

## Biotechnologie mit Algen

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von therapeutischen und diagnostischen Pharmazeutika entwickelt, die auf rekombinanten Proteinen basieren, darunter therapeutische und diagnostische Antikörper, Impfstoffe, Hormone und Enzyme. Gegenwärtig werden als Proteinexpressionssysteme hauptsächlich Bakterien, Hefen und tierische Zellkulturen verwendet.

Die Produktion in Bakterien weist mehrere Nachteile auf. Die Kulturmedien sind relativ teuer, und Bakterien besitzen kein System für die korrekten posttranslationalen Modifikationen von Proteinen wie z.B. Glykosylierung, die aber oftmals für die Funktionalität eines Proteins notwendig sind. In vielen Fällen müssen die Proteine aus Inclusion bodies isoliert und aufwendig rückgefaltet werden, außerdem besteht grundsätzlich die Gefahr der Kontamination mit bakteriellen Toxinen.

Die Verwendung von tierischen Zellkulturen und transgenen Tieren führt zu Proteinen, die weitgehend identisch zu den originalen menschlichen Proteinen sind. Allerdings sind die Kosten für die Nährmedien für Zellkulturen hoch. Der Einsatz transgener Tiere erfordert einen beträchtlichen Zeitaufwand und ist darüber hinaus ethisch umstritten. Weiterhin besteht bei Zellkulturen und transgenen Tieren auch grundsätzlich das Risiko der Übertragung von Pathogenen wie Viren oder Prionen auf den Menschen.

An höheren Pflanzen als Expressionssystemen wird seit längerem intensiv gearbeitet. Obwohl ihr System der posttranslationalen Modifikationen von dem der Tiere abweicht, zeigen in Pflanzen exprimierte humane Proteine meist die gleiche Funktionalität wie die Originale. Die Kultivierung von Pflanzen im Freiland ist sehr billig im Vergleich zu den bisher erwähnten Systemen. Aber auch hier gibt es gravierende Nachteile. Die produzierten Proteine müssen aufwändig aus den Pflanzen isoliert und aufgereinigt werden. Bei der Freisetzung transgener Pflanzen besteht aufgrund der möglichen Verbreitung transgenen Pollens die Gefahr der unkontrollierten Expression pharmazeutischer Proteine in anderen Pflanzen und der Verbreitung von Resistenzmarkern.

Als Alternative bieten sich Grünalgen als Expressionssysteme für rekombinante Proteine an. Für die konventionelle Algenbiotechnologie, also die Nutzung von natürlich vorkommenden Algen für die Kosmetik oder als Nahrungsergänzung, gibt es bereits große Anlagen für Zucht, Ernte und Verarbeitung u.a. in Israel, Japan und Australien. Mikroalgen sind leicht zu kultivieren und wachsen photoautotroph zu hohen Zelldichten heran. Die Nährmedien für photoautotrophes Wachstum enthalten lediglich Wasser und Nährsalze, künstliche Beleuchtung ist möglich, aber nicht notwendig. Aber auch unter photomixotrophen und fermentativen Bedingungen ist eine Kultivierung möglich.

Die Glykosylierungsmuster von Algenproteinen entsprechen weitgehend denen von höheren Pflanzen, so dass auch die Funktionalität von rekombinanten Proteinen aus Algen jener von in höheren Pflanzen exprimierten Proteinen entsprechen sollte. Ein wichtiger Vorteil des Algensystems ist der Sicherheitsaspekt. Die verwendeten Algen sind frei von Pathogenen wie Prionen oder Viren sowie von Endotoxinen. Die Kultivierung in geschlossenen Fermentersystemen verhindert die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt und ermöglicht zudem die Produktion unter cGMP – Bedingungen (current Good Manufacturing Practice). Weiterhin kann durch den Einsatz stoffwechseldefekter Stämme auf die Verwendung von Resistenzmarkern verzichtet werden. Darüber hinaus verhindert der Einsatz von Stämmen mit Defekten in der Zellwand im Fall einer ungewollten Freisetzung die Verbreitung dieser Stämme in der Umgebung. In diesen Stämmen können außerdem die produzierten Proteine leicht in das umgebende Medium sezerniert werden. Die Aufreinigung rekombinanten Proteins aus dem Medium ist deutlich einfacher und weniger aufwendig als bei allen anderen Systemen.

Im Rahmen des Projekts wird die Technologie des Expressionssystems *Chlamydomonas* etabliert und anhand verschiedener Modellproteine evaluiert. Darüber hinaus werden auch kundenspezifische Proteine exprimiert, um das System an den Markt heranzuführen.