

Leonhard Möckl: Topograph der Zuckerhülle unserer Zellen

Selbst Biologen, die an die Oberfläche von Zellen denken, vergessen dabei oft deren Zuckerhülle. „Sie können sich diese Hülle wie einen mitteleuropäischen Wald vorstellen“, sagt Leonhard Möckl. „Es gibt Gräser, die den Boden bedecken, darüber Unterholz und Büsche, Setzlinge, kleinere Bäume und sehr hohe Bäume.“ Möckl weiß, wovon er spricht, wenn er diese Metapher verwendet, denn er hat die Strukturen dieser Glykokalyx genannten Hülle als Erster so präzise dargestellt, dass deren Einzelheiten genau erkennbar geworden sind: Von den Glykolipiden, die nur ein bis drei Zuckerreste tragen, über die Glykoproteine, an denen 20 bis 25 Zucker hängen, bis hin zu den Proteoglykanen, die mit Tausenden von Zuckern weit und hoch verzweigt ausgreifen. Mit seiner Arbeitsgruppe am Erlanger Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts hat Möckl Abstände von nur neun Ångström (0,9 Nanometer) zwischen zwei einzelnen Zuckern sichtbar gemacht. Davon ausgehend hat sich Möckl, der auch eine befristete Professur an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) innehat, nun vorgenommen, den „Zuckercode“ verschiedener Zellarten zu decodieren. Erste Anhaltspunkte für seine Hypothese, dass deren Glykokalyx spezifische Auskunft über den Zustand einer Zelle gibt und als deren Visitenkarte verstanden werden kann, hat er bereits gewonnen.

Die Studienstiftung spürt den Pfad

Nach seinem Abitur in Bamberg wusste Leonhard Möckl zwar, dass er Chemie studieren wollte, aber nicht, ob ihn eher die klassische Chemie oder deren biologische Anwendungen oder physikalische Aspekte anzogen. Da kam ihm das Y-Modell der LMU in München gelegen, das ihm erlaubte, Chemie und Biochemie vor einer Spezialisierung zunächst integriert zu studieren. „Das hat mich von Anfang an mit einem interdisziplinären Mindset ausgestattet, der meiner heutigen Forschung sehr zugute kommt.“ Dank der Studienstiftung des deutschen Volkes, die ihn 2009 am Ende seines ersten Fachsemesters

aufnahm, fand Möckl freilich einen frühen Fokus. Die Studienstiftung bietet ihren Stipendiaten nämlich die Teilnahme an wissenschaftlichen Kollegs an, die sich zwei Jahre lang intensiv einem interdisziplinären Thema ihrer Fachgruppe widmen. Als er ein von der Kieler Professorin Thisbe Lindhorst geleitetes Kolleg mit dem Titel „The Sugar Code“ annonciert gesehen habe, sei er etwas verwirrt gewesen, weil er von Glykobiologie noch nie etwas gehört hatte, erinnert sich Möckl. „Nach den ersten Sitzungen des Kollegs war ich einerseits noch verwirrter, weil mir bewusst wurde, wie viel ich nicht wusste. Andererseits war ich fasziniert und dachte, dieses Wissen will ich mir aneignen, dazu würde ich gerne forschen.“

Die Glykokalyx entzieht sich dem Blick

Das war die Initialzündung für Möckls rasanten Aufstieg in die Avantgarde der Glykokalyx-Forscher. Pioniere der Zellbiologie wie George Palade hatten einst nicht sicher zu sagen gewusst, ob diese Struktur nur ein Artefakt sei. Im Elektronenmikroskop hatten sie einen flauschigen Belag auf der Oberfläche von Endothelzellen gesehen, die unsere Blutgefäße auskleiden, und zunächst vermutet, es könnte sich nur um einen Niederschlag handeln, der beim Präparieren entstanden war. In Wirklichkeit handelte es sich um eine Struktur, die beim Präparieren niedergeschlagen worden war. Die Glykokalyx besteht nämlich zu großen Teilen aus Wasser. In ihrem natürlichen Zustand ragt sie aufgequollen in das Gefäßlumen hinein. Sobald man ein Präparat mit konventionellen Methoden für die Elektronenmikroskopie vorbereitet und entwässert, fällt sie in sich zusammen. Mit dem Farbstoff Rutheniumrot, der sich an negativ geladene Zuckerreste anlagert, ließ sie sich Mitte der 1960er Jahre immerhin erstmals in eingefallenem Zustand sichtbar machen. Es dauerte aber weitere 30 Jahre, bis die Intravitalmikroskopie es ermöglichte, die Dicke der Glykokalyx in Kapillaren von Hamstermuskeln einigermaßen richtig auf einen halben Mikrometer abzuschätzen. Heute wissen wir, dass die sie in großen Gefäßen weitaus dicker sein kann. Auch wenn Endothelzellen ihrer leichten Zugänglichkeit wegen das traditionelle Objekt der Glykokalyx-Forschung sind, tragen auch alle Zellen, die relativ weit von Gefäßen entfernt liegen, einen Zuckermantel. Dessen Struktur zu entschlüsseln, ist mit normaler Lichtmikroskopie aber nur unzureichend möglich. Ihre Auflösungsgrenze liegt bei etwa 250 Nanometern.

Die süße Seite der Membran

Möckls wichtigster Münchner Mentor wurde Christoph Bräuchle, Inhaber des Lehrstuhls für Physikalische Chemie an der LMU. Bei ihm fertigte er eine Bachelorarbeit an, die Bräuchle so überzeugte, dass er Möckl anbot, unter seiner Ägide gleich im Anschluss Promotion und Masterarbeit parallel anzugehen. „Eigentlich wollte ich für den Master aus München weggehen, aber dieses Angebot konnte ich nicht ablehnen“, erinnert sich Möckl. Bräuchle habe ihm viel Freiraum gelassen und bei einem zunächst sehr unklaren Projekt großen Vertrauensvorschuss gewährt. Er habe ihm gesagt: „Wenn diese Zucker Sie so sehr interessieren: Ich selbst weiß wenig davon, aber ich unterstütze Sie, wenn Sie weitere Expertise dazuholen.“ So kam es, dass Bräuchle sein Doktorvater und Lindhorst seine Doktormutter wurden und gemeinsam seine Arbeit „The Sweet Side of the Membrane - Sugars in Biophysics, Bacterial Adhesion, and siRNA Delivery“ betreuten, die er 2015 mit *summa cum laude* abschloss. Er habe darin mit glykobiologischen Fragestellungen viele dynamische Prozesse untersucht, sagt Möckl, sei aber mit den etablierten Methoden an Grenzen gestoßen. Das motivierte ihn dazu, als Postdoktorand die Technik der hochauflösenden Einzelmolekül-Lichtmikroskopie zu erlernen.

Zwei preisgekrönte Mentoren

Möckl fasste sich ein Herz und bewarb sich im Labor von W. E. Moerner in Stanford, der als einer der Erfinder dieser Technik 2014 mit einem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet worden war. In den Nachwehen dieser Auszeichnung ging Möckls Bewerbung jedoch erst einmal in Moerners Mailbox unter. Aber Christoph Bräuchle ermutigte ihn, nach einiger Zeit nachzufassen. So kam es 2016 zu einem zweieinhalbstündigen Zoom-Gespräch zwischen Moerner und Möckl und kurz darauf zog dieser aus München nach Stanford. Dorthin war aus Berkeley inzwischen auch Carolyn Bertozzi gewechselt, eine herausragende Glykochemikerin, die das Prinzip der Click-Chemie auf lebende Zellen übertragen hatte, und sich dafür mit deren Erfindern den Chemienobelpreis 2022 teilen würde. Möckls Interdisziplinarität erwies sich in diesem Umfeld als Scharnier: „Ich verstand weniger von Glykobiologie und Click-Chemie als Carolyn und weniger von Einzelmolekülmikroskopie als W.E., aber irgendwann von beidem genug, um es zusammenzuführen.“ Tatsächlich gelang es Möckl

unter der Supervision von Moerner und Bertozzi durch eine Kombination von beiden Methoden erstmals im Nanometermaßstab zu zeigen, wie die Glykokalyx organisiert ist. Bei dieser Gelegenheit zeigte er zusätzlich, dass Krebszellen ihre Glykokalyx ausdehnen - wahrscheinlich, um sich vor dem Immunsystem zu tarnen¹.

Hochauflösung plus Click-Chemie

Wenn unter dem klassischen Lichtmikroskop zwei Moleküle dichter benachbart sind als es der halben Wellenlänge des Lichtes entspricht, überlappen sich ihre Signale und verschmelzen zu einem unscharfen Fleck. Die von Moerner mitentwickelte Hochauflösungsmikroskopie umgeht diese Limitierung dadurch, dass zu dicht nebeneinanderliegende Moleküle nicht zur selben Zeit Licht aussenden. Sie werden mit ein- und ausschaltbaren Fluoreszenzmarkern versehen. In tausenden nacheinander aufgenommenen Bildern leuchten je nach Schalterstellung immer andere Moleküle des Präparates auf. Deren Einzelposition lässt sich berechnen. Überlagert man schließlich alle Einzelaufnahmen, erhält man ein „superaufgelöstes“ Gesamtbild. Das Problem, vor dem Möckl stand, war allerdings: Zucker lassen sich nicht wie Proteine mit genetisch codierten Fluoreszenzschaltern wie GFP ausstatten, denn die „Verzuckerung“ ist das Ergebnis post-translationaler Modifikationen. Auch ein Ausweichen auf eine Markierung mit Immunfluoreszenz verbot sich, weil Antikörper einerseits zu unspezifisch an Zucker binden, andererseits Fehlfärbungen hervorrufen können, die das Ergebnis verfälschen. Dieses Problem löste er mit Hilfe der Click-Chemie. Ihr bekanntestes Beispiel: Zwei organische Substanzen, von denen eine mindestens eine Dreifachbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen enthält (ein Alkin), und die andere drei miteinander verbundene Stickstoffatome (eine Azid-Gruppe), verbinden sich ähnlich schnell wie zwei Teile eines Druckknopfs mit einem Click - allerdings mit Kupfer als Katalysator. Bertozzi hatte dieses Verfahren modifiziert und dadurch in entgifteter Form für die Anwendung in der biologischen Forschung nutzbar gemacht. Davon profitierte Möckl in seinem Glykokalyx-Projekt: Er fütterte lebende Zellen mit Zuckern, die er vorher mit Azid-Griffen versehen hatte. Die Zellen bauten diese Zucker in ihre Glykokalyx ein. Deren Azid-Griffe waren nun mittels Click-Chemie leicht an Fluoreszenzfarbstoffe zu koppeln. Die Höhe der Glykokalyx, deren Struktur er nun aus der

mikroskopischen Betrachtung verschiedener Zellkulturen analysieren konnte, ermittelte Möckl mit einer eigens für diesen Zweck geschriebenen Software.

Der Spirit von Stanford

“Die Erfahrung, geduldig an etwas zu arbeiten und dabei etwas wirklich Gutes entstehen zu lassen, habe ich in Stanford intensiver erlebt als je zuvor”, sagt Leonhard Möckl. “Ich hätte vieles von dem, was ich in Stanford geschafft habe, an anderen Orten nicht geschafft - die Atmosphäre hat mich getragen.” Beflügelt habe ihn das sehr kompetitive Umfeld. “Es ist auf eine schwer in Worte zu fassende Weise stimulierend, wenn nahezu jede Person im Umfeld auf ihre Art exzellent ist.” Es herrsche eine “ständige Offenheit gegenüber neuen Ideen”. Die Grundhaltung an dieser Eliteuniversität sei “Du kannst machen, was Du möchtest, wir unterstützen Dich.” So habe er sich zu einer Zeit, als das Feld noch sehr jung war, in maschinelles Lernen einarbeiten können, so sei er aber auch selbstverständlich zu dem philosophischen Oberseminar von Robert Harrison und Sepp Gumbrecht zugelassen worden, an dem er drei Jahre lang teilgenommen habe, bis die Pandemie eine Zäsur setzte. Als Möckl 2020 als Forschungsgruppenleiter ans MPI für die Physik des Lichts nach Erlangen wechselte, brachte er mit kalifornischem Elan die Zuversicht mit, bald tiefer in die Glykokalyx hineinzoomen zu können. “So schön die 2019-er Publikation auch ist, so sehr mussten wir darin über viele Signale mitteln und sind nicht auf die Ebene einzelner Zucker vorgedrungen. Dafür reichte die Auflösung noch nicht aus.”

Ein Forscher mit Kombinationsgabe

Dass seine Zuversicht begründet war, hat Möckl mit seinem Erlanger Team 2025 bewiesen². Weniger als ein Millionstel Millimeter sind die Abstände groß, die er zwischen den Zuckern der Glykokalyx vermessen und visualisieren kann. Das ist abermals ein Resultat seines genialen Geschicks, neueste Methoden passgenau auf sein Erkenntnisziel hin auszurichten und zu kombinieren. Um in den Ångström-Bereich der Zuckerhülle vorzustößen, wandte er zwei Verfahren an, die Ralf Jungmann in München entwickelt hatte, DNA-PAINT und RESI. „Das erwies sich als Schlüssel, um zu diesen hohen Auflösungen zu gelangen.“ Anders als die von Moerner begründete Hochauflösungsmikroskopie, setzt Jungmanns Methode nicht schaltbare Fluoreszenzfarbstoffe, sondern DNA-

Sonden ein, die die beobachteten Moleküle zu buntem Blinken bringen. Mit RESI werden diese Signale dann in einer Vielzahl sequentieller Runden ausgelesen und zu einem Muster gefügt. Das sei für sein ganzes Team eine riesige Aufgabe gewesen, sagt Möckl. „Stellvertretend für alle möchte ich meinem ersten Doktoranden Karim Almahayni danken. Er hat mit unglaublicher Motivation die Optimierungsexperimente durchgeführt - bei solchen Methoden muss einfach alles stimmen. Denn es gibt so viele Parameter, dass man im Grunde genommen blind ist, wenn nur einer nicht stimmt. Karims Beitrag war entscheidend.“

Ein Lehrer mit Tiefgang

Sich des wissenschaftlichen Nachwuchses anzunehmen, ist Leonhard Möckl auch außerhalb seines Hauptberufs ein Anliegen. Seit 2023 leitet er bei den Lindauer Nobelpreistagungen jedes Jahr gemeinsam mit Kuratoriumsmitglied Pernilla Wittung-Stafshede Workshops, in denen mit den dort anwesenden *Young Scientists* aus aller Welt die *Lindau Guidelines* für eine nachhaltige Wissenschaftskultur weiterentwickelt werden. „Die Guidelines sind sehr allgemein formuliert“, erläutert Möckl. „Das ist zwar beabsichtigt, aber die Frage ist, wie man sie praktisch umsetzen kann. Eine Leitidee lautet zum Beispiel: ‘Foster all talent.’ Aber was bedeutet das zum Beispiel in einem Berufungsverfahren? Ich kann mich ja nicht für alle Kandidaten entscheiden. Diesen Sprung zwischen der Idee und ihrer Realisierung zu reflektieren und zu beschreiben, ist das Ziel unserer Workshops.“ Die regelmäßige Reflektion dessen, was er wissenschaftlich tut, gehört auch zu Möckls Professorendasein. „In meiner erfolgreichsten Lehrveranstaltung befasse ich mich mit den logischen Grundlagen wissenschaftlicher Erkenntnis. Darin gehen wir die großen Meilensteine der Wissenschaftstheorie durch.“

Unterwegs zu einem Meilenstein?

Zu den Meilensteinen der Molekularbiologie könnte eines Tages ein Atlas gehören, in dem die räumliche Anordnung der Zuckerstrukturen auf der Zelloberfläche systematisch kartiert und nach Zelltypen differenziert ist. Möckl hat sich auf den Weg gemacht, diesen Meilenstein zu erreichen. Über die Strecke, die er darauf bisher mit seinem Team zurückgelegt hat, berichtet er in einer Arbeit, die *Nature Nanotechnology* zur Publikation angenommen

hat³. Er hat darin die Topographie der Glykokalyx von gesunden Zellen sowie von Brustkrebs-, Nerven-, und Immunzellen erschlossen. Er hat sie mit dem Zustand dieser Zellen korreliert und aufgezeichnet, wie sie sich unter welchen Bedingungen verändert. Dabei hat er beispielsweise bestätigt gefunden, dass Krebszellen sich in einer immer dickeren Zuckerhülle verstecken, je weiter sie progredieren. Er hat aber auch festgestellt, dass T-Zellen ihre Glykokalyx innerhalb von Minuten umstrukturieren, wenn sie in Alarm versetzt worden sind. „Die klinischen Implikationen liegen auf der Hand“, sagt Möckl. „Wenn die räumliche Organisation der Glykokalyx den Zustand einer Zelle widerspiegelt, ist das eine neue Variable für die Diagnostik. Wenn diese Organisation gezielt verändert werden kann, ist das ein neuer Angriffspunkt für Arzneimittel.“ Alles spricht also dafür, dass es sich lohnt, den eingeschlagenen Weg fortzusetzen. Dabei will ihn die Aventis Foundation mit ihrem Life Sciences Bridge Award unterstützen.

Author: Joachim Pietzsch, wissenswert

Fotos: © Uwe Dettmar

¹ L. Möckl*, K. Pedram*, A. R. Roy, V. Krishnan, A.-K. Gustavsson, O. Dorigo, C. Bertozzi, and W.E. Moerner, Quantitative Super-Resolution Microscopy of the Mammalian Glycocalyx”, *Dev. Cell* 50, 57 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.035>

² K. Almahayni*, L. Masullo*, I. Pachmayr, M. Honsa, L. Heinze, S. Fritsche, H. Grabmayr, R. Jungmann, and L. Möckl. “Ångström-resolution imaging of cell-surface glycans”, *Nat. Nanotechnol.* 20, 1457 (2025), <https://doi.org/10.1038/s41565-025-01966-5>

³ D. M. Joseph,* N. Yurekli,* S. Fritsche, R. Hashem, O.-M. Thoma, I. Larafa, T. Boric, C. Bielawski, K. Almahayni, K. Franze, M. Waldner, and L. Möckl, “Glycan Atlasing: Nanoscale analysis of glycocalyx architecture enables functional tracing of cell state”, accepted for publication at *Nat. Nanotechnology*. Preprint: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.04.29.651200v1>