



Bioengineering AG im
Institut für Bioverfahrenstechnik
Universität Stuttgart, Germany

BIOENGINEERING

PRAXIS·PRACTICE



A

15/300 l

Anlage im Biotechnikum:
15 Bioreaktoren, max. Volumen je 300 Liter.
Hersteller: Bioengineering AG

B

Institut:
Das Institut für Bioverfahrenstechnik ist gemeinsam mit den Instituten für Mikrobiologie, Industrielle Genetik, Zellbiologie und Immunologie sowie Technische Biochemie im Zentrum für Bioverfahrenstechnik der Universität Stuttgart angesiedelt.

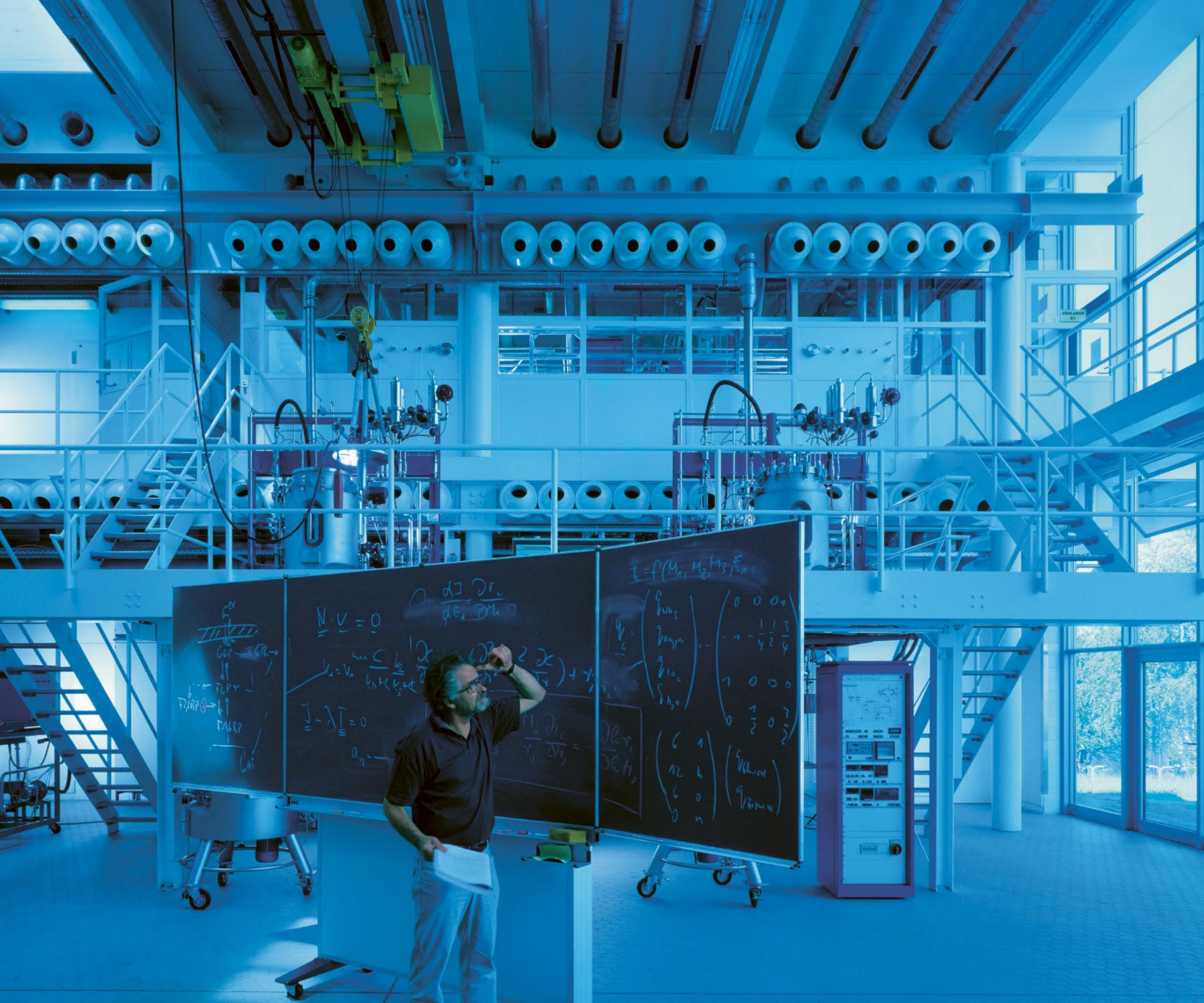
Aktivitäten:
Ein breites Spektrum grundlagen- und anwendungsorientierter Forschungsfelder der modernen Biotechnologie. Die Akzente des Instituts für Bioverfahrenstechnik liegen dabei auf der Entwicklung und Anwendung bioprozess- und biosystemtechnischer Methoden und Werkzeuge.



Genlabor
S1



Teil des Biotechnikums mit Bioengineering-Fermentationsanlagen bis zu einem Volumen von 100 Litern. Mit den Anlagen werden schwerpunktmässig rekombinante Enzyme produziert, computergestützte Prozessführungen optimiert und anwendungsorientierte Grundlagenforschung im Bereich des Metabolic Engineering betrieben.



Ein wichtiger Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt im Bereich des Metabolic Engineering. Dabei geht es um quantitative Analysen der Stoffflussverteilungen in mikrobiellen Populationen, mit dem Ziel, Ausbeuten und Produktivitäten von biotechnischen Produktionsprozessen zu optimieren. Die umfangreichen experimentellen Arbeiten (wie zum Beispiel Stoffflussanalysen und Metabolitmessungen) fließen stets in die mathematischen Analysen der Stoffwechselnetzwerke ein.

Prof. Dr.-Ing. Matthias Reuss,
Direktor des Instituts
für Bioverfahrenstechnik,
Universität Stuttgart, Germany.

Aufgaben der Bioverfahrenstechnik.

Das im Jahre 1988 gegründete Institut für Bioverfahrenstechnik (IBVT) an der Universität Stuttgart befasst sich mit ingenieur- und systemwissenschaftlichen Fragestellungen im Rahmen der Entwicklung und technischen Realisierung biotechnologischer Verfahren. Die Aufgaben einer modernen Bioverfahrenstechnik im Rahmen des Tätigkeitsfeldes «Life Science and Technology» beschränken sich indes nicht auf die Analyse und Auslegung der Apparate und Anlagen zur Durchführung der Prozesse. In zunehmendem Masse befassen sich auch Ingenieure mit interessanten Fragestellungen der mathematischen Modellierung und Simulation von komplexen Biosystemen für die Belange der Bioprozesstechnik und Biomedizin. Hierfür gibt es neue Begriffe, wie z.B.: Metabolic Engineering oder Biosystemtechnik. In beiden Richtungen geht es um die ganzheitliche Betrachtung zellulärer Systeme und deren Gestaltung unter Berücksichtigung der prozesstechnischen Randbedingungen. Wichtige Werkzeuge der stationären und dynamischen Analyse von ausgewählten Teilen der metabolischen und regulatorischen Netzwerke werden genutzt, um Produktionsausbeuten, Selektivitäten und Produktivitäten zu maximieren. Dieser Ansatz bedeutet ein rationales Design, um Stoffflüsse in Richtung Produkt zu verstärken, langfristig aber auch Genexpressionen für die Produktion rekombinanter Proteine modellmässig zu bearbeiten und zu optimieren. Für die weitere Entwicklung des Fachgebietes bedeutet dies eine Intensivierung der Integration von Biologie und Technik. Diese Integration, deren Voraussetzungen eine enge Verknüpfung von biologischen und ingenieur- bzw. systemwissenschaftlichen Methoden und Werkzeugen sind, spielt sich in unterschiedlichen Ebenen der Prozessentwicklung und Gestaltung der technischen Prozesse ab. Die Bioverfahrenstechnik bedingt also per se eine intensive Kooperation mit den in der Biotechnologie tätigen biologischen und chemischen Fachdisziplinen.

Interdisziplinäres Zentrum
für Bioverfahrenstechnik der
Universität Stuttgart.

An der Universität Stuttgart sind mit dem im Jahre 1993 fertiggestellten Zentrum für Bioverfahrenstechnik ideale Voraussetzungen für diese Zusammenarbeit gegeben. In diesem Zentrum ist das Institut in Forschung und Lehre mit den 4 naturwissenschaftlichen Instituten für Mikrobiologie, Industrielle Genetik, Zellbiologie und Immunologie sowie Technische Biochemie eng vernetzt. Andererseits ist das Institut aber auch in der Lehre und gemeinsamen Forschungsvorhaben fest eingebunden in die Verfahrenstechnik. In dieser Art Mittlerfunktion entspricht das Institut der Definition dieses jüngsten Teilgebietes der Verfahrenstechnik. Die Bioverfahrenstechnik ist nämlich einerseits ein Teilgebiet der Biotechnologie, indem sie in Kooperation mit der Mikrobiologie, Biochemie, Molekular- und Zellbiologie sowie der Genetik mitwirkt, biologische Prozesse im Rahmen technischer Verfahren und industrieller Produktionen einzusetzen. Die Bioverfahrenstechnik ist dabei andererseits auch ein Teilgebiet der Verfahrenstechnik, denn sie befasst sich mit der Anwendung chemischer, mechanischer und thermischer Grundverfahren der Stoffumwandlung und -behandlung in biotechnologischen Prozessen sowie mit Entwicklung, Planung, Bau und Betrieb technischer Anlagen zu deren Durchführung. Für experimentelle Arbeiten stehen dem Institut Bioreaktoren vom Typ des begasten Rührkessels mit vollständiger Mess- und Regelungstechnik bis zu 300 Liter Arbeitsvolumen (Bioengineering AG) zur Verfügung (halbtechnischer

Massstab). Darüber hinaus gibt es umfassende Einrichtungen für die analytische Überwachung von Fermentationsprozessen, die Analyse intrazellulärer Metabolite unter in vivo Bedingungen und die Aufarbeitung biotechnologischer Produkte. Die Rechnerausstattung des Instituts umfasst ein Netzwerk von leistungsfähigen Workstations (mit Kopplungen an das Netz der Fakultät und das Rechenzentrum), zahlreiche Personalcomputer sowie diverse Einrichtungen zur Messwerterfassung und rechnergestützten Prozessregelung. Das Institut ist zusätzlich im Rahmen des Zentrums für Bioverfahrenstechnik für die technische Betreuung des gemeinsam genutzten Biotechnikums zuständig. Im Rahmen dieser gemeinschaftlichen Nutzung kann auch auf diverse Grundoperationen für die Produktaufarbeitung im halbtechnischen Massstab zurückgegriffen werden. Ein Schwerpunkt des Instituts liegt in dem Bemühen, über die experimentellen Arbeiten hinaus die dabei gemachten Beobachtungen in mathematischen Modellen abzubilden. Diese auf allen Gebieten der Verfahrenstechnik bereits seit langem bewährte Strategie dient der Verkürzung der Entwicklungszeiten für die Prozesse, der Verbesserung der Produktivitäten und Produktqualitäten sowie einer sicheren Prozessführung im technischen Massstab. Gerade in der Zusammenarbeit der Verfahrenstechnik und Biologie zeigt sich aber, dass die mathematische Modellierung in diesem hybriden Fachgebiet eine zusätzliche und eigene Qualität erfährt. Hierzu gehört nicht nur, das biologische Wissen durch Quantifizierung dem Ingenieur besser zugänglich zu machen, sondern auch bei der Entwicklung moderner biotechnischer Prozesse durch Simulation und Optimierung von Stoffflüssen in den «Zellfabriken» im Sinne eines «metabolic design» zweckmässige Massnahmen für neue bzw. gesteigerte Produktbildungen vorauszuberechnen.

Schwerpunkte des Instituts

Metabolic Engineering und Systembiologie
Modellierung und Simulation von Bioreaktoren
Biokatalyse und Enzymtechnologie
Molekulare Biotechnik – Zellfreie Proteinbiosynthese
Integrierte Bioprozessentwicklungen: Simultane Gestaltung von Biosystemen und Technik

Auswahl laufender Forschungsvorhaben

Projekt:	Förderung:
Metabolic Engineering Escherichia coli	Sonderforschungsbereich 412 ___ DFG
CFD Simulation von Bioreaktoren	Sonderforschungsbereich 412 ___ DFG
Signaltransduktion in Saccharomyces cerevisiae	Sonderforschungsbereich 495 ___ DFG
Systembiologie der Stringent Response bei Escherichia coli	Land Baden Württemberg
Herstellung chiraler Glycoether	BMBF, Industrie
Zahlreiche Industrieprojekte	

Internationale Partner

Delft University of Technology, Niederlande	KHT Stockholm, Schweden
Università Degli Studi di Milano, Italien	UC Dublin, Irland
University College London, England	University of Birmingham, England
Technical University of Denmark, Dänemark	Lunds Universitet, Schweden
Instituto de Investigaciones Biomedicas Madrid, Spanien	MIT, Cambridge, MA, USA
Centre de Bioingenierie Toulouse, Frankreich	Zahlreiche Industriepartner

1. Metabolic Engineering – Systembiologie

Computersimulationen biologischer Systeme.

Metabolic Engineering versteht sich als ein neuer ingenieur- und systemwissenschaftlicher Ansatz der ganzheitlichen Analyse und Synthese biologischer Systeme, um zelluläre Eigenschaften gezielt zu verändern. Der über die Systemanalyse hinausgehende Gestaltungsaspekt betrifft primär die Verbesserung von Ausbeuten, Selektivitäten und Produktivitäten beim Einsatz biologischer Systeme für Produktionsprozesse, kann aber auch wichtige medizinische Fragestellungen im Bereich von Stoffwechselerkrankungen umfassen. Zentrale Bedeutung für das Metabolic Engineering haben holistische Ansätze, die dem Netzwerkcharakter des zellulären Stoffwechsels und der Strukturierung des biologischen Systems in Funktionsmodule Rechnung tragen.

Analyse von Stoffwechsel- und Signalnetzwerken: Neue Herausforderungen für Ingenieure und Systemwissenschaftler.

Essentielle Voraussetzungen für die Bearbeitung dieser ambitionierten Fragestellungen sind umfassende experimentelle und theoretische Untersuchungen des komplexen Reaktionsgeschehens im Inneren der Zelle. Schwerpunkte der Forschungstätigkeit im Institut sind topologische Untersuchungen, Analysen von Stoffflussverteilungen sowie mathematische Modellierungen und Simulationen. Diese werden unterstützt durch umfangreiche experimentelle Untersuchungen unter kontrollierten und reproduzierbaren Versuchsbedingungen in Bioreaktoren unterschiedlicher Volumen ($0,5 \text{ l} < V < 300 \text{ l}$) und begleitet von einem umfangreichen Spektrum moderner Bioanalytik. Die im Institut durchgeführten Untersuchungen umfassen biologische Systeme verschiedener Bakterien, Hefen, Pilze sowie Säugerzellkulturen. Interessante Anwendungen dieser Berechnungen, für welche ein modulares und benutzerfreundliches Softwarepaket entwickelt wurde, beinhalten Abschätzungen von theoretischen Ausbeuten und Vorausberechnungen der Zusammensetzung von Nährmedien.

Ganzheitliche Modellierung und Simulation: Ein Weg zum quantitativen Verständnis biologischer Systeme.

Vor dem Hintergrund der gezielten Beeinflussung im Sinne von verbesserten Ausbeuten, Selektivitäten und Produktivitäten müssen sodann die Reaktionsschritte beziehungsweise Stoffwechselfade identifiziert werden, welche die gewünschte Produktionsleistung limitieren. Wichtige Werkzeuge für die Aufgabenstellung sind dynamische Modelle für metabolische Netzwerke, um nachfolgend über Sensitivitätsanalysen (Metabolic Control Analysis MCA) oder aber direkte Optimierungsverfahren limitierende Schritte zu identifizieren. Die erforderlichen Modelle basieren auf einer Aggregation der enzymkatalysierten Reaktionen im metabolischen Netzwerk.

Metabolic Engineering als Gestaltungsaufgabe.

Für die notwendige Identifizierung dieser reaktionskinetischen Ansätze wurden im Institut spezielle, leistungsfähige Verfahren zur experimentellen Analyse intrazellulärer Metabolite entwickelt. Beim Einsatz dieser Messverfahren wird das biologische System (beispielsweise eine mikrobielle Population in einem Bioreaktor) durch unterschiedliche Störfunktionen angeregt und nachfolgend die dynamische Antwort in Form der zeitabhängigen Konzentrationen intrazellulärer Metabolite gemessen. Aus den Antwortsignalen lassen sich die kinetischen Ansätze unter in vivo Bedingungen identifizieren und für die oben genannten Aufgaben zu dynamischen Modellen des Netzwerkes aggregieren.

Die Forschungsvorhaben dieser interdisziplinären Arbeitsgruppe umfassen unterschiedlichste Projekte, die insbesondere in Zusammenarbeit mit zahlreichen biologischen Arbeitsgruppen, aber auch mit zahlreichen Industriefirmen, national und international vernetzt sind. Aus dem Arbeitsbereich des Metabolic Engineering/Systembiologie wurde im Jahre 2002 die Start-up Company «INSILICO Biotechnology GmbH» gegründet.

2. Bioreaktormodellierung

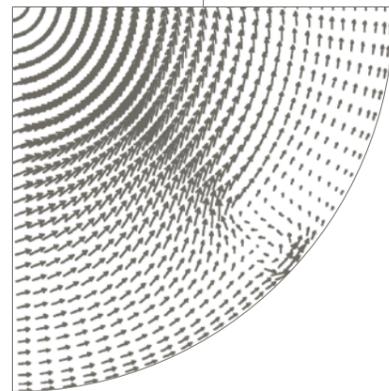
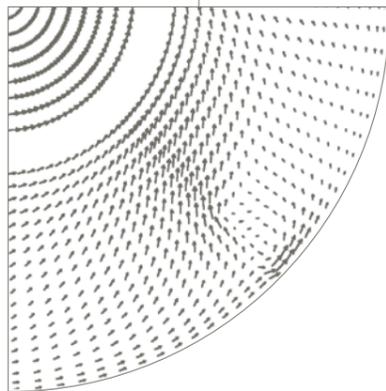
Gemessen an dem breiten Spektrum der Produktionsprozesse und der hierfür eingesetzten biologischen Systeme ist die Zahl unterschiedlicher Bioreaktortypen relativ bescheiden. In der Praxis hat dabei weniger aufgrund besonderer Einzelvorteile des Reaktortyps als vielmehr wegen des Zwangs zum flexiblen Einsatz der Produktionsanlagen der begaste Rührreaktor eine herausragende Bedeutung erlangt und kommt bei der grosstechnischen Bioproduktion praktisch ausschliesslich zum Einsatz. Die im Biotechnikum des IBVT installierten Anlagen tragen dieser Bedeutung insofern Rechnung, als ausschliesslich mit Bioreaktoren vom Typ des begasteten Rührkessels bis zu einem Volumen von 300 Litern gearbeitet wird. Diese Apparate verfügen über eine umfassende Mess- und Regelungstechnik. Darüber hinaus können diverse Online-Analysen, welche zum grössten Teil auf eigenen Entwicklungen basieren, angekoppelt werden. Um zuverlässige Kriterien für die Auslegung der Apparate nebst Festlegung ihrer Betriebsbedingungen zu erhalten, ist es von Vorteil, Werkzeuge einzusetzen, die eine ganzheitliche, integrierte Analyse des Prozesses und Apparates ermöglichen. Konventionelle Methoden beschränken sich dabei vorwiegend auf den Einsatz von empirischen Methoden, Faustregeln, der Abschätzung von charakteristischen Zeitkonstanten (beispielsweise Mischzeit), dimensionslosen Kennzahlen und die weit verbreiteten empirischen Regeln zur Verwendung volumenbezogener Grössen, wobei zum Beispiel der volumenbezogene Sauerstoffübergangskoeffizient ($k_L a$), die volumenbezogene Sauerstoffübergangsrate (OTR) oder die volumenbezogene Belüftungsrate (v_{vm}) in verschiedenen Massstäben konstant gehalten werden. Diese Strategien vernachlässigen die lokalen Verhältnisse in den Reaktoren und können daher nur als eine erste Orientierung dienen, wenn es um die Auslegung von Produktionsanlagen in Massstäben von mehreren 100 m^3 geht. Auch bei den kleineren Reaktoren wie beispielsweise bei Prozessen mit tierischen Zellkulturen können die lokalen Verhältnisse bezüglich mechanischer Belastung der Zellen und Konzentrationen des Sauerstoffs signifikante Auswirkungen auf das Prozessgeschehen haben.

Durch die beeindruckenden Entwicklungen in Hard- und Software ist es heute möglich, die Verhältnisse in diesen Apparaten detaillierter zu analysieren und mit Hilfe mathematischer Modelle zu simulieren. Von herausragender Bedeutung ist hierbei der Einsatz des Werkzeugs der «Computational Fluid Dynamics (CFD)». Im IBVT werden diese Werkzeuge für unterschiedlichste Problemstellungen bis zu Produktionsvolumina von 500 m^3 einge-

CFD-Simulationen von gerührten Bioreaktoren.



1: Dreidimensionale CFD-Simulationen eines turbulenten Strömungsfeldes in einem mit 3 sechsblättrigen Scheibenrührern ausgestatteten Bioreaktor (Volumen 300 Liter).

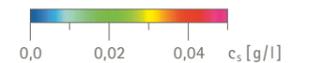
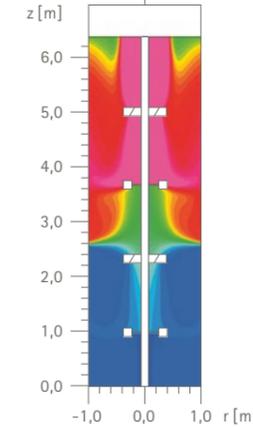
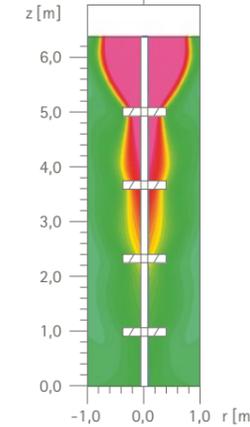
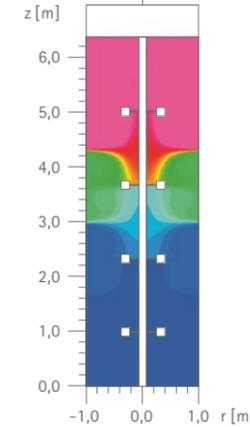
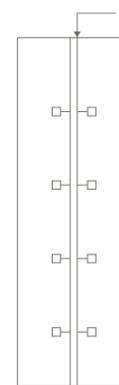


Dreidimensionale Strömung – Stress für Zellen?

Konzentrationsfelder – dynamischer Wechsel im Nährstoffangebot.

setzt. Abbildung 1 zeigt beispielhaft die berechnete dreidimensionale Strömung in einem der Technikumsanlagen ($V = 300 \text{ l}$). Solche Simulationen können auch auf zweiphasige Strömungen (Gas-Flüssigkeit) ausgedehnt werden. Eine interessante Anwendung dieser Modellsimulation betrifft zum Beispiel die Berechnung von Glucose-Konzentrationsfeldern während eines Zulaufverfahrens, bei dem eine konzentrierte Zuckerlösung vom Kopf des Reaktors zugepumpt wird. Diese Zulauf- oder Fed-Batch-Prozesse sind u.a. im Zusammenhang mit Hochzelldichtefermentationen für die Produktion rekombinanter Proteine oder rekombinanter Mikroorganismen für diverse Metabolitproduktionen im Einsatz. Abbildung 2 verdeutlicht die Konzentrationsverteilungen der Glucose in einem Mehrfachführer-system, wobei Rushton-Turbinenrührer mit Schrägblattrührern kombiniert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die verbesserte axiale Pumpwirkung der Schrägblattrührer zur besseren Verteilung der Glucose im Fermenter führt. Die Verhältnisse werden noch anschaulicher in der dreidimensionalen Darstellung der Abbildung 3. Hierbei begrenzt die obere Wolke das Gebiet, in dem die Glucosekonzentration in einem für die Nebenproduktbildung überkritischen Bereich liegt. Die untere Einhüllende markiert den Bereich, in dem die Glucose deutlich unterhalb einer kritischen Konzentration liegt, die für den Erhaltungstoffwechsel der Zellen signifikant ist. Die kinetischen Ansätze, die für die gezeigten Simulationen zum Einsatz kommen, werden als unstrukturierte Modelle bezeichnet, in denen die biologische Phase als amorphe Biomasse und als Kontinuum betrachtet wird. Eine präzisere Beschreibung verlangt eine Segregation der Population in Einzelzellen, in denen zudem

2: Kopplung von CFD-Simulationen mit Bioreaktionen. Konzentrationsfelder bei Zufütterung konzentrierter Zuckerlösungen vom Kopf des Reaktors und Vergleich zwischen Ausstattungen mit 4 Scheibenrührern und Kombinationen von Scheibenrührern und axial fördernden Rührorganen.



das Stoffwechselgeschehen in detaillierten Modellen abgebildet wird. Dies führt zu «segregiert-strukturierten» Modellen, dank denen die Abenteuer einzelner Zellen in der komplexen, dreidimensional turbulenten Strömung im Computer abgebildet werden können. Am IBVT wurde für diese Simulationen Software entwickelt, mit der die dynamische Interaktion von Zellen mit ihrer lokalen Umgebung bei Populationen von mehreren hunderttausend Zellen in begasten Rührfermentern unter in silico-Bedingungen erforscht werden kann.

3. Biokatalyse und Enzymtechnologie

Mit Hilfe von Mikroorganismen oder Enzymen ist es möglich, regio- und stereoselektive chemische Umwandlungsreaktionen durchzuführen. Der Einsatz solcher Biotransformationen findet in der chemischen Industrie Interesse, vor allem bei der Herstellung von pharmazeutisch bedeutsamen Verbindungen oder chiralen Synthesebausteinen, die auf chemischem Wege nur schwer oder nicht zugänglich sind. Im Arbeitsbereich Biokatalyse und Enzymtechnologie des IBVT wird eine Reihe von unterschiedlichen Reaktionssystemen bearbeitet, wobei die Teilschritte der Verfahrensentwicklung in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen im Zentrum für Bioverfahrenstechnik bearbeitet werden:

- Screening (Bereitstellung eines geeigneten biologischen Katalysators nebst Einsatz von Methoden des evolutiven und rationalen Designs des Biokatalysators).

Vom Molekül zur technischen Anlage: Simultanes Engineering.

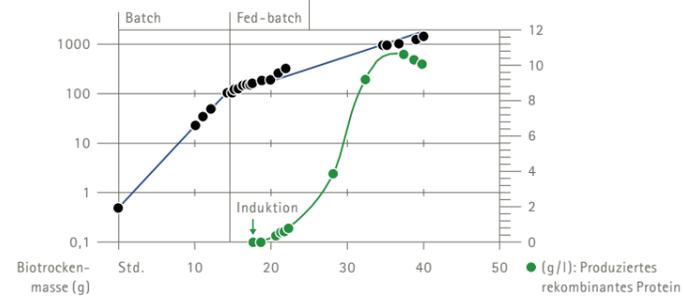
3: Dreidimensionale Darstellung der Zuckerkonzentrationsfelder bei einer Fed-Batch-Prozessführung.

Die farbige Wolke im oberen Teil des Reaktors markiert Glucosekonzentrationen oberhalb eines für Nebenproduktbildung kritischen Bereichs.

Eine weitere Einhüllende, unterhalb der die Glucosekonzentration einen kritischen Wert unterschreitet, wodurch es zu schwerwiegenden Mangelerscheinungen (Starvation) kommt.



4: Hochzelldichtefermentation mit Bakterium Escherichia coli: Verlauf von Biomassekonzentration u. Bildung eines rekombinanten Proteins (Messung: mit einem fluoreszierenden Protein (GFP) fusioniertes rekombinantes Enzym, über on-line Fluoreszenzsensor).



- Produktion von Enzymen (rekombinante Organismen) in Hochzelldichtefermentationen in Bioreaktoren unterschiedlicher Volumina nebst Produktaufarbeitung.
- Charakterisierung der Enzyme in suspendierter und immobilisierter Form.
- Reaktionskinetik und mathematische Modellierung der Prozesse.
- Einsatz einer hinsichtlich Mess- und Regelungstechnik voll instrumentierten Miniplant zur Überprüfung der Modelle, Untersuchungen von Rückführungsproblemen und Bereitstellung von Daten für die Planung von Produktionsanlagen.

Hochzelldichtefermentationen rekombinanter Enzyme: Maximale Produktivitäten bei kontrollierter Prozessführung.

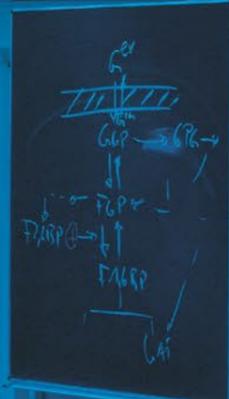
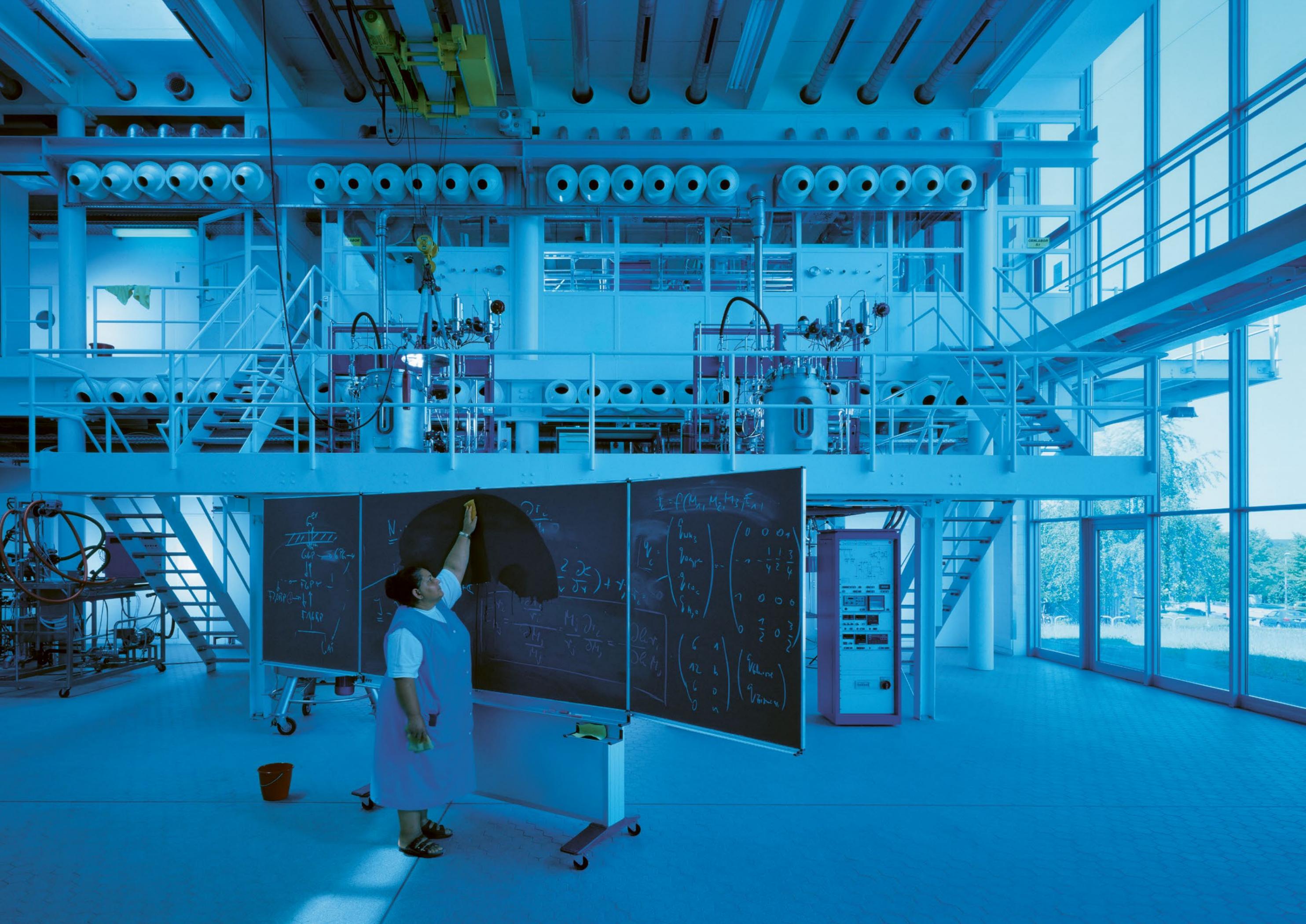
Einen Einblick in diese vielfältigen Aktivitäten gibt Abbildung 4, in der eine 30l Bioengineering-Anlage für die Produktion eines rekombinanten Enzyms mit Hilfe des Bakteriums Escherichia coli zum Einsatz kommt. In einem so genannten Hochzelldichteverfahren (Zugabe von Glucose bei einer Fed-Batch-Prozessführung) werden die Bakterien bis zu Konzentrationen von 150g Trockensubstanz/l gezüchtet. An den Reaktor sind neben der üblichen Mess- und Regelungstechnik ein robotergekoppeltes Probeentnahmesystem, eine vollautomatische Glucoseanalyse sowie ein Fluoreszenzsensor gekoppelt. Mit Hilfe dieses Sensors ist es möglich, das produzierte rekombinante Protein kontinuierlich online zu verfolgen. Zu diesem Zweck wird das Gen des zu produzierenden technischen Enzyms (zum Beispiel Hydantoinase oder Dehalogenase) mit dem Gen eines fluoreszierenden Proteins (GFP: green fluorescing protein) fusioniert. Dieses Beispiel zeigt, wie moderne Methoden der Gentechnik auf der molekularen Ebene beitragen, Probleme der Prozessüberwachung mit Blick auf verbesserte Prozessführungen auf der makroskopischen Ebene zu lösen.







300l Bioengineering-Fermentationsanlage. Neben systematischen Untersuchungen zum Scale-up von Bioprozessen, die durch auf den vorangegangenen Seiten skizzierte Computersimulationen unterstützt werden, dienen diese Anlagen der Durchführung von Verfahren im halotechnischen Massstab, um beispielsweise Grundoperationen der Produktaufarbeitung, ebenfalls im halotechnischen Massstab, durchzuführen.



$$N = \frac{2x}{\sqrt{0.4}} + y$$
$$\frac{\partial L}{\partial M_1} = \frac{M_2 D_{12}}{M_1} = \frac{\partial L}{\partial M_2}$$

$$L = f(M_1, M_2, M_3, E_{A1})$$
$$y_c = \begin{pmatrix} g_{M_1} \\ g_{M_2} \\ g_{M_3} \\ g_{E_{A1}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ -1 & 1 & 3 \\ -4 & 2 & 4 \\ 1 & 0 & 0 & 6 \\ 0 & 1 & 0 & 3 \\ 0 & 2 & 0 & 2 \end{pmatrix}$$
$$\begin{pmatrix} 6 & 1 \\ 12 & 6 \\ 6 & 0 \\ 0 & n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} g_{M_1} \\ g_{M_2} \\ g_{M_3} \\ g_{E_{A1}} \end{pmatrix}$$



Das Institut für Bioverfahrenstechnik ist gemeinsam mit den Instituten für Mikrobiologie, Industrielle Genetik, Zellbiologie und Immunologie sowie Technische Biochemie im Zentrum für Bioverfahrenstechnik der Universität Stuttgart angesiedelt.

■ ■ ■
BIOENGINEERING

Bioengineering AG
Sagenrainstrasse 7, 8636 Wald, Switzerland
Telefon +41 (0)55 256 8111, Fax +41 (0)55 256 82 56
info@bioengineering.ch, www.bioengineering.ch

Bioengineering – die Spezialisten
mit der weltweit anerkannten Erfahrung