

Väitöstiedote

Väitös 04.03.2022

# N-glykosylaation muokkaus voi mahdollistaa terapeuttisten proteiinien tuotannon hiivalla

Väitöskirjan nimi	Engineering of N-glycosylation in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Väitöskirjan sisältö	<p>N-glykosylaatio on proteiinien ominaisuuksiin merkittävästi vaikuttava translaation jälkeinen muokkaus. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> on hyvin tunnettu hiivalaji, jota käytetään biotekniikassa laajalti erilaisten molekyylien, kuten terapeuttisten proteiinien tuotantoon. Hiivalla voidaan kuitenkin tällä hetkellä tuottaa vain suhteellisten yksinkertaisia terapeuttisia proteiineja, jotka eivät sisällä N-glykaaneja, sillä N-glykosylaatio eroaa huomattavasti hiiva- ja ihmisolujen tuottamien proteiinien välillä. Vasta-aineita ja muita N-glykosyloituja terapeuttisia proteiineja tuotetaan tällä hetkellä käyttäen nisäkässoluviljelmiä, jotka ovat kuitenkin hiivaa käyttäviin prosesseihin verrattuna monimutkaisempia ja kalliimpia.</p> <p>Hiivan N-glykosylaatioreitin geneettinen muokkaus mahdollistaisi hiivan käyttämisen vasta-aineiden ja muiden N-glykosyloitujen terapeuttisten proteiinien tuottamiseen. Tässä väitöskirjassa N-glykosylaatioltaan muokattua <i>S. cerevisiae</i> -hiivakantaa kehitettiin edelleen. Terapeuttisissa proteiineissa ei-toivottujen, mannoosia sisältävien glykaanirakenteiden määrää onnistuttiin vähentämään sekä useissa terapeuttisissa proteiineissa tarvittavia galaktoosia sisältäviä glykaanirakenteita onnistuttiin muodostamaan. Lisäksi väitöskirjassa tutkittiin solunsisäistä proteiinien laadunvalvontaa N-glykosylaatioltaan muokatussa hiivassa.</p> <p>Vaikka terapeuttisten proteiinien tuotantoon hiivalla liittyy edelleen haasteita, jatkekehityksen myötä N-glykosylaatioltaan muokatusta hiivasta voi tulla vaihtoehto nisäkässoluviljelmille.</p>
Väitöskirjan ala	Biotekniikka
Väittelijä ja väittelijän yhteystiedot	Diplomi-insinööri Mari Piirainen mari.piirainen@aalto.fi
Väitöksen ajankohta	4.3.2022 klo 15
Etäväitöksen osoite	<a href="https://aalto.zoom.us/j/66441317694">https://aalto.zoom.us/j/66441317694</a>
Paikka	Aalto-yliopiston kemian tekniikan korkeakoulu, Komppa-sali, Kemistintie 1, (sisäänkäynti Biologinkujan puolelta pääovesta), Espoo
Vastaväittäjä(t)	Professori Matthew P. DeLisa, Cornell University, USA
Valvoja	Professori Alexander Frey, Aalto-yliopiston kemian tekniikan korkeakoulu
Väitöskirjan verkko-osoite	<a href="https://aaltodoc.aalto.fi/handle/123456789/51">https://aaltodoc.aalto.fi/handle/123456789/51</a>
Avainsanat	Hiiva, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , N-glykosylaatio, vasta-aine, ERAD

Press release

Defence on 04 March 2022

# Towards production of therapeutic proteins by glycoengineering in yeast

**Title of the doctoral thesis** Engineering of N-glycosylation in *Saccharomyces cerevisiae*

**Content of the doctoral thesis**

N-glycosylation is a post-translational modification that has a significant impact on the properties of proteins. Yeast *Saccharomyces cerevisiae* is a well-known organism that is widely utilized in various biotechnological applications, including the production of therapeutic proteins. However, the use of yeast as a production platform for therapeutic proteins is currently limited to relatively simple non-glycosylated products because the N-glycosylation pattern of proteins differs significantly between yeast and human cells. Currently, antibodies and other N-glycosylated therapeutic proteins are mainly produced using mammalian cell cultures that are more costly and technically complex compared to yeast cell cultures.

Modification of the yeast N-glycosylation pathway via genetic engineering could enable the development of yeast strains that would be suitable as a production host for N-glycosylated therapeutic proteins, including antibodies. In this thesis, engineering of N-glycosylation in *S. cerevisiae* was developed further, resulting in a reduction of unwanted glycan structures and demonstrating the formation of galactosylated N-glycans, presenting a step forward in the "humanization" of *S. cerevisiae* N-glycosylation. Additionally, the function of intracellular protein quality control system in glycoengineered yeast was characterized from the perspective of recombinant antibody production.

Although several challenges remain to be tackled, glycoengineered *S. cerevisiae* has potential to become an alternative to mammalian cell cultures in the production of therapeutic proteins.

**Field of the doctoral thesis** Biotechnology

**Doctoral candidate and contact information** M.Sc. (Tech.) Mari Piirainen  
mari.piirainen@aalto.fi

**Defence date and time** 04 March 2022 at 15 o'clock

**Remote defence** <https://aalto.zoom.us/j/66441317694>

**Place of defence** Aalto University School of Chemical Engineering, Lecture hall Ke2 (Komppa-Sali), Kemistintie 1, (main door at Biologinkuja) Espoo

**Opponent(s)** Professor Matthew P. DeLisa, Cornell University, USA

**Custos** Professor Alexander Frey, Aalto University School of Chemical Engineering

**Link to electronic thesis** <https://aaltodoc.aalto.fi/handle/123456789/51>

**Keywords** Yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, N-glycosylation, glycoengineering, antibody, ERAD