



PRESE- MITTEILUNG

Glycocalyx: Neue Gruppe erforscht die süße Schale von Zellen

ERLANGEN, 16. NOVEMBER 2020

Von Stanford nach Erlangen: Ein Team um den Chemiker Leonhard Möckl untersucht am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts Zucker-Verbindungen auf der Oberfläche von Zellen – und will mit durch Licht aktivierbaren Substanzen gezielt Krebs bekämpfen.

An der Schnittstelle von Optik, Biochemie und Medizin untersucht die neue unabhängige Forschungsgruppe von Leonhard Möckl biologische Systeme. Dabei konzentriert sich der Wissenschaftler auf zwei Schlüsselfragen: Wie beeinflusst die Glycocalyx – die süße Schale rund um Zellen – deren Zustand? Und wie lassen sich therapeutische Verbindungen mit Licht aktivieren, damit sie an ganz genau definierten Stellen im Körper Krebszellen töten, ohne gesundes Gewebe zu schädigen?

Die Glycocalyx ist eine hochkomplexe Struktur, die jede Zelle im Körper genauso wie Bakterien umgibt. Sie besteht aus Zuckern sowie den Eiweißen und Fettmolekülen, an die diese Kohlenhydrate gebunden sind. Sie gleicht einem Umhang – tatsächlich bedeutet der Begriff wörtlich übersetzt „süße Schale“. Somit ist die Glycocalyx der erste Teil der Zelle, der mit deren Umwelt interagiert, etwa mit anderen Zellen, Proteinen oder Krankheitserregern.

Die Dicke der Glycocalyx beträgt je nach Zelltyp viele Dutzend bis einige hundert Nanometer. Daher sind alle Membranproteine buchstäblich unter einer Zuckerschicht begraben. Über viele Jahrzehnte beachtete die Forschung diese Struktur kaum. Neuere Erkenntnisse zeigen aber, dass sie eine Reihe lebenswichtiger Prozesse beeinflusst. Zum Beispiel reguliert die Glycocalyx die Immunantwort und beeinflusst die Entstehung und Metastasierung von Tumorzellen. Und sie ist ein Bindungspartner für



Dr. Leonhard Möckl

© MPI für die Physik des Lichts

Krankheitserreger, sowohl für Bakterien als auch Viren wie etwa SARS-CoV-2.

Noch verstehen die Wissenschaftler*innen aber erst in Ansätzen, wie genau die Glycocalyx zelluläre Prozesse beeinflusst. Denn sie ist erstaunlich komplex: Zehntausende verschiedener Verbindungen, von kleinen Zuckerbäumen auf Proteinen bis hin zu langen Zuckerketten, sind auf engstem Raum dicht gepackt.

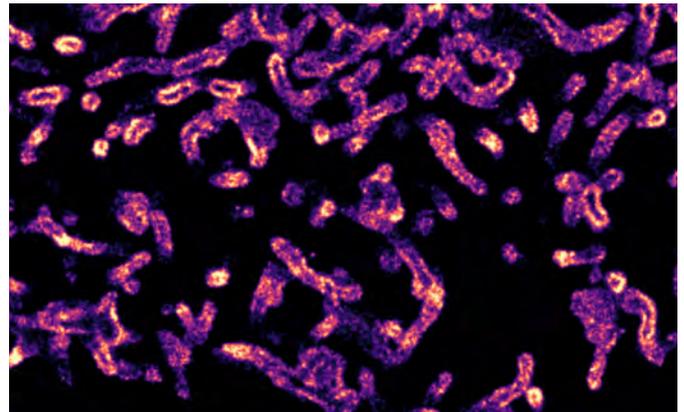
Möckl, der zuvor Postdoc in der Arbeitsgruppe von Nobelpreisträger W. E. Moerner an der Stanford University war, will diese Wissenslücke schließen und herausfinden, wie die Glycocalyx und die Zelle auf mechanistischer Ebene aufeinander einwirken. Er nutzt dafür modernste nicht-invasive optische Methoden, zum Beispiel iSCAT-Mikroskopie (Interferometric scattering) und andere superhochauflösende Methoden. Dadurch kann er winzige, wenige Nanometer große Strukturen in einer Art Zeitlupe betrachten und verfolgen, wie sich diese bewegen und räumlich organisieren. Er setzt dabei nicht nur etablierte, hochspezifische Markierungsmethoden ein, sondern entwickelt auch neue Strategien. Besonderes Augenmerk legt er dabei auf die Glycocalyx von Krebszellen, um herauszufinden, wie diese Wachstum und Metastasierung von Tumoren beeinflusst.

Lichtleiter aktivieren Krebsmedikamente

Diese Erkenntnisse sollen dabei helfen, neuartige therapeutische Verbindungen gegen Tumore zu designen. Dazu setzt Möckl vor allem auf Bisacylphosphanoxide (BAPOs). Diese Verbindungen verwendet die Industrie traditionell als billige Photoinitiatoren: Werden sie mit sichtbarem Licht bestrahlt, produzieren sie freie Radikale. Diese sehr reaktiven Verbindungen sorgen dann dafür, dass sich kleine, kurze Moleküle zu langen Ketten verbinden; etwa in der Kunststoffproduktion. Freie Radikale sind aber auch aus therapeutischer Sicht faszinierend: Sie setzen Zellen unter Stress und lassen sie dadurch absterben.

In einer ersten Untersuchung konnte Möckl zeigen, dass verschiedene BAPO-Verbindungen vor dem Aktivieren durch Licht vollständig ungiftig sind. Zellen nehmen sie auf, ohne Schaden zu nehmen: Ein wesentlicher Unterschied zu derzeit verwendeten Krebsmedikamenten, die relativ schwere Nebenwirkungen haben.

Erst nach dem Aktivieren mit sichtbarem Licht greifen sie das Gewebe an: Die inaktiven BAPOs werden gespalten und es entstehen freie Radikale, die Zellen schnell sterben lassen. Ausgehend von diesen ermutigenden Ergebnissen optimiert Möckl die BAPOs und entwickelt sie zu Kandidaten für die klinische Anwendung: Etwa indem er maximiert, wie viele Radikale nach der Aktivierung entstehen; indem er neuartige Lichtleiter für den maßgeschneiderten Einsatz tief im Gewebe untersucht; und indem er BAPOs gezielt auf spezielle Tumorarten abrichtet, was Nebenwirkungen weiter minimiert.



© Leonhard Möckl

Glycoalyx auf Membrantubuli,
dargestellt durch superhochauflösende Mikroskopie