

## Wie Impfstoff-gefüllte Fettröpfchen ihre Fracht entlassen

**Wenn die Lipidnanopartikel bei Aufnahme in die Zelle in eine saure Umgebung gelangen, organisieren sie ihre Hülle grundlegend um, zeigt eine Studie der FAU.**

Impfstoffe und andere Medikamente werden oft in kleinen Fettröpfchen verpackt. In dieser Form werden sie von den Zellen aufgenommen und entlassen erst dann ihre Fracht. Auslöser dafür ist ein veränderter pH-Wert in der Umgebung der Tröpfchen. Forschende der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) haben nun am Computer simuliert, was dabei genau passiert. Ihre Ergebnisse könnten dabei helfen, die Freisetzung der Wirkstoffe zu optimieren. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Small“ veröffentlicht.

Moderne Impfstoffe bestehen heute oft aus mRNA. Diese ist sehr empfindlich und wird vom Körper leicht abgebaut. Daher wird sie zum Schutz in kleinen Fettröpfchen verpackt, den sogenannten Lipid-Nanopartikeln, und in dieser Form injiziert. Im Körper werden die Nanopartikel von den Zellen aufgenommen und in mikroskopisch kleinen Säckchen zwischengelagert, den Endosomen. Darin herrschen vergleichsweise saure Bedingungen. „Diese Ansäuerung bewirkt, dass die Fettröpfchen ihre Fracht in das Zellinnere entlassen“, erklärt Prof. Dr. Rainer Böckmann, der am Department Biologie der FAU die Professur für Computational Biology bekleidet.

Lipid-Nanopartikel bestehen aus verschiedenen Komponenten. Ein wichtiger Bestandteil sind die sogenannten Aminolipide – das sind fettähnliche Verbindungen, in denen ein Stickstoff-Atom „verbaut“ ist. Aminolipide können in einer sauren Umgebung Wasserstoff-Ionen aufnehmen und sind dann positiv geladen. Diese Aufnahme erfolgt bei einem spezifischen pH-Wert, der je nach Aminolipid variieren kann. An diesem Punkt, der auch als pKa-Wert bezeichnet wird, wechseln die Lipide also von ungeladen zu geladen. „Damit verändern sich ihre Eigenschaften, was letztlich dazu führt, dass die Nanopartikel ihren Inhalt freisetzen“, sagt Böckmann.

### **Animation zeigt, wie sich die Haut der Fettröpfchen im sauren Milieu umstrukturiert**

Wenn das Fettröpfchen vom Endosom aufgenommen wird und so in ein leicht saures Milieu gerät, wird dadurch eine Art Kettenreaktion in Gang gesetzt: Dabei nehmen zunehmend Aminolipide Wasserstoff auf und sind dann positiv geladen. Sie destabilisieren so nach und nach das Nanopartikel, bis die Fracht freigesetzt wird.

Der Doktorand Marius Trollmann und Böckmann haben diesen Prozess an den Supercomputern des Zentrums für Nationales Hochleistungsrechnen Erlangen (NHR@FAU) simuliert. So konnten sie in einem Film sichtbar machen, wie sich die Hülle des Fettröpfchens bei Änderung des UmgebungspH-Werts nach und nach umorganisiert. „Wir konnten dabei auch zeigen, wie stark der pKa-Wert der Aminolipide von ihrer molekularen Nachbarschaft abhängt“, erläutert Böckmann: „Je nachdem, welche anderen Verbindungen in ihrer Umgebung vorhanden sind, kann er sich um bis zu vier Einheiten verschieben.“ So nehmen Aminolipide in wässriger Umgebung bei einem pH-Wert von neun Wasserstoff-Ionen auf und werden dadurch positiv geladen. Erst durch die Lipidumgebung des Nanopartikels verschiebt sich dieser Umschalt-Punkt auf einen pH-Wert von fünf bis sechs – also den Wert, der auch in Endosomen herrscht.

### **Ergebnisse wichtig für die Impfstoff-Forschung**

Die Studie zeigt erstmals im Detail, wie die Ansäuerung im Endosom dazu führt, dass Lipid-Nanopartikel ihren Inhalt freisetzen. Die Forschenden simulierten dazu ein Fetttröpfchen mit einer molekularen Zusammensetzung, die bereits in der Praxis eingesetzt wird: Solche Nanopartikel werden als Transportvehikel für mRNA-Impfstoffe genutzt – nicht nur im Kampf gegen das Coronavirus, sondern perspektivisch auch für die Krebsbehandlung. „Damit das gelingt, ist es wichtig, dass die Nanopartikel eine möglichst große Menge ihrer mRNA in die Zelle entlassen“, betont Böckmann. „Mit Hilfe unserer Simulation ist es möglich, die Zusammensetzung der Nanopartikel weiter zu optimieren, so dass das künftig noch besser klappt.“

DOI: <http://doi.org/10.1002/sml.202511381>