

Membran für die Proteinfabrik von morgen

Es ist ein Wunderwerk der Natur: auf kleinstem Raum produziert die Proteinmaschinerie der Zelle zig unterschiedliche Proteine. Die meisten davon durchlaufen fließbandartig einen Stapel membranumhüllter Hohlräume, den Golgi-Apparat. In diesen Reaktionsräumen im Miniaturformat erhalten die Proteine den letzten Schliff. Damit die Proteinproduktion auch außerhalb der Zelle so reibungslos funktioniert, entwickelt Prof. Dr.-Ing. Rudolf Hausmann von der Universität Hohenheim Membranen nach dem Vorbild des Golgi-Apparates.



Prof. Dr.-Ing. Rudolf Hausmann und seine Mitarbeiterinnen Karin Moß und Ramona Bosch vor einem konventionellen Bioreaktor.

© Helmine Braitmaier

Noch heute spannen Bioverfahrenstechniker meist genetisch veränderte Bakterien- oder Säugetierzellen ein, die in riesigen Bioreaktoren gewünschte Proteine herstellen. Sie dienen zum Beispiel als Enzyme in Waschpulver oder als Medikamente. Proteine, die toxisch für den Stoffwechsel der Zelle sind oder die es in der Natur so nicht gibt, lassen sich mit dieser Methode nur schwer herstellen. Stattdessen können Forscher sie schon heute in kleinem Maßstab außerhalb der Zelle herstellen, indem sie sich der isolierten Zellorganellen bedienen.

Allerdings wollen die Ingenieure das industriell hergestellte Protein oftmals noch chemisch verändern. Beispielsweise werden

viele pharmazeutische Proteine mit Polyethylenglykol verknüpft, das den Wirkstoff vollständig umhüllt und ihn so vor vorzeitigem Abbau im Körper schützt. „Nach jedem chemischen Reaktionsschritt müssen wir das Produkt der Reaktionskammer entnehmen und für den nächsten Schritt aufreinigen“, erklärt Prof. Dr.-Ing. Rudolf Hausmann die mühselige Prozedur. „Von dieser Schritt-für-Schritt-Synthese wollen wir weg“, so der Leiter des Fachgebiets Bioverfahrenstechnik an der Universität Hohenheim.

Passierkontrolle für Proteine

Damit die Proteine die Stufen vom unfertigen zum fertigen Produkt ohne Unterbrechung in einem

Bioreaktor durchlaufen, muss dieser wie der Golgi-Apparat in Kompartimente unterteilt sein. Dabei sollten nur die gewünschten Proteine die Kompartimente passieren dürfen. „In der Zelle können nur diejenigen Proteine die Membran des Golgi-Apparates passieren, die bestimmte Signalsequenzen enthalten“, sagt Hausmann. Technisch ist das noch Zukunftsmusik.

Das Problem: „Künstliche Membranen können Proteine oder andere Substanzen bisher nicht selektiv trennen, sondern ausschließlich nach deren Größe“, erklärt der Professor für Bioverfahrenstechnik. Hausmanns Team widmet sich dem ersten Schritt, dem Eintritt von zellfrei hergestellten Proteinvorstufen in den künstlichen Golgi-Apparat zur weiteren chemischen Modifizierung. Dafür stellen Hausmanns Mitarbeiterinnen Ramona Bosch und Karin Moß sogenannte Nanodiscs her mit einem Durchmesser von etwa zehn Nanometer, also der 100.000ste Teil eines Millimeters.

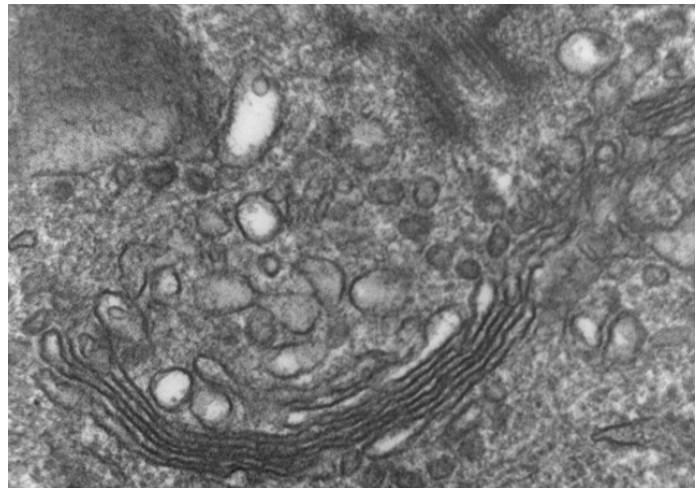
Diese Biomembran-ähnlichen Scheiben bestehen jeweils aus einer Lipid-Doppelschicht, die von einem ringförmigen Protein zusammengehalten wird. Bei dem Protein handelt es sich um genetisch verändertes Apolipoprotein, das im Blut als Hauptbestandteil von Lipoproteinen wasserunlösliche Lipide wie Cholesterin transportiert. Es schirmt den fettlöslichen Anteil des Membranfragments von der wässrigen Umgebung ab und stabilisiert es dadurch.

Biotech-Kopie eines Golgi-Apparates

Darin soll später ein Protein-Transportkanal eingebettet werden, der das entstehende Protein in das nächste Kompartiment schleust, die komplette Proteinmaschinerie und alle Grundkomponenten aber zurückhält. „Die Schwierigkeit besteht momentan darin, wie die Proteinringe angeordnet sein müssen, damit die Membran der Nanodiscs eine geschlossene Fläche ergibt“, erzählt Hausmann.

Seine Kooperationspartner in dem Verbundprojekt SeleKomM, Prof. Dr. Kay Gottschalk, Dr. Frank Rosenau, Prof. Dr. Tanja Weil und apl. Prof. Dr. Ulrich Ziener von der Universität Ulm, werden im nächsten Schritt diese Nanodiscs in folienartige

Kunststoffmembranen einbauen. Die Abkürzung SeleKomM steht dabei für „Selektive Kompartiment-Membranen“. Auch Prof. Dr. Martin Siemann-Herzberg, Forscher an der Universität Stuttgart, beteiligt sich am Projekt. Seine Aufgabe ist es, die Protein-Transportkanäle in den künstlichen Membranen über ein dort eingeschleustes Ladesystem mit Energie in Form von ATP zu versorgen. Er beschäftigt sich außerdem mit der zellfreien Proteinherstellung. Der letzte im Bunde, Matthias Franzreb vom Karlsruher Institut für Technologie, sorgt mit magnetischen Nanopartikeln, die an die zu modifizierenden Proteine binden, dass diese von einem Reaktions-Kompartiment zum nächsten gelotst werden, wenn ein Magnetfeld angelegt ist. Zusammengebaut soll am Ende nicht weniger als die Biotech-Kopie des Golgi-Apparates stehen.



Der Golgi-Apparat der Zelle dient den Forschern als Vorbild.
© remf.dartmouth.edu / Louisa Howard

Fachbeitrag

14.09.2015

hb

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr.-Ing. Rudolf Hausmann

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie

Fachgebiet Bioverfahrenstechnik

Universität Hohenheim

Fruwirthstr. 12

70599 Stuttgart

Tel.: 0711/ 459 – 24720

E-Mail: Rudolf.Hausmann(at)uni-hohenheim.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Bioverfahrenstechnik ist mehr als die Summe der Einzeldisziplinen

Bioverfahrenstechnik

Proteine

Grundlagenforschung

upstream-processing