

Es werde Licht, und der Vorgang stoppt

ETH-Forschende haben herausgefunden, dass sie lichtempfindliche Moleküle nutzen können, um genetische Netzwerke gezielt ein- und auszuschalten. Damit wird es in Zukunft möglich sein, die biotechnologische Herstellung von Substanzen auf einfache Weise dynamisch steuern.

Das Antibiotikum Tetrazyklin (Tc) und sein Abkömmling Anhydrotetrazyklin (aTc) werden in der Biotechnologie und der Synthetischen Biologie oft verwendet. Beide Moleküle beeinflussen die Genaktivität. Tc hemmt allgemein die zelluläre Maschinerie für die Produktion von Proteinen. aTc wird dazu verwendet, spezifische Gene freizuschalten. Dies geschieht indirekt: aTc verbindet sich mit einem Molekül, welches an das entsprechende Gen angelagert ist und verhindert, dass es von der zellulären Proteinproduktionsmaschinerie abgelesen wird. Durch die Verbindung löst sich der Komplex vom Gen, und die Herstellung des von ihm kodierten Protein kann starten.

Tc und aTc in Zellkulturexperimenten als Regulatoren zu verwenden, hat jedoch auch Nachteile: Die beiden Moleküle verbleiben in der Kultur und können nicht entfernt werden. Dadurch können die Vorgänge, die sie regulieren, nicht mehr gestoppt werden.

Ein Team von Forschenden um Mustafa Khammash vom Departement Biosysteme der ETH Zürich in Basel hat nun einen neuen Trick entdeckt: Wie viele andere Chemikalien auch sind Tc und aTc von Natur aus lichtempfindlich. Wenn UVA-Licht auf sie trifft, verlieren sie ihre Fähigkeit, die Genaktivität zu hemmen. Dies nutzen die ETH-Forscher nun aus, um Tc und aTc zu dynamisch steuerbaren Transkriptions- und Wachstumsregulatoren zu machen. Ihre Arbeit erschien vor kurzem im Fachmagazin [Nature Communications](#).

Einfachere Regulation

«Die Verwendung von natürlicherweise lichtempfindlichen Molekülen wie aTc und Tc macht uns das Leben viel einfacher», erklärt Armin Baumschlager den neuen Ansatz. Er ist Postdoktorand bei Khammash und Erstautor der entsprechenden Studie. Es sei nun nicht mehr nötig, den verwendeten Zellen zusätzliche Gene, welche die Lichtempfindlichkeit vermitteln, einzubauen. Dadurch könnten nun auch nicht spezialisierte Forschungsgruppen mit optogenetischen Netzwerken arbeiten.

Das Steuern der Genaktivität mit Licht wird in der Biologie als Optogenetik bezeichnet. So ist es möglich, Zellen wie zum Beispiel *E. coli*-Bakterien, dazu bringen, auf Lichtimpulse hin eine bestimmte Reaktion wie die Produktion eines Proteins auszuführen. Neben Substanzen wie Tc oder aTc lassen sich auch lichtempfindliche Enzyme dafür verwenden. Wissenschaftler haben in der Vergangenheit komplexe genetische Netzwerke geschaffen, in welche sie die Gene dieser Enzyme eingebaut haben. Allerdings haben auch diese einen Nachteil: Sie bleiben nur aktiv, wenn sie dauerhaft mit Licht beschienen werden.

Der Einsatz von lichtempfindlichen Substanzen ermöglicht somit das An- und das Abschalten eines Netzwerks. Angeschaltet wird es, in dem der Zellkultur beispielsweise eine bestimmte Menge von aTc zugegeben wird. Beleuchtet man nach einiger Zeit die Kultur mit UVA-Licht, lässt sich der Prozess rasch und vollständig anhalten. «Die Inaktivierung von aTc mit Licht ist vergleichbar mit dem Entfernen der Substanz aus dem System», sagt Baumschlager.

Möchte man den Prozess erneut in Gang setzen, gibt man der Zellkultur wieder aTc hinzu. «Solche Zyklen lassen sich mehrfach wiederholen, ohne dass die Zellen Schaden nehmen», erklärt der Forscher. «In dieser Studie haben wir gezeigt, dass wir den zeitlichen Aspekt des Aktivierens und Inaktivierens sehr gut regulieren können.»

Neue Steuerungsschemata

Die Lichtempfindlichkeit von Molekülen zur Steuerung von biologischen Prozessen auszunutzen, erlaubt es den Forschenden, völlig neue Steuerungsschemata für die Biotechnologie zu entwickeln. Die ETH-Forschenden sind derzeit daran, sie auf grössere Massstäbe anzuwenden. Bislang haben sie das System erst im Reagenzglas getestet. Nun planen sie Versuche mit Bioreaktoren von wenigen Litern Volumen. Als Regulatoren könnten auch andere lichtempfindliche Moleküle wie zum Beispiel weitere Antibiotika verwendet werden.

Anwenden könnte man die Methode etwa für die Herstellung bestimmter therapeutisch nutzbarer Proteine wie Antikörper oder wertvolle Vitamine, indem man deren Herstellung durch Zugabe oder Inaktivierung von aTc auf optimale Weise steuert. «Für die Pharmaindustrie dürfte unser neues Verfahren interessant sein, da es viel einfacher in Handhabung und Entwicklung ist», sagt Baumschlager.

Literaturhinweis

Baumschlager A, Rullan M & Khammash M. Exploiting natural chemical photosensitivity of anhydrotetracycline and tetracycline for dynamic and setpoint chemo-optogenetic control. Nat Commun 11, 3834 (2020). Doi: [10.1038/s41467-020-17677-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17677-5)