



LICHT
IN
DER
ZELLE

Steuerung mit Licht aus dem Chemiebaukasten

Maßgeschneiderte Moleküle erhellen Funktionen von Proteinen

von Anja Störko

Um das komplizierte Geschehen in der Zelle entschlüsseln zu können, blockieren Forscher oft bestimmte Proteine oder Gene. Eine moderne und elegante Methode besteht darin, Lichtaktivierbare Moleküle als »Schalter« zu verwenden. Die Gruppe von Alexander Heckel entwickelt maßgeschneiderte Moleküle für Biologen, Biochemiker oder Mediziner.

Licht ist in der Arbeitsgruppe Heckel in aller Munde: Laserstrahlen, Wellenlängen, Infrarotlicht, photolabile Gruppen – mit diesen Begriffen jonglieren die AG-Mitarbeiter ebenso gekonnt wie mit klassischem chemischem Arbeitsgerät wie Kolben und Spatel, aber auch modernen Apparaturen. »Als Chemiker alleine kommt man nicht so weit«, betont Arbeitsgruppenleiter Prof. Alexander Heckel. Ihm sind daher die vielen Kooperationen wichtig, vor allem mit Kollegen, die die chemischen Forschungsprodukte seiner Mitarbeiter anschließend in die Anwendung bringen.

»Wir konstruieren Moleküle, um biologische Vorgänge mit Licht an- oder auszuschalten«, beschreibt Heckel sein Forschungsgebiet. Seine Arbeitsgruppe synthetisiert und optimiert Substanzen, die lichtempfindlich sind und gleichzeitig in biologische Vorgänge eingreifen. Ein Beispiel sind Moleküle, die direkt die Basenpaarung von DNA und RNA beeinflussen. In der Leiterstruktur der DNA manipulieren die Wissenschaftler beispielsweise gezielt eine Sprosse, so dass die DNA unbrauchbar wird. Das dort eingebaute Molekül ist aber lichtempfindlich-photolabil, wie die Fachleute sagen. Mit Licht einer bestimmten Wellenlänge löst sich die Bindung zwischen Molekül und Erbsubstanz: Die Leitersprosse ist wieder frei und die DNA funktionsfähig. Licht kann also die biologische Funktion

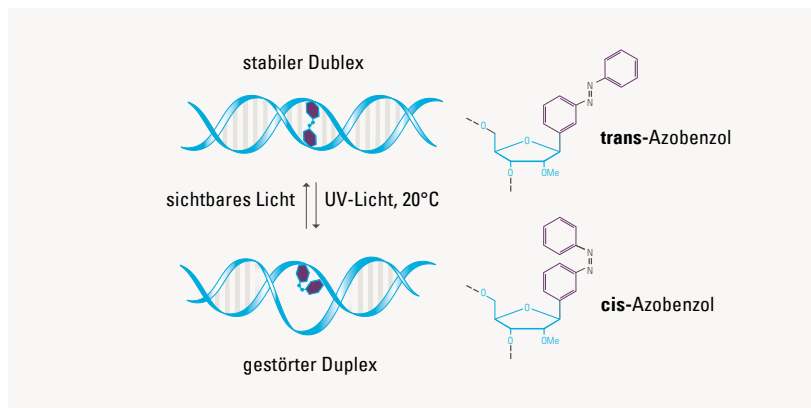
zu einem gewünschten Zeitpunkt wiederherstellen. Damit lässt sich detailgenau untersuchen, welche Rolle ein bestimmter Genbereich für die Funktion eines Organismus besitzt.

Die Arbeitsgruppe Heckel hat mittlerweile eine Vielzahl solcher lichtempfindlichen Substanzen entwickelt. Da die Moleküle auf unterschiedliche Wellenlängen reagieren, können sie auch nacheinander oder parallel verschiedene Funktionen an- und abschalten. Moleküle, die durch Licht abgespalten werden, haben den Vorteil, dass sie die biologische Funktion anschließend nicht stören. Allerdings hat diese Methode auch einen Nachteil: Das System lässt sich nur einmal schalten; der Prozess ist nicht reversibel.

Daher gibt es auch Substanzen, die mehrfach an- und abschaltbar sind. Sie lassen sich beispielsweise in DNA so einbauen, dass sie deren Funktion blockieren. Licht löst die Blockade, aber das Molekül bleibt vor Ort und kann reversibel an- und ausgeschaltet werden. Diese echten Schalter sind einerseits raffinierter,

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Lichtaktivierbare Moleküle werden als Schalter so designt, dass sie die Funktion bestimmter Proteine oder Gene blockieren. Belichtung der Moleküle hebt die Blockade auf.
- Es gibt zwei Gruppen von Schaltern: Die einen lassen sich nur ein einziges Mal schalten, die anderen mehrmals. Allerdings können Letztere den untersuchten biologischen Prozess beeinträchtigen.
- Mit Schaltern für miRNAs ist es gelungen, das Wachstum von Blutgefäßen zu fördern. Damit könnte sich die Wundheilung beschleunigen lassen.



1 Azobenzol-C-Nucleoside haben flache Molekülteile (lila), die in den Stapel der »Leitersprossen« einer DNA oder RNA passen. Durch UV-Licht kann dieser flache Molekülteil in sich gedreht werden und stört dann die Ausbildung der DNA- oder RNA-Struktur. Diese Störung kann durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht wieder behoben werden. Durch den Einfluss auf die Struktur von DNA oder RNA mit Licht kann deren Aktivität gesteuert werden.

bergen aber andererseits das Risiko, dass der Schaltmechanismus im »Aus-Zustand« doch den biologischen Prozess beeinträchtigt.

Guter Ruf in der biologischen Lichtregulation

Erfolgreich angewendet haben Heckel und seine Mitarbeiter das Prinzip des »Lichtschalters« beispielsweise bei der RNA-Interferenz: Kurze Ribonukleinsäure(RNA)-Stücke können Gen-Funktionen stilllegen, indem sie an die Boten-RNA (mRNA) binden und diese dadurch inaktivieren. Die Entdeckung dieses natürlichen Mechanismus wurde 2006 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Heckels Arbeitsgruppe baut auf diese Ergebnisse auf und koppelte Licht-steuerbare Schutzgruppen an diese kurzen RNAs, sodass sie mit Licht gezielt angeschaltet werden können: Bei Belichtung zerfällt die Schutzgruppe, die interferierende RNA wird aktiv und führt sehr gezielt zu einem Abbau der dazugehörigen mRNA. Das dort codierte Protein wird nicht produziert – und damit lässt sich für den Forscher sehr genau verfolgen, welche Gene

welche Proteine und damit welche Funktionen steuern.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Frankfurter Arbeitsgruppen stellt sich wie ein Kreislauf dar: Heckels Chemiker synthetisieren Moleküle – für die vorab Computerspezialisten Vorschläge gemacht haben. Von diesen Molekülen messen Physiker die Eigenschaften bei der Bestrahlung mit Licht und machen Verbesserungsvorschläge, die die Chemiker wiederum umsetzen. Besteht eine Verbindung die Anforderungstests, prüfen Biologen, Biochemiker oder Mediziner das Molekül in der Anwendung.

Auch sie geben wieder Rückmeldung, welche Eigenschaften verbessert werden müssen. Dafür machen die Computerspezialisten Vorschläge, die die Chemiker in die Tat umzusetzen versuchen. So entstehen optimierte Substanzen, mit denen sich die Frankfurter einen guten Ruf in der biologischen Lichtregulation erworben haben. Viele Veröffentlichungen in renommierten Journalen beruhen auf diesen Kooperationen.

Einblicke in die Blutgefäßbildung

Stolz ist Heckel beispielsweise auf eine erfolgreiche Zusammenarbeit mit der Frankfurter Leibniz-Preisträgerin Stefanie Dimmeler für eine therapeutische Steuerung der Blutgefäßbildung durch Licht. Verändern sich Blutgefäße im Laufe einer Krankheit, kommt es häufig zu einer schlechten Durchblutung (Ischämie). Es ist bekannt, dass bestimmte kleine Ribonukleinsäuren (mikro-RNAs oder miRNAs) die Bildung von Blutgefäßen fördern oder hemmen können. Allerdings wirken miRNAs oft auf sehr viele verschiedene Gewebe, sind also nicht sehr spezifisch. Daher ist es wünschenswert, die Wirkung dieser kleinen RNAs zeitlich und örtlich steuern zu können. Hierfür bietet sich Licht als Steuersignal an. Die Forscher konzentrierten sich auf miRNAs, die die Gefäßbildung hemmen. Synthetische Anti-miRNAs kleben sich wie ein passender Klettverschluss auf diese »störenden« miRNAs und legen damit ihre Funktion lahm. Heckel und seine Mitarbeiter stellten dazu verschiedene lichtaktivierbare Schutzgruppen her, die sie an die passende Nukleinsäuresequenz koppelten. Unter den verschiedenen getesteten Konstrukten erwies sich eins als sehr wirksam: Licht spaltete die Schutzgruppe ab und aktivierte so die Bindung der Anti-miRNA an die passende miRNA. Damit war diese inaktiv und konnte die Bildung der Blutgefäße nicht mehr stören, wie Untersuchungen an menschlichen Nabelschnur-Blutgefäßen zeigten. Die dafür notwendige Bestrahlung mit UV-Licht schädigte die Zellen nicht. Im behandelten Gewebe aber bildeten sich wie erhofft vermehrt Blutgefäße. Da die Strahlung etwa ein Zentimeter tief in Gewebe eindringen kann, ist eine Behandlung von Oberflächengewebe wie der Haut denkbar, etwa zur beschleunigten Wundheilung. Aber auch während Operationen könnte mit einem Katheter gezielt Gewebe beeinflusst werden.

Die »Alltagsarbeit« in Heckels Gruppe, die Synthese neuer Schutzgruppen, ist allerdings gar nicht so einfach. Teilweise fehlen die geeigneten Vorhersageinstrumente. »Wenn Chemiker eine bestimmte Eigenschaft wünschen, fischen sie ein wenig im Trüben«, formuliert Heckels Kollege Christian Grünewald. »Man kann ungefähr abschätzen, welche Änderung was auslösen



Die Autorin

Dr. Anja Störiko, Jahrgang 1965, studierte und promovierte in Mikrobiologie an den Universitäten Würzburg und Tübingen. Sie arbeitet als freie Journalistin für Publikumszeitschriften, ist Redakteurin der Fachzeitschrift »BIOspektrum« und hat einige Bücher zu Gesundheitsthemen verfasst.

stoeriko@t-online.de

könnte – aber oft versteht man gar nicht genau, warum etwas funktioniert oder auch nicht.« Versuch und Irrtum eben. Je komplexer diese Strukturen werden, desto schwerer ist die Vorhersage: wenn das Molekül also beispielsweise an einer bestimmten Stelle binden und von verschiedenen Wellenlängen (in)aktiviert werden soll, aber gleichzeitig den biologischen Prozess nicht stören darf.

Ziel: Licht-steuerbare Nano-Maschinen

Ein langfristiges Ziel sind mit Licht steuerbare Nano-Maschinen: »Der Aufbau von DNA ist ja im Detail bekannt, so dass man damit sehr genau konstruieren kann, was man will – wie aus einem Lego-Baukasten«, so Heckel. »Diese gezielten Konstruktionen mit Licht zu steuern, wäre ideal.« Kaum etwas ist so winzig und gleichzeitig so gezielt synthetisierbar und steuerbar wie DNA. Biosensoren oder Hightech-Maschinen im Nano-Maßstab auf DNA-Basis sind heute vorstellbar. So gelang es der Arbeitsgruppe beispielsweise, winzige DNA-Ringe zu konstruieren, die sich gezielt mit Licht zu Gruppen oder Stapeln sortieren lassen. Die Verbindung von Technik und Naturwissenschaften ist seit der Kindheit Heckels Leidenschaft: »Ich hatte als Kind schon ein Mikroskop, einen Elektronik- und einen Chemiebaukasten, natürlich



2 Prof. Alexander Heckel, Jahrgang 1972, studierte Chemie. Er promovierte an der ETH Zürich und war Postdoktorand am California Institute of Technology. Von 2003 bis 2007 war er Liebig- und dann Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Bonn. 2007 kam er als Investigator des Exzellenzclusters Makromolekulare Komplexe an die Goethe-Universität. Er ist Professor für Chemische Biologie und Medizinalchemie am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie.

einen Computer und optische Instrumente. Jetzt ist das alles irgendwie noch ähnlich, aber die Baukästen sind ein bisschen größer und teurer geworden.« Und von der Idee über das mühsame Überzeugen von Geldgebern und Kollegen dauert es immer einige Jahre, bis der Forscher wirklich etwas ausprobieren kann. »Wenn es dann funktioniert, dann macht es wirklich Clic!«, so Heckel in Anspielung auf das Motto seines Graduiertenkollegs (siehe: »CLiC – das interdisziplinäre Graduiertenkolleg zur Lichtkontrolle«, Seite 61). »Dann surft man wirklich auf der Welle – auch wenn sie natürlich oft bricht, weil irgendwas dann doch nicht funktioniert.« ●

3 Blick in ein typisches Synthese-Labor der AG Heckel, in dem neue Photoschalt-Elemente entwickelt werden.

