

Weg frei für den Zukunfts- werkstoff

Autor / Author Tim Schröder

Clearing the path
for a material of
the future

Chitin ist eines der wichtigsten Biomoleküle auf Erden. In der Industrie wird es bereits vielseitig genutzt – etwa als stabile Textilfaser. Der Einsatz in der Medizin blieb dem Chitin jedoch verwehrt, weil es Immunreaktionen auslöst. Das von der Universität Siegen geleitete Forschungsprogramm »CodeChi« soll ihm jetzt zum Durchbruch verhelfen.

Chitin is one of the most important biomolecules on Earth. It is already used in many industrial applications, for example, as a stable textile fiber. However, its use in medicine is currently restricted because it causes immune reactions. Now the team behind the CodeChi research program at the University of Siegen aims to achieve a breakthrough for chitin.

Das Biomolekül Chitin ist ein Tausend-sassa. Es lässt sich zu Textilien verarbeiten. Es macht Papier reißfest und es fördert das Wachstum von Pflanzen. Auch für die Medizin wäre Chitin ein erstklassiges Material, darin ist sich die Fachwelt einig. Zum einen wirkt es antibakteriell. Zum anderen würde es sich bestens eignen, um Medikamente durch den Körper zu Krankheitsherden zu tragen und Wirkstoffe wohldosiert freizusetzen. »In den Fachpublikationen zum Chitin liest man immer wieder, dass das Chitin eine großartige Substanz für die Medizin wäre. Nur leider gibt es dafür bislang keine Zulassung«, sagt Prof. Dr. Hans Merzendorfer. »Das Problem besteht darin, dass das Immunsystem bestimmte Abkömmlinge des Chitins als körperfremd erkennt und angreift.«

Hans Merzendorfer ist Biologe am Department Chemie-Biologie der Universität Siegen. Er beschäftigt sich schon lange mit Chitin, aus dem Krebse und Insekten ihren harten Panzer und Pilze ihre Zellwand bilden. In den vergangenen Jahren hat er unter anderem herausgefunden, wie bestimmte Körperzellen das Chitin herstellen. Proteine verstricken Zuckermoleküle zu einem langen Molekülfaden, den sie dann durch die Zellmembran hindurch nach außen abgeben. »Das Ganze erinnert an die Spinndrüse, mit der Spinnen ihren Faden produzieren«, sagt Hans Merzendorfer. Das Besondere an diesen Chitin-fäden sei, dass sie sich zu ganz verschiedenen Strukturen weiterverarbeiten lassen – nicht nur zu harten Panzern, sondern auch zu weichen Geweben. Die meisten Insekten kleiden ihren Darm mit einem feinen Chitingeflecht aus, um ihn vor Krankheitserregern zu schützen.



Der rotbraune Reismehlkäfer (*Tribolium castaneum*) ist ein weltweiter Schädling an Getreideprodukten. Das Exoskelett der Deckflügel (unter der Lupe) ist als äußerst widerstandsfähige Struktur bekannt, die durch Chitin-fibrillen verstärkt wird.

The red-brown flour beetle (*Tribolium castaneum*) is a worldwide pest of cereal products. The exoskeleton of the elytra (under the magnifying glass) is known to be an extremely resilient structure that is reinforced by chitin fibrils.

The biomolecule chitin is incredibly versatile. It can be processed into textiles. It makes paper tear-free and boosts plant growth. Experts agree that chitin would also be an excellent material for use in medicine. First, it has an antibacterial effect. Second, it would be ideal for transporting medication through the body to the source of an illness and releasing active substances in controlled dosages. »Medical papers about chitin almost always state that chitin would be a fantastic substance for medical use. Unfortunately, it has so far not been approved,« says Prof. Dr. Hans Merzendorfer. »The problem is that the immune system identifies certain derivatives of chitin as foreign substances and attacks them.«

Hans Merzendorfer is a biologist in the Department of Chemistry and Biology at the University of Siegen. He has already spent a long time researching chitin, which forms the hard shells of crustaceans and insects, as well as the cell walls in fungi. In previous years, he discovered, among other things, how particular cells produce chitin. Proteins knit sugar molecules together to create a long string of molecules which they then extrude through the cell membrane. »You can imagine it like the silk gland spiders use to produce their webs,« says Hans Merzendorfer. What's special about chitin strands is that they can be processed into a whole range of structures, not only hard shells, but also soft structures. The guts of most insects are lined with a fine network of chitin to protect them from pathogens.

»Was die Medizin angeht, wollen wir das Chitin so verändern, dass der Körper es nicht mehr als fremd erkennt und angreift.«

Prof. Dr. Hans Merzendorfer



Foto / Photo Sascha Hüttenhain

DFG fördert mit 5,4 Millionen Euro

Es ist diese Vielseitigkeit, die das Chitin auch für die Industrie so interessant macht. Es wird beispielsweise zu biologisch abbaubarer Folie und zu Fasern für schussichere Westen verarbeitet. In der Medizin aber reicht es bislang nur für äußere Anwendungen. Chitin wirkt antibakteriell und wird bereits für Wundauflagen verwendet. Doch Medikamente auf Chitinbasis gibt es noch nicht. Hans Merzendorfer will das ändern. Zusammen mit Fachleuten von anderen Universitäten hat er ein Forschungsnetzwerk aufgebaut, das im vergangenen Jahr von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ein Schwerpunktprogramm ausgewählt worden ist. »CodeChi« heißt das Programm, über das die DFG jetzt insgesamt 17 Chitin-Projekte mit 5,4 Millionen Euro fördert. Im Blick haben die Kooperationspartner indes nicht nur medizinische Anwendungen, sondern auch einen künftigen Einsatz in der Landwirtschaft sowie neue Materialien. »Was die Medizin angeht, wollen wir das Chitin so verändern, dass der Körper es nicht mehr als fremd erkennt und angreift«, sagt Hans Merzendorfer, der das Schwerpunktprogramm »CodeChi« initiiert hat und leitet.

DFG grants funding of EUR 5.4 million

This versatility is what makes chitin so attractive for industry. For example, it is processed to make biodegradable films and fibers for bulletproof vests. However, in medicine, it has to date only been used for external applications. Chitin has an antibacterial effect and is already used in wound dressings. But no chitin-based medications are available so far. Hans Merzendorfer wants to change that. Together with experts from other universities, he has created a research network that last year was selected by the German Research Foundation (DFG) for a Priority program. This program, named CodeChi, now involves 17 chitin-related projects supported by the DFG with a sum of EUR 5.4 million. The cooperation partners are looking into not only medical applications, but also future use in agriculture and new materials. »For medical applications, we want to alter chitin so that the body no longer identifies it as a foreign substance and attacks it,« says Hans Merzendorfer, who initiated and heads up the CodeChi program.

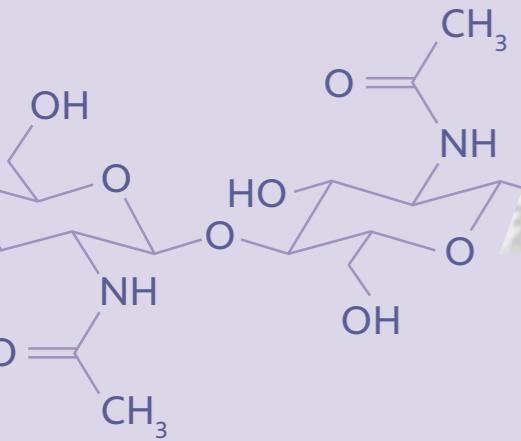
»For medical applications, we want to alter chitin so that the body no longer identifies it as a foreign substance and attacks it.«

Prof. Dr. Hans Merzendorfer

Mario Wegmann fertigt seine Doktorarbeit in der Abteilung Molekularbiologie an. Hier pipettiert er einen Ansatz zur Synthese von doppelsträngiger RNA, die für funktionelle Genstudien eingesetzt wird.

Mario Wegmann is writing his dissertation in Molecular Biology. Here he is pipetting a preparation for the synthesis of double-strand RNA which is used for functional gene studies.

Foto/Photo Sascha Hüttenhain



Versatile biomolecule

To do this, he and his colleagues have to dig deep into the molecular bag of tricks. The long molecular chains of chitin feature small appendages on their surface, known as acetyl groups. Researchers have found that these acetyl groups can be distributed along the chains in very different ways. Sometimes, there are gaps, and sometime the acetyl groups are packed more tightly. This distribution or pattern of acetyl groups determines the ultimate properties of the chitin. Depending on the acetyl pattern, the bio-machinery of the cells binds the individual chitin strands into different structures, hard shells for crabs or flexible scaffolds in the gut of insects. Merzendorfer says, »Today we know that the immune system also reacts differently to the various acetylation patterns of chitin. It is triggered by certain patterns, but doesn't react to others.« Therefore, one aim of the Priority program is to produce chitin molecules in the lab with acetyl patterns that do not trigger an immune reaction.

Powerful cooperation

The right experts for the task are on board, for example, Dr. Martina Delbianco from the Max Planck Institute of Colloids and Interfaces in Potsdam, who is capable of synthesizing chitin molecules and chains with precisely defined acetylation patterns. Also on the team are experts who can resolve and analyze the composition and structure of chitin at the atomic level. The research group led by immunologist Alexander Weber from the University of Tübingen is also involved. Their task is to find out how the defense cells of the immune system react to the various types of chitin molecules. They are focusing on the receptors the defense cells use to detect foreign substances.

Vielseitiges Biomolekül

Dafür müssen er und seine Kolleginnen und Kollegen tief in die molekulare Trickkiste greifen. Bekannt ist, dass die langen Molekülketten des Chitins auf ihrer Außenseite kleine Anhängsel tragen, sogenannte Acetylgruppen. Inzwischen weiß man, dass diese Acetylgruppen ganz unterschiedlich über die Ketten verteilt sein können. Mal gibt es Lücken, mal sind die Acetylgruppen dichter gepackt. Diese Verteilung der Acetylgruppen, das »Muster«, ist entscheidend dafür, welche Eigenschaften das Chitin später hat. Denn je nach Acetylierungs-Muster baut die Biomachinery der Zellen die einzelnen Chitinfäden zu unterschiedlichen Strukturen zusammen – zum harten Krebspanzer oder zum flexiblen Stützgerüst im Darm der Insekten. Merzendorfer: »Wir wissen heute, dass auch das Immunsystem unterschiedlich auf die verschiedenen Acetylierungsmuster des Chitins reagiert. Bei manchen Mustern springt es an, auf andere reagiert es nicht.« Ein Ziel des Schwerpunktprogramms sei es daher, im Labor gezielt Chitinmoleküle mit Acetylmustern herzustellen, die keine Immunreaktion auslösen.

Schlagkräftige Kooperation

Die richtigen Leute dafür sind mit an Bord. Etwa Dr. Martina Delbianco vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam, die Chitinmoleküle und -ketten mit exakt definierter Acetylierung synthetisieren kann. Hinzu kommen Fachleute, die den Aufbau und die Struktur des Chitins atomgenau auflösen und analysieren können. Mit dabei ist auch die Arbeitsgruppe des Immunologen Alexander Weber von der Universität Tübingen. Seine Aufgabe ist es, herauszufinden, wie die Abwehrzellen des Immunsystems auf die unterschiedlichen Chitinmoleküle reagieren. Das Augenmerk liegt hier auf den Rezeptoren, mit denen die Abwehrzellen Fremdkörper aufspüren.

Und noch ein Problem muss das große Team lösen. Chitin wird im Körper des Menschen nicht vollständig abgebaut. Das Immunsystem knackt es zwar, doch können sich Bruchstücke im Körper anreichern. Bislang ist unklar, ob das zu gesundheitlichen Problemen führen könnte. »Für uns heißt das, dass wir neue Chitinmoleküle designen müssen, die der Körper entweder ganz abbauen oder aber restlos über die Niere ausscheiden kann«, erklärt Hans Merzendorfer. Bevor Patienten Chitin-Tabletten zu sich nehmen können, ist aber noch einiges zu tun.

But that's not all. The team also has to solve another problem. In the human body, chitin is not completely broken down. While the immune system does break it down, fragments can accumulate in the body. It is still unclear whether or not this could lead to health problems. »What that means for us is that we have to design new chitin molecules that the body either completely breaks down or can fully excrete through the kidneys,« explains Hans Merzendorfer. But there is still a lot to do before patients can take chitin pills.

Nature as a model

Hans Merzendorfer stresses that the research focuses not just on future medical applications. The prerequisite for a Priority program is that the research collaboration must cover various fields. So the CodeChi team also includes experts from agriculture and material sciences. Merzendorfer adds, »In nature, chitin is an incredibly versatile building material. For example, the extremely lightweight yet stable wings of dragonflies consist of chitin. We want to translate construction principles like this into technical applications.« Another example is artificial adhesion organs made of chitin. Thanks to special structures on their feet, spiders and other insects can climb up window panes and other smooth surfaces. Their feet consist partly of chitin. Using chitin and additional molecules, it could be possible to develop artificial adhesion structures that mimic this principle, so-called adherent structures.

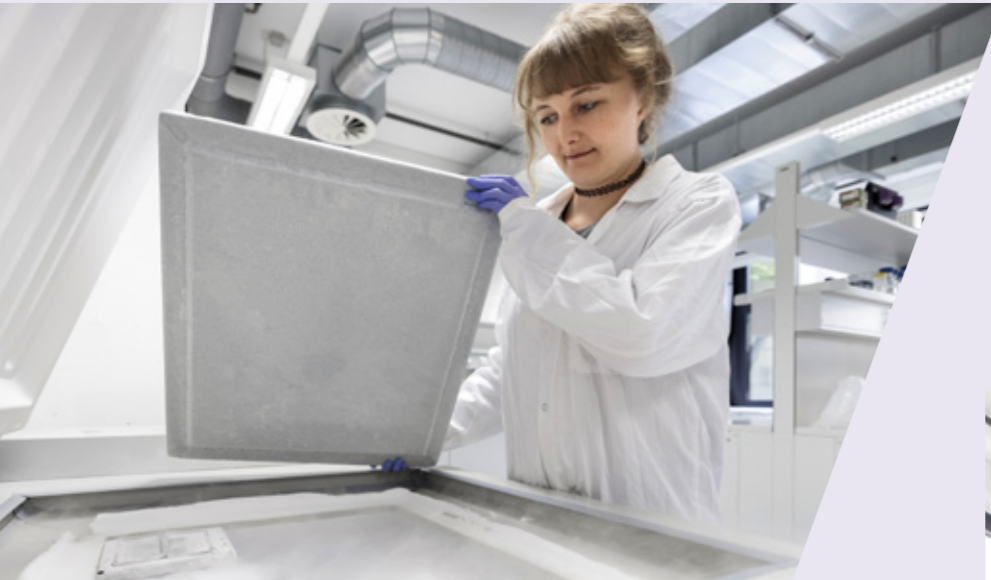


Prof. Hans Merzendorfer (links) betrachtet Gefrierschnitte unter einem Fluoreszenzmikroskop. Dr. Ehab El-Awaad (rechts) wirkt an der Koordination des Schwerpunktprogramms mit und leitet ein Serviceprojekt. Hier bereitet er Interaktionsstudien vor, die an einem speziellen Interferometer gemessen werden.

Prof. Hans Merzendorfer (left) examines cryosections under a fluorescence microscope. Dr. Ehab El-Awaad (right) contributes to the coordination of the priority program and leads a service project. Here, he is preparing an interaction experiment to be measured on a specialized interferometer.

Fotos/Photos Sascha Hüttenhain





Die Doktorandin Christina Böhringer holt gefrorene Insektenzellen aus einer Ultra-Tiefkühltruhe, welche die Proben bis auf -145 °C herunter kühlt. Die Zellen werden für die Produktion bestimmter Proteine verwendet.

PhD student Christina Böhringer picks frozen insect cells from an ultra-low temperature freezer, which cools the samples down to -145 °C. The cells are used for the production of certain proteins.

Foto/Photo Sascha Hüttenhain



Marius Beck, ebenfalls Doktorand in der Abteilung, platziert einen Rotor in eine High-Speed-Zentrifuge, um Proteine in einem Dichtegradienten zu trennen.

Marius Beck, also a PhD student in the department, places a rotor into a high-speed centrifuge to separate proteins in a density gradient.

Foto/Photo Sascha Hüttenhain

»CodeChi«

With the CodeChi program, the German Research Foundation is funding the development of chitin as a future material for medicine, agriculture, and material development with a sum of EUR 5.4 million. Initially, the program will run for three years and consist of 17 projects. However, it can be extended by another three years. CodeChi is coordinated by the University of Siegen. Further members of the lead committee for the program are researchers from the University of Münster, the University of Tübingen, Dresden University of Technology, the Technical University Bergakademie Freiberg, and the Max Planck Institute of Colloids and Interfaces in Potsdam.

Vorbild Natur

Doch es geht nicht nur um künftige medizinische Anwendungen, betont Hans Merzendorfer. Voraussetzung für ein Schwerpunktprogramm ist, dass das Forschungskonsortium mehrere Felder abdeckt. Und so gehören zum »CodeChi«-Team auch Agrarexpertinnen und -experten und Fachleute aus den Materialwissenschaften. Merzendorfer: »In der Natur ist Chitin ein sehr vielseitiges Baumaterial. Die extrem leichten und zugleich sehr stabilen Flügel der Libelle zum Beispiel bestehen aus Chitin. Wir wollen solche Konstruktionsprinzipien in technische Anwendungen überführen.« Ein anderes Beispiel seien künstliche Haftorgane aus Chitin. Spinnen und Insekten haften dank spezieller Strukturen an ihren Füßen an Fensterscheiben und anderen glatten Oberflächen. Ihre Füße bestehen teilweise aus Chitin. Mit Chitin und zusätzlichen Molekülen könnte man künstliche Haftstrukturen entwickeln, die dieses Prinzip nachahmen – sogenannte »adhärente Strukturen«.

»Schon länger ist bekannt, dass Chitin ohne Acetylgruppen das Wachstum von Pflanzen fördert«, ergänzt Hans Merzendorfer. »Die Mechanismen, über die das Wachstum angeregt wird, sind noch nicht vollständig aufgeklärt, aber offenbar wird das Immunsystem so angeregt, dass die Pflanze mit verstärktem Wachstum reagiert.« Dass Pflanzen und auch der Mensch überhaupt auf Chitin reagieren, hat einen einfachen Grund. Da auch Pilze Chitin in sich tragen, interpretiert das Immunsystem die Substanz Chitin als drohende Pilzinfektion – und baut das Chitin ab.

»CodeChi«

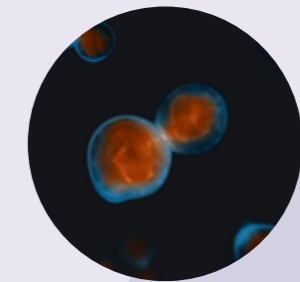
Mit dem Schwerpunktprogramm »CodeChi« fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft die Entwicklung von Chitin als Zukunftswerkstoff für die Medizin, die Landwirtschaft und die Materialentwicklung mit 5,4 Millionen Euro. Das Programm hat zunächst eine Laufzeit von drei Jahren und besteht aus 17 Projekten. Es kann um weitere drei Jahre verlängert werden. Koordiniert wird »CodeChi« von der Universität Siegen. Zum leitenden Programmausschuss gehören darüber hinaus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von der Universität Münster, der Universität Tübingen, der Technischen Universität Dresden, der Technischen Universität Bergakademie Freiberg und vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam.

Pflanzen reagieren unter anderem damit, dass sie die Spaltöffnungen in ihren Blättern schließen. Damit verhindern sie im Ernstfall, dass der Pilz eindringt. Doch wie gesagt: Chitin regt auch das Wachstum an. Das »CodeChi«-Team will auch diese Prozesse entschlüsseln. Wie genau reagiert das Immunsystem? Welche Rezeptoren sind beteiligt und wie lässt sich der Effekt für die Landwirtschaft nutzen?

Wirkstoffträger für die Landwirtschaft

Auch im Pflanzenschutz könnte Chitin künftig zum Einsatz kommen – wie bei medizinischen Anwendungen als Trägersubstanz, als Drug-Carrier. Solche Drug-Carrier werden für eine neue Generation von Pflanzenschutzmitteln benötigt, für RNA-Wirkstoffe. RNA-Wirkstoffe wurden durch die Corona-Pandemie bekannt. Sie erwiesen sich als sehr schlagkräftig, um das SARS-CoV-2-Virus zu bekämpfen. Nach einem ähnlichen Prinzip sollen künftig Schädlinge auf den Äckern bekämpft werden, mit RNA-Molekülen, die spezifisch auf ganz bestimmte Schädlinge wirken – und andere Lebewesen unbehelligt lassen. In diesem Fall könnten Chitinpartikel mit RNA beladen und auf die Felder ausgebracht werden. Biologisch abbaubar wären sie allemal. »Für mich ist diese Anwendung ein weiteres Beispiel dafür, wie vielseitig das Chitin ist. Über die Veränderung der Acetylierung können wir es perfekt für die verschiedenen Anwendungen zuschneiden.« Wie es scheint, ist die Substanz tatsächlich ein Tausendsassa. »CodeChi« wird zeigen, was möglich ist.

»We've known for a long time that chitin without acetyl groups promotes plant growth,« adds Hans Merzendorfer. »The mechanisms that stimulate growth aren't yet fully understood, but evidently the immune system is stimulated so that the plants respond with more vigorous growth.« There is a simple reason why plants and also humans react to chitin. Because fungi contain chitin, the immune system interprets the substance as an impending fungal infection and breaks it down. Plants react by closing the stomata in the leaves, among other responses. This prevents fungi from penetrating the leaves. However, as already mentioned, chitin also boosts growth. The CodeChi team also aims to unlock these processes. How exactly does the immune system react? What receptors are involved and how can this effect be used in agriculture?



Chitin (blau gefärbt) in den Zellwänden von Hefepilzen.

Chitin (dyed blue) in the cell walls of yeast.

Active substance carriers for agriculture

Chitin could also be used in plant protection in the future, in the same way that it could be used in medicine as a drug carrier. Such drug carriers are needed for a new generation of plant protection agents with RNA active substances. RNA active substances became widely known during the COVID-19 pandemic. They proved very effective in the fight against the SARS-CoV-2 virus. According to a similar principle, the researchers hope that pests in agriculture can in future be controlled using RNA molecules specifically targeted to certain pests without affecting other organisms. Chitin particles could be freighted with RNA and dispersed onto fields. They would without doubt be biodegradable. »For me, this use of chitin is another example of how versatile it is. By changing the acetylation, we can tailor it perfectly to the various applications.« It seems the substance really is a multi-talent. ChodeChi will reveal what is possible.