

Thermogenetik: Wie sich Proteine durch Wärme steuern lassen

Mithilfe von wärmesensitiven Schaltern ist es möglich, die Aktivität von Proteinen gezielt durch geringe Temperaturänderungen zu steuern. Grundlage dafür ist eine neuartige, modulare Designstrategie, die Wissenschaftler am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg entwickelt haben. Sie erlaubt es, Sensordomänen unabhängig von Funktion oder räumlicher Struktur in unterschiedliche Proteine zu integrieren. Dieser neue Heidelberger Ansatz auf dem Gebiet der Thermogenetik ist breit anwendbar und eröffnet neue Möglichkeiten zur präzisen, nicht-invasiven Kontrolle unterschiedlicher zellulärer Prozesse. Entwickelt wurde er von einem Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Dominik Niopek und Dr. Jan Mathony.

Proteine sind die molekularen Maschinen der Zelle. Sie steuern nahezu alle lebenswichtigen Abläufe und agieren dabei hochdynamisch. Um diese Prozesse und ihre zeitliche Abfolge besser zu verstehen, benötigt die Wissenschaft Werkzeuge, mit denen einzelne Parameter gezielt und kontrolliert verändert werden können. Dafür eignen sich vor allem Proteine, die sich wie technische Geräte ein- und ausschalten lassen. In diesem Kontext besonders attraktiv sind wärmesensitive Proteinschalter, die die Temperatur räumlich und zeitlich präzise regulieren und als Signal auch tief in Gewebe oder komplexe biologische Proben eindringen können.

Bislang galt die temperaturabhängige Kontrolle von Proteinen jedoch als technisch schwierig und stark limitiert: Die meisten verfügbaren Methoden erlauben lediglich eine indirekte Steuerung über die Genexpression. Der Heidelberger Ansatz löst dieses Problem. Die Forscherinnen und Forscher haben gezielt optimierte Varianten einer pflanzlichen Sensordomäne in natürliche Proteine eingebaut, um damit sogenannte allosterische Thermoschalter zu entwickeln. Diese Schalter reagieren hochpräzise auf minimale Änderungen der Temperatur innerhalb des physiologischen Temperaturfensters menschlicher Zellen, das zwischen 37 und 40 Grad Celsius liegt. Damit lässt sich die Aktivität von Proteinen verändern, um so zelluläre Funktionen präzise zu kontrollieren.

„Ziel unserer Arbeiten war es, Temperatur als vielseitigen Stimulus zur Proteinkontrolle nutzbar zu machen“, erläutert Ann-Sophie Kröll, die als Doktorandin im Team von Dr. Mathony forscht. Um die Machbarkeit nachzuweisen, wurde der neue Ansatz zunächst am Bakterium *Escherichia coli* erprobt und weiterentwickelt. Anschließend übertrugen die Wissenschaftler ihre Strategie auf Säugetierzellen und entwickelten temperaturabhängig steuerbare CRISPR-Cas-Genomeditoren, deren Aktivität sich fein abgestuft regulieren lässt. „Mit diesen allosterischen Thermoschaltern können wir zelluläre Funktionen direkt und reversibel kontrollieren, ohne dabei aktiv in andere Prozesse der Zelle einzugreifen“, erläutert Prof. Niopek, der am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie die Abteilung Pharmazeutische Biologie leitet.

Ein zentrales Merkmal des neuen Ansatzes ist seine hohe Modularität. Neben der ursprünglich eingesetzten Sensordomäne konnten die Wissenschaftler auch ein alternatives, ebenfalls temperaturabhängig reagierendes Rezeptormodul in Proteine integrieren. Damit liefert die modulare Designstrategie der Heidelberger Forscherinnen und Forscher einen allgemeinen Bauplan für die Entwicklung temperaturgesteuerter Proteinschalter. Sie lassen sich unabhängig von der Funktion oder räumlichen Struktur der jeweiligen Proteine integrieren und eröffnen neue Möglichkeiten zur präzisen Kontrolle unterschiedlicher zellulärer Prozesse, ohne dass dazu Eingriffe in die Zelle erforderlich sind – die Steuerung ist also nicht-invasiv möglich.

„Wir wollen die Thermogenetik zu einer umfangreichen und breit anwendbaren Technologie weiterentwickeln, mit der sich künftig nahezu jedes Protein allein durch Wärme gezielt kontrollieren lässt. Hier stehen wir erst am Anfang dessen, was auf diesem Gebiet möglich ist“, sagt Nachwuchsgruppenleiter Jan Mathony. Nach den Worten von Dominik Niopek bieten die Ergebnisse neue Perspektiven für die Grundlagenforschung. „Darüber hinaus besitzen sie ein großes Potenzial für zukünftige biomedizinische Anwendungen“, so Prof. Niopek.

Die Forschungsarbeiten wurden von der Baden-Württemberg Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Europäischen Forschungsrat gefördert. Die Ergebnisse sind im Fachjournal „Nature Chemical Biology“ veröffentlicht.

Publikation:

A.S. Kroell, K. H. Hoffmann, N.A. Motzkus, N. Lemmen, N. Happ, B. Wolf, A.L. von Bachmann, N. Southern, F. Vogd, S. Aschenbrenner, D. Niopek, and J. Mathony:

Pressemitteilung

04.03.2026

Quelle: Universität Heidelberg

Weitere Informationen

► [Universität Heidelberg](#)