

Das Muster entscheidet!

Die Sprache der Zucker entschlüsseln...

Die Sprache der Zucker entschlüsseln...

Nicht nur DNA und Proteine, auch komplexe Zucker sprechen ihre eigene Sprache/Studie in JACS

Chitosane sind die wahrscheinlich vielfältigsten und vielversprechendsten funktionellen Biopolymere. Chitosane können Pflanzen resistent machen gegen Krankheiten, ihr Wachstum fördern und sie vor Hitze- oder Trockenstress schützen. Unter Chitosan-Verbänden können selbst großflächige Wunden ohne Narben abheilen, Nanopartikel aus Chitosan können Medikamente über die Blut/Hirn-Schranke transportieren, und Chitosane können als antimikrobielle und immunstimulierende Futtermittel-Zusatzstoffe Antibiotika in der Tiermast ersetzen. Aber natürlich sind auch Chitosane keine Wundermittel: es gibt sehr viele verschiedene Chitosane, und für jede Anwendung muss man genau das richtige finden, wenn es wirken soll. Leider verstehen wir noch viel zu wenig, welches Chitosan welche Wirkung hat, und wie die verschiedenen Chitosane ihre Wirkung entfalten. Erst wenn wir das verstehen, wenn wir die "Sprache" des Chitosans verstehen, können wir sie auch gezielt einsetzen. Diesem Ziel sind Forscher aus Münster nun ein großes Stück nähergekommen.

Chitosane sind Polysaccharide, also Vielfachzucker. Es sind unterschiedlich lange Ketten eines Einfachzuckers namens Glukosamin; manche dieser Zuckermoleküle tragen ein Essigsäuremolekül, andere nicht. Chitosane unterscheiden sich also in drei Faktoren: der Kettenlänge sowie der Anzahl und der Verteilung der Essigsäurereste entlang der Zuckerkette. Schon seit etwa zwanzig Jahren können Chemiker Chitosane unterschiedlicher Kettenlänge und mit unterschiedlich vielen Essigsäureresten herstellen, und Biologen haben diese dann hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten untersucht. So entwickelte sich langsam ein Verständnis, wie diese beiden Faktoren die antimikrobielle oder die pflanzenstärkende Wirkung von Chitosanen beeinflussen. Solche gut charakterisierten Chitosane, die heute als Chitosane der zweiten Generation bezeichnet werden, dienen derzeit als Grundlage für neue Chitosan-basierte Produkte wie z.B. das Pflanzen-Biostimulans "Kitostim".

Aber Prof. Moerschbacher von der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, der als Koordinator einer Reihe europäischer Forschungsprojekte die Entwicklung dieser Chitosane der zweiten Generation entscheidend mitgeprägt hat, hatte früh vermutet, dass auch der dritte strukturelle Faktor, die Verteilung der Essigsäurereste entlang der Zuckerkette, die biologischen Aktivitäten entscheidend mitbestimmt. Diese Hypothese konnte aber lange nicht getestet werden, da die Essigsäurereste bei allen chemisch hergestellten Chitosanen zufällig verteilt sind. Als Biochemiker*innen und Biotechnolog*innen haben die Mitglieder seines Teams deshalb Enzyme für die Herstellung der Chitosane benutzt, also die natürlichen "Werkzeuge", die in Chitosan-haltigen Pilzen an der Biosynthese des Chitosans beteiligt sind. Mit deren Hilfe gelang es ihnen jetzt, kurze Chitosan-Ketten (sogenannte Oligomere) mit

definierter Anordnung der Essigsäuremoleküle herzustellen und diese auf ihre Bioaktivitäten zu testen.

Für diesen Test verwendeten die Forscher*innen Reiszellen, die sie mit den Chitosan-Oligomeren behandelten, um deren Immunsystem zu stimulieren. Wenn sie dafür Chitosan-Oligomere aus vier Zuckerbausteinen (sogenannte Tetramere), die nur einen Essigsäurerest tragen, verwendeten, zeigte sich, dass das Tetramer mit dem Essigsäurerest an der ersten („linken“) Zuckereinheit (dem sogenannten nicht-reduzierenden Ende) stark immunstimulierend wirkte, während die anderen drei Tetramere weniger aktiv oder inaktiv waren. Es zeigten sich also sehr klare Unterschiede in der Bioaktivität zwischen Chitosanen mit gleicher Kettenlänge (4) und gleicher Anzahl an Essigsäureresten (1), wenn sie sich in der Position des Essigsäurerests unterschieden. Die von den Gutachtern als „bahnbrechend“ bezeichnete Studie ist in der Zeitschrift JACS (Journal of the American Chemical Society) erschienen.

Ausblick

Eine solch klare Abhängigkeit der Bioaktivität eines komplexen Zuckers von seiner molekularen Struktur wurde noch fast nie beobachtet. Das erste und bis heute einzige Beispiel war das menschliche Heparin, dessen blutgerinnungshemmende Wirkung auf einer bestimmten Verteilung von Schwefelsäureresten entlang der Zuckerkette beruht. Heute weiß man, dass Heparin diese Wirkung durch Bindung und Inaktivierung eines Gerinnungsfaktors an diese spezifische Bindungsstelle erzielt. Und auf der Basis dieses Wissens konnten Gerinnungshemmer mit genau dosierter Wirkung und ohne Nebenwirkungen entwickelt werden, die ein Segen z.B. für Dialysepatienten sind - und ein Milliardengeschäft für die Pharmaindustrie. Natürlich ist die Hoffnung nun, dass die genau definierten Chitosane in ähnlicher Weise verwendet werden können um zu verstehen, wie z.B. eine narbenfreie Wundheilung unter Chitosan-Verbänden gelingen kann. Die Arbeitsgruppe um Prof. Moerschbacher arbeitet dafür schon intensiv mit Dermatologen und anderen biomedizinischen Experten zusammen.

Beteiligte Institutionen und Förderung

Die Arbeiten an diesem Projekt begannen schon vor mehr als zehn Jahren mit ersten Beobachtungen einer brasilianischen Doktorandin (Talita Honorato), die - finanziell unterstützt durch ein Sandwich-Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdiensts DAAD und des Landes NRW - acht Monate lang in der Arbeitsgruppe von Prof. Moerschbacher forschte. Deren Ergebnisse wurden von einer indischen Doktorandin (Malathi Nampally) - unterstützt durch ein volles Promotionsstipendium des DAAD - in seiner Arbeitsgruppe aufgegriffen. Ein von ihr betreuter Masterkandidat (Sven Basa) führte das Thema dann in seiner eigenen Doktorarbeit im Rahmen der Europäischen Forschungsprojekte PolyModE und Nano3Bio weiter; ihm gelang die Strukturaufklärung des bioaktiven Tetramers. Er wurde zeitweise unterstützt von einem indischen Doktoranden (Subha Das), der im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG und der indischen University Grants Commission UGC finanziell geförderten, Deutsch-Indischen Graduiertenkollegs Molecular and Cellular Glyco-Sciences - MCGS der Universitäten Münster und Hyderabad insgesamt zehn Monate lang in der Arbeitsgruppe von Prof. Moerschbacher forschte. Die Doktorand*innen wurden praktisch und theoretisch unterstützt durch unseren

2018 verstorbenen Akademischen Rat Dr. Nour Eddine El Gueddari, dessen wissenschaftlichem Traum, die Sprache des Chitosans zu entschlüsseln, wir damit einen entscheidenden Schritt näher gekommen sind.

Originalpublikation

Basa S., M. Nampally, T. Honorato, S. N. Das, A. R. Podile, N. E. El Gueddari & B. M. Moerschbacher (2020) The Pattern of Acetylation Defines the Priming Activity of Chitosan Tetramers. Journal of the American Chemical Society (in press)

Links zu dieser Meldung

Originalpublikation in 'JACS': <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11466>

Arbeitsgruppe Bruno M. Moerschbacher: <https://www.uni-muenster.de/Biologie.IBBP/agmoerschbacher/index.html>