

Verbesserung der Riboflavin-Biosynthese mit *Bacillus subtilis* durch Verwendung des Regulators RibR

Anwendungsgebiet

Aufgrund unausgewogener Ernährung muss das lebensnotwendige Vitamin B2 (Riboflavin) Nahrungsmitteln und Tierfutter zugesetzt werden. Von der industriellen Riboflavin-Produktion werden über 80 % als Additive im Tierfutter verwendet, der Rest wird in hochreiner Form in Lebensmittel- und Pharmaindustrie verarbeitet. Angesichts der stetig steigenden Nachfrage sind effiziente Verfahren zur Riboflavin-Produktion von großer wirtschaftlicher Bedeutung.

Stand der Technik

In den letzten Jahrzehnten haben einstufige mikrobielle Verfahren zur Riboflavin-Biosynthese die mehrstufigen chemischen Verfahren vom Markt verdrängt. Diese Entwicklung geht v. a. auf stetige Stammverbesserungen und die damit einhergehende Erhöhung der Ausbeute zurück. Obwohl mit heutigen Produktionsstämmen die wirtschaftliche Erzeugung von Riboflavin möglich ist, wird die theoretische Kohlenstoffsubstrat-Ausbeute der Biosynthese bei Weitem nicht erreicht. Die Bereitstellung des Kohlenstoffsubstrats stellt aber einen ernst zu nehmenden Kostenfaktor bei der Riboflavin-Biosynthese dar.

Innovation

Die Forschungsergebnisse von Prof. Dr. Mack vom Institut für Technische Mikrobiologie der Hochschule Mannheim eröffnen nun neue Möglichkeiten bzgl. der Optimierung der Herstellungsverfahren sowie in Bezug auf Stammverbesserungen von *Bacillus-subtilis*-basierten Produktionsstämmen.

Prof. Dr. Mack gelang der Nachweis, dass die verstärkte intrazelluläre Bildung des regulatorisch wirksamen Proteins RibR zu einer erhöhten Expression der Riboflavin-Biosynthesegene und des Riboflavin-Transportergens führt. Die verstärkte Bildung von RibR kann einfach und kostengünstig erreicht werden und zieht eine Steigerung der Riboflavin-Produktion nach sich.

Die Steigerung der Produktivität wird dadurch ausgelöst, dass RibR die Funktion zweier FMN-RNA-Schalter beeinflusst, die bei hoher Riboflavin-Konzentration die Riboflavinderivate FMN bzw. FMNH₂ binden. Die Bindung von FMN bzw. FMNH₂ schaltet die FMN-RNA-Schalter aus, wodurch die Expressionsrate der Riboflavin-Synthesegene und -Transportergene reduziert wird. Die negative Regulation durch FMN bzw. FMNH₂ wird durch Bindung von RibR unterdrückt, die FMN-RNA-Schalter bleiben dauerhaft aktiv. Auf diese Weise kann die Riboflavin-Produktion in der Zelle auch bei hohen Riboflavinkonzentrationen stattfinden.

Prof. Dr. Mack konnte in Laborversuchen unter Anwendung des Verfahrens eine Steigerung der Riboflavin-Ausbeute um 15 % erreichen.

Ihre Vorteile auf einen Blick

- ✓ 15-prozentige Erhöhung der Produktionsausbeute bei der Riboflavin-Biosynthese mit *Bacillus subtilis*
- ✓ Einfache und kostengünstige Implementierung in bestehende Verfahren
- ✓ Stabiler Einbau in bestehende Produktionsstämmen innerhalb kurzer Zeit

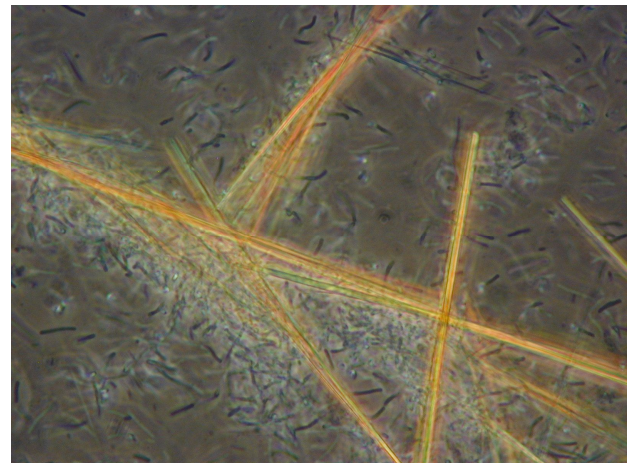


Abbildung 1: Rekombinante *Bacillus subtilis* Zellen (dunkelgraue Stäbchen) überproduzieren den Regulator RibR und produzieren das Vitamin Riboflavin (gelbe Nadeln). (Lichtmikroskopische Aufnahme, 1000-fach).

Technologietransfer

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

Patent-Portfolio

Die Erfindung wurde 2015 in Deutschland zum Patent angemeldet.

Kontakt

Dr. Uta Weirich

uweirich@tlb.de

Technologie-Lizenz-Büro (TLB)

der Baden-Württembergischen Hochschulen GmbH

Ettlinger Straße 25, D-76137 Karlsruhe

Tel. 0721 79004-0, Fax 0721 79004-79

www.tlb.de

Referenz-Nummer: 14/115TLB