

Frank Biedermann: Konstrukteur von Chemosensoren

„Wäre es nicht besser, wenn man schon im Krankenwagen ein Biomarkerprofil erstellen könnte?“

Von dem Teilgebiet seines Faches, auf dem er heute zu den international anerkannten Experten zählt, hatte Frank Biedermann während seines Studiums in Leipzig kaum je gehört. Denn in Deutschland führt die supramolekulare Chemie ein Schattendasein. Es gibt keine eigenen Lehrstühle für sie, die Professoren für organische Chemie decken sie eher nebenbei ab, im Gegensatz zu Frankreich etwa, wo in Straßburg Jean-Marie Lehn forschte und lehrte, der für seine Arbeiten zur „Entwicklung und Nutzung von Molekülen mit strukturspezifischen Interaktionen von hoher Selektivität“ schon 1987 zusammen mit zwei amerikanischen Wissenschaftlern mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet worden war. Die supramolekulare Chemie interessiert sich für Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Molekülen, die keine Anstalten machen, sich dauerhaft miteinander zu verbinden - während die traditionelle Chemie untersucht, unter welchen Bedingungen, wie und mit welchem Ergebnis sich Atome und Moleküle dauerhaft miteinander verbinden lassen. Damit hat die supramolekulare Chemie eine besondere Verwandtschaft zur Biologie, spielen doch beispielsweise auch zwischen Enzymen und ihren Substraten nicht feste Bindungen die Hauptrolle, sondern vielmehr deren räumliche Passform, die von elektrostatischen Kräften wie Wasserstoffbrücken oder hydrophoben Verhältnissen beeinflusst und begünstigt wird. So nimmt es nicht wunder, dass die immer tiefere Beschäftigung mit der supramolekularen Chemie Frank Biedermann immer weiter in die Biomedizin geführt hat.

Ein folgenreiches Startgeschenk

Begonnen hat Biedermanns Beschäftigung mit supramolekularen Komplexen in Cambridge in England durch einen Zufall. Für seine Masterarbeit war er im Oktober 2007 dorthin ans Melville Laboratory for Polymer Synthesis gekommen. Ihn interessierte, wie sich die Eigenschaften von Polymeren verändern, wenn Moleküle miteinander wechselwirken. Zu seiner Überraschung habe ihm sein Betreuer Oren A. Scherman dann aber erklärt: „Das Polymer-Thema verfolgen wir nicht mehr, da arbeiten schon so viele andere Gruppen dran. Untersuche stattdessen lieber dieses fassförmige Molekül hier!“ Dieses Molekül

namens Cucurbit[n]uril hatte Scherman in der Fachliteratur entdeckt. Befreundete Kollegen hatten ihm Proben davon zum Start seiner eigenen Forschungsgruppe geschenkt. Seinen damaligen Masterstudenten und späteren Doktoranden Frank Biedermann hat dieses Molekül seitdem nicht mehr losgelassen. Er hat wesentlich dazu beigetragen, es zu einem der berühmtesten Forschungs- und Anwendungsobjekte der supramolekularen Chemie zu machen.

Lang vergessene Moleküle

Cucurbiturile sind Polymere aus Glycolurilen. Das [n] in ihrer Mitte steht für die Zahl ihrer Einzelteile. Der deutsche Chemiker Robert Behrend hatte sie 1905 erstmals synthetisiert, aber nicht näher charakterisiert. So gerieten sie in Vergessenheit, bis 1981 an der Universität von Chicago ihre Struktur aufgeklärt wurde. Sie ähneln festen kürbisartigen Käfigen, die einen stabilen, reaktionsträgen Hohlraum umfassen. Dank ihrer Fähigkeit zur Selbstassemblierung sind sie einfach herzustellen. Damit eignen sie sich gut als Wirte für molekulare Gäste und können als synthetischer Rezeptor fungieren. Wirt-Gast-Beziehungen sind ein zentrales Forschungsfeld der supramolekularen Chemie. Ursprünglich habe man gedacht, sie folgten allein dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und nur strukturell genau passende Gäste würden von ihren Gastgebern eingelassen, erklärt Frank Biedermann. Das sei jedoch nur für organische, nicht aber für wässrige Lösungen richtig. „In organischen Lösungen kann man auf diese Art Moleküle bauen, die wie Olympiaringe aussehen. Aber wem hilft das?“ Wirklich relevant werde die Wirt-Gast-Chemie erst, wenn sie auch in wässrigen Lösungen funktioniere. Dass das mit Cucurbiturilen prinzipiell möglich ist, zeigte eine südkoreanische Forschungsgruppe um Kimoon Kim Jahr 2000. Wie und warum Cucurbit[n]urile (CB n) auch in wässriger Umgebung gute Gastgeber sein können, erforschte Biedermann in seiner Doktorarbeit mit Bravour.

Die Kraft der Wasserstoffbrücken

Sein Ausgangspunkt war die Frage, welche Gastmoleküle CB n in wässriger Lösung überhaupt aufnimmt. Für deren Beantwortung maß er die Wärme, die sich entwickelte, wenn er ein mögliches Gastmolekül in eine CB n -Lösung titrierte. Dabei kam ihm der instrumentelle Fortschritt zugute, der kalorimetrische Verfahren ausreichend sensitiv gemacht hatte. „Cucurbiturile binden ihre Gäste so stark, dass ich bei extrem niedrigen Konzentrationen messen musste, um überhaupt eine auswertbare Bindungskurve zu finden.“ Das einzige Gerät, das dafür in Cambridge zur Verfügung stand, buchte er in Drei-Stunden-Slots, manchmal auch nachts. Systematisch und unvoreingenommen testete er mit langen Reihen von Gästen das Bindungsverhalten des Wirts CB n . Biedermann genoss es, dass sein Doktorvater ihm dabei viel Freiheit ließ. Zu seiner Überraschung fand er heraus, dass CB n für fast alle möglichen Gäste sehr gute synthetische Rezeptoren sind, egal, ob es sich dabei zum Beispiel um Steroide oder Neurotransmitter handelt. Das

Monopol des Konzeptes von Schlüssel und Schloss hatte ausgedient. „Aus meinen Daten wurde evident, warum das in wässriger Lösung so ist“, sagt Biedermann. Wasser solvatisiert seiner dipolaren Struktur wegen stärker als andere Lösungsmittel. Es bildet um Moleküle, die sich in ihm lösen, Hydrathüllen. Je mehr ein Molekül von solchen Hüllen umgeben wird, desto weniger kann ein Wirt wie C_{Bn} es sich einverleiben. Wenn stattdessen aber Wassermoleküle den engen, hydrophoben C_{Bn}-Hohlraum ausfüllen, sind sie selbst gehandicapt. Sie können untereinander nicht genügend Wasserstoffbrücken bilden. Sie werden dadurch in einen für sie ungemütlichen Zustand hoher Energie versetzt. „Wenn ich einen Liganden anbiete, der sie ersetzen kann, kommt dieses Wasser raus und ist zufrieden, sich dort mit anderen Wassermolekülen besser vernetzen zu können“, sagt Biedermann. „Und die freiwerdende Energie treibt den Liganden rein.“ Dieses alternative Bindungsmodell sei die Hauptidee aus seiner Doktorarbeit gewesen. Fortan bildete es für ihn die Basis der Entwicklung von Chemosensoren für biologische Marker.¹

Wettbewerb um das Wirtsmolekül

Solche Chemo- oder Suprasensoren könnten, das ist eine große Hoffnung der supramolekularen Chemie, zu preiswerten und leicht handhabbaren Ergänzungen der gängigen medizinischen Diagnostik mit Antikörper-Assays oder chromatographischen Verfahren werden. Um eine bestimmte Substanz im Blut nachzuweisen, bräuchte man dafür nur ein spezifisches Wirtsmolekül für diese Substanz und die Möglichkeit, aus deren Bindung ein Signal abzuleiten und zu messen, das proportional zur Konzentration der Substanz ist. Das ist leichter gesagt als getan, wie all die hervorragenden Forscherinnen und Forscher erfuhren, die sich in den Jahren nach der Wiederentdeckung der Cucurbiturile dieses Problems annahmen, darunter auch Werner Nau an der Universität Bremen, in dessen Labor Biedermann 2012 seine Postdoktorandenzeit begann, bevor er sie bei Luisa de Cola an der Universität Straßburg fortsetzte. Denn im Blut wie auch in anderen Körperflüssigkeiten befinden sich viele Substanzen, die um den Eintritt in die Höhlung eines Wirtsmoleküls konkurrieren, und die C_{Bn} sind nicht besonders wählerisch darin, wen sie einlassen. Nur für Substanzen mit einem relativ hohen Blutspiegel wie etwa Glucose sind supramolekulare Chemosensoren daher schon routinemäßig verwendbar. Die Substanzen, um die es Frank Biedermann geht - Neurotransmitter, einzelne Aminosäuren, Medikamente und deren Metabolite -, kommen im Blut dagegen in tausend- bis millionenfach geringerer Konzentration vor. Ausgerüstet mit dem Wissen und der Erfahrung, die er in Cambridge, Bremen und Straßburg erworben hatte, begann er sich ihnen im Herbst 2016 selbstständig auf die Spur zu setzen - als Leiter einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).

Signale vom verdrängten Gast

Während seiner Post-Doc-Zeit hatte Biedermann gelernt, Farbstoffe zu nutzen, um die Bindung eines Analyten an ein Wirtsmolekül zu detektieren. „Natürlich wäre es wünschenswert, dass das Rezeptormolekül direkt eine Signalantwort gibt, wenn der Analyt daran bindet. Die C_{Bn} Moleküle sind optisch aber leider nicht aktiv.“ Dieser Umstand lässt sich aber umgehen, indem man die Bindung eines Analyten nicht direkt misst, sondern indirekt dadurch, in welchem Ausmaß er einen Indikator verdrängt. Dieser Indikator ist ein Reporter-Farbstoff, dessen Emissionsspektrum von den Verhältnissen in seiner Umgebung abhängt. Er wird vor Beginn einer Messung als Gast in den Wirtsraum von C_{Bn} gesetzt. Im Verlaufe einer Messung wird er vom Analyten verdrängt. Allerdings kann es leicht vorkommen, dass andere Substanzen den Farbstoff verdrängen und damit falsch-positive Signale liefern. „Die Kunst besteht darin, einen Indikatorfarbstoff zu entwickeln, der einerseits stark genug an den Rezeptor bindet, um gegen Störsubstanzen nicht anfällig sein, andererseits schwach genug, um vom Analyten, der gemessen werden soll, verdrängt zu werden“, sagt Frank Biedermann. Mit seiner Arbeitsgruppe gelang ihm die erste praktische Anwendung eines solchen Indikator-Verdrängungs-Assays. Er bestimmte damit Blutspiegel des Alzheimer-Medikamentes Memantin, die im nanomolaren Bereich liegen. Die regelmäßige Kontrolle dieses Spiegels bei Patienten, die an einer Demenz leiden, ist notwendig, um ihre Compliance zu gewährleisten.²

Der wertvolle Schatz supramolekularer Daten

Mathematische Simulationen des Bindungsverhaltens von Wirt-Gast-Komplexen wie von Indikatorfarbstoffen sind eine unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung anwendbarer Indikator-Verdrängungs-Assays. Ebenso unabdingbar wird nach Biedermanns Überzeugung maschinelles Lernen sein, um Suprasensoren schneller in die medizinische Anwendung zu bringen. Mit Google könne man kaum nach dem besten Sensor für einen bestimmten Marker suchen. Deshalb hat er die Datenbank SupraBank.org gegründet. Sie steht der ganzen Familie der supramolekular Forschenden offen. „Wir haben schon viele Besucher, die sich das anschauen, aber noch viel zu wenige, die ihre eigenen Forschungsdaten dort eintragen.“ Das sei aber wichtig, wenn die Essenz des Wissens nicht verloren gehen solle. Er hoffe darauf, dass die Fachzeitschriften ihre Autoren stärker dazu anhielten, sich an Datenbanken wie dieser zu beteiligen, von denen die gesamte Community profitiere. Im Rahmen des Projekts „SupraSense“, für das dem Gewinner eines Life Sciences Bridge Awards der Aventis Foundation jüngst ein ERC Consolidator Grant zugesprochen wurde, wird SupraBank.org von großer Bedeutung sein - sowohl als Quelle wie auch als Repository für die KI-unterstützte Entwicklung von Chemosensoren.

Suprasensoren könnten Leben retten

„SupraSense“ werde, so hofft Biedermann, auch Aufschluss darüber geben, „wie wir die Wirtsmoleküle bauen müssen, damit sie stark und selektiv binden“. Dabei komme das alte Schlüssel-Schloss-Prinzip wieder ins Spiel. „Wir brauchen die Wassermoleküle, aber wir müssen die innere Kavität auch irgendwie mit einer Tapete auskleiden.“ Eine Beschränkung auf die Detektion kleiner Moleküle sei dabei sinnvoll. Denn beim Aufspüren biologischer Makromoleküle seien Antikörpertests den Chemosensoren weit überlegen. Einen Neurotransmitter wie Serotonin im Urin nachweisen zum Beispiel, das könnten Chemosensoren vermutlich viel besser, und damit auch zur Früherkennung von Krankheiten eingesetzt werden. Abnorm hohe Serotoninspiegel sprechen für Karzinome des Magen-Darm-Traktes. Die Aminosäure Tryptophan wiederum ist möglicherweise ein prognostischer Marker für eine Sepsis, die allzu häufig erst dann erkannt wird, wenn jede Hilfe zu spät kommt. Natürlich gebe es in großen Kliniken raschen diagnostischen Beistand, sagt Frank Biedermann, aber eben nicht beim Hausarzt oder im Krankenwagen. Das hat er vor einigen Jahren selbst erfahren, als ihn plötzliche Atemnot überfiel, er umkippte und sich kurz darauf mit Verdacht auf eine Lungenembolie im Rettungswagen wiederfand. Tatsächlich hatte er sich nur bei seiner Tochter einen Kindergarten-Infekt eingefangen und war an einem heißen Tag dehydriert. „Wäre es nicht besser, wenn man schon im Krankenwagen ein Biomarkerprofil erstellen könnte?“

Autor: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, Release of High-Energy Water as an Essential Driving Force for the High-Affinity Binding of Cucurbit[*n*]urils. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 37, 15318–15323.

¹ S. Sinn, E. Spuling, S. Bräse, F. Biedermann, Rational design and implementation of a cucurbit[8]uril-based indicator-displacement assay for application in blood serum. *Chem. Sci.* 2019, 10, 6584–6593.