



### Andrea Kneuttinger

2005–2010 BSc und MSc, Biochemie, TU München. 2010–2014 Promotion, Organische Chemie, LMU München. 2014–2015 *Science*-Lehrerin, Wildern School Southampton, UK. 2015–2016 Dozentin, Universität Regensburg. 2016–2020 PostDoc, Protein Engineering,

Universität Regensburg. Seit 2020 Habilitation und Gruppenleitung, Universität Regensburg.

DOI: 10.1007/s12268-023-2049-x

© Die Autorin 2023

■ In der Natur werden etliche zelluläre Prozesse durch Licht gesteuert. Diese exakte Raum-zeitliche Kontrolle über biologische Funktionen ist maßgeblich für die Entwicklung unterschiedlicher Strategien zur artifizialen Kontrolle von Proteinen mit Licht [1]. Vor allem zwei Methoden zeichnen sich durch ihre Erfolge in der Grundlagenforschung zellulärer Prozesse sowie in der Erforschung neuartiger Therapieansätze aus. Die Optogenetik nutzt biologisch verfügbare Photorezeptoren, während die Photopharmakologie lichtempfindliche Liganden neu konzipiert und synthetisiert.

Die technologische Entwicklung der Umprogrammierung von Amber-Stopp-codons ermöglichte die Etablierung einer neuen Methode, welche licht-sensitive, unnatürliche Aminosäuren (UA) in Proteine einbaut. Wir nennen solche Proteine Photoxenoproteine [1]. Am häufigsten genutzt werden natürliche Aminosäuren, wie Tyrosin, deren reaktive Gruppen durch ein lichtsensitives Molekül geschützt sind. Sie werden beispielsweise im aktiven Zentrum von Enzymen positioniert, sodass deren Funktion inhibiert wird. Nach Belichtung wird die Schutzgruppe abgespalten und die freige-

## Nachwuchswissenschaftler:innen stellen sich vor

# Mit Licht Proteinaktivität steuern: die Methode der nächsten Generation

ANDREA KNEUTTINGER

REGENSBURG CENTER FOR BIOCHEMISTRY, UNIVERSITÄT REGENSBURG

setzte natürliche Aminosäure kann an der Katalyse teilnehmen. Obwohl diese Strategie simpel zu designen und einfach umzusetzen ist, gibt es einen entscheidenden Nachteil: die resultierende Aktivierung des Proteins ist irreversibel.

Eine Lösung zur reversiblen (De-)Aktivierung sind Aminosäuren mit molekularen Schaltern, wie Azobenzenen, welche durch Belichtung mit unterschiedlichen Wellenlängen zwischen zwei Konfigurationen hin und her wechseln können. Die große Herausforderung hierbei ist es eine Position im Protein zu finden, in welcher die UA einen signifikanten Aktivitätsunterschied zwischen beiden Zuständen ermöglicht, ohne die Integrität des Proteins zu stören. In unseren Arbeiten mit allosterischen Enzymen sind wir auf einen möglichen Ansatz zur besseren Konzeption reversibler Lichtkontrolle gestoßen. Hier konnten wir durch Einbau der UAs in Strukturmotiven, die an funktionellen konformativen Änderungen beteiligt sind, neben einer irreversiblen Lichtaktivierung von >100-fach [2] eine reversible Lichtregulierung von circa 10-fach [3, 4] erreichen.

Das Engineering von Photoxenoproteinen zur reversiblen Lichtkontrolle steckt noch weitestgehend in den Kinderschuhen (**Abb. 1**). Doch gewinnen ihre vielseitigen

Anwendungsmöglichkeiten immer mehr an Attraktivität. Neben der Konstruktion von Photoxenoproteinen für einzelne, konkrete Anwendungen, widmen wir uns daher vorwiegend der Weiterentwicklung dieser vielversprechenden Methode der nächsten Generation. Wir arbeiten an neuen Werkzeugen, Strategien sowie einem besseren mechanistischen Verständnis, um letzten Endes das Design reversibler Lichtkontrolle zu vereinfachen.

### Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinen aktuellen sowie allen ehemaligen Gruppenmitgliedern, meinen Kooperationspartner:innen sowie Mentor:innen. Unsere Forschung wird überwiegend aus Mitteln der DFG finanziert. ■

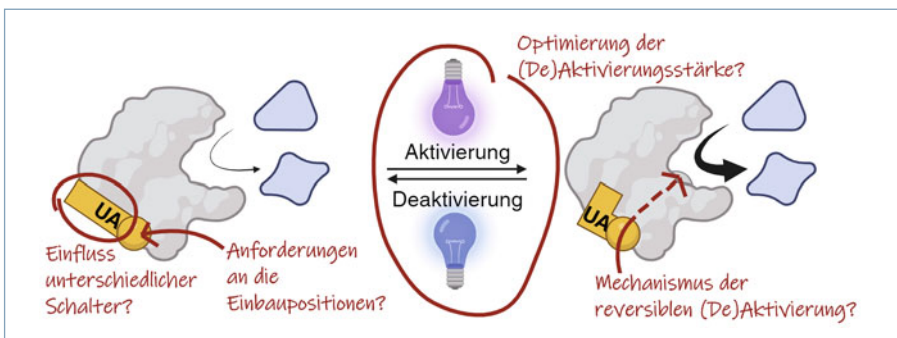
### Literatur

- [1] Kneuttinger A (2022) A guide to designing photocontrol in proteins: Methods, strategies and applications. *Biol Chem* 403: 573–613
- [2] Kneuttinger AC, Zwiesel S, Straub K et al. (2019) Light-regulation of tryptophan synthase by combining protein design and enzymology. *Int J Mol Sci* 20: 5106
- [3] Kneuttinger AC, Straub K, Bittner P et al. (2019) Light regulation of enzyme allostery through photo-responsive unnatural amino acids. *Cell Chem Biol* 26: 1501–1514
- [4] Kneuttinger AC, Rajendran C, Simeth NA et al. (2020) Significance of the protein interface configuration for allostery in imidazole glycerol phosphate synthase. *Biochemistry* 59: 2729–2742

**Funding note:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.  
**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Andrea Kneuttinger  
Institut für Biophysik und physikalische Biochemie  
Universität Regensburg  
D-93040 Regensburg  
andrea.kneuttinger@ur.de



▲ **Abb. 1:** Das Prinzip reversibler Lichtkontrolle von Photoxenoproteinen und damit assoziierte offene Fragestellungen. Die Abbildung wurde mit BioRender.com erstellt.