

## Wie funktionieren Zellen? Modelle der Zuckerhülle liefern neue Antworten

**Am Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart werden Modellsysteme entwickelt, die die Zuckerhülle lebender Zellen nachahmen. Damit sollen neue Einsichten in die Steuerung biologischer Funktionen gewonnen werden und das System soll zu einer Plattform für die Biosensorik ausgebaut werden.**

Viele lebende Zellen umgeben sich mit einer gelartigen Zuckerschicht, die mehrere Mikrometer dick sein kann. Ist diese Schicht tatsächlich nur ein Füllstoff? Die Wissenschaft sah dies jedenfalls lange Zeit so. Eine der Hauptkomponenten der gelartigen Zellhüllen ist Hyaluronan, ein lineares Zuckermolekül aus Disacchariden, das bis zu mehrere Mikrometer lang sein kann. Es ist stark geladen und zieht deshalb Wassermoleküle an.

„Schon in geringer Konzentration kann Hyaluronan eine viskose und druckstabile Matrix formen, die Hohlräume zum Beispiel im Auge gut ausfüllt“, erklärt Dr. Ralf Richter vom Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart.

Tatsächlich wurde die Funktion von Hyaluronan im Organismus zunächst nur darin gesehen, wasserhaltige Räume strukturell aufrechtzuerhalten. Den Effekt machen sich Mediziner zunutze, indem sie Hyaluronan in Verbindung mit Wasser einsetzen, um Hohlräume im Körper zu schaffen, in denen sie gut operieren können. Und auch das „Wegspritzen“ von Falten in der Haut beruht auf dem Polstereffekt von Hyaluronan.

### Zuckerstrukturen sind mehr als Stützen im System



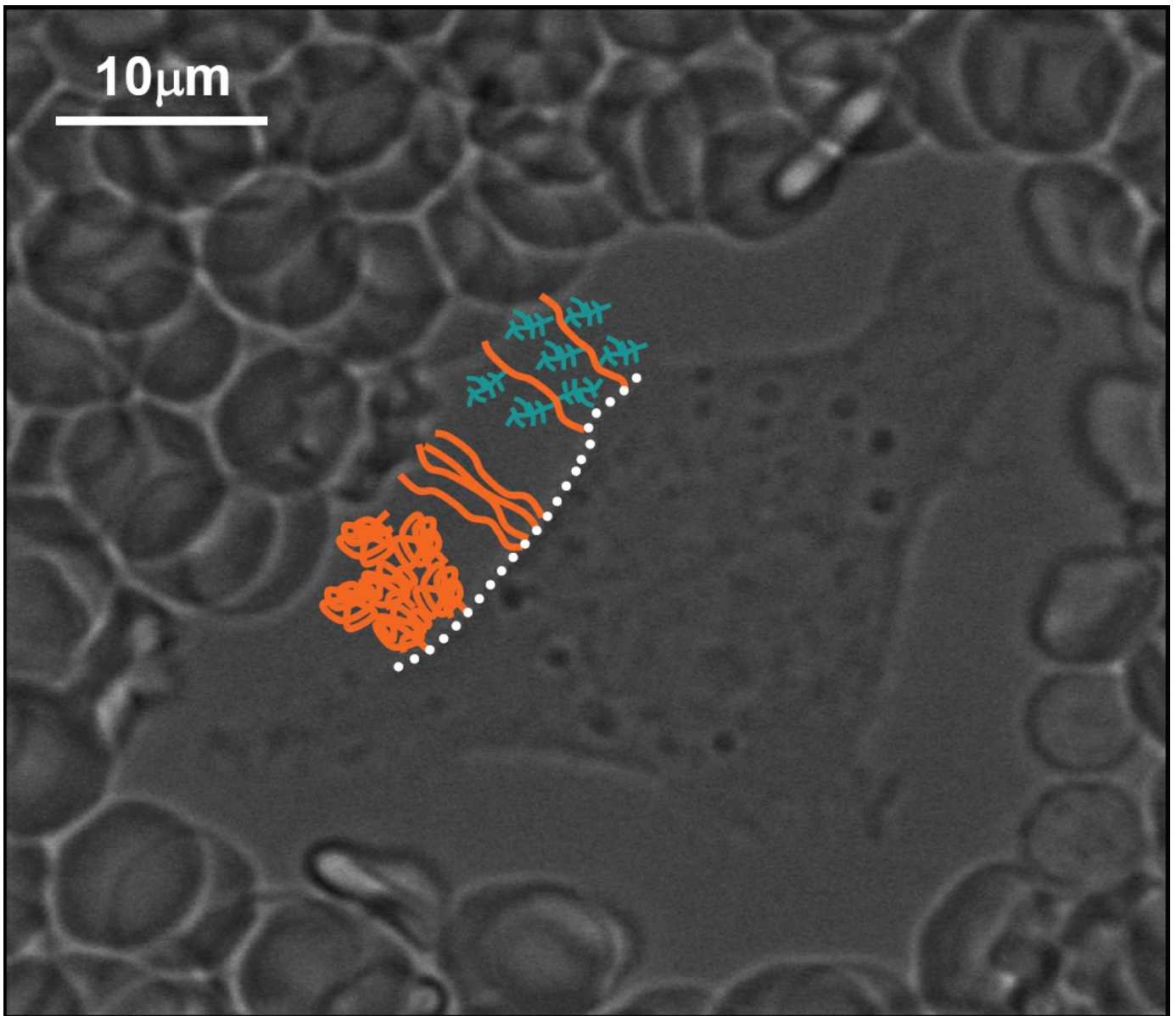
Dr. Ralf Richter leitet die Arbeitsgruppe am Stuttgarter Max-Planck-Institut für Metallforschung, die im Rahmen eines BMBF-finanzierten Projekts Modellsysteme der Zuckerhülle entwickelt.  
© privat

Das Molekül kann jedoch noch viel mehr, wie man heute weiß. Es spielt als Bestandteil der Zellhülle eine wichtige Rolle im zellulären Stoffwechsel. „Vor etwa zwei Jahrzehnten fand ein Paradigmenwechsel statt, nach und nach wurde klar, dass die Zuckerstrukturen wichtige biologische Funktionen etwa bei zellulären Kommunikationsprozessen ausüben“, so Richter. Er baut zurzeit in Spanien eine eigene Arbeitsgruppe auf zur Erforschung von Lipidmembranen und zuckerhaltigen Zellhüllen. In Deutschland hat Richter den Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie des BMBF gewonnen und leitet nun von San Sebastian aus ein Team am MPI für Metallforschung in Stuttgart, das Modellsysteme glykanhaltiger Zellhüllen entwickelt. Am 1. Februar 2008 war der offizielle Projektstart, drei Jahre lang unterstützt das BMBF nun die Arbeiten in Stuttgart.

Die Modellsysteme dürften die Erforschung von Struktur und Funktion der hyaluronanhaltigen Zellhülle deutlich erleichtern, denn im natürlichen Zellverband sind sie nur schwer zugänglich. Selbst mit den besten bildgebenden Verfahren lassen sich die Hüllstrukturen nur schwer darstellen, durch den hohen Wassergehalt sind die Kontraste einfach zu gering und die Hüllen fallen bei Trocknung leicht in sich zusammen. Außerdem wollen die Forscher ein kontrollierbares System in die Hand bekommen, mit dem sie genau untersuchen können, was bei Änderung einzelner Parameter passiert.

## Aufklärung von Struktur und Funktion steht im Vordergrund

Richter ist sich der großen Herausforderungen bewusst: „Die Hyaluronane bilden eine Art Polymer-Netzwerk, von dem bisher noch kaum verstanden ist, wie es aufgebaut ist und wie es funktioniert. Zudem ist es hoch komplex, bis zu Tausend Proteine können an ein einziges Hyaluronan-Molekül binden. Um ein fundamentales Verständnis der Funktionsmechanismen zu bekommen, wollen wir Teile des biologischen Systems nachahmen.“



Die perizelluläre Hülle um eine adhärierte Knorpelzelle. Für die herkömmliche Lichtmikroskopie ist diese Schicht unsichtbar, da der optische Kontrast aufgrund extremer Hydratation sehr gering ist. Geeignete Testobjekte (hier: rote Blutkörperchen), die nicht in die perizelluläre Hülle eindringen können, erlauben es, die Ausmaße der Hülle sichtbar zu machen. Die Anbindung von Hyaluronan an die Zellmembran und ihre Wechselwirkung mit anderen hyaluronanbindenden Molekülen kann zu verschiedensten supramolekularen Strukturen führen (schematisch gezeigt).

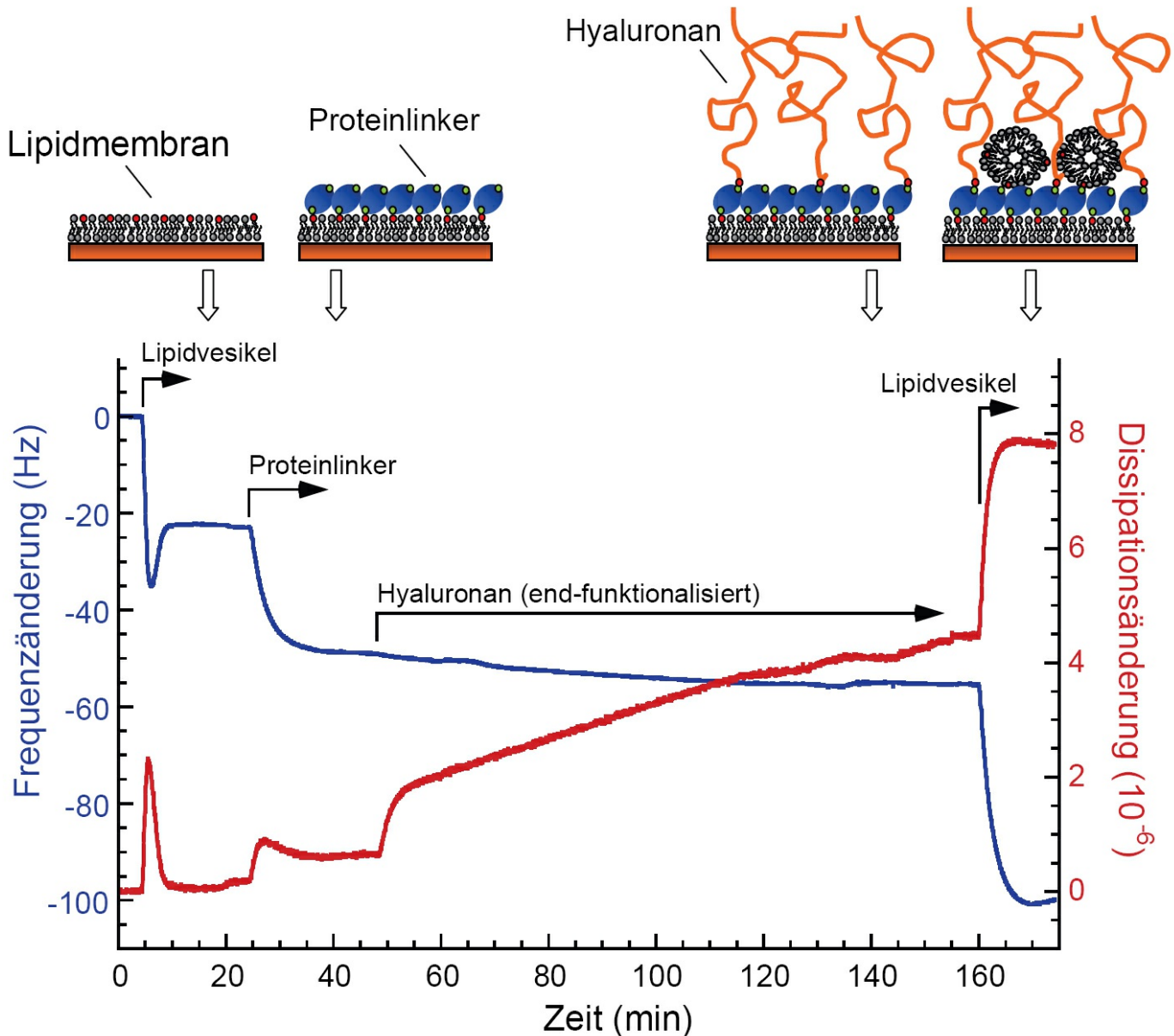
© J. E. Curtis (The School of Physics, Georgia Institute of Technology) und H. Boehm (Biophysikalische Chemie, Universität Heidelberg und Abteilung für Neue Materialien und Biosysteme, Max-Planck-Institut Stuttgart)

Die räumliche Beschränkung auf der Zelloberfläche soll durch die Bindung an Trägermaterialien nachgeahmt werden. Zum Einsatz kommen zum Beispiel Deckgläser oder Objektträger aus Glas oder Silizium, die auch mit Gold beschichtet werden können. „Welche Träger verwendet werden, hängt auch davon ab, wie wir später analysieren wollen“, so Richter. Eine Standardmethode ist die Beschichtung der Träger mit Lipidmembranen, an diesen können die Zuckermoleküle verankert werden. Das Forscherteam will verschieden lange Hyaluronanmoleküle einsetzen, denn: „Es gibt viele Hinweise, dass sich kurzkettige Hyaluronane biologisch ganz anders verhalten als langkettige. Wir werden dann Proteine zugeben, von denen wir wissen, dass sie mit Hyaluronanen wechselwirken. Damit wollen wir untersuchen, wie sich Netzwerke entwickeln“, erklärt Richter die ersten Schritte.

## Wechselwirkungen modellieren

Die molekulare Anordnung der Hyaluronane und ihrer Bindungspartner ist wichtig für Funktionen

wie die Regelung und Kontrolle zellulärer Eigenschaften. Mit dem Modellsystem wollen Richter und sein Team ein Werkzeug in die Hand bekommen, um gezielt Wechselwirkungen zu untersuchen und letztendlich auch zu steuern. „Wir wollen das Modell zum Beispiel als Zellsensor einsetzen, um verschiedene Vorgänge wie Adhäsion und Differenzierung in Zellkulturen zu untersuchen“, sagt Richter.



Wie kann man eine Hyaluronanhülle künstlich nachbauen? Eine feste Oberfläche (Siliziumoxid) wird zu diesem Zweck mit einer Lipidmembran und einer Proteinschicht funktionalisiert. Dies geschieht durch Selbstorganisation nach der Zugabe von Lipidvesikeln und Proteinen. Hyaluronanmoleküle können dann über ihr funktionalisiertes Ende immobilisiert werden. Die QCM-D Technik erlaubt es, der Funktionalisierung der Oberfläche und die Immobilisierung von Hyaluronan in Realzeit zu folgen. Deutliche Änderungen in der Frequenz, zusammen mit relativ kleinen Änderungen in der Dissipation sind charakteristisch für die Lipidmembran und die Proteinschicht. Der starke Anstieg in der Dissipation während der Anbindung von Hyaluronan spiegelt den extrem hydratisierten und viskoelastischen Zustand der Hyaluronanbürste wider, die hier eine Dicke von bis zu 500 nm erreicht. Wichtige Eigenschaften der Hyaluronanschicht, wie zum Beispiel ihre Durchlässigkeit können per QCM-D direkt getestet werden. Der hier betrachtete Film ist durchlässig für Vesikel von rund 30 nm Größe. © Richter / Max-Planck-Institut für Metallforschung

Für ihn ist das Hyaluronanmodell eine Art Startsystem. „Es gibt noch viele andere Moleküle, die auf ähnliche Weise angegangen werden können“, sagt Richter und fasst bereits die Erforschung weiterer gelartiger und stark hydratisierter Glykanschichten ins Auge. „Uns interessieren zum Beispiel

Schleimschichten, die etwa im Darm eine große Rolle spielen beim Stofftransport und dort wie an anderen Orten im Körper für die Immunabwehr wichtig sind“, so der Wissenschaftler.

## Plattform soll auf andere Systeme wie Schleimhäute übertragen werden

Da die Glykobiologie allgemein und erst recht die Erforschung der zellulären Glykanhüllen ein noch recht junges Forschungsgebiet sind, sieht sich Richters Gruppe zwar einer Fülle von offenen Fragen gegenüber, aber die Forscher sind zumindest zurzeit noch in der komfortablen Lage, nicht allzu viel Konkurrenz fürchten zu müssen. „Es gibt zwar viele Arbeiten zur molekularen Struktur der Hyaluronane und Ansätze auf Zell- beziehungsweise Gewebeniveau, die eher phänomenologisch ausgerichtet sind, aber die Verbindung zwischen dem komplexen zellbiologischen Niveau und dem molekularen Ansatz ist bisher vernachlässigt worden“, sagt Richter, der mit seiner Arbeit genau diese Verbindung schafft.

Dabei steht er mit seiner Arbeit nicht allein auf weiter Flur, Richter ist international gut vernetzt und freut sich über die Unterstützung anderer Gruppen mit ergänzender Kompetenz: „Hyaluronbindende Moleküle und wertvolles Feedback bekommen wir zum Beispiel von Biologen-Teams aus Oxford und Manchester und die Gruppe von Jennifer Curtis in Atlanta hilft uns bei den Vergleichen zwischen Modell- und Zellsystem.“

---

### Fachbeitrag

25.01.2008  
leh

---

### Weitere Informationen

Max-Planck-Institut für Metallforschung  
Dr. Ralf Richter  
Heisenbergstraße 3  
70569 Stuttgart

Korrespondenzadresse:  
CIC biomaGUNE, Biosurfaces Unit  
Dr. Ralf Richter  
Paseo Miramon 182  
20009 Donostia - San Sebastian, Spain

Tel.: +34 943 00 5329  
Fax: +34 943 00 5315  
E-Mail: rrichter(at)cicbiomagune.es

 [http://www.physics.gat.../pcc\\_boehm.html](http://www.physics.gat.../pcc_boehm.html)

 [Homepage Ralf Richter](#)