

Bierhefen produzieren Fettsäuren: Basis für Biokraftstoff?

Der Chemiker Martin Grininger und der Molekularbiologe Eckhard Boles entwickelten neues effizientes Verfahren zur Herstellung eines wertvollen Rohstoffs

Es könnte eine kleine Revolution für die chemische und pharmazeutische Industrie werden: Kurzkettige Fettsäuren, Ausgangsmoleküle für Arzneimittel, Kosmetika, Aromastoffe oder Seifen, konnten die Hersteller bisher nur mit großem Aufwand aus bestimmten Pflanzen, wie der Kokosnuss, oder chemisch aus Erdöl extrahieren. Nun haben die Arbeitsgruppen von Prof. Martin Grininger und Prof. Eckhard Boles von der Goethe-Universität ein neues, sehr effizientes Verfahren entwickelt, um diese Substanzen zu gewinnen. Sie lassen veränderte Hefen für sich arbeiten, die in einem einfachen Prozess große Mengen dieser wertvollen Moleküle aus Zucker oder zuckerhaltigen Abfällen produzieren, ähnlich wie beim Bierbrauen.

Kombiniertes Wissen bringt neue Technologie hervor

„Die neue Technologie kann ein Schlüsselschritt sein, um über Hefen einen alternativen Zugang zu neuartigen Biokraftstoffen zu finden, deren Eigenschaften denen fossiler Kraftstoffe nahezu entsprechen“, erklärt Eckhard Boles vom Institut für Molekulare Biowissenschaften, der im Biozentrum am Stoffwechsel von Hefen forscht. Der Chemiker Martin Grininger ist Lichtenberg-Professor der Volkswagen-Stiftung an der Goethe-Universität und Forschungsgruppenleiter am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften (BMLS). Er hat mit anderen Wissenschaftlern zusammen die dreidimensionale Struktur der Fettsäuresynthasen aufgeklärt, der großen Proteinkomplexe also, die in lebenden Zellen die Fettsäuren erzeugen.

Mit ihrem kombinierten Wissen ist es den Wissenschaftlern gelungen, einfache Bierhefen gezielt zu verändern. Die einzelligen Pilze verwerten nun in ihrem Stoffwechsel ein zuckerhaltiges Substrat so, dass sie die begehrten kurzkettigen Fettsäuren in großen Mengen hervorbringen. Grininger und Boles programmierten dazu die Fettsäuresynthasen der Hefen um und „pflanzten“ sie ihnen dann wieder ein.

Einfache Hefen produzieren wertvollen Rohstoff in großen Mengen

Die Fettsäuren, die Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere natürlicherweise produzieren, bestehen zu einem großen Anteil aus Ketten von 18 Kohlenstoffatomen. Sie sind also länger als die gewünschten kurzkettigen Verbindungen. Bei der Fettsäuresynthese fügen die Proteinkomplexe neun Bausteine aus jeweils zwei Kohlenstoffatomen in einem Prozess aus acht Zyklen zusammen.

„Wir haben zunächst untersucht, wie die Fettsäuresynthese Zyklen zählt, um zu entscheiden, wann die Kette fertig ist. Die Zelle kann natürlich nicht zählen, aber sie misst mit einer Art Lineal die Länge der Fettsäure“, erklärt Martin Grininger. „Den 'Entscheidungsträger', der signalisiert, wann die Kette die richtige Länge hat, haben wir also verstanden. Hier setzten wir an, dieses Lineal so zu beeinflussen, dass die Synthese nach nur drei Zyklen kürzere Ketten freisetzt.“ Das alles geschah zunächst am Computer und im Reagenzglas.

Jetzt war die chemische Struktur geklärt, doch was ließ sich in der Praxis mit den Ergebnissen anfangen? Wenn es gelänge, Griningers veränderte Fettsäuresynthasen in Hefen einzusetzen, könnten die kleinen „Biofabriken“ die gewünschten kurzkettigen Fettsäuren in großen Mengen produzieren. An einem Freitagabend vor etwa zweieinhalb Jahren schickte Martin Grininger eine E-Mail an Eckhard Boles im nur 50 Meter entfernten Biozentrum. Dessen Forschungen am Zellstoffwechsel der Hefepilze könnten vielleicht weiterführen. Boles antwortete umgehend, eine neue Kooperation entwickelt sich. „Es war eine phantastische Teamarbeit. Als die Einführung der Synthasen in die Hefestämme klappte, hatten wir ein echtes Hochgefühl“, erinnert sich Grininger. „Diese Hefen schieden auf einmal die kurzkettigen Fettsäuren in beachtlichen Mengen aus“, berichtet Boles. „Auf diese Weise können wir nun, wie beim Bierbrauen, anstelle von Alkohol die wertvollen Biomoleküle herstellen.“

Damit die Einzeller aber nicht nur teuren Industriezucker verarbeiten können, wie im Labor, sondern vielfältige Zucker-

arten aus pflanzlichen Abfällen, wie beispielsweise Xylose, kommen wiederum genetisch veränderte Stämme zum Einsatz. Für diesen Zweck gründete Eckhard Boles 2007 das Start-up-Unternehmen „Butalco“, das er inzwischen an den französischen Hefeproduzenten Lesaffre verkauft hat. Mit der Technologie, die Butalco entwickelt hat, sollen nun Stämme gezüchtet werden, die die wertvollen Fettsäuren aus Abfällen produzieren.

Weitere vielfältige Anwendungsmöglichkeiten eröffnen Blick in die Zukunft

Die Wissenschaftler veröffentlichten ihren Forschungserfolg in den aktuellen Ausgaben der renommierten Zeitschriften „Nature Chemical Biology“ und „Nature Communications“. Sie beschreiben dort, dass die innovativ produzierten Fettsäuren auch als Vorstufen von Treibstoffen begehrt sind.

Und sie planen bereits ein weiteres Projekt: „Diese Entwicklung ist der Anfang. Wir wollen jetzt durch ähnliche Veränderungen an anderen großen Enzymkomplexen, den Polyketidsynthasen, weitere neuartige Moleküle für die chemische und pharmazeutische Industrie synthetisieren, die sonst nur schwer zugänglich sind.“

Eine von vielen Anwendungen könnte zum Beispiel die Arzneimittelgruppe der Antibiotika sein, die sich mit dieser Methode leicht variieren ließen. Das wäre ein bedeutender Vorteil, da inzwischen zahlreiche Keime gegen die meisten Antibiotika resistent sind. „Wir sehen die Polyketidsynthasen aus der Natur als ‚Karosserie‘, die wir, je nach Anwendung, gezielt umbauen und ausstatten. Wir machen daraus entwe-

der ein Cabrio, einen Kombi oder eine Limousine“, erklärt Grininger.

Patente und Projektmittel fördern die Technologie europaweit und international

Die Universität Frankfurt hat die Entwicklungen durch zwei europäische und internationale Patentanmeldungen schützen lassen und sucht nun nach Lizenznehmern für kommerzielle Anwendungen. Große chemische und pharmazeutische Unternehmen haben bereits Interesse gezeigt, die Verhandlungen laufen. Eine der kurzkettigen Fettsäuren, die Caprylsäure, ist beispielsweise die Basis für Füllstoffe von Tabletten, aber auch für Tenside und Fungizide. So sind die Moleküle auch für die Landwirtschaft interessant oder als Basis für Biotreibstoffe.

Die Europäische Union hält das neue Verfahren wohl auch unter dem Aspekt der Nachhaltigkeit und Umweltfreundlichkeit für förderwürdig. In dem EU-Projekt „Chassy“ soll die Technologie zur Industriereife gebracht werden. Das Land Hessen finanziert im LOEWE-Projekt „MegaSyn“ über die Veränderung von Polyketidsynthasen die Herstellung weiterer chemischer Verbindungen. Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft fördert das Projekt „Alk2Bio“, in dem die Hefen so weiterentwickelt werden, dass sie aus den kurzkettigen Fettsäuren die Biokraftstoffe Oktanol und Heptan produzieren. Der zusätzliche Arbeitsaufwand für die Projektanträge hat sich also für die Forscher gelohnt, alle wurden problemlos genehmigt.

Andrea Gerber

Mit einer modifizierten Fettsäuresynthase (schematisch dargestellt durch ihre synthetischen Eigenschaften innerhalb der blauen Box) kann man eine Hefezelle dazu bringen, kurzkettige Fettsäuren zu produzieren. Die Synthese ist mit einem mehrstufigen Industrieprozess vergleichbar. Durch gezielte Veränderungen der natürlichen Synthese werden Teilprozesse beschleunigt oder verlangsamt (grüne und rote Pfeile), sodass vorzeitig kurzkettige Fettsäuren abgespalten werden. Copyright: Eckhard Boles und Martin Grininger

