

Hans Kiefer will nichts als das reine Protein

Mit der Aufreinigung von Proteinen hat sich der Biochemiker Hans Kiefer eigentlich schon immer befasst. War seine Forschung zu Beginn am Tübinger Max-Planck-Institut für Biologie an den Grundlagen orientiert, so beschäftigt sich der 47-Jährige jetzt mit therapeutischen Eiweißen. Denn Kiefer hat seit eineinhalb Jahren an der Hochschule Biberach im Studiengang Pharmazeutische Biotechnologie eine Professur für Proteinaufreinigung und Proteinanalytik inne.

Kaum im Oberschwäbischen gelandet, zog Kiefer eine Förderung des Berliner Forschungsministeriums an Land, die für das junge Institut für Pharmazeutische Biotechnologie den Grundstein für künftige Forschung legen soll.

Im Kern geht es bei dem Vorhaben - an dem drei Pharma-Hersteller und die Karlsruher Uni beteiligt sind - darum, ein Verfahren zu entwickeln, das die Aufreinigung therapeutischer Proteine billiger macht als bislang dasjenige über Chromatographie. Kiefers Ansatz: Er will über die Kristallisation pharmazeutische Proteine aufreinigen.

Nach dem Biochemie-Studium promovierte Kiefer am Tübinger MPI über Struktur und Bewegungen eines Membranproteins, wozu innerhalb der biophysikalischen Arbeitsgruppe die Aufreinigung von Proteinen notwendig war. Diese anspruchsvollen, weil nicht wasserlöslichen Membranproteine ließen Kiefer während seiner akademischen Zeit nicht mehr los. Anhand eines gut bekannten E-coli-Proteins wollte er verstehen, wie Moleküle über ein Transportprotein durch die Membran transportiert werden.

Falsche Faltung



Prof. Dr. Hans Kiefer © Hochschule Biberach

Kiefers Doktorvater setzt ihn dann Anfang der 90er Jahre auf eine damals gerade entdeckte Klasse von Proteinen an, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die sich in humanen Zellen befinden, Signale vermitteln und ausschlaggebend sind für die Wirkung von nahezu jedem zweiten Medikament. Kiefer wechselte nach Hohenheim, beschäftigte sich mit Geruchsrezeptoren, einer Hauptgruppe dieser G-Proteine, lernte dort das molekularbiologische Handwerk. Wenn Bakterien dazu gebracht werden, menschliche Membranproteine herzustellen, werden diese jedoch nicht in die Membran eingebaut, sondern lagern sich im Zellinneren ab, bilden Aggregate, in denen das Protein nicht richtig gefaltet ist, erläutert Kiefer.

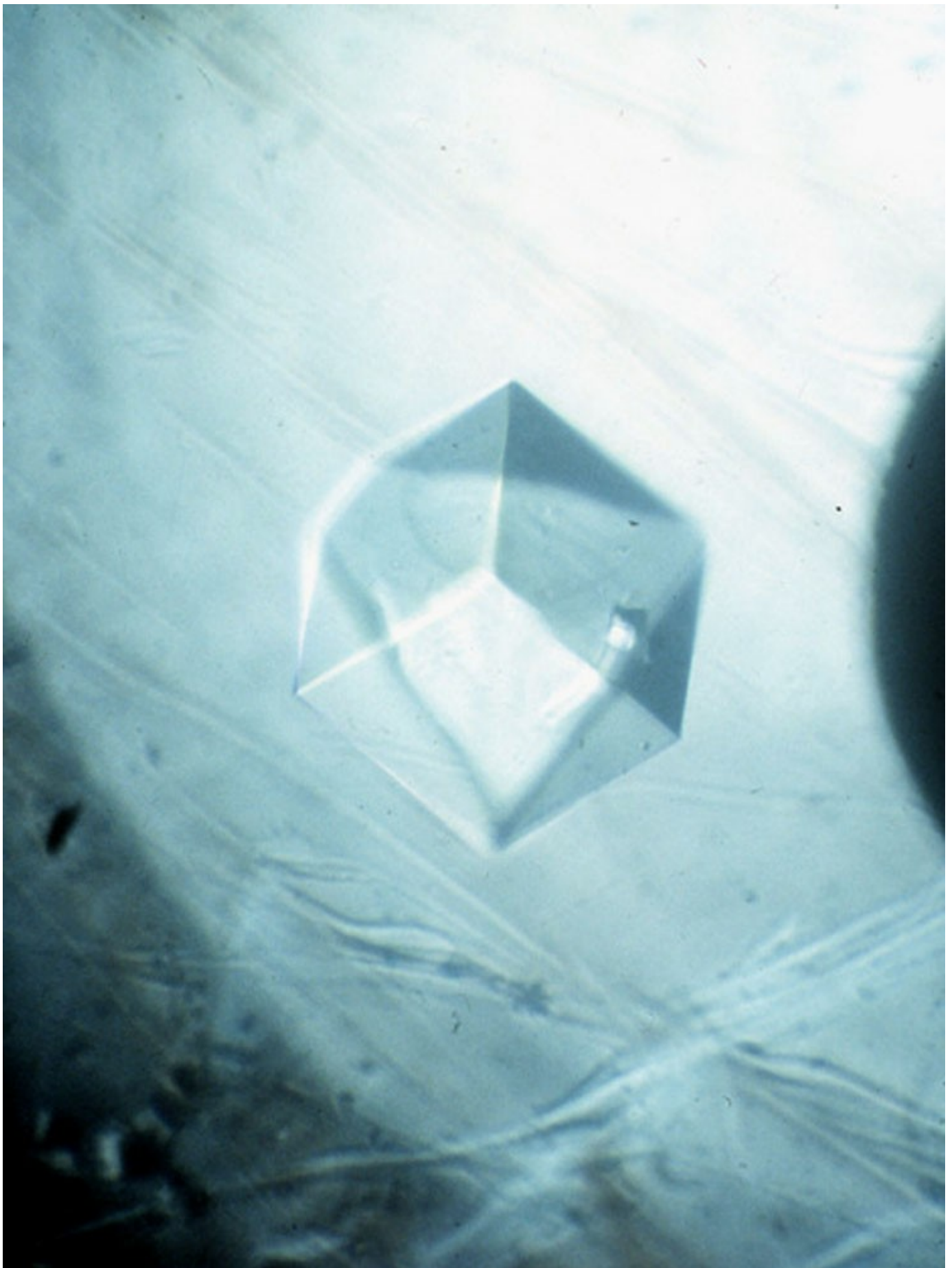
Schritt zu pharmakologisch interessanten Eiweißen

Damit gelangte der Biochemiker zu einem anderen, aber eng damit verwandten Thema, der Faltung von Proteinen. Mit einiger Mühe gelang deren korrekte Zurückfaltung. Dass dies - die passende Umgebung vorausgesetzt - bei löslichen Proteinen funktioniert, war bekannt. Für Membranproteine jedoch war eine andere Technik vonnöten, die Kiefer über die Jahre entwickelte.

Nach dem knapp einjährigen Intermezzo an der Uni Hohenheim ging er nach Schweden an das Karolinska-Institut und die Universität Stockholm, wo der Postdoc untersuchte, unter welchen Bedingungen Proteine durch die Membran geschleust werden.

1996 kehrte er als Leiter einer Arbeitsgruppe zurück nach Hohenheim. Dort beschäftigte er sich nicht mehr mit Geruchsrezeptoren, sondern arbeitete mit pharmakologisch interessanten Eiweißen.

Mit einer Anfrage ändert sich (fast) alles

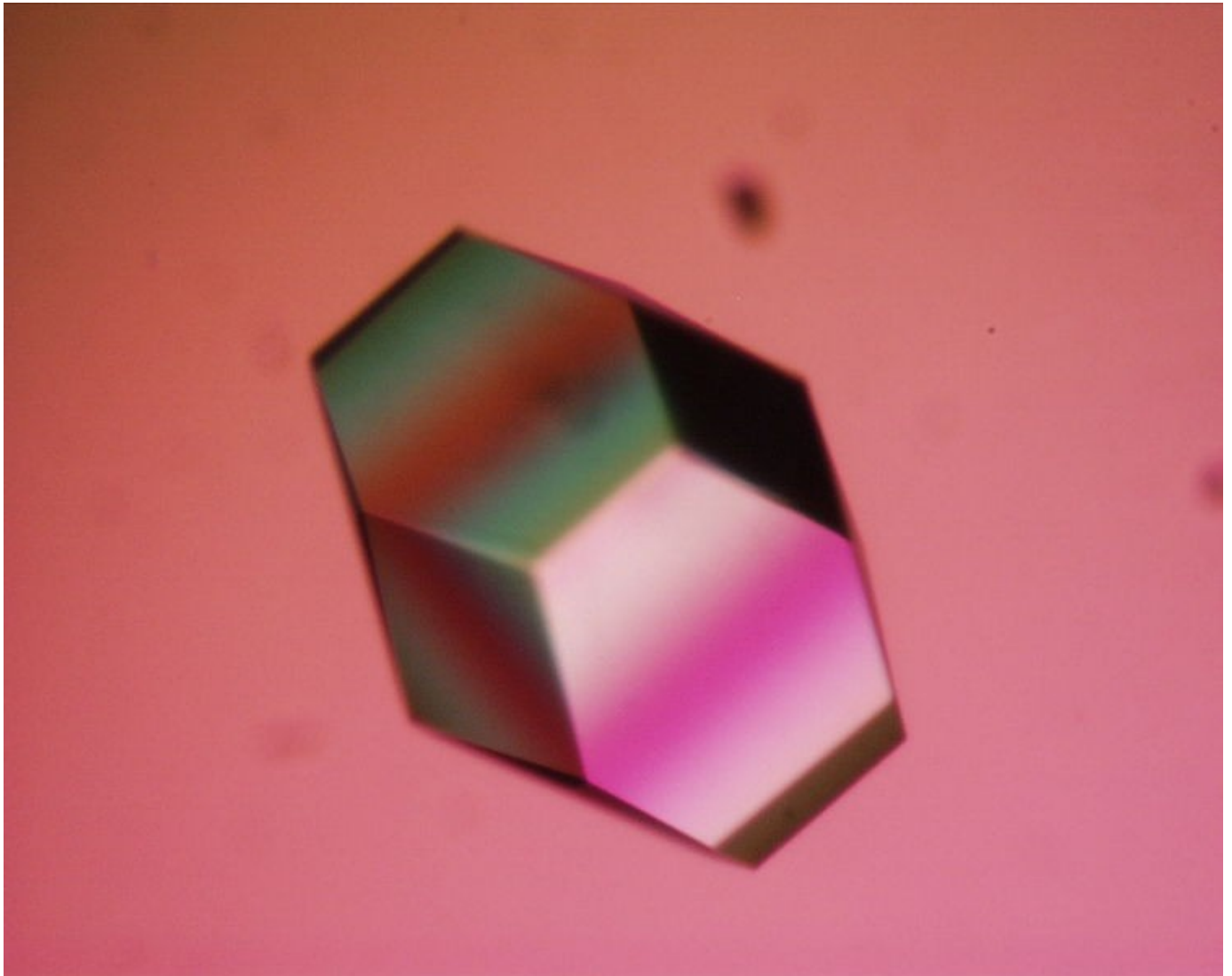


Protein-Kristall des pharmakologisch interessanten Malatenzyms © NASA

Vier Jahre lang arbeitete Kiefer dort, forschte und publizierte. Irgendwann, erinnert sich der

Proteinspezialist, kam eine schwedische Pharma-Firma auf ihn zu, die ihm Geld für die Produktion von Rezeptoren bot. Aus den Erlösen finanzierte sich der Wissenschaftler zuerst einen Computer, dann wollte er Doktoranden damit bezahlen. Schließlich – es war die Zeit des Biotech-Booms und Venture Kapital lag sozusagen auf der Straße – sah sich Hans Kiefer zusammen mit zwei Partnern als Gründer eines eigenen Unternehmens in der Wirtschaft wieder.

Statt Strukturaufklärung jetzt Kristallisation



Protein-Kristall eines Lysozyms. © Mathias Klode

Den Ausflug in die Wirtschaftswelt hat Kiefer nach sechs Jahren beendet, der Nachfolgerfirma seiner ersten ist er noch als Berater verbunden. Das langfristige Ziel, Proteinstrukturen an Pharma-Firmen zu verkaufen, ließ sich nach der geplatzten Biotech-Blase nicht verwirklichen.

An der Biberacher Hochschule, wo er seit 1. September 2007 eine Professur für Proteinbiochemie und biotechnologische Aufarbeitung innehat, hat Kiefer den Schwerpunkt seiner Forschung von der Struktur auf die Kristallisation von Proteinen verlagert. Dass die neu hinzugekommene Lehre dem Wissenschaftler Spaß bereitet, macht die Rückkehr in das akademische Milieu für Kiefer perfekt.

Chromatographie kostet zu viel



Biopharmazeutische Produktion am Standort Biberach/Riss. © Boehringer Ingelheim

Kiefer packt jetzt mit Kollegen der Karlsruher Uni ein Problem an, das der biopharmazeutischen Industrie unter den Nägeln brennt. Denn die Aufreinigung (Verfahrenstechniker nennen das Down Stream Processing) der rekombinanten therapeutischen Proteine aus der Fermentationsbrühe ist sehr teuer, frisst bis zu 90 Prozent der gesamten Herstellungskosten.

Angesichts auslaufender Patente und auf den Markt drängender Biosimilars, die mit modernster Zellkulturtechnik kostengünstiger hergestellt werden, suchen die Produzenten nach Einsparmöglichkeiten. An chromatographischen Aufreinigungsschritten wird man laut Kiefer zwar nicht ganz vorbeikommen, aber zumindest teilweise will man sie durch die kostengünstigere Kristallisation ersetzen.

Hoffnung auf sehr hohe Reinheit

Kristallisation hat nach Kiefers Worten mehrere Vorteile: Sie benötigt kein teures chromatographisches Material und zum anderen ordnen sich Proteine im Kristall spontan so an, dass sie in einer sehr regelmäßigen Struktur sitzen. Das heißt, sie sind sehr stabil, und vor allem sorgt diese sehr regelmäßige Struktur dafür, dass alle Verunreinigungen des Proteins aus dem Kristall ausgeschlossen werden – die Kristallisation ist mithin ein Aufreinigungsschritt. Kiefers Hoffnung ist, dass sich damit eine sehr hohe Reinheit der Proteine erzielen lässt.

Das auf drei Jahre angelegte Projekt hofft Kiefer mit seinen Partnern demnächst starten zu können. Von drei Pharmaherstellern stammen die Proteine, deren Kristallisationsbedingungen in Biberach systematisch untersucht werden, ehe sie in Karlsruhe aus dem Labormaßstab in eine

Größenordnung (zehn Gramm) übertragen werden, die eine industrielle Umsetzung ermöglicht.

Immer noch fasziniert vom Wunder der Natur



Kristallisiertes Protein des Faktor-D-Enzyms © NASA

Mag Kiefers Forschung anwendungsnäher sein, die Begeisterung über sein Fachgebiet ist ungebrochen. Der Wissenschaftler kann immer noch darüber staunen, wie sich ein bis zu 20.000 Atome großes Protein auf nahezu wunderbare Weise in einem Kristall anordnet und gleich ausrichtet.

Gleichwohl hat sich Hans Kiefer das Träumen nach mehr als zehnjähriger Forschung abgewöhnt. Dass er die dreidimensionale Struktur eines Rezeptors aufklärt, glaubt er nicht mehr, weil er viel über die Unwägbarkeiten seines Forschungsgebietes gelernt hat. Stattdessen freut sich der Proteinexperte auf Ziele, die erreichbar, sprich realistisch sind. Und falls es ihm mitsamt seinen Kolleginnen und Kollegen gelingen sollte, das junge Biberacher Institut als Forschungsinstitut für biopharmazeutische Herstellungsprozesse zu etablieren, darf man sich den Biochemiker Hans Kiefer als Wissenschaftler vorstellen, der mit sich und seiner Arbeit im Reinen ist.

Fachbeitrag

09.02.2009

wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH