

FORSCHERPORTRAIT ALEXANDER HECKEL

Lichtaktivierbare Nucleinsäuren und DNA-Nanoarchitekturen

Auf Knopfdruck aktiv

Die Genauigkeit, mit der wir der Natur in Form von Experimenten Fragen stellen können, bestimmt die Genauigkeit der Antworten. Bei *in vitro* Studien untersuchen wir Teile eines lebenden Systems – isoliert von der natürlichen Umgebung. Derartige Untersuchungen sind hervorragend, um ein Phänomen ohne die Einflüsse seiner Umgebung zu studieren. Aber oft ist es gerade die Umgebung für „biologische Systeme“ bedeutsam.

Um die komplexen biologischen Systeme zu untersuchen, wäre es vorteilhaft, wenn man sie in einen definierten Ausgangszustand versetzen und dann – gewissermaßen auf Knopfdruck – einen Prozess auslösen könnte. Dann könnte man das Verhalten des gesamten Systems beobachten. Gleichzeitig wäre es auch von Interesse, zu wissen, wo in einem biologischen System ein Prozess stattfindet. Genau bei diesen räumlichen und zeitlichen Fragestellungen sind Induktionsmethoden – also Methoden, die einen bestimmten biologischen Vorgang auslösen – von unschätzbarem Wert.

Durch Licht aktivierbare Nucleinsäuren

Auch wenn wir bereits eine ganze Reihe möglicher Startsignale kennen – Licht ist etwas ganz besonderes: Man kann es erstens auf einfache Weise erzeugen und manipulieren. Zweitens sind viele biologische Modellorganismen wie Fruchtfliege, Fadenwurm oder Zebrafisch zumindest teilweise transparent und damit per Licht erreichbar. Aber auch in höheren Organismen ist dies mit etablierten Licht-Technologien möglich. Drittens sind bei richtiger Anwendung phototoxische Effekte vermeidbar. Am wichtigsten jedoch ist die Tatsache, dass die Mehrzahl biologischer Systeme normalerweise nicht auf Licht reagiert. Daher kann man in der Regel Ort und Zeit der Bestrahlung frei wählen. Sogar das Ausmaß des in Gang gesetzten Effektes lässt sich durch die gewählte Lichtmenge potentiell regulieren.

DNA und RNA lassen sich für eine ganze Reihe interessanter Anwendungen benutzen – etwa zur Regulation von Genexpression und Proteinfunktion. Mit der sehr modernen Methode der RNA-Interferenz (RNAi) kann man die Genexpression regulieren. Die zentralen Spieler sind hierbei die so genannten siRNAs. Es ist uns gelungen, so genannte „caged siRNAs“ herzustellen und in Zellen zu bringen. Diese siRNAs werden erst durch Bestrahlung mit Licht aktiv. Unser Verfahren kann auf eine Vielzahl von Nucleinsäuren angewendet werden. So können wir beispielsweise auch Aptamere mit Licht an- oder ausschalten und so Proteinfunktionen regulieren.

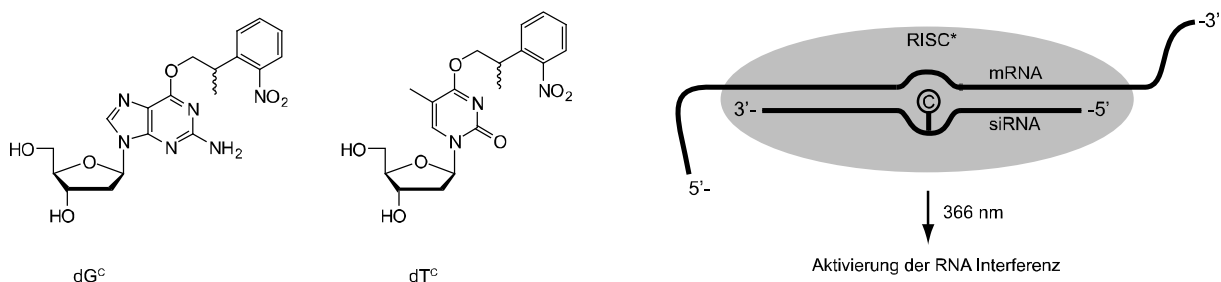


Abbildung 1. Eine „caged siRNA“ ist inaktiv und kann durch Lichtbestrahlung aktiviert werden. Deshalb kann man sie für orts- und zeitauflösende Genregulation verwenden.

DNA-Architektur

DNA ist nicht nur Träger der Erbinformation, sondern auch ein hervorragendes Baumaterial für Objekte und Motoren auf der Nanometer-Skala. Doppelsträngige DNA verhält sich dabei ähnlich wie ein Wollfaden. Daher liegt es nahe, dass die bisherigen DNA-Architekturen quasi „gestrickt“ werden. Dies ist jedoch ein komplizierter Prozess und die damit erreichbaren Strukturen sind in der Regel wenig formstabil. Wir verwenden zur Herstellung von DNA-Nanostrukturen weitere Elemente der sequenzspezifischen Erkennung, wie etwa DNA-bindende Polyamide auf Pyrrol-/Imidazol-Basis. Dadurch gelingt es uns, kleinere DNA-Objekte sequenzspezifisch aneinander zu kleben und so ganz neue Bauprinzipien zu ermöglichen.

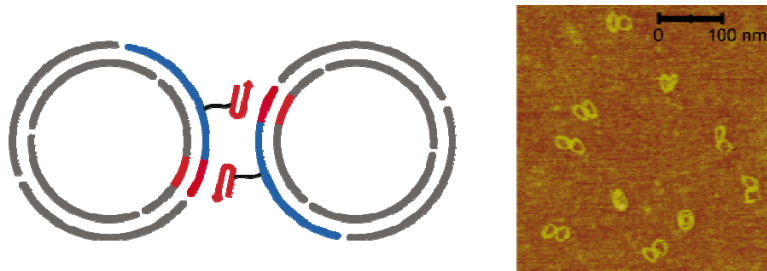


Abbildung 2. Zwei doppelsträngige DNA-Ringe aus 168 Basenpaaren können sequenzspezifisch über zwei „Polyamid-Anker“ verknüpft werden (links: schematische Darstellung, rechts: rasterkraftmikroskopische Aufnahme)



Wie bei vielen Naturwissenschaftlern fing auch bei Alexander Heckel alles mit einem Chemiebaukasten an. 1972 in Lindau am Bodensee geboren und aufgewachsen, begann er bereits mit 10 Jahren zu experimentieren. Nach der Schule folgte das Chemiestudium in Konstanz, die Doktorarbeit an der ETH Zürich und der Aufenthalt als Postdoktorand am California Institute of Technology in Los Angeles, USA. Von 2003 bis 2007 war Heckel zuerst Liebig- und dann Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Bonn bevor er 2007 als CEF-Investigator an das Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie, sowie an das Institut für Pharmazeutische Chemie kam. Seine Freizeit widmet der leidenschaftliche Taucher seit 17 Jahren ehrenamtlich dem Deutschen Roten Kreuz, als Rettungsassistent, Taucher im Rettungsdienst und Zugführer eines Wasserrettungszuges.

Top-Publikationen

Buff MCR, Schäfer F, Wulffen B, Müller J, Pöttsch B, **Heckel A**, Mayer G (2009)
Dependence of aptamer activity on opposed terminal extensions: improvement of light-regulation efficiency.
Nucleic Acids Res

Schmidt TL, **Heckel A** (2009)
Pyrrole/Imidazole-Polyamide Anchors for DNA Tertiary Interactions.
Small 5:1517-1520

Mikat V, **Heckel A** (2007)
Light-dependent RNA interference with nucleobase-caged siRNAs.
RNA 13:2341-2347

Schmidt TL, Nandi CK, Rasched G, Parui PP, Brutschy B, Famulok M, **Heckel A** (2007)
Polyamide struts for DNA architectures.
Angew Chem Int Edit 46:4382-4384

Heckel A, Buff MCR, Raddatz MSL, Müller J, Pöttsch B, Mayer G (2006)
An anticoagulant with light-triggered antidote activity.
Angew Chem Int Edit 45:6748-6750