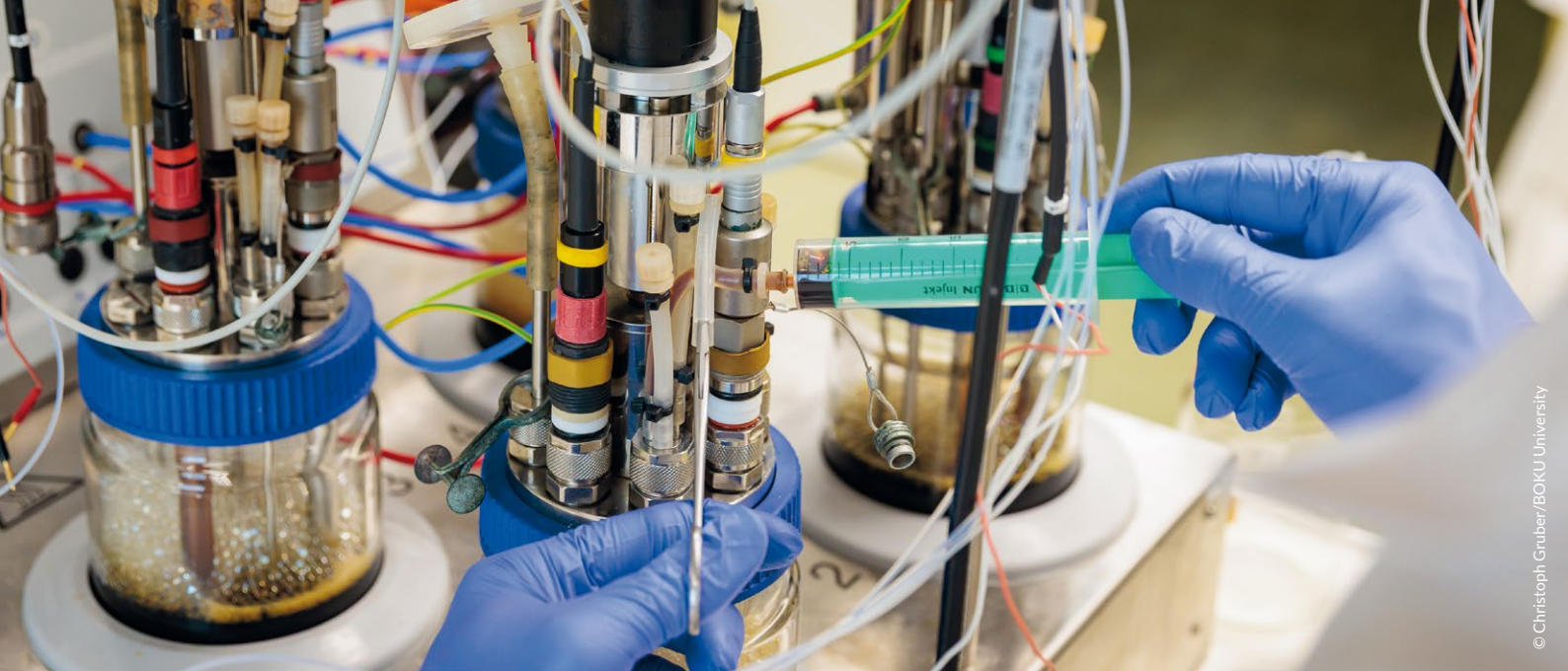




# Paradigmenwechsel in der Proteinproduktion

Viele Anwendungsbereiche von Nahrungs- bis Heilmittelproduktion benötigen Proteine in hoher Qualität und Quantität. Doch wie können sie möglichst effizient und nachhaltig produziert werden? Ein CD-Labor weiß die Antwort.

## Worum es geht

Eiweiße oder Proteine sind für die Biopharmazeutik, in der Nahrungsmittelindustrie oder auch als technische Enzyme höchst wichtige „Bausteine“, die in möglichst hochwertiger Form und hoher Anzahl verfügbar sein sollten: Ein bewährtes Mittel zur Produktion von Proteinen ist die Nutzung von Hefekulturen, da diese Proteine sekretieren.

Das Problem dabei: Hefen sind einzellige Pilze, und als solche streben sie wie alle anderen Mikroorganismen danach zu wachsen, also Biomasse zu produzieren. Im Kontext der hefebasierten Proteinproduktion stellt Biomasse jedoch ein unerwünschtes Abfallprodukt dar: Je mehr Biomasse produziert wird, desto mehr Energie muss für deren Lüftung und Kühlung aufgewandt werden, was für zusätzliche Kosten und Umweltbelastungen sorgt. Wenn Hefe nur dann Proteine sekretiert, wenn sie wächst, scheint es nahezu unmöglich, diesen Vorgang effizienter zu gestalten.

## Die Forschungsfrage: Proteine vs. Biomasse

Dass Hefen nur während ihres Wachstums Proteine abgeben, war zum Start des CD-Labors für Wachstumsentkoppelte Proteinproduktion in Hefe im Jahr 2017 eine nicht weiter hinterfragte Tatsache. Laborleiterin Brigitte Gasser und ihr Team stellten diese Herausforderung aber auf raffinierte Weise auf den Kopf: Was, wenn es doch möglich wäre, dass Hefe auch bei nahezu null Wachstum Proteine absondern könnte – wenn die Eiweiße also aus den Hefezellen ausgeschleust werden könnten, ohne dass dabei gleichzeitig immer mehr Biomasse produziert würde?

CD-Labor für  
Wachstumsentkoppelte  
Proteinproduktion in Hefe

Leitung  
Univ.Prof. DI Dr. Brigitte Gasser,  
BOKU University

Laufzeit  
01.03.2017 – 29.02.2024

Unternehmenspartner  
Lonza AG

Thematischer Cluster  
Life Sciences und Umwelt



## Drei Fragen an ...

© ehpart



Univ.-Prof. DI Dr. Brigitte Gasser, BOKU University  
Leiterin des CD-Labors für  
Wachstumsentkoppelte  
Proteinproduktion in Hefe

### Warum ist Grundlagenforschung für Innovation so wichtig?

In der Biotechnologie ist es essentiell, die grundlegenden Stoffwechselabläufe und deren Regulation in den Zellen möglichst umfassend zu verstehen, um daraus die nötigen Schritte und Strategien abzuleiten, wie man die Zellen für die Herstellung der gewünschten Produkte – bei uns Proteine – verbessern kann. Anwendungsorientierte Grundlagenforschung ist daher der treibende Motor für Innovationen.

### Was sind die Vorteile und Herausforderungen in der Zusammenarbeit mit Unternehmen?

Vorteile sind der klare Weg zur Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse und das direkte Unternehmenspartner-Feedback: Ergebnisse und neuentwickelten Technologien sind sowohl wissenschaftlich spannend als auch praxisnahe und anwendungsrelevant, und unser Team erhält Einblick in akademische und industrielle Karriereperspektiven. Herausfordernd sind Umbrüche in der F&E-Ausrüstung der Unternehmen.

### Was schätzen Sie besonders am Fördermodell der CD-Labors?

CD-Labors sind einzigartig, da sie gleichzeitig hochqualitative exzellente Forschung und die Zusammenarbeit mit Unternehmen fördern. Sieben Jahre Förderdauer und die unbürokratische Abwicklung durch die CDG ermöglichen fokussierte, tiefgreifende wissenschaftliche Arbeiten sowie den schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Industrie und damit auch deren rasche Umsetzung für die Gesellschaft.

Der ambitionierte, zentrale Forschungsfokus lag also darin, mikrobielle (Hefe-) Zellen bei Nullwachstum zu verstehen, systemweit zu analysieren und dabei Strategien abzuleiten, um Wachstum und Proteinsekretion zu entkoppeln: Ein Erfolg würde hier hinsichtlich des bisherigen Forschungsstands zu einem wahren Paradigmenwechsel führen und gleichzeitig effizientere, nachhaltigere und kostengünstigere Proteinproduktion ermöglichen.

### Die Kooperation im CD-Labor

Im biopharmazeutischen Bereich agiert Unternehmenspartner Lonza AG als CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization), stellt also keine eigenen Produkte im klassischen Sinne her, sondern kooperiert mit anderen Firmen und ermöglicht es diesen mit ihrer Expertise und Ausrüstung, selbst eine biotechnologische Produktion – wie eben Proteinherstellung via Hefe – durchzuführen. Die gute Zusammenarbeit zwischen CD-Labor und Unternehmenspartner erlaubte es Prof. Gasser und ihrem Team, die industriellen Fragestellungen von Lonza AG (wie bzgl. der möglichen Verringerung anfallender Biomasse im Zuge der Proteinproduktion) mit viel wissenschaftlichem Freiraum zu behandeln: Erst dadurch kam es zum innovativen Ansatz der Entkopplung von Zellwachstum und Proteinproduktion, wovon wiederum der Unternehmenspartner profitierte.

### Ergebnisse: Ein wahrer Paradigmenwechsel

Ausgangspunkt war die bewährte Kultivierungstechnik „Retentostat“, die es erlaubt, (Hefe-)Zellen in einen nährstofflimitierten, aber immer noch metabolisch aktiven Zustand zu versetzen: Auf dieser Basis konnten die Forscher\*innen umfangreiche Analysen der Zellzustände der Hefen durchführen. So lernten sie zu verstehen, wie die Proteinabsonderung dieser Zellen an ihr Wachstum gekoppelt ist, und wie sich diese Koppelung aufheben lässt. Ergebnis dieser Forschung ist u. a. der nun preisgekrönte Weg, die Hefe-Art „*Pichia pastoris*“ in einen Zustand zu versetzen, in dem sie auch bei nahezu null Wachstum Proteine sekretiert. Für die Forschung sind die Hauptidee also bedeutende wissenschaftliche Erkenntnisse zur Kopplung der zellulären Prozesse Wachstum und Proteinsekretion: Auf dieser Basis konnten im CD-Labor Technologien entwickelt werden, die wiederum von Lonza AG und ihren externen Kunden genutzt werden können, um eine Entkopplung beider Prozesse zu erreichen. Dadurch führten die Ergebnisse der Forschung sowohl zu einem Wettbewerbsvorteil für Lonza AG im international heißen umkämpften Markt der Proteinproduktion als auch dazu, dass Proteine in großer Menge und hoher Qualität mit deutlich verringertem Ressourceneinsatz nachhaltig hergestellt werden können, wovon die gesamte Gesellschaft profitiert.

### Mehrwert für das Unternehmen

Die im CD-Labor entwickelten Technologien, Prozesse und Strategien konnten nicht nur bereits direkt beim Unternehmenspartner umgesetzt werden: Vielmehr bietet Lonza AG diese auch schon erfolgreich Kunden, also anderen Unternehmen an. Die Zusammenarbeit mit dem CD-Labor hat wesentlich zur Entstehung von IP (Intellectual Property) des Unternehmenspartners beigetragen, die in seine Hauptplattform „Lonza's XS(R) Pichia Expression Platform“ integriert werden konnte. Ebenfalls entstand eine neue Commercial-Education-Plattform für die Customer-Service-Projekte des Unternehmens.

### Wissenschaftliche Herausforderung

Wissenschaftlich befasste das CD-Labor sich insbesondere mit der Translationsmaschinerie der Zelle – jenem Mechanismus, bei dem die genetische Information in Aminosäureketten, also Proteine, übersetzt wird: Wie kann diese Maschinerie dazu gebracht werden, vermehrt die gewünschten Proteine zu produzieren? Welche Faktoren wirken limitierend und welche steigern die Proteinproduktion? Welche regulatorischen Elemente lösen die Translation der gewünschten Proteine aus, und was bewirken zusätzliche Kopien davon im Genom? Die gewonnen Erkenntnisse sind nicht nur für die Proteinproduktion ein Fortschritt, sie vertiefen weit darüber hinaus auch unser grundlegendes Verständnis eines der zentralen Prozesse des Lebens.