



# R-HNL – Ein pflanzliches Abwehrsystem rettet Menschenleben

## R-HNL project

Mit meinen Projekt Teams am Institut für Molekulare Biotechnologie und im Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse widmen wir uns der Betrachtung und Erforschung der Bio-Seite der Biokatalyse als zusammenhängendes System. Unsere Forschungsarbeiten umfassen daher besonders folgende Arbeitsbereiche: Identifizierung neuer Enzyme in der Natur, deren Produktion in geeigneten Mikroorganismen mittels gentechnischer Methoden, Applikation und Engineering von Enzymen für industrielle Prozesse zur Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe, Anwendung der Enzyme zur Herstellung von Wirkstoffmetaboliten (z.B für Toxizitätsstudien) bis hin zum Design neuer Zellfabriken zur Herstellung der neuen industriell oder therapeutisch eingesetzten Enzyme.

Unser R-HNL Team konnte vor einigen Monaten durch eine einzigartige Kooperation mehrerer Institute der beiden Universitäten TU Graz und Uni Graz mit der Firma DSM Pharma Chemicals unseren bisher größten Erfolg verbuchen. Unser Projekt „(R)-HNL: Ein pflanzliches Abwehrsystem rettet Menschenleben“ wurde Anfang des Jahres gemeinsam mit 9 weiteren Projekten aus den Einreichungen zur Ausschreibung 2005 ausgewählt und für den Dr. Wolfgang Houska Preis der B&C Privatstiftung nominiert und am 25.1.2006 wurden wir mit Platz 1 ausgezeichnet (<http://www.presse.tugraz.at/pressemitteilungen/2006/26.01.2006.htm>, [http://www.bcholding.at/news/archiv/fotos\\_25\\_01\\_06.html](http://www.bcholding.at/news/archiv/fotos_25_01_06.html)). Dieser Preis wurde zur Förderung des österreichischen Unternehmertums und zur Unterstützung der Zusammenarbeit zwischen österreichischer Forschung und Wirtschaft ins Leben gerufen. Durch den Preis soll ein zusätzlicher Anreiz für österreichische Universitäten geschaffen werden, Forschungsprojekte auch umzusetzen und für österreichische Unternehmen nutzbar zu machen (Ausschreibung des Dr. W. Houska Preises 2005: <http://www.bcholding.at/Houska-Preis/>).

Das Enzym (R)-HNL (R-selektive Hydroxynitril Lyase) des Mandelbaums wurde 1908 als erster stereoselektiver Biokatalysator entdeckt. Katalysiert wird die Synthese optisch reiner, chemischer Verbindungen. Bei dieser Entdeckung wurde „Emulsin“, eine Suspension von öligem Mandelkernpulver in Wasser als Katalysator eingesetzt und eben jene (R)-HNL war dessen aktiver Bestandteil. In einer Reaktion des typischen Mandelaromastoffs Benzaldehyd mit Blausäure wurde mittels Biokatalyse optisch aktives Mandelonitril hergestellt. Beinahe einhundert Jahre sollte es noch dauern, bis starke interdisziplinäre und interinstitutionelle Forschungsaktivitäten mit neuen Methoden der Gentechnik, Chemie und Prozesstechnologie, diese Entdeckung für industrielle Produktionsprozesse nutzbar machten.

Durch diese Kooperation gelang es uns in der Folge im Herbst 2002, am damaligen Institut für Biotechnologie (jetzt Molekulare Biotechnologie unter Leitung von Prof. Dr. Helmut Schwab) der TUGraz ein neues (R)-HNL Enzym mit entscheidend verbesserten technologischen

Eigenschaften herzustellen. Den Zeitplan, der durch industrielle Anfragen praktisch nicht flexibel war konnten wir nur durch die hohe Flexibilität im SFB Biokatalyse, einhalten, die es uns erlaubte, notwendige Geräte für „High Throughput Screenings“ kurzfristig anzuschaffen. Durch eine gezielte Veränderung der molekularen Struktur im aktiven Zentrum des Katalysators konnte nun auch industriell interessantes 2-Chlorbenzaldehyd effizient umgesetzt werden. Mit Hilfe des Forschungsprogramms im „Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse GmbH“ wurde der Technologietransfer in den Business Bereich bei DSM und somit die industrielle Herstellung von (R)-2-Chlormandelsäure (R-CMA) ermöglicht. R-CMA ist der chemische Schlüsselbaustein zur Herstellung eines weltweit häufig eingesetzten Wirkstoffs zur Prävention von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Seit 2004 wird dieser Baustein nun im Tonnenmaßstab bei DSM in Geleen (NL) und Linz (AT) produziert.

2005 konnte mit der in Graz erfundenen und weiterentwickelten R-HNL ein weiterer Produktionsprozess gestartet werden. Aus 3-Phenylpropanal (3PPA) wird, ebenfalls im Tonnenmaßstab, mit Hilfe der sehr stabilen und effektiven (R)-HNL aus Graz ein Schlüsselbaustein zur Herstellung von ACE-Hemmern gewonnen. ACE Hemmer

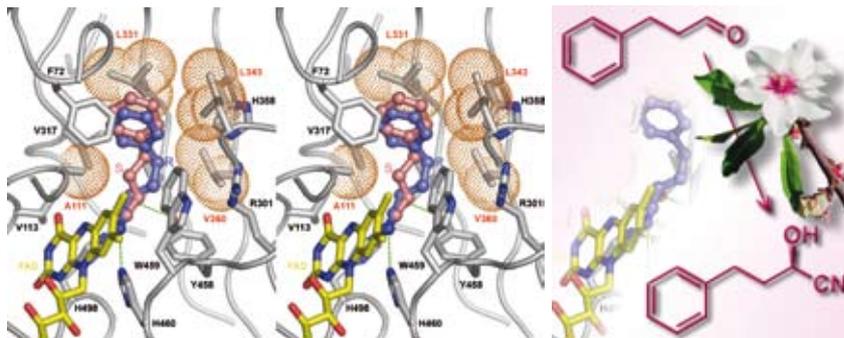
sind wichtige Wirkstoffe zur Blutdruckregulation und retten ebenfalls tausenden Menschen das Leben.

Unseren doppelten Forschungserfolg, indem wir brauchbare Forschungsergebnisse und Patente für die Wirtschaft und zugleich Publikationen in den höchstrangigen Fachzeitschriften der Chemie produzieren konnten, verdanken wir besonders einer extrem offenen und zielorientierten Zusammenarbeit mit DSM.

Ich bedanke mich bei den Verantwortlichen der TU Graz im Bereich Biokatalyse und Technologieverwertung für den Aufbau der nötigen Basis.

## R-HNL project

*The R-HNL project started as a highly interdisciplinary cooperation between several institutes of Graz University of Technology, University Graz and DSM. New tools and methods of genetic engineering, chemistry, structural biology and process engineering allowed the discovery and development of new biocatalysts for the production of key intermediates for active pharmaceutical ingredients. A new, highly stable enzyme from flowers of almond trees was discovered and efficiently produced in yeast cells. The crystal structure of the enzyme allowed the design of new industrially applicable enzyme variants. Our enzyme variants were industrially employed to produce pharma chemicals on ton scale. In January 2006 this success of our unique interdisciplinary project was ranked as number one for the Dr. Wolfgang Houska Preis and awarded with 100.000 Euro in total.*



Stereobild des aktiven Zentrums von R-HNL aus Mandelblüten mit gebundenem Substrat (Abb: Dr. K. Gruber, KF-Uni Graz). 3-phenylpropanal und Blausäure werden vom Enzym zum Cyanhydrin umgesetzt.