

Effizientere und günstigere mRNA-Impfstoffe: TU Graz-Forschende erzeugen Pseudouridin mittels biokatalytischer Synthese

Effizienter, nachhaltiger und kostengünstiger als die bisher eingesetzte chemische Synthese ist die neue und patentierte Methode zur Herstellung des wichtigen mRNA-Impfstoffbestandteils Pseudouridin.

Forschende des Instituts für Biotechnologie und Bioprozesstechnik der TU Graz sowie des Austrian Centre of Industrial Biotechnology (acib) haben eine neuartige Methode zur Herstellung zentraler Bestandteile von mRNA-Impfstoffen entwickelt und diese zum Patent angemeldet. In einem in der Fachpublikation „Nature Communications“ veröffentlichten Artikel

(<https://www.nature.com/articles/s41467-023-37942-7.epdf>) legen Bernd Nidetzky, Martin Pfeiffer und Andrej Ribar dar, wie sie den wesentlichen Impfstoffbestandteil Pseudouridin mittels biokatalytischer Synthese erzeugen und damit eine Alternative zur bisherigen Methode der chemischen Synthese geschaffen haben.

Ein Prozessschritt genügt

Diese Alternative bietet einige entscheidende Vorteile: Bei der chemischen Synthese von Pseudouridin kommen nicht nur toxische Reagenzien und seltene Rohstoffe zur Anwendung, sondern sie ist aufgrund der notwendigen vier bis acht Prozessschritte und der Kühlung auf minus 20 Grad sehr energie- und zeitaufwendig. Bei der Biokatalyse hingegen ist nur ein Prozessschritt mit vier parallellaufenden Reaktionen erforderlich, die bei Raumtemperatur stattfinden. Zudem braucht es als Katalysatoren nur vier Enzyme (Uridin Phosphorylase, Phosphopentose Mutase, Pseudouridin Monophosphate Glycosidase, Phosphatase), die recht einfach mit E.coli Bakterien hergestellt werden können. Bei der Biokatalyse fallen auch keine Abfallstoffe an, der einzige Abfall ist Phosphat, das aber während des Katalyseprozesses wieder rezykliert wird.

Ein weiterer gewichtiger Vorteil ist die Effizienz. Da bei der chemischen Herstellung von Pseudouridin, verkürzt gesagt, das für Impfstoffe weniger effiziente, natürlich vorkommende Uridin umgewandelt wird, gibt es während des Umwandlungsprozesses keine hundertprozentige Ausbeute. Mit der biokatalytischen Synthese gelingt aufgrund der geringeren Anzahl an Prozessschritten allerdings eine Ausbeute von 92 bis 95 Prozent, während es bei den bisher publizierten chemischen Prozessen gerade einmal 40 bis 50 Prozent sind.

Inspiration aus der Natur

Um dieses neue Verfahren zu entwickeln, haben die Forschenden auf eine ihrer früheren Studien aufgebaut, bei der sie das Enzym YeiN als Biokatalysator für die Herstellung von C-Nukleotiden entdeckt hatten. Da Pseudouridin das C-Nukleoside des RNA-Bausteins Uridin ist, hatten sie die Idee, das mittels bakterieller Fermentationen in großen Mengen herstellbare Uridin als Rohstoff zu nehmen und die Bindung zwischen dessen Grundbausteinen neu zu knüpfen. Die Inspiration dafür kam aus der Natur.

So hat Uridin, im Gegensatz zu Pseudouridin, eine N-glykosidische Bindung, die beim natürlichen

Abbau in den Zellen mittels des Enzyms Uridin Phosphorylase in Ribose-1-phosphat (Zucker) und Uracil gespalten wird. Danach kommt das Enzym Phosphopentose Mutase zum Einsatz, welches das Ribose-1-phosphat zu Ribose-5-phosphat umlagert, das in den Zellen verstoffwechselt wird. Es folgt die Anwendung des YeiN-Enzyms, mit dem die Verknüpfung des Ribose-5-phosphats und des Uracils zu Pseudouridin-5-phosphat erfolgt. Mittels Phosphatase wird das Phosphat noch vom Pseudouridin abgespalten und man ist am Ziel. Da das Pseudouridin noch dazu wesentlich weniger wasserlöslich ist als Uridin, kristallisiert es im Laufe der Reaktion einfach aus und lässt sich daher unkompliziert durch Abfiltern des Reaktionsüberstandes gewinnen.

Herstellung bald im größeren Maßstab

„Unsere Arbeit zeigt, dass die Biokatalyse eine potente Alternative zur chemischen Synthese von C-Nukleotiden wie Pseudouridin darstellt“, erklärt Bernd Nidetzky, der Leiter des Instituts für Biotechnologie und Bioprozesstechnik der TU Graz. „Wir hoffen, die Herstellung bald im größeren Maßstab umzusetzen und so Pseudouridin nachhaltig und billig in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Das könnte mittelfristig eventuell auch die Herstellung von mRNA-Impfstoffen günstiger machen, da potenzielle Partner aus der Industrie unsere Anwendung recht zeitnah implementieren könnten.“

Originalpublikation:

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-37942-7>

Autor*innen: Bernd Nidetzky, Martin Pfeiffer, Andrej Ribar

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37942-7>