



MITHILFE OPTOGENETISCHER METHODEN ZELLEN KONTROLLIEREN

Treffer sicher aktive Substanzen aufspüren

Sie ist das neue Lieblingswerkzeug vieler Wissenschaftler: die Optogenetik. Diese noch junge Disziplin ermöglicht es, Zellen mit Lichtsignalen zu steuern. Bayer-Forscher wollen damit das Substanz-Screening verbessern und aktive Substanzen aufspüren, die sie sonst womöglich nie finden würden.



Chemische Massenabfertigung: Eine der vielen schwarzen Platten könnte sie enthalten, die Leitstruktur für einen neuen Wirkstoff. Die Biochemikerin Dr. Linn Schneider sucht mithilfe einer Hochdurchsatz-Roboteranlage nach vielversprechenden Molekülen für die Medikamentenentwicklung.

Moleküle per Knopfdruck steuern – das klingt nach Science-Fiction. Doch im noch jungen Forschungszweig der Optogenetik wird genau das Realität. Hier vereinen sich zwei Disziplinen, die auf den ersten Blick wenig miteinander zu tun haben: die Optik und die Genetik. Moderne Methoden der Genetik ermöglichen es Wissenschaftlern, Zellen lichtempfindlich zu machen und sie mit optischen Impulsen

zu steuern. Gerade einmal zehn Jahre sind vergangen, seitdem der Neurobiologe Karl Deisseroth von der Universität Stanford (USA) mit einem der ersten optogenetischen Experimente die Fachwelt begeisterte. Er schaffte es, Gehirnzellen einer Maus über Lichtstrahlen zu steuern und das Tier im Kreis laufen zu lassen. Heute gehen die Einsatzmöglichkeiten weit über die Neurobiologie hinaus. Weltweit arbei- ▶

4,1

Millionen Substanzen lagern in den Bayer-Substanzbibliotheken.

Quelle: Bayer

Optogenetik: Lichtschalter für Zellen

Die Süßwasseralge *Chlamydomonas* spürt Orte mit günstigen Lichtverhältnissen auf. Dafür nutzt sie das lichtempfindliche Protein Kanalrhodopsin, das sie selbst herstellen kann.



ten Wissenschaftler aus vielen Disziplinen an dieser vielversprechenden Methode. Zu ihnen gehören Dr. Linn Schneider von der Bayer-Division Pharmaceuticals und Dr. Arunas Damijonaitis von der Division Crop Science.

Wer in Wuppertal das Labor von Schneider betritt, blickt unweigerlich auf eine komplexe Roboteranlage, die gut ein Drittel des großen Raumes einnimmt. „Das ist unser Krake“, sagt Schneider. Anders als sein Namensgeber aus der Tiefsee hat die Maschine nicht acht Arme, sondern nur vier. Der Krake ist eine vollautomatische Hochdurchsatz-Screeninganlage. Mit ihr testen Bayer-Forscher Millionen von Substanzen auf ihre pharmakologische Wirkung. Ist ein neues Zielprotein identifiziert, das in Verbindung mit einer bestimmten Krankheit stehen könnte, setzen die Wissenschaftler es zusammen mit einem fluoreszierenden Indikator in eine Testzelle ein. Dann treffen diese Zellen im Kraken auf chemische Moleküle aus den Bayer-eigenen Substanzbibliotheken. Geht ein Wirkstoffkandidat die gewünschte Bindung mit dem Zielprotein ein, leuchtet der Indikator und zeigt die pharmakologische Aktivität. Eine Kamera erfasst die entsprechende Stelle auf der Mikrotiterplatte, auf der die Substanz in einer von 1.536 Vertiefungen aufgetragen ist – ein erster wichtiger Schritt zur Entwicklung eines neuen Medikaments ist getan.

Einen geeigneten Wirkstoffkandidaten für ein neues Medikament zu finden, ist angesichts der schier Menge potenziell wirksamer Moleküle jedoch eine aufwendige Angelegenheit.

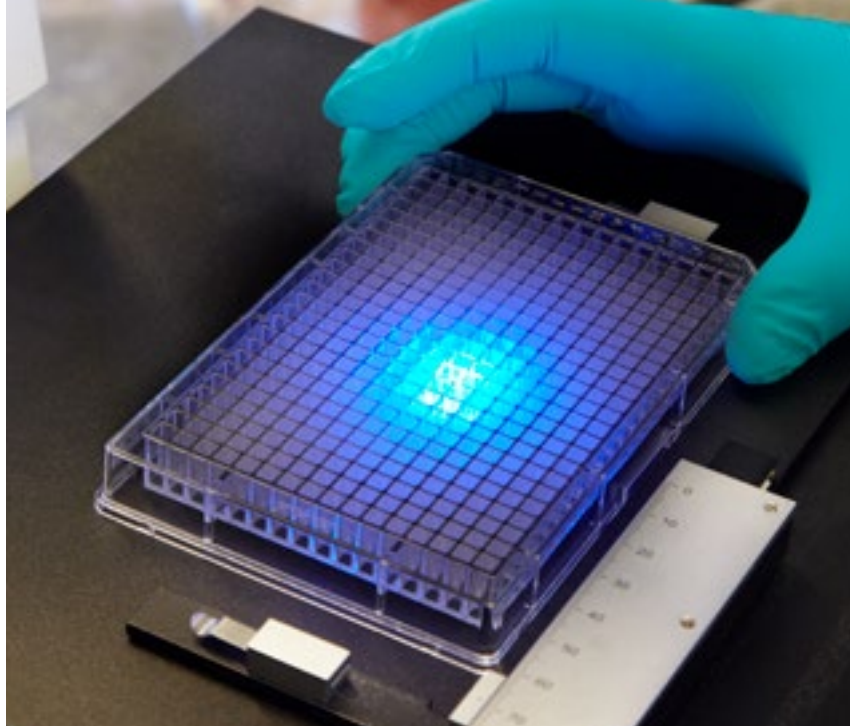
Im besten Fall wollen wir Zellen mit einer Lichtwellenlänge aktivieren und mit einer anderen messen.

Dr. Linn Schneider

Allein 4,1 Millionen Substanzen lagern in den Bayer-Bibliotheken. Mithilfe der Optogenetik wollen Schneider und Damijonaitis das Hochdurchsatz-Screening (HTS) verbessern – divisionsübergreifend im Rahmen der Initiative „Life Science Collaboration“. Denn das klassische Vorgehen mit chemischen Indikatoren birgt gleich mehrere Nachteile.

Der größte ist die unzuverlässige Trefferquote. Die Zellen, die sich die Biochemiker anschauen, sind von Natur aus in verschiedenen Zuständen. „Manche sind aktiv, andere passiv“, erläutert Damijonaitis. „Die Bindung erfolgt aber oft nur im aktiven Zustand.“

Optogenetische Methoden könnten bei der Erforschung diverser biochemischer Prozesse helfen. Besonderes Augenmerk legen die Wissenschaftler dabei auf Ionenkanäle, also Proteine, die je nach Zustand elektrisch geladene Teilchen passieren lassen. Hier sehen die Wissenschaftler divisionsübergreifend die meisten Gemeinsamkeiten. Eine Vielzahl biologischer Prozesse läuft über Ionenkanäle ab. Ihr Zustand hängt vom Membranpotenzial der



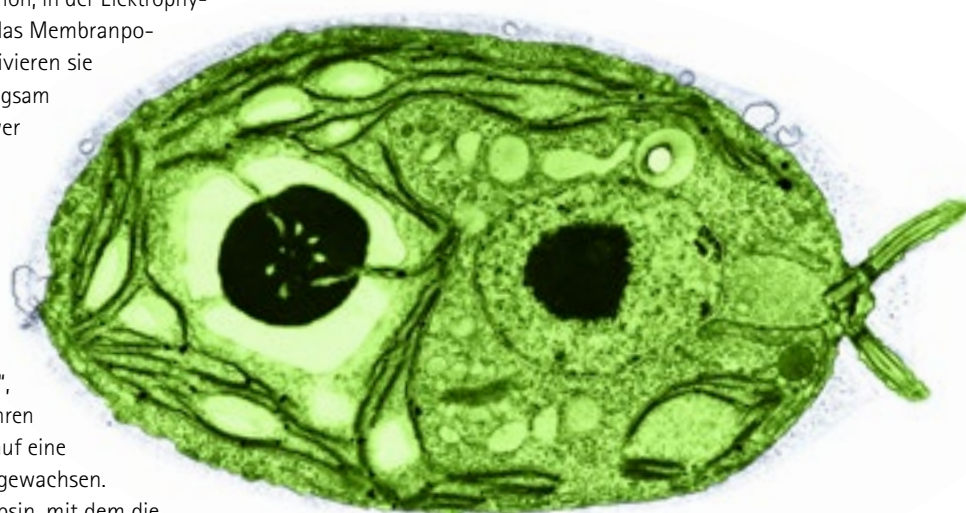
Optogenetik für den Pflanzenschutz: Dr. Arunas Damijonaitis (Foto links) nutzt Mikrotiterplatten (Foto rechts), um viele Substanzen zeitgleich zu testen. Mit Optogenetik und Lichtimpulsen macht er die Methode zuverlässiger.

Zelle ab, also der elektrischen Spannung zwischen der Innenseite der Zellmembran und ihrer Umgebung. In welchem Zustand sich ein Ionenkanal befindet, ist in der Zellkultur zufällig verteilt. Weil potenzielle Wirkstoffe im Screening oft besser an aktive Ionenkanäle binden, liefern die passiven Ionenkanäle keine verwertbaren Informationen.

Deshalb wünschen sich Wissenschaftler einen Schalter für Zellen. Im kleinen Maßstab gibt es ihn schon, in der Elektrophysiologie. Hierbei beeinflussen Forscher das Membranpotenzial der Zelle mit Elektroden und aktivieren sie damit. Das ist jedoch aufwendig, eher langsam und für das HT-Screening oft nur schwer realisierbar.

Die Optogenetik ermöglicht dagegen viel bessere Zellschalter: Lichtimpulse aktivieren Ionenkanäle in Zellen innerhalb von Tausendstelsekunden, schalten sie sozusagen gleich. Dazu verwenden die Forscher ein lichtempfindliches Molekül, das „optogenetische Werkzeug“, wie sie es nennen. In den vergangenen Jahren ist der optogenetische Werkzeugkasten auf eine Vielzahl lichtempfindlicher Moleküle angewachsen. Am besten erforscht ist das Kanalrhodopsin, mit dem die Süßwasseralge *Chlamydomonas reinhardtii* Orte mit günstigen Lichtverhältnissen aufspürt. Kanalrhodopsin ist ein Lichtschalter, mit dem die Forscher Ionenkanäle aktivieren, um die Trefferquote ihres Screenings zu erhöhen.

Den Schalter in die Zelle zu bringen, ist der genetische Teil der Optogenetik. Hierzu setzen Forscher den Teil des Algen-Erbguts, der für die Produktion des Kanalrhodopsins zuständig ist, in die Zelle ein. Die DNA fungiert als eine Art Anleitung, nach der die Zelle Proteine zusammenbastelt – in diesem Fall eben den molekularen Lichtschalter (s. research 30, „Lichtschalter für Moleküle“).



Spender des Lichtschalters: Die Süßwasseralge *Chlamydomonas reinhardtii* bewegt sich abhängig von Licht. Aus ihr stammt das Gen für das lichtempfindliche Protein, das für optogenetische Experimente verwendet wird.

Wie Optogenetik beim Testen Tausender Substanzen hilft

Forscher suchen nach Wirkstoffen meist im Hochdurchsatz-Screening (HTS). Auf sogenannten Mikrotiterplatten laufen zeitgleich 1.536 Miniaturrexperimente mit unterschiedlichen Wirkstoffkandidaten ab. Erfolgreich ist ein Screening, wenn eine Testsubstanz an ein Zielmolekül bindet. Ein Lichtsignal zeigt den Forschern, welches der Experimente geglückt ist.

Klassisches Hochdurchsatz-Screening

Weil nicht alle Zellen aktiviert sind und am Experiment teilnehmen, erhalten die Forscher nur schwache Lichtsignale auf den Mikrotiterplatten.



Von Natur aus befinden sich Zellen in unterschiedlichen Zuständen, einem passiven oder aktiven. Ein **Wirkstoff** kann nur an aktive binden und eine **Indikatorsubstanz** zum Leuchten bringen.

Optogenetisches Hochdurchsatz-Screening

Weil alle Zellen optogenetisch aktiviert sind, bekommen die Forscher deutliche Lichtsignale, wenn Experimente erfolgreich verlaufen.



Der **Wirkstoff** bindet an alle vorhandenen Zellen. Optogenetik steigert so die Zuverlässigkeit des HTS und beschleunigt die Suche nach passenden Wirkstoffen.

Für die optogenetische Forschung von Schneider bekam der Screening-Roboter Krake LED-Lampen verpasst. So kann er die Substanzen mit Licht jeder Farbe bestrahlen. Das Lichtspektrum deckt auch ultraviolettes, also für das menschliche Auge unsichtbares Licht ab. „Im besten Fall wollen wir mit einer Wellenlänge aktivieren und mit der anderen messen“, sagt Schneider.

Das funktioniert, wenn mittels Optogenetik neben Schaltern auch Sensormoleküle in die Zelle eingebracht werden. Sie erfüllen die Aufgabe der Indikatoren und zeigen an, ob Wirkstoff und Zielprotein eine Bindung eingehen. Anders als die chemischen Indikatoren im gewöhnlichen HTS kommen sie aber nicht als Chemikalie auf die Substanz-Zelle-Mischung, sondern wer-

den als DNA in die Zelle selbst eingeschleust. „Auch das ist ein Fortschritt, weil wir irreführende Nebeneffekte vermeiden“, sagt Damijonaitis, und Schneider ergänzt: „Außerdem messen die neuen Sensoren Ionenströme schneller und selektiver.“ Bisher konnten die Wissenschaftler nur elektrische Ladungen nachweisen, unabhängig von ihrem Element. Mit geeigneten Sensoren können sie nun Ionen voneinander unterscheiden.

Bei ihrer Arbeit orientieren sich Schneider und Damijonaitis an aktuellen Entwicklungen aus der Wissenschaft. Erste Ergebnisse der neuen Screening-Methode sind so vielversprechend, dass Bayer die Arbeit der beiden für zwei Jahre zusätzlich fördert. Mit zwei eigens für die „Life Science Collaboration“ eingestell-



Vorbereitungen an der Sterilbank: Dr. Ursel Collienne präpariert Zellen für optogenetische Experimente. Diese wollen die Forscher zum Leuchten bringen.

*Ein wichtiger Fortschritt:
Mit optogenetischen Methoden
vermeiden wir irreführende
Nebeneffekte.*

Dr. Arunas Damijonaitis

ten Postdocs arbeiten divisionsübergreifend bis zu acht Wissenschaftler an den optogenetischen Werkzeugen.

Die potenziellen Einsatzmöglichkeiten sind vielfältig. Für Damijonaitis und seine Forschung für Crop Science haben Ionenkanäle die höchste Priorität: „Viele Insektizide wirken auf Ionenkanäle. Weil Insekten teilweise völlig andere Kanäle haben als Wirbeltiere, können wir diese Ionenkanäle gezielt ansprechen, ohne Menschen zu gefährden.“

Wenn Schneider und Damijonaitis auch in unterschiedlichen Bayer-Forschungszweigen arbeiten, so eint sie ein Ziel: „Wir wollen etwas entdecken, das wir mit konventionellen Systemen nicht finden könnten“, sagt Damijonaitis. Mit anderen Worten: Beide wollen Licht ins Dunkel bringen. ■

Interview



**Alexander
Gottschalk**

„Potenzial für den medizinischen Bereich“

Der Biochemiker Prof. Alexander Gottschalk von der Universität Frankfurt zählt auf dem Gebiet der Optogenetik zu den führenden Wissenschaftlern weltweit. „research“ sprach mit ihm über Probleme und Chancen des jungen Forschungsgebietes.

Wofür lassen sich optogenetische Methoden nutzen?

Ursprünglich wurde die Optogenetik in den Neurowissenschaften angewendet. Mittlerweile werden die lichtempfindlichen Proteine auch in der Zellbiologie verwendet. Man kann damit alles Mögliche von außen steuern; sei es die Genexpression, Veränderung der Struktur von Zellen oder deren Bewegung.

Woher weiß das Protein, welche Zelle es verändern soll?

Dafür tragen Gene, die „Baupläne“ für Proteine, eine Art Zugangscodex mit sich. Ein Gen besteht hauptsächlich aus zwei Abschnitten: aus dem Promotor, einer Art Adresse, gefolgt von der DNA-Sequenz, die für das Protein kodiert.

Wie bringen Sie die lichtempfindlichen Proteine in die Nervenzelle?

Dafür müssen wir die Zelle genetisch verändern. Bei komplexeren Organismen, zum Beispiel einer Maus, packen wir das einzuschleusende Erbgut, das die Zelle lichtempfindlich machen soll, in ein Virus. Die harmlosen Genfähren bringen ihr Erbgut, häufig in Form von RNA, in die Zelle. Dort wird sie in DNA übersetzt und integriert sich dauerhaft in das Genom der Wirtszelle. Die veränderte Erbinformation dient ab jetzt als Quelle für das optogenetische Werkzeug, also das Protein.

Könnten wir das in Zukunft medizinisch nutzen?

Potenzial für die Medizin ist da. Die Voraussetzung ist allerdings, dass das Licht zum Anschalten auch die betroffenen Zellen erreicht. Funktionieren könnte das Verfahren zum Beispiel bei degenerativen Krankheiten der Retina, der Netzhaut im Auge. Wenn Fotorezeptorzellen im Laufe des Lebens absterben und kein Licht mehr wahrnehmen, könnte man die Zellen, die das Lichtsignal vorher nur weitergegeben haben, selbst lichtempfindlich machen. Ähnliche Ansätze gibt es für den Hörvorgang.