig mehr als eine Tyrosinkinase hemmen, hat sich die Anzahl der Tumor-Arten, die mit den TKI behandelt werden können, durch das sogenannte Re-Purposing (Verwendung eines TKI für ein neues Target) zusätzlich vergrößert. Solche spektakulären Erfolge sind ohne Grundlagenforschung undenkbar. Jedes neue Präparat muss viele Schritte durchlaufen, bis es zur Zulassung kommt: Von der Idee eines zielgerichteten Therapieprinzips über das Auffinden und die Entwicklung von lead compounds sowie präklinische Analysen in vitro (in zumeist genetisch gut charakterisierten Zelllinien) und In-vivo-Krankheitsmodellen bis hin zu den First-in-Man und Phase I-III klinischen Studien. Die Zulassung wird nur von wenigen der ursprünglich entdeckten lead compounds erreicht. In der Regel muss ein solches Molekül chemisch optimiert werden, bis die gewünschte therapeutische Breite erreicht ist. Das heißt, bis das Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen maximiert ist und das Medikament sich als wirksam und sicher erweist. Ziel ist immer, durch die chemische Modifikation der lead compound-Substanz eine Erhöhung oder Änderung der Spezifität für eine Zielstruktur – zum Beispiel eine Kinase – zu erreichen, was dann mit einer Verbesserung des Medikamentes einhergeht.

In zahlreichen Instituten und Kliniken der RWTH Aachen beziehungsweise der Uniklinik RWTH Aachen wird an der Entwicklung, klinischen Umsetzung und Verbesserung von Substanzen für die Tumorthherapie geforscht. Beteiligt sind Einrichtungen der Uniklinik RWTH Aachen und der Medizinischen Fakultät der RWTH, zusammengeschlossen unter anderem im Euregionalen comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), sowie das Institut für Organische Chemie und weitere Institute der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften.

Derzeit fokussieren sich die Partner auf die Optimierung der verschiedenen Voraussetzungen für die erfolgreiche Translation von innovativen diagnostischen Methoden und therapeutischen Prinzipien in die Klinik. Erfolgreiche Beispiele dieser Umsetzung sind:

Bild 3: Hypothesen aus dem klinischen Alltag in der Tumormedizin können im Forschungslabor überprüft werden.

Foto: Peter Winandy



- Generierung und/oder Optimierung von lead compounds am Lehrstuhl für Organische Chemie II (Bolm) und deren Testung an definierten Tumorzelllinien in Kooperation mit der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Koschmieder, Brümmendorf) [1], am Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie (Lüscher) [2] und in der Klinik für Dermatologie und Allergologie (Baron) [3-5]
- Erforschung grundlegender Mechanismen der Dimerisierung von onkogenen Transkriptionsfaktoren wie STAT5 (Müller-Newen, Rossetti) [6]
- Etablierung patientenspezifischer Zellmodelle für die Forschung, insbesondere von induced pluripotent stem cells (iPS-Zellen) (Zenke, W. Wagner) [7, 8]
- Bündelung der onkologischen Forschungsaktivitäten in den IZKF-Verbünden „Myeloproliferative Neoplasien (MPN)“ (Brümmendorf, Koschmieder), „Defining road blocks against liver cancer“ (Lüdde) und „Mesenchymal interactions and fibrogenic signalling in cancer development“ (Weiskirchen, Schemionek)
- Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik im 2015 gegründeten „Next generation sequencing (NGS)“-Diagnostikzentrum (Knüchel-Clarke/Gaisa, Weis, Kurth/Eggermann, Brümmendorf/Koschmieder) zur simultanen Detektion von Mutationen in über 200 „hotspots“ in 30 tumorassoziierten Genen [9]
- Definition von Phasenübergängen in prämaligen Erkrankungen und malignen Tumoren als Kooperation des Joint Research Center for Computational Biomedicine (Schuppert) mit dem Lehrstuhl und der Klinik

für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation [10] und der Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Trautwein, Lüdde)

- Entwicklung neuartiger technischer Systeme für die Verabreichung und molekulare Bildgebung von Tumorthapeutika (Nanomedicine and Theranostics) im Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung (Kießling, Lammers) [11]
- Weiterentwicklung des Center for Translational and Clinical Research (CTC-A) mit dem 2016 gegründeten Translationszentrum (Schulz, S. Isfort)
- Aufbau einer „Phase I Unit“ und Ausbau der klinischen Studienzentralen mit Schwerpunkt auf früher Therapeutika-Entwicklung und Durchführung von deutlich mehr als 50 aktiven, onkologischen Phase I und II-Studien seit 2012
- Aufbau und Leitung der German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN) und des GSG-MPN Bioregisters (Koschmieder, Brümmendorf) zusammen mit den Kollegen der Universitäten Ulm (K. Döhner) und Bochum/Minden (Griesshammer)
- Bereitstellung akademischer Infrastrukturen für die multimodale Behandlung und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankungen im Euregio comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA) (Brümmendorf, Panse)
- Intensive Vernetzung der translationalen Forschungsaktivitäten mit onkologischen Spitzenzentren in der Region (in Form der Erweiterung des Centrum für integrierte Onkologie (CIO) im Verbund der Universitätsklinika

Aachen-Bonn-Köln-Düsseldorf als CIOABCD) sowie transnationale mit den akademischen Zentren in der Euregio (OncoCare-Interreg-Projekt, Aachen-Lüttich-Maastricht) Diese Strukturen und die Vielfalt der beteiligten Disziplinen zeigen das Potenzial für die Umsetzung von Ideen, molekularen und zellulären Netzwerken und frühen antineoplastischen Substanzen in die klinische Anwendung der RWTH Aachen. Dies lässt eine Fortsetzung der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der translationalen Tumormedizin erwarten und wird die patientenzentrierte und individualisierte Tumordiagnostik und -behandlung nachhaltig verbessern.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder leitet das Lehr- und Forschungsgebiet Translationale Hämatologie und Onkologie und ist Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm ist Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie II. Univ.-Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf ist Inhaber des Lehrstuhls für Innere Medizin (mit dem Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie) und Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.

Literatur

- [1] Lamers P, Buglioni L, Koschmieder S, Chatain N, Bolm C., Benzo[c]isothiazole 2-Oxides: Three-Dimensional Heterocycles with Cross-Coupling and Functionalization Potential. *Adv Synth Catal* 2016 Nov 17; 358(22): 3649-3653.
- [2] Hendriks CMM, Hartkamp J, Wiezorek S, Steinkamp AD, Rossetti G, Luscher B, et al., Sulfoximines as ATR inhibitors: Analogs of VE-821. *Bioorg Med Chem Lett* 2017 Jun 15; 27(12): 2659-2662.
- [3] Amann PM, Czaja K, Bazhin AV, Ruhl R, Chen XY, Bolm C, et al., Knockdown and pharmacological inhibition of LRAT lead to increased all-trans retinoic acid levels and restore retinoid sensitivity in malignant melanoma cells. *Exp Dermatol* 2013 Mar; 22(3): E41-E41.
- [4] Park SJ, Baars H, Mersmann S, Buschmann H, Baron JM, Amann PM, et al., N-Cyano Sulfoximines: COX Inhibition, Anticancer Activity, Cellular Toxicity, and Mutagenicity. *Chemmedchem* 2013 Feb; 8(2): 217-220.
- [5] Steinkamp AD, Schmitt L, Chen XY, Fietkau K, Heise R, Baron JM, et al. Synthesis of a Sulfonimidamide-Based Analog of Tasisulam and Its Biological Evaluation in the Melanoma Cell Lines SKMel23 and A375. *Skin Pharmacol Phys* 2016; 29(6): 281-290.
- [6] Fahrenkamp D, Li JY, Ernst S, Schmitz-Van de Leur H, Chatain N, Kuster A, et al., Intramolecular hydrophobic interactions are critical mediators of STAT5 dimerization. *Sci Rep-Uk* 2016 Oct 18; 6.
- [7] Sontag S, Forster M, Qin J, Wanek P, Mitzka S, Schuler HM, et al. Modelling IRF8 Deficient Human Hematopoiesis and Dendritic Cell Development with Engineered iPS Cells. *Stem Cells* 2017 Apr; 35(4): 898-908.
- [8] Lenz M, Goetzke R, Schenk A, Schubert C, Veeck J, Hemeda H, et al., Epigenetic Biomarker to Support Classification into Pluripotent and Non-Pluripotent Cells. *Sci Rep-Uk* 2015 Mar 10; 5.
- [9] Kirschner MMJ, Schemionek M, Schubert C, Chatain N, Sontag S, Isfort S, et al., Dissecting Genomic Aberrations in Myeloproliferative Neoplasms by Multiplex-PCR and Next Generation Sequencing. *Plos One* 2015 Apr 20; 10(4).
- [10] Brehme M, Koschmieder S, Montazeri M, Copland M, Oehler VG, Radich JP, et al. Combined Population Dynamics and Entropy Modelling Supports Patient Stratification in Chronic Myeloid Leukemia. *Sci Rep* 2016 Apr 6; 6: 24057.
- [11] Tsvetkova Y, Beztsinna N, Baues M, Klein D, Rix A, Golombek SK, et al., Balancing Passive and Active Targeting to Different Tumor Compartments Using Riboflavin-Functionalized Polymeric Nanocarriers. *Nano Lett* 2017 Aug; 17(8): 4665-4674.



Bild 4: Die Erforschung potenzieller Zielstrukturen für Tumorthérapien erfolgt in enger Kooperation innerhalb der RWTH, beispielsweise in einem Kooperationsprojekt mit dem Institut für Organische Chemie II. Foto: Peter Winandy

Deutsch-japanische Zusammenarbeit

Internationales Graduiertenkolleg „Selektivität in der Chemo- und Biokatalyse“
fördert wissenschaftlichen Austausch und interkulturelle Erfahrungen

The International Research Training Group (IRTG) Selectivity in Chemo- and Biocatalysis (SeleCa) was established in April 2010 and promotes the cooperation between research groups at RWTH Aachen and Osaka University (Japan). The SeleCa program is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); the partner program Environmentally Benign Chemical and Biological Processes at Osaka University is funded by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS). Ten research groups along with a junior associate in Aachen and two associated groups at Forschungszentrum Jülich are working together with colleagues from Osaka in chemo- and biocatalysis. The group studies catalyzed reactions ranging from organometallic, organic and supramolecular chemistry to biological catalysis (enzymes and whole cells). Profound understanding of molecular catalysts on a molecular level provides the foundation for improving industrially relevant processes.

At present, 13 out of the 25 doctoral researchers involved in Germany are funded by the DFG. International and intercultural collaboration within joint projects is a key asset of the SeleCa program. Joint supervision of doctoral students by group leaders in Aachen and in Osaka promotes international cooperation. As part of the qualification program, the 'Selectivity in Catalysis' lecture series educates chemistry graduates in biocatalysis and biology graduates in chemical catalysis. The graduates gain soft skills required for the exchange stay in Japan in specialized courses. Every year two joint symposia (one in Germany, one in Japan) are organized, which host internationally renowned guest speakers. These measures deepen the cooperation and enable all participants to present and discuss their results in an international context.

Im Jahr 2005 wurde ein Kooperationsvertrag zwischen der RWTH Aachen und der Osaka University in Japan geschlossen. Als eine Maßnahme der Zusammenarbeit wurde das Internationale Graduiertenkolleg „Selektivität in der Chemo- und Biokatalyse“ (Seleca) im April 2010 eingerichtet. Der finanziellen Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) steht die Unterstützung des Partnerprogramms „Environmentally Benign Chemical and Biological Processes“ durch die Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) gegenüber.

Ziel ist die Erforschung der Grundlagen effizienter und vor allem selektiver Katalyseprozesse. Hieran sind auch Arbeitsgruppen vom Forschungszentrum Jülich beteiligt. Auf deutscher Seite hat Univ.-Prof. Dr. Jun Okuda vom Lehrstuhl für Metallorganische Chemie die Koordination übernommen, auf japanischer Seite lag sie zunächst bei Prof. Dr. Hisao Ohtake, später bei Prof. Dr. Kazushi Mashima (Graduate School of Engineering Science).

Erforscht werden chemische Metall-, Organo- und supramolekulare Katalysatoren sowie biologische Katalysatoren unter Verwendung von Enzymen oder ganzen Zellen. Dabei ist entscheidend, dass die Wirkungsweise auf molekularer Ebene im Detail verstanden ist, damit sich Feinchemikalien in modernen Prozessen der Industrie optimal und selektiv ohne Bildung störender Nebenprodukte erhalten lassen. Prozesse für die Herstellung von Pharmazeutika, Agrochemikalien und funktionellen organischen Materialien wie Polymere für Spezialanwendungen erfordern

zunehmend effizientere katalytische Verfahren. Das Ziel lässt sich nur erreichen, wenn Kenntnisse und Erfahrungen der interdisziplinären Teams zusammengeführt werden. Die chemische Industrie der beiden rohstoffarmen Hochlohnländer Deutschland und Japan ist auf moderne Katalysatoren angewiesen, um Prozesse gegen internationale Konkurrenz effizient und nachhaltig durchzuführen. Insbesondere hat die japanische chemische Industrie schon früh mit der Einbeziehung enzymatischer und fermentativer Verfahren begonnen und die immer dringlicher werdende „Bioökonomisierung“ der Stoffproduktion für eine nachhaltige Gesellschaft („Society 5.0“) herausgestrichen. Im Zusammenhang mit nachhaltigen Prozessen spielt die Selektivität bei jeder Reaktion eine immer wichtigere Rolle. Im Bereich der Chemokatalyse werden neue molekulare und Organo-Katalysatoren für die Aktivierung der C-H-Bindung, für die asymmetrische Bildung von C-C-Bindungen und für die selektive Polymerisation untersucht. Biokatalysatoren werden in Form von gezielt modifizierten Enzymen für Naturstoffsynthesen und in Form von Ganzzell-Katalysatoren eingesetzt. Konzeptionell neuartige Möglichkeiten eröffnen biohybride Katalysatoren oder artifizielle Metallo-Enzyme, wobei Metallkatalysatoren in modifizierten Proteinen für enzym-ähnliche Selektivität entwickelt werden.

Beide Universitäten stellen die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in den Mittelpunkt der Aktivitäten. Auf deutscher Seite sind derzeit 25 Doktorandinnen und Doktoranden in das Graduiertenkolleg ein-

gebunden, 13 werden direkt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziert. Ein vielfältiges Qualifizierungsprogramm ergänzt die Ausbildung während der Dissertation: Graduierte aus der Chemie werden in Biokatalyse, Graduierte mit biologischem oder biotechnologischem Hintergrund in der Chemokatalyse angeleitet. Ein solches Programm war zum Zeitpunkt der Beantragung eine Neuheit und hat mittlerweile Maßstäbe gesetzt.

Alle Promovierenden erhalten sowohl an der RWTH als auch an der Osaka University eine persönliche Betreuung. In beiden Ländern wird erwartet, dass die Promovierenden bis zu sechs Monate in einem Laboratorium des Partnerarbeitskreises im Ausland verbringen und zuvor eine Einführung in die Kultur und Sprache erhalten haben.

Einen Austausch fördert ebenso das „Joint Symposium Aachen – Osaka“, das jeden Herbst in Aachen stattfindet. Im Frühjahr folgt jeweils eine gemeinsame Konferenz zum Thema „Biotechnology and Chemistry for Green Growth“ in Osaka. Zur Konferenz im März 2017 in Osaka war die Generalsekretärin der DFG, Prof. Dr. Dorothee Dzwonnek, angereist. Der Präsident der JSPS, Prof. Yuichiro Anzai, hatte die RWTH im September 2012 besucht. Ein Höhepunkt war das Symposium mit den US-amerikanischen Nobelpreisträgern Robert H. Grubbs (Caltech) und Richard R. Schrock (MIT) am 28. Juni 2013 an der RWTH.

Zur Förderung von Wissenschaftlerinnen werden angesehene Forscherinnen an die RWTH eingeladen. Mit ihrer Vorbildfunktion

sollen sie Doktorandinnen zu einer Karriere in der Forschung ermutigen. Eine Delegation weiblicher Studierender der Osaka University war eigens zu einem Workshop über „Differences for Professional Women in German and Japanese Society“ im November 2011 angereist.

Das Graduiertenkolleg ist mittlerweile in der zweiten und damit letzten Förderperiode. Bereits jetzt sind mehr als 170 Fachveröffentlichungen in Fachzeitschriften und 32 Promotionen hervorgegangen. Auch wenn die Förderung Ende März 2019 ausläuft, werden die bilateral aufgebauten Kooperationen nicht zu Ende sein. Mehrere RWTH-Absolventen haben sich beruflich so orientiert, dass sie weiterhin einen starken Japanbezug haben.



www.seleca.rwth-aachen.de

Autor

Dr. rer. nat. Thomas Paul Spaniol ist Akademischer Oberrat am Lehrstuhl für Metallorganische Chemie.

Auszeichnung für Gabriele Pradel

Professorin Dr. Gabriele Pradel wurde mit dem Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie für ihre Arbeiten am humanpathogenen Malariaerreger *Plasmodium falciparum* geehrt. Im Fokus steht die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen während der Sexualstadienbildung des Malariaparasiten, da sie eine bedeutende Rolle für die Übertragung des Parasiten spielen. Hier könnten Ansatzpunkte liegen, diese zu blockieren und so die Malaria zu bekämpfen.

Pradel studierte Biologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Sie promovierte an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main und habilitierte an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg. 2012 kam Pradel an die RWTH, seit 2014 betreut sie als Heisenberg-Professorin mit Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft das Lehr- und Forschungsgebiet Zelluläre und Angewandte Infektionsbiologie.

Verbundprojekt zum Pflanzenschutz

RWTH-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten in einem Verbundprojekt ein Verfahren zur Kupferreduktion im Pflanzenschutz mitentwickeln. Der Verbund wurde von Prof. Dr. Ulrich Schaffrath vom Institut für Biologie III (Pflanzenphysiologie) koordiniert. Weiterhin waren die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, das Julius Kühn-Institut in Darmstadt, das Dienstleistungszentrum Ländlicher Raum Rheinpfalz sowie die Firmen ARGUS monitoring und aquagroup AG beteiligt.

Das Projekt mit dem Titel „Pflanzenschutz-Potential des aqua.protect-Verfahrens in der Pflanzenproduktion: Reduktion und Substitution von Pflanzenschutzmitteln insbesondere Reduktion von kupferhaltigen Präparaten“ wurde vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft seit 2013 gefördert und von der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung betreut. Durch die Entwicklung eines innovativen Pflanzenschutzkonzepts konnte der Einsatz von umweltschädlichem Kupfer im ökologischen Landbau durch abwechselnde Behandlungen mit aqua.protect um bis zu 40 Prozent reduziert werden.

Doris Klee leitet CESAER Task Force

Die CESAER „Task Force Human Resources“ (TFHR) wurde von der TU Delft an die RWTH Aachen übergeben. Professorin Doris Klee, Prorektorin für Personal und wissenschaftli-

chen Nachwuchs, übernimmt die Leitung, die Geschäftsführung geht an die Stabsstelle Integration Team - Human Resources, Gender and Diversity Management (IGaD). CESAER steht für „Conference of European Schools for Advanced Engineering and Research“ und ist ein Zusammenschluss von über 50 führenden europäischen, technisch ausgerichteten Universitäten. Das Netzwerk bündelt die Interessen und fördert exzellente Lehre und Forschung in den Ingenieurwissenschaften.

Weiterbildung für Ausbilder

Im Rahmen ihres Projektes ADiTPro² bietet die RWTH ein kostenfreies Weiterbildungsangebot für Fachkräfte mit Ausbildungsverantwortung im gewerblich-technischen Bereich an. ADiTPro² ist die Kurzform für „Ausbilden-de qualifizieren für die Digitale Transformation – Gestalten von industriellen Prozessen und Produkten als Gegenstandsbereich der beruflichen Bildung“. Das Projekt ist angesiedelt im Institut für Arbeitswissenschaft, Abteilung Bildung für technische Berufe. Gefördert und finanziert wird es durch das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen und den Europäischen Sozialfonds. Die fachliche Begleitung erfolgt zusätzlich durch die G.I.B. Gesellschaft für innovative Beschäftigungsförderung mbH und die Regionalagentur Aachen.

Die Weiterbildung wurde in Zusammenarbeit mit Unternehmen aus Industrie und Handwerk entwickelt und erfolgt in vier Workshops.

Arbeitswelt der Zukunft

Im Rahmen des Hochschulwettbewerbs zum „Wissenschaftsjahr 2018 – Arbeitswelten der Zukunft“ konnten sich Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler mit Projektanträgen bewerben. Für die Realisierung von „ErgoCAM“ sowie „Escape Room“ erhalten RWTH-Wissenschaftler jeweils 10.000 Euro. Ziel ist, die Forschung möglichst interaktiv zu kommunizieren und dabei die gesellschaftliche Bedeutung der Arbeit zu verdeutlichen. Der Hochschulwettbewerb wird von Wissenschaft im Dialog (WiD) ausgelobt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Im Dezember 2018 wird die Jury die 15 geförderten Projekte noch einmal begutachten und prüfen, wer seine Idee am besten umgesetzt hat.

Delegation in Indonesien

Eine elfköpfige Delegation besuchte Yogyakarta in Indonesien. Im Mittelpunkt des Aufenthalts stand die Eröffnung des GetIn-CICERO Laboratoriums. Dieses wird gemeinsam von der RWTH und der indonesischen Gadjah Mada-Universität getragen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung förderte die Ausstattung des Labors mit 500.000 EUR. GetIn-CICERO steht für German-Indonesian Geo-Campus in Indonesia for Competence in Education and Research for Organisations. Forschungsschwerpunkte werden die umweltschonende Entwicklung neuer Rohstoffe, die Förderung bestehender

Namen & Nachrichten

50 Jahre Lektorat Sprechkunde

Das Lektorat Sprechkunde feierte sein 50-jähriges Bestehen. Es wurde 1968 vom Lehrstuhl für Deutsche Philologie geschaffen und war Teil des Germanistischen Instituts. Das Lektorat hatte und hat die Aufgabe, die Sprech- und Stimmgesundheit zukünftiger Lehrer sicherzustellen. Darüber hinaus wirken Lehrkräfte als Sprachvorbild, auch dies sollte vermittelt werden. Heute gehört das Lektorat zum Institut für Sprach- und Kommunikationswissenschaft.

Rohstoffvorkommen, die Optimierung des Grundwassermanagements in Siedlungszentren, Mikroschadstoffe im Wasserkreislauf, Georisiken und Klimaanpassung im Küstenraum oder die Energieeffizienz im Bergbau und bei der Metallveredlung sein.

Gemeinsam für Chancengerechtigkeit

Die RWTH, die Universität zu Köln, die Technische Hochschule Köln, das Forschungszentrum Jülich und das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt setzen sich für Chan-



$$\sqrt[n]{\frac{s}{n}} \cdot \frac{1}{n} = 1$$

Welcome to the

Innovationeering 4.0

Group.

Innovationeering bedeutet für uns: Mut zu verblüffenden Ideen haben und begeistert Impulse für das neue, digitale Industriezeitalter setzen. Entwickeln Sie gemeinsam mit unseren Teams Lösungen, die der Industrie noch effizientere Fertigungsprozesse ermöglichen. Als führender Maschinen- und Anlagenbauer freuen wir uns über jeden, der unsere Passion teilt.

Bewerben Sie sich unter durr.com/karriere

cengerechtigkeit ein und haben gemeinsame Leitlinien veröffentlicht. Mit diesen werden Rahmenbedingungen dafür geschaffen, dass die beteiligten Institutionen allen Menschen, unabhängig von ihren Lebenslagen und ihren sozialen Hintergründen, offenstehen. Ziel ist jeweils die Förderung einer Organisationskultur, in der individuelle, soziale und kulturelle Vielfalt als Bereicherung und als Qualitätsmerkmal verstanden werden. Vertreter der Institutionen kamen zu einem Auftakttreffen in Aachen zusammen.

Campus West

Die RWTH hat ein rund 170.000 Quadratmeter großes Gelände vom Bau- und Liegenschaftsbetrieb (BLB) NRW übernommen, auf dem eines der größten Forschungsareale Europas mit zehn Clustern entwickelt wird. Ein trilateraler Entwicklungsvertrag zwischen dem Land Nordrhein-Westfalen, RWTH und Stadt Aachen beinhaltet unter anderem die Fortführung der Bauleitplanung, Vereinbarungen über die Bereitstellung notwendiger Verkehr- und Erschließungsflächen sowie grundsätzliche Vereinbarungen zu den anfallenden Kosten im Entwicklungsprozess. Der Bebauungsplan soll 2020 verabschiedet werden. Dann kann die Erschließung des Geländes beginnen. Ziel ist, sich mit dem RWTH Aachen Campus zu einer weltweit führenden Universität zu entwickeln. Mit der ersten Ausbaustufe, der Entwicklung des Campus Melaten, wurde 2009 begonnen. Dort wurden bereits sechs Forschungscluster erfolgreich realisiert.

Zwei Professoren erhalten erneut ERC-Grants

Die beiden Professoren Bastian Leibe und Tom Lüdde haben nach ihrem Starting Grant die Zusage für einen Consolidator Grant erhalten. Der Europäische Forschungsrat ERC (European Research Council) fördert mit den Grants herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und fördert so exzellente grundlagenorientierte und visionäre Projekte. Leibe vom Lehr- und Forschungsgebiet Informatik 8 (Computer Vision) will in seinem Projekt „DeeVise – Deep Learning for 3D Visual Scene Understanding“ Deep-Learning-Ansätze mit einem Verständnis für eine sich dynamisch verändernde 3D-Welt versehen und besser skalierbare Lernansätze entwickeln, die selbstständig aus Videodaten lernen und damit deutlich weniger auf aufwendig von Menschen beigefügte Trainingsdaten angewiesen sind als bisherige Me-

thoden. Die Forschungsergebnisse werden beispielsweise im autonomen Fahren und der mobilen Robotik genutzt. Leibe hat an der Universität Stuttgart und am Georgia Institute of Technology Informatik studiert sowie an der ETH Zürich promoviert. Er kam 2008 als Juniorprofessor an die RWTH. Lüdde vom Lehrstuhl für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten, beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen, die die Entstehung von Leberkrebs auf der Basis einer Fettlebererkrankung regulieren. Er wird jetzt untersuchen, welche Schlüsselmoleküle in Leberzellen den Zelltod durch Verfettung hervorrufen und welche Signalstoffe von der sterbenden Leberzelle ausgestoßen werden, um andere Zellen zur Entzündung und Zellwachstum als Grundlage der Krebsentstehung anzuregen. Ziel ist, besser erkennen zu können, welche Patienten mit einer Fettlebererkrankung ein besonders hohes Risiko für eine Krebsentstehung haben und wie man diesen Prozess mit neuen Medikamenten aufhalten kann. Lüdde war an der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Lineberger Cancer Center in North Carolina/USA, dem European Molecular Biology Laboratory sowie der Universität zu Köln tätig. 2007 kam er an die Uniklinik RWTH Aachen, seit 2014 als Inhaber eines durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Stiftungslehrstuhls für Gastroenterologie, Hepatologie und Hepatobiliäre Onkologie. Auch ist er leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik III.

Minister aus Georgien zu Besuch

Der georgische Minister für Wissenschaft und Ausbildung Mikheil Chkhenkeli besuchte jetzt das Forschungszentrum Jülich und die RWTH. In den vergangenen Jahren entstand als „Georgian-German Science Bridge“ eine Zusammenarbeit zwischen den drei Universitäten in Tiflis, dem Institut für Kernphysik des Forschungszentrums Jülich und dem III. Physikalischen Institut der RWTH. Chkhenkeli hat in Georgien nun sogenannte SMART-Labs installiert, die die Kooperation tragen. SMART steht für Science, Medicine, Applied Research and Technology. Die Wissenschaftler aus Georgien arbeiten von dort aus an Projekten am Forschungszentrum und an der RWTH mit, während diese regelmäßig Mitglieder der SMART-Labs aufnehmen, so zu deren Ausbildung beitragen und die internationale Konkurrenzfähigkeit der Gruppen sicherstellen. Aktuell ist die Kooperation mit der RWTH auf

die Elementarteilchenphysik fokussiert. Ziel des Besuchs war, über eine Ausweitung der Kooperation in neue Bereiche – insbesondere Medizinphysik – zu sprechen.

Zwei Heisenberg-Professuren

Gleich zwei Physiker forschen jetzt im Rahmen einer Heisenberg-Professur an der RWTH: Dr. Alexander Schmidt arbeitet am Lehrstuhl für Experimentalphysik III A, Dr. Markus Ternes betreut das Lehr- und Forschungsgebiet Spin Engineering am Lehrstuhl für Experimentalphysik und forscht am Peter Grünberg Institut, Functional Nanostructures at Surfaces (PGI-3) des Forschungszentrums Jülich. Die Heisenberg-Professuren werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziert, Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler können so ein Forschungsgebiet an einer Hochschule etablieren und sich auf wissenschaftliche Leitungspositionen vorbereiten.

Schmidt sucht einerseits nach Axionen, den hypothetischen, weder entdeckten noch bewiesenen Elementarteilchen, die das Phänomen der Dunklen Materie erklären könnten. Andererseits will er die Eigenschaften des 2012 entdeckten Higgs-Bosons verstehen. Schmidt bringt einen Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrates (ERC) mit. Er studierte in Karlsruhe und leitete zuletzt eine Emmy-Noether-Forschungsgruppe an der Universität Hamburg. Er war dort auf der Suche nach bisher unbekannten, schweren Teilchen, den vektorartigen Quarks. Schmidts Forschung ist Teil des CMS-Projekts am CERN. CMS steht für Compact Muon Solenoid, er ist einer der vier Detektoren des CERN. Schmidt hat bereits am Bau des Detektors mitgewirkt. Die Auswertung der Messdaten findet nun in Aachen statt.

Ternes forscht an Struktur und Dynamik atomarer und molekularer Modellsysteme. Er nutzt eine Kombination von Rastertunnel- und Rasterkraftmikroskop, in dem eine ultrafeine Spitze als Sensor fungiert, um kleinste elektrische Ströme und mechanische Kräfte zwischen einzelnen Atomen und Molekülen zu messen und die Systeme aktiv zu beeinflussen. Ziel ist es, Plattformen zu finden, die sich für komplexe Quantensimulationen eignen. Ternes promovierte an der Ecole Polytechnique in Lausanne. Danach arbeitete er am IBM-Forschungslabor in Kalifornien. Er habilitierte an der Universität Konstanz und war zuletzt Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Festkörperforschung in Stuttgart.

DFG fördert Fortsetzung von Sonderforschungsbereichen

Die beiden Sonderforschungsbereiche „Bauteilpräzision durch Beherrschung von Schmelze und Erstarrung in Produktionsprozessen“ und „Gepulste Hochleistungsplasmen zur Synthese nanostrukturierter Funktionsschichten“ werden weiterhin durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Sonderforschungsbereiche (SFB) dienen der Schwerpunkt- und Strukturbildung der Hochschulen und fördern den wissenschaftlichen Nachwuchs. Bei dem SFB „Bauteilpräzision durch Beherrschung von Schmelze und Erstarrung in Produktionsprozessen“ ist die RWTH allein antragstellende Hochschule. Die DFG fördert ihn seit 2014, insgesamt zehn Institute in 20 Teilprojekten mit einem Gesamtvolumen von rund elf Millionen Euro werden während der nächsten vier Jahre an der Untersuchung und Entwicklung schmelzebasierter Verfahren zusammenarbeiten. Der SFB „Gepulste Hochleistungsplasmen zur Synthese nanostrukturierter Funktionsschichten“ ist ein transregionaler Sonderforschungsbereich mit Beteiligung von RWTH und der Ruhr-Universität Bochum als Sprecherhochschule. Er wird seit 2010 von der DFG gefördert und geht in die zweite Verlängerung. Hier arbeiten die Disziplinen Informatik, System- und Elektrotechnik, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, Physik, Maschinenbau und Produktionstechnik sowie die Chemie zusammen.

Neues Verdichter-Rig

Am Institut für Strahlantriebe und Turbomaschinen konnte jetzt ein neues Axialverdichter-Rig in Betrieb genommen werden. Die Entwicklung dieses Rigs erfolgte in enger Zusammenarbeit mit MTU Aero Engines. Das Rig eignet sich aufgrund seiner 3D-Beschaukelung sowie umfassender Messtechnik bestens für den Einsatz in Ausbildung und Forschung. Axialverdichter werden beispielsweise in Triebwerksarchitekturen, zur Stromerzeugung mittels Gasturbinen oder zur Prozessgasförderung eingesetzt. Die Konzeptionierung für das neue Rig wurde durch das europäische Forschungsprogramm LEMCOTEC sowie das Luftfahrtforschungsprogramm der Bundesregierung finanziert.



DFG bewilligt drei Graduiertenkollegs

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat drei Anträge der RWTH bewilligt. So können zum Oktober 2018 die Graduiertenkollegs „Modern Inverse Problems: From Geometry and Data to Models and Applications“, „MultiSenses–MultiScales: Novel approaches to decipher neural processing in multisensory integration“ sowie „Tumor-Targeted Drug Delivery“ eingerichtet werden. Ziel eines Graduiertenkollegs ist die Ausbildung besonders qualifizierter Doktorandinnen und Doktoranden.

Modern Inverse Problems: From Geometry and Data to Models and Applications

Computerbasierte Methoden beeinflussen weite Aspekte der Wissenschaft und Technik. Ihre rasante Entwicklung wird nicht nur durch immer schnellere Hardware vorangetrieben, sondern auch durch das wachsende Verständnis des Potenzials von rechnergestütz-

ten Techniken. Simulationen entwickeln sich von einfachen numerischen Experimenten zu prädiktiven Werkzeugen. Modelle einzelner Phänomene werden zu Modellhierarchien für komplexe Systeme. Im internationalen Graduiertenkolleg arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Aachen Institute of Advanced Study in Computational Engineering Science (AICES) der RWTH und dem Institute for Computational Engineering and Sciences (ICES) der University of Texas in Austin zusammen. Der Fokus der Forschung liegt auf inversen Problemen, insbesondere auf der Interaktion von Geometrie, Daten, Modellen und Anwendungen. Elf RWTH-Professorinnen und Professoren sind beteiligt, Sprecher ist Univ.-Prof. Marek Behr, Ph.D., Inhaber des Lehrstuhls für Computergestützte Analyse technischer Systeme (CATS).

MultiSenses–MultiScales: Novel approaches to decipher neural processing in multisensory integration

Das Gehirn ist in der Lage, eine Vielzahl gleichzeitig eintreffender Sinneseindrücke scheinbar mühelos zu verarbeiten. Wie

unser Gehirn dies leistet, ist wissenschaftlich nahezu unverstanden. Ziel ist, ein konzeptionelles und mechanistisches Verständnis multisensorischer neuronaler Verarbeitung auf verschiedenen Analyseebenen zu erreichen. Am Graduiertenkolleg sind elf RWTH-Professorinnen und Professoren beteiligt, Sprecher wird Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Marc Spehr, Inhaber des Lehrstuhls für Chemosensorik. „Multisensorik bestimmt unseren Alltag. Von der morgendlichen Autofahrt zur Arbeit bis zum abendlichen Restaurantbesuch müssen wir gleichzeitig eine Vielzahl von Sinneseindrücken verarbeiten. Noch verstehen wir viel zu wenig, wie dies in Bruchteilen von Sekunden geschieht“, so Spehr. „Unser Anspruch ist, Doktorandinnen und Doktoranden so auszubilden, dass sie fächerübergreifend in der Lage sind, unterschiedliche Karrierewege erfolgreich einzuschlagen. Die Basis dafür ist ein umfassendes Qualifizierungskonzept, dessen modulare Bestandteile einerseits neurowissenschaftliche Kernkompetenzen vermitteln, andererseits durch Flexibilität und innovative Elemente ein maßgeschneidertes Trainingsprogramm garantieren.“



Foto: Peter Winandy

Tumor-Targeted Drug Delivery

Wirkstoffträgersysteme verbessern die Effizienz von Krebstherapeutika, indem sie deren Abbau verlangsamen, die Blutzirkulation verlängern, die Tumoranreicherung erhöhen und gesunde Organe schützen.

Unterschiedliche Wirkstoffträgersysteme wurden erprobt, ihr Potenzial ist jedoch nicht ausgeschöpft. Hierfür ist eine enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit an der Schnittstelle von Klinik, Tumorbiologie und chemischer Technologie erforderlich. Das Graduiertenkolleg wird Wirkstoffträgersysteme und neue Therapiekonzepte entwickeln, um Tumore effizienter zu behandeln und Nebenwirkungen der Medikamente zu reduzieren. Innovative Produktionsprozesse sollen etabliert werden, die eine effiziente und reproduzierbare Produktion der Wirkstoffträgersysteme erlauben. Inter- und intraindividuelle Unterschiede des Tumorgefäßsystems und der Tumormikroumgebung werden mit Anreicherung, Penetration und Wirksamkeit der Wirkstoffträgersysteme korreliert. Zusätzlich sollen pharmakologische und physikalische Begleittherapien geprüft werden, um die Tumoranreicherung und Wirk-

samkeit der Wirkstoffträgersysteme zu erhöhen. Acht Professorinnen und Professoren sowie vier Privatdozenten und Habilitanden aus verschiedenen Fakultäten der RWTH sind mit fünf assoziierten US-Partnern im Graduiertenkolleg engagiert. Sprecher sind die Professoren Dr. Fabian Kiessling und Dr. Dr. Twan Lammers vom Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung.

Die nächste Ausgabe WS 2018/2019

Profilbereich

„Materialwissenschaft und Werkstofftechnik“

Quantenmechanisch geführtes Werkstoffdesign

Funktionale Oxide

Graphen und 2D-Materialien

Neuartige Charakterisierungsverfahren

Neue Designkonzepte für Funktionsmaterialien

Strukturwerkstoff – neue Entwicklungen

Impressum

Herausgegeben im Auftrag des Rektors
der RWTH Aachen
Dezernat 3.0 - Presse und Kommunikation
Templergraben 55
52056 Aachen
Telefon +49 241 80 - 93687
pressestelle@rwth-aachen.de
www.rwth-aachen.de

Verantwortlich:
Renate Kinny

Redaktion:
Rauke Xenia Bornefeld
Angelika Hamacher
Nives Sunara

Titelbild:
Das Weitfeld-Fluoreszenzmikroskop: Der
Aufbau mit mehreren Lasern verschiedener
Wellenlängen und frei zugänglichen Opti-
ken ermöglicht eine flexible Anpassung der
Beleuchtung für hochsensitive Experimente
im Rahmen der Juniorprofessur für Spektro-
skopie kondensierter Materie.
Foto: Peter Winandy

Anzeigen:
print'n'press, Aachen
jh@p-n-p.de

Anzeigenberatung:
Liz Rüster – Telefon +49 6132 43 44 38
liz.ruester@web.de

Gestaltung:
Kerstin Lünenschloß, Aachen

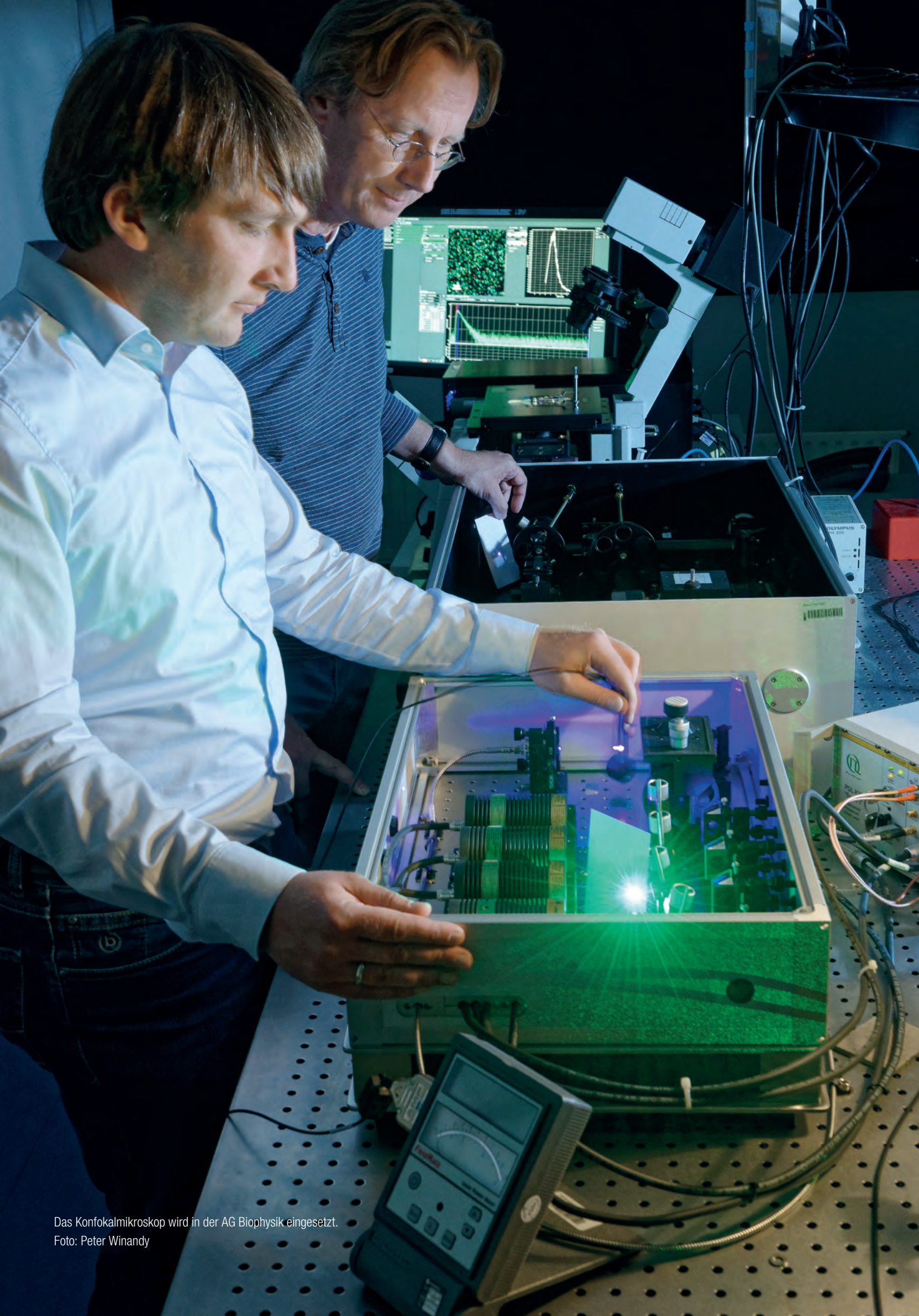
Druck:
ImageDruck, Aachen

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

Das Wissenschaftsmagazin
RWTH THEMEN erscheint einmal
pro Semester.

Nachdruck einzelner Artikel, auch auszugs-
weise, nur mit Genehmigung der Redaktion.
Für den Inhalt der Beiträge sind die Autoren
verantwortlich.

Sommersemester 2018
ISSN-Nummer 0179-079X



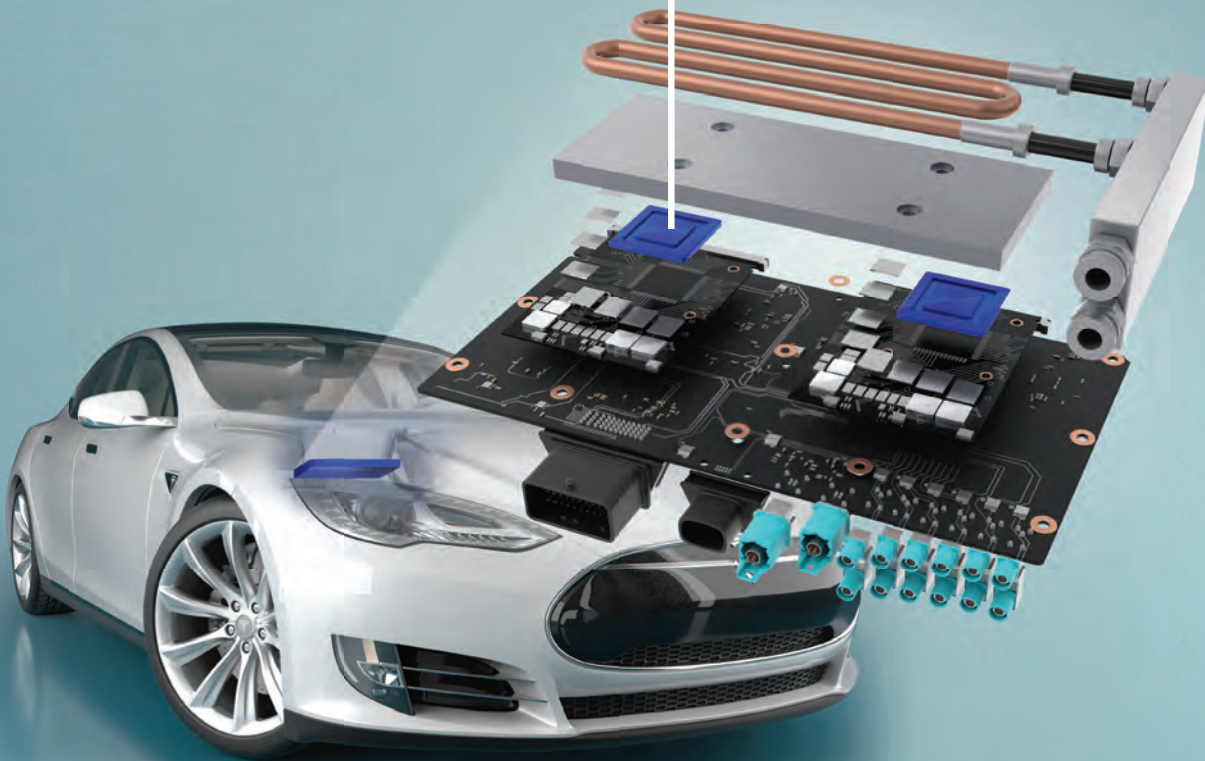
Das Konfokalmikroskop wird in der AG Biophysik eingesetzt.
Foto: Peter Winandy

ASML

Be part of progress

The most important tech company you've never heard of.

Mindblowing upgrades in automobiles are achieved through ASML's lithography systems and services.



As a global leader in semiconductor patterning products and services, ASML continually pushes the boundaries of what is technologically possible to enable the next generation of faster, smaller and more efficient microchips. We are proud to work with some of the most creative thinkers in the world of mechanics, mechatronics, electronics, informatics, mathematics, physics and optics. **Find out how you can kickstart the Internet of Things and become part of progress on www.workingatasml.com/rwth**



facebook.com/asml



twitter.com/asmlcompany



linkedin.com/company/asml



youtube.com/asmlcompany