



Der lichtgesteuerte Fadenwurm

Einblicke in *Caenorhabditis elegans*

Foto: Gottschalk

Der kleine, nur einen Millimeter kurze Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist ein Modellsystem für die Erforschung von Nervengeflechten. Bis ins kleinste Detail seiner Anatomie ist das durchsichtige Tierchen mit Hilfe des Elektronenmikroskops studiert und die Verschaltungen der exakt 302 Nervenzellen kartiert worden. Doch welche Funktion haben die einzelnen Nervenzellen?

Trotz seines schlichten Aufbaus registriert der Wurm Geschmack, Gerüche und die chemische Zusammensetzung seiner Umgebung, er reagiert auf mechanische Reize und Temperaturschwankungen. Dafür sind ganze Funktionseinheiten von Nervenzellen verantwortlich, die sich untereinander zu kleineren »Subschaltkreisen« und größeren Organisationseinheiten zusammenschließen. Juniorprofessor Dr. Alexander Gottschalk vom Institut für Biochemie an der Universität Frankfurt ist es nun gelungen, buchstäblich Licht in das Dunkel zu bringen, indem er das Nervensystem des Wurms durch genetische Veränderungen für Lichtreize empfindlich machte. Die »Optogenetik« ist von großem neurowissenschaftlichen Interesse – nicht zuletzt zur Heilung bestimmter Erkrankungen der Retina, die bisher unweigerlich zur Erblindung führen.

Der Fadenwurm ist zu klein, um einzelne Nervenzellen von außen mit Hilfe elektrischer Reizung über eine Elektrode anzuregen. Gottschalk machte deshalb eine genetische Anleihe bei einer Grünalge, deren lichtempfindliches Ionenkanal-Protein (Channelrhodopsin, ChR2) am Frankfurter Max Planck Institut für Biophysik schon seit längerem erforscht wird. Es funktioniert ähnlich wie die Lichtsensor-Proteine im Auge, die durch einfallendes Licht zur Reizleitung in den dazugehörigen Nervenzel-

len angeregt werden. Der Fadenwurm *C. elegans* besitzt von Natur aus keine lichtempfindlichen Zellen.

Da das Tier aber durchsichtig ist, bot es sich an, es mit dem Gen der Grünalge auszustatten und dann zu beobachten, wie bestimmte Nerven- oder Muskelzellen auf Lichtreizung reagieren.

Wird das Gen für ChR2 in Nervenzellen eingebaut, die normalerweise auf mechanische Reize reagieren – beispielsweise eine Fluchtreaktion bei Berührung auslösen – so konnten Gottschalk und seine Mitarbeiter zeigen, dass dieses Verhalten auch durch die Beleuchtung mit blauem Licht hervorgerufen wird: Der Wurm zieht sich zurück. In Muskelzellen führt die Aktivierung von ChR2 zu sofortigen Kontraktionen. Das umgekehrte Verhalten, nämlich die Entspannung der Muskelzellen, konnten die Forscher durch den Einbau eines anderen photosensitiven Proteins erreichen, einer lichtgetriebenen Chlorid-Pumpe (Halorhodopsin), das auf gelbes Licht reagiert. Ebenso funktioniert dies auch in Nervenzellen. Dies berichteten Gottschalk und seine deutschen und amerikanischen Kollegen am 5. April in der online-Ausgabe der Zeitschrift »Nature«. Dies eröffnet die Möglichkeit, eine Nervenzelle, die beide Proteine gleichzeitig enthält, durch abwechselnde Beleuchtung mit blauem und gelbem Licht nach Belieben anzuregen oder zu hemmen. Auf diese Weise können die Forscher nun Teile von Nervenschaltkreisen des Fadenwurms bis hinab zu einzelnen Zellen präzise steuern und ihr Zusammenspiel erforschen. UR

Informationen:
JP Alexander Gottschalk, Institut für Biochemie, Tel: 798-29261, Fax: 798-29495
a.gottschalk@em.uni-frankfurt.de
www.biochem.uni-frankfurt.de/gottschalk/index.html

Proteinforschung in kleinsten Dimensionen

Mit Protein-Nanolithographie lesen, schreiben und löschen

Lag das Augenmerk der molekularen Medizin bis vor kurzem noch auf der Ebene der Gene, hat es sich jetzt auf die nächst höhere Ebene der Proteine (Eiweiße) ausgeweitet. Inzwischen ist die eingehende Charakterisierung von Struktur, Funktion und Wechselwirkung der Proteine eine zentrale Fragestellung in der molekularen Medizin.

Treten im komplizierten Wechselspiel zwischen den rund 500.000 bis 1.000.000 Proteinen in der menschlichen Zelle Fehler auf, etwa Protein-bedingte Stoffwechselstörungen, äußern diese sich häufig in Form von Krankheiten. Da die zugrunde liegenden zellulären Prozesse bisher aber nicht ausreichend erforscht sind, weiß man nicht, an welcher Stelle ein möglicher Wirkstoff eingreifen und den Defekt beheben könnte.

Das Experimentieren mit den empfindlichen Proteinmolekülen ist mit zwei grundsätzlichen Schwierigkeiten verbunden: Erstens muss ihre Funktion auch in der künstlichen Umgebung des Laborexperiments ähnlich sein wie in der Zelle (es müssen so genannte »physiologische Bedingungen« herrschen). Zweitens gilt es, das zu untersuchende Protein in ausreichenden Mengen für eine Analyse zu isolieren. Beide Bedingungen erfüllt ein nanoskaliger Biochip, den nun die Forscher

um Prof. Robert Tampé vom Institut für Biochemie gemeinsam mit ihren Kollegen vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried entwickelten. Er ermöglicht schnell durchführbare Funktionstests mit verschiedenen Kontrollproteinen und geringen Analytmengen. Aufgrund seiner großen Bedeutung für die medizinische Diagnostik und Wirkstoffforschung hat der Protein-Chip bereits vor der Veröffentlichung in der Zeitschrift »Nature Nanotechnology« großes Interesse in der Fachwelt erregt.

Mit Hilfe des Rasterkraftmikroskops ist es den Forschern gelungen, Proteine im Nanometermaßstab auf einem Chip anzuordnen. Die so genannte native Protein-Nanolithographie (NPNL) erlaubt es zum ersten Mal, Proteinarrays (Anordnungen auf einer Fläche) unter physiologischen Bedingungen herzustellen, wie sie auch in der Zelle herrschen. Da auf diese Weise die Funktionalität der Biomoleküle erhalten bleibt, kann man nun auch mit empfindlichen Proteinen und sogar ganzen Proteinkomplexen experimentieren.

Die Wissenschaftler um Robert Tampé setzten das Rasterkraftmikroskop in einem besonderen Schwingungszustand (Kontaktoszillationsmodus) ein, der es erlaubt, auf Chipoberflächen platzierte Proteine zu entfernen und durch andere Proteine durch Selbstor-

ganisation zu ersetzen. Mit dieser Technologie wird eine schonende Prozessierung von Chipoberflächen ermöglicht. In Analogie zur Formatierung von wiederbeschreibbaren Datenträgern wie Computerfestplatten oder CD-ROMs können die geschriebenen Nanostrukturen aus Proteinen wieder gelöscht und neu beschrieben werden. Diese Wiederbeschreibbarkeit der Proteinarrays befähigt zur Fabrikation von komplexen Protein-Anordnungen, bestehend aus unterschiedlichen Spezies und Biofunktionalitäten auf Oberflächen.

Die derzeitige Auflösungsgrenze für die Herstellung dieser Arrays liegt bei 50 Nanometern, und liegt damit bereits nahe an der Größe der Proteine. Eine Erhöhung der Komplexität und gleichzeitig weitere Verkleinerung der Nanostrukturen ist das nächste Ziel der Frankfurter Biochemiker. Nanokatalytische Zentren mit biologischer Aktivität und synthetische Maschinen werden die Anwendungsfelder der Nanobiotechnologie als Forschungs- und Fabrikationswerkzeug ausdehnen. Eine Vision ist die Herstellung von bioaktiven Sensoren mit Einzelmolekülempfindlichkeit. Anne Hardy

Informationen:
Prof. Robert Tampé, Institut für Biochemie, Tel: 798-29475, Fax: 798-28495
tampe@em.uni-frankfurt.de

ANZEIGE

Fortsetzung von Seite 3 - Frühmenschen im Regenwald

Umständen also auch alte Sammlungen neu erschließen.

Bei ihren Untersuchungen stellte Hertler fest, dass die Frühmenschen auf Java in verschiedenen Lebensräumen vorkamen. Diese Feststellung an sich war noch nicht überraschend, waren doch die Vorläufer dieser pleistozänen Java-Menschen einst aus Afrika gekommen – auf ihrem Weg nach Südostasien mussten sie unterschiedlichste Lebensräume durchqueren. Allerdings haben die Menschen Javas bereits vor rund einer Million Jahren offenbar auch den Regenwald besiedelt, und der ist ein Lebensraum mit Tücken. Denn Regenwälder stellen für Hominiden Habitate dar, in denen die Versorgung mit Nahrung recht schwierig zu bewerkstelligen ist. Nahrungsressourcen sind schwierig zu finden, potenzielle Jagdbeute kann sich leicht verbergen. Darüber hinaus kommen Konkurrenten wie etwa Tiger vor, die den Menschen gefährlich werden könnten. Bis zum heutigen Tag stellt der Regenwald ein Habitat dar, das nur selten von Menschen besiedelt wird, solange sie Alternativen haben. »Den Frühmenschen auf Java hat man das bislang schlichtweg nicht zugetraut,« sagt Hertler. Ihr Werkzeug-Inventar wirkte zu schlicht, um mit den Anforderungen des Lebensraums Regenwald zurechtzukommen. Zumindest implizit nahm man an, dass erst anatomisch moderne Menschen mit ihrem verbesserten Werkzeug-Inventar sich den Regenwald als Lebensraum erschließen konnten. Die Frankfurter Ergebnisse werfen nun ein neues Licht auf die Frühmenschen. Aus den Feststellungen ergeben sich neue Fragen, an denen weiter geforscht werden muss. Gab es verschiedene Gruppen mit un-

terschiedlichen Lebensgewohnheiten? Korrespondieren die bekannten Veränderungen in der Anatomie eventuell mit einem Wechsel von Habitaten?

An diesen und weiteren Fragen wird auch zukünftig geforscht. Daneben hat Hertler aber noch ein weiteres Anliegen. Sie arbeitet auf Java und führt dort seit Jahren zusammen mit indonesischen Kollegen Grabungen durch. Gemeinsam mit KollegInnen aus Frankreich und den Niederlanden richtete sie das europäisch-asiatische Forschungsnetzwerk HOPsea (Human Origins Patrimony in Southeast Asia) ein. In diesem Rahmen organisiert sie derzeit eine Wanderausstellung zum Thema »Human Evolution in Southeast Asia«, in der unter anderem die Ergebnisse ihrer eigenen Forschungsarbeiten gezeigt werden. »Als Wissenschaftler sind wir vor allem der Öffentlichkeit verpflichtet, sowohl der in Südostasien als auch der in Europa. Es ist mir persönlich wichtig, alle an unseren Forschungen teilhaben zu lassen,« betont sie. Die Ausstellung wird im September in Bandung auf Java eröffnet werden und zirkuliert dann zunächst in Indonesien und den Philippinen. Im Jahr 2008 soll sie aber auch nach Europa kommen. Hierfür werden Schatzkammern geöffnet, die der Öffentlichkeit normalerweise verschlossen sind, und ihre alten und neuen Schätze preisgeben. Frankfurt soll einer von nur drei Orten in Europa sein, an denen sie zu sehen sein werden.

Friedemann Schrenck

Informationen:
Dr. Christine Hertler, Institut für Ökologie Diversität und Evolution
Tel: 798-24851, Fax: 798-24877
c.hertler@bio.uni-frankfurt.de
www.paleobiology.de

Preise top im Uni-Shop!

In unserem Uni-Shop im Gebäude „Neue Mensa“ finden Sie eine reichhaltige Auswahl interessanter und preisgünstiger Artikel mit dem Logo der Goethe-Universität Frankfurt.

Collegeblock	2,00
T-Shirts	ab 12,30
Kapuzen-Shirts	34,90
Porzellanbecher	6,20
Espresso-Tasse	12,30
Hochwertig Automatik-Uhr für Sie und Ihn	59,00

... und vieles mehr ...

Schutzhülle für Goethe-Card 1,00 €
Angebot: Bei einem Einkaufswert ab 10,00 € erhalten Sie die Schutzhülle gratis!

Schauen Sie doch mal auf einen Sprung bei uns rein!

Öffnungszeiten: Mo. bis Fr. von 12:00 bis 15:00 Uhr
Telefon: 069/97781680, Online-Shop: www.unifrankfurtshop.de
Außerhalb der Öffnungszeiten erreichen Sie uns unter:
that's eli GmbH, Telefon 06174/201320, Telefax 06174/201310

that's eli