



# Presse-Information

## Zelluläre Sauerstoffreaktionen mit Licht schalten

### Forschende entwickeln einen molekularen Lichtschalter

Ein Team der Universität Marburg hat erstmals ein optochemisches Werkzeug entwickelt, mit dem das zentrale Sauerstoffsensormolekül HIF1 $\alpha$  des Körpers beeinflusst und die damit verbundenen Gene nach Belieben eingeschaltet werden können. Die Entdeckung von HIF1 $\alpha$  und dessen Funktion bei der Wahrnehmung und Anpassung von Zellen an die Sauerstoffverfügbarkeit wurde 2019 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Die von Dr. Van Tuan (Marco) Trinh, einem ehemaligen Mitarbeiter des Labors für Chemische Biologie von Prof. Dr. Olalla Vázquez, geleitete Studie beschreibt ein durch sichtbares Licht aktivierbares „Stapled Peptide“, welches eine räumliche und zeitliche Kontrolle über HIF1 $\alpha$  ermöglicht. Dieser Durchbruch, der als „Hot Paper“ veröffentlicht wurde und auf der Titelseite der führenden Chemiezeitschrift *Angewandte Chemie* erscheint, zeigt, wie dieses Peptid unter Lichteinstrahlung eine künstliche Reaktion auf zellulärer Ebene auslösen kann, die normalerweise nur bei niedrigem Sauerstoffgehalt induziert wird.

Prof. Olalla Vázquez freut sich über die Anerkennung, „dass unsere Arbeit so hervorgehoben wird, zeigt, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft diesen Fortschritt in der optochemischen Steuerung schätzt.“ Die Bezeichnung "Hot Paper" spiegelt insbesondere die Neuartigkeit der Verwendung eines Lichtschalters zur Beeinflussung zellulärer Sauerstoffreaktionen und insbesondere eines Proteins wie HIF1 $\alpha$  wider, das zahlreiche Anwendungen inspirieren könnte. Das von Prof. M. Eugenio Vázquez entworfene Titelbild bringt das Konzept auf den Punkt: ein durch Licht ausgelöstes Getriebe, das den Abbau von HIF1 $\alpha$  aufhält und so den Motor der Genregulation am Laufen hält. Dieses eindrucksvolle Bild und die dahinterstehende Forschung vermitteln eine klare Botschaft: Mit dem richtigen molekularen Schalter können Wissenschaftler die komplizierten Schaltkreise des Lebens mit außergewöhnlicher Finesse steuern.

### Ein- und Ausschalten der Proteinmaschinerie durch Licht

Das photoschaltbare Peptid (PS $_{\beta}$ -BCB-04) des Vázquez-Teams funktioniert wie ein molekularer Lichtschalter. Im Wesentlichen haben sie ein kleines Peptid mit einem lichtempfindlichen chemischen Linker "zusammengeheftet", der seine Form ändern kann, wenn er bestimmten Wellenlängen des sichtbaren Lichts ausgesetzt wird. Die Bestrahlung mit grünem Licht führt zu einer Peptidkonformation, die eine enge



Bindung an den für den HIF1 $\alpha$ -Abbau verantwortlichen Proteinkomplex ermöglicht, d. h. das Peptid blockiert die EloBC-pVHL-Interaktion. Durch die Störung dieser Protein-Protein-Interaktion (EloBC-pVHL) bringt das Peptid die Zellen dazu, Hypoxie-Reaktionsgene unter nicht-hypoxischen Bedingungen zu aktivieren. Infolgedessen wird HIF1 $\alpha$  auch unter normalen Sauerstoffbedingungen in der Zelle stabilisiert. Bei Einstrahlung von blauem Licht ändert sich die Konformation des Peptids und damit der HIF1 $\alpha$ -Spiegel sowie die Aktivität von HIF-gesteuerten Genen, wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFA) - einem Gen, das an der Bildung von Blutgefäßen beteiligt ist. Diese Präzision, die nur durch den Einsatz von Licht ohne dauerhafte genetische Veränderungen erreicht wird, ist sowohl für die Forschung als auch für therapeutische Strategien auf dem Gebiet der Photopharmakologie von unschätzbarem Wert.

### **Vielversprechende Aussichten: von der regenerativen Medizin bis zur gezielten Krebsbekämpfung**

Diese Methodik eröffnet neue Wege, da sie eine präzise Kontrolle der Hypoxie-induzierbaren Faktoren (HIF) ermöglicht, die bei Krankheit und Heilung eine zentrale Rolle spielen. "HIF1 $\alpha$  reguliert über hundert Gene, die am Sauerstofftransport, dem Wachstum der Blutgefäße, dem Stoffwechsel und der Immunfunktion beteiligt sind", erklärt Prof. Olalla Vázquez. "Seine präzise Kontrolle ist medizinisch relevant bei Krankheiten wie Krebs, Ischämie, Anämie und Wundheilung." Tumore nutzen HIF1 $\alpha$ , um bei Sauerstoffmangel zu überleben und Blutgefäße zu bilden, während seine Aktivierung die Reparatur von Gewebe und Nerven unterstützen kann. Das lichtgesteuerte Peptid des Marburger Teams bietet räumliche und zeitliche Präzision - es aktiviert HIF1 $\alpha$  nur dort, wo und wann es benötigt wird - und maximiert so potenziell den Nutzen bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen. Über HIF1 $\alpha$  hinaus zeigt der Ansatz eine allgemeine Strategie auf: die Verwendung von auf Licht-reaktiven Peptiden zur Regulierung der Proteinstabilität und -interaktionen nach Bedarf. Angepasst an andere Systeme könnte dies den gezielten Proteinabbau verbessern und bestehende Instrumente wie Proteolyse-Targeting-Chimären (PROTACs) mit bedingter, lichtgesteuerter Präzision ergänzen.

**Bildunterschrift:** Olalla Vázquez und Van Tuan Trinh. Foto: Jessica Epstein

**Bild zum Download:** <https://www.uni-marburg.de/en/prfolder-en/events/chem>

**Publikation:** <https://doi.org/10.1002/anie.202517898>



Universität  
Marburg

### **Weitere Informationen**

<https://olallalab.org/>

### **Ansprechperson**

Prof. Dr. Olalla Vázquez  
Chemische Biologie  
Fachbereich Chemie  
Philipps-Universität Marburg  
Tel.: +49 6421 28-22745  
E-Mail: [olalla.vazquez@staff.uni-marburg.de](mailto:olalla.vazquez@staff.uni-marburg.de)