Optogenetik: An- und Abschalten von Zellaktivität mit Licht

Was für uns noch immer wie Science-Fiction klingt, ist längst in greifbare Nähe gerückt: Wissenschaftler sind seit einigen Jahren in der Lage, mit Lichtimpulsen selektiv die Aktivität von Nervenzellen zu manipulieren. Wie mit einem Schalter können sie abhängig von der Wellenlänge des Lichtes die Zellen an- und wieder ausknipsen. Die Optogenetik, so der Name der Methode, ist auf dem Vormarsch. Sie wird bereits in vielen Laboren weltweit auf vielfältige Weise und zu verschiedenen Zwecken eingesetzt und schürt gleichzeitig die Hoffnung, eines Tages neuronale Erkrankungen wie Epilepsie in den Griff zu bekommen. Die jüngsten Entwicklungen zeigen, dass Optogenetik sogar noch viel mehr kann. So werden sich künftig sämtliche Signalprozesse in Zellen bis hin zur Genexpression per Licht steuern lassen.

Ihr verdankt die Forschung die Entdeckung der lichtgesteuerten Ionenkanäle: Grünalge Chlamydomonas.
© Dr. Tim Kunkel, Universität Freiburg

Ob Francis Crick 1999 schon wusste, wie recht er behalten würde, als er sagte, die Aktivität von Nervenzellen ließe sich durch Licht steuern? Vermutlich schon. Fast fünfzehn Jahre später ist die Optogenetik zu einer vielseitigen und leistungsstarken Technologie avanciert. Im Jahr 2010 wurde sie von der Zeitschrift „Nature Methods" zur Methode des Jahres gekürt. Sie lässt Neurowissenschaftler davon träumen, zukünftig das neuronale Netzwerk in Echtzeit darstellen zu können und seine Aktivitäten besser zu verstehen.

Die Optogenetik vereinigt die Disziplinen Genetik und Optik, um gezielt die elektrische Aktivität gentechnisch veränderter Zellen durch Lichtsignale zu steuern. Begonnen hat es 2002, als Wissenschaftler einen lichtabhängigen Ionenkanal in der Grünalge Chlamydomonas reinhardtii entdeckten. Die einzellige Alge ist in der Lage, sich phototaktisch mithilfe zweier Geißeln in Richtung einer Lichtquelle zu bewegen.

Eine Alge ebnet den Weg

In der Algenmembran befindet sich ein lichtempfindliches Molekül, das einen Membrankanal formt. Dieser öffnet sich, wenn er mit blauem Licht bestrahlt wird und lässt vermehrt Kalzium-Ionen in das Zellinnere einströmen. Die Zellmembran wird depolarisiert und die Bewegung der Geißeln wird so verändert, dass die Alge sich in Richtung Licht bewegt. Das für blaues Licht sensitive Algenprotein wurde von seinem Entdecker Kanalrhodopsin 2 (Channelrhodopsin 2, ChR2) genannt.

Beim Halorhodopsin aus dem Archaebakterium Natronomonas pharaonis (NpHR) hingegen handelt es sich um eine Ionenpumpe, die bei Anregung mit gelbem Licht negativ geladene Chloridionen ins Zellinnere transportiert und eine Hyperpolarisation bewirkt.

Die beiden lichtsensitiven Kanäle (ChR2 und NpHR) lassen sich mit gentechnischen Methoden in eukaryotischen Zellen, die normalerweise nicht auf Licht reagieren (wie zum Beispiel Neuronen), exprimieren und wirken dann antagonistisch. Durch Bestrahlung mit blauem oder gelbem Licht können diese Zellen dann gezielt und präzise angeregt oder gehemmt werden. Das Verhalten der Ionenkanäle wird so kontrolliert, gewünschte zelluläre Abläufe werden zu bestimmten Zeitpunkten ausgelöst.

Bioengineering in Signalwegen und Genexpression

Die neuesten Entwicklungen in der Optogenetik zeigen, dass wir in der Zukunft angekommen sind. Mittlerweile werden Photorezeptoren wie Phytochrom B aus Pflanzen oder Vivid aus Pilzen an Proteine gekoppelt, die wichtige Schaltstellen in Signalwegen von Zellen darstellen. Die Verbindung von beispielsweise Kinasen mit pflanzlichen Photorezeptoren ermöglicht über ausgeklügelte Mechanismen eine Steuerung der Proteinaktivität allein durch Lichtbestrahlung mit der erforderlichen Wellenlänge. Wird hingegen ein Phytochrom-Molekül mit einen Promoter der DNA verknüpft, so lassen sich die korrelierenden Gene mit Rot- oder Dunkelrotlicht anschalten, werden abgelesen und bilden das entsprechende Genprodukt. Bemerkenswert ist die hohe zeitliche und räumliche Kontrolle, über die der Experimentator dabei verfügt.

Brain Prize für Optogenetik-Begründer

Ein internationales Team aus Biophysikern, Neurophysiologen und Botanikern durfte sich im Mai 2013 über den Brain Prize freuen, der ihnen anlässlich ihrer Verdienste in der Optogenetik von der Grete Lundbeck European Brain Research Foundation verliehen wurde. Mit ihrer Arbeit, der Übertragung des Rhodopsin-Gens auf Eizellen des Afrikanischen Krallenfroschs Xenopus laevis, bewiesen die Forscher, dass das Algenrhodopsin Lichtrezeptor und Ionenkanal in einem Protein vereint.

Eine Variante des Kanalrhodopsins kann seit 2003 in der Oberflächenmembran von Säugetierzellen exprimiert werden, wodurch sich diese schnell und zuverlässig mit Licht aktivieren lassen. Dazu entnimmt man den Mikroorganismen, der Grünalge oder dem Archaebakterium, die genetische Bauanleitung für das Kanalprotein und transferiert es in das Genom etwa eines Mausembryos. Hier wird die Kopiervorlage an DNA-Abschnitte gekoppelt, die nur von bestimmten Zelltypen, beispielsweise ausschließlich dopaminergen Nervenzellen abgelesen werden. In Folge werden ausschließlich jene Nervenzellen auf Lichtsignale reagieren, die Dopamin ausschütten.

Unzahl von Anwendungsmöglichkeiten

Selektiv lassen sich so gewünschte Zellen berührungslos von außen durch Licht kontrollieren und steuern, die anderen bleiben unverändert. Die Vorteile dieser Methode sind einerseits die größere Exaktheit als bei extrazellulären Elektrostimulationen und zudem die höhere Schnelligkeit verglichen mit Medikamenten. Anwendung findet die Methode insbesondere überall dort, wo eine rasche Kontrolle im Millisekundenbereich erforderlich ist.

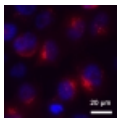
Entwickelt wurde die Optogenetik erstmals im Hinblick auf die biomedizinische Erforschung von Hirnfunktionen und -dysfunktionen. Sie wird in Tiermodellen bezüglich Parkinson und Epilepsie erprobt. Hiermit können einzelne Zellen aktiviert werden, ohne dass Nachbarzellen betroffen sind. Bei der Elektrostimulation hingegen werden stets große radiale Bereiche ohne Zelltypunterscheidung gleichzeitig erregt. Auch in der Zellbiologie, beim Verständnis sowie der Manipulation von Signalkaskaden und anderen intrazellulären Abläufen ist diese Methode vielversprechend.

Kritisch sollte die Frage beleuchtet werden, ob kranke Nervenzellen im menschlichen Gehirn behandelbar sind und ob tatsächlich die Optogenetik die Grundlage für die Entwicklung lichtmodulierter Arzneimittel liefern kann und soll. Klar ist, dass die fraglichen Moleküle nur extrem selektiv wirken dürfen und nur an bestimmten Ionenkanälen in bestimmten Zelltypen agieren dürfen.
Bezüglich der optogenetischen Möglichkeiten bei Signaltransduktionen und der Genregulierung wird das biotechnologische sowie biomedizinische Forschungs- und Anwendungsfeld in den nächsten Jahren sicher explodieren. Dieses Dossier soll eine Einführung und einen ersten Einblick in die Materie liefern.

Dossier

13.01.2014
Stephanie Heyl
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



09.04.2026
Lichtschalter gegen den Tumor: Wie man mit Photonen den Prostatakrebs in die Knie zwingen kann

---



15.05.2023
opto biolabs: Wie aus Frust und Erfindergeist eine Firma entsteht