

Zeynep Altintas: Mit dem Helikopterblick von Biosensoren

„Ich wollte eine interdisziplinäre Wissenschaftlerin werden.“

Interdisziplinarität scheint ihr in die Wiege gelegt worden zu sein. Schon während ihres Bachelor-Studiums deckte ein Ausbildungsgang allein ihre Interessen nicht ab, so dass sie 2007 als 21-jährige gleich zwei Bachelortitel mit Auszeichnung erwarb, einen in Molekularbiologie und Gentechnik, den anderen in der Biochemie von Zellen und Geweben. Auch eine Hochschule reichte ihr nicht aus, so dass sie weitere Institutionen in ihre Ausbildung einbezog. An der Bogazici-Universität gehörte sie während ihres Bachelorstudiums zu einer Forschungsgruppe, die sich mit Neurodegeneration beschäftigte, an der Sabanci-Universität und dem Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie erschloss sie sich während ihrer Doktorarbeit die Felder der Mikroelektronik und der Bioinformatik. Dementsprechend definiert Zeynep Altintas ihren wissenschaftlichen Anspruch nicht über ein bestimmtes Fachgebiet. Sie hat einen Helikopterblick. „Ich bin keine Ärztin, ich bin keine Ernährungswissenschaftlerin, ich bin keine Umweltingenieurin“, sagt sie. „Ich bin Technologin. Ich entwickle Biosensoren.“ Das sind Messgeräte, deren Fühler von biologischen Strukturen inspiriert sind und die meist auch biologische Strukturen detektieren. Um sie zu konstruieren, kombiniert Altintas ein Arsenal von Methoden, das von der Biotechnologie über die Bioinformatik und chemische Analytik bis hin zur Polymerchemie und Elektronik reicht. Die von ihr entwickelten Technologien helfen beispielsweise dabei, Biomarker in Blutproben, Bakterien in Lebensmitteln und Viren im Trinkwasser aufzuspüren.

Der *genius loci* von Cranfield

„Ich war immer neugierig auf verschiedene Wissensgebiete, über die Biologie, die Chemie und die Physik hinaus“, erinnert sich Altintas. Nachdem sie ihre beiden Bachelor-Examen abgelegt hatte, sei ihr deshalb klargeworden, dass sie keine Molekularbiologin werden wollte. „Ich wollte eine interdisziplinäre Wissenschaftlerin werden, auch wenn ich noch gar nicht genau wusste, was Interdisziplinarität heißt.“ Als sie an die Cranfield University nach England übersiedelte, fand sie das jedoch

bald heraus. „Dort begann meine Begeisterung für Biosensoren.“ Das hatte in doppelter Hinsicht mit dem *genius loci* zu tun. In Cranfield lehrte Anthony Turner, ein Gründungsvater der Biosensorik, Entwickler des meistverkauften Blutzucker-Sensors und Mitherausgeber des weltweit ersten Lehrbuchs über die Grundlagen und Anwendung dieser Disziplin. Die Cranfield University hat zudem einen ihrer Schwerpunkte in den angewandten Naturwissenschaften und bietet ausschließlich postgraduale Studiengänge an - für Altintas eine hervorragende Gelegenheit für einen Austausch mit anderen Studierenden auf hohem Niveau. Mit dem Fokus auf Lungenkrebs nahm sie 2009 in Cranfield ihre Doktorarbeit zum Thema „Nachweis von Biomarkern für die Krebsdiagnose mithilfe von Biosensortechnologien“ in Angriff, die sie 2012 abschloss. „Oft fokussieren sich junge Wissenschaftler nur auf einen Biosensor“, sagt Altintas, „ich hatte in Cranfield von Beginn an die Möglichkeit, mit allen Arten von Biosensoren zu forschen und das hat meine weitere Karriere entscheidend geprägt.“

Ein neuer Rezeptortyp am Horizont

Die Biosensoren, mit denen Altintas zu arbeiten lernte, unterschieden sich vor allem darin, wie sie die Wechselwirkung zwischen einem Molekül, das erkannt werden soll, und dem biologischen Rezeptor, an den dieser Analyt bindet, messen und in ein elektrisches Signal übersetzen, das proportional zur Konzentration des Analyten ist. Elektrochemische, optische oder piezoelektrische Verfahren sind dabei die Mittel der Wahl. Elektrochemische Verfahren reagieren darauf, wie das Bindungsgeschehen Ströme oder Spannungen verändert, die entlang der Oberfläche des Messsystems angelegt worden sind. Optische Verfahren reagieren darauf, wie sich die Intensität des Farbsignals verändert, wenn ein fluoreszent markierter Analyt an seinen Rezeptor bindet. Piezoelektrische Verfahren nutzen wie eine Mikro-Waage die Eigenschaft von Quarzkristallen, auf mechanischen Druck mit dem Entstehen einer elektrischen Spannung zu reagieren. Die Bindung von Analyten an Rezeptoren auf oder in einer Quarzschicht ist ein solcher Druck. Die biologischen Rezeptoren, mit denen Altintas im Zuge ihrer Promotion bevorzugt forschte, waren Antikörper und Nukleinsäuren, die die von ihr untersuchten Biomarker spezifisch banden. Auch Aptamere, relativ kurze einsträngige DNA- oder RNA-Moleküle, gehörten zu ihrem Handwerkszeug. Eine völlig andere Art von Rezeptoren zur Erkennung biologischer Strukturen tauchte damals gerade erst am Horizont auf - die MIP, bei deren Herstellung und Anwendung Zeynep Altintas schon bald eine führende Rolle übernehmen sollte.

Auf dem Weg zur Expertin für nanoMIP

MIP ist die Abkürzung für molekular imprägnierte Polymere. Sie tragen Aushöhlungen, die in sie hineingedrückt werden, um als Bindungstaschen für bestimmte Analyte zu fungieren, die so winzig sind wie Antikörper oder Teile davon. Für den Nachweis chemischer Schadstoffe waren nanoMIP zwar schon Mitte der 1990er Jahre entwickelt worden, erst 2010 aber war die Biokompatibilität dieser Polymere in Form von löslichen Nanogelen so ausgereift, dass sie für biomedizinische Anwendungen tauglich waren. Bei der Herstellung solcher nanoMIP werden monomere Bausteine in Gegenwart des Analyten, den sie detektieren sollen, zu Polymeren verknüpft. Der Analyt hinterlässt im entstehenden Polymer komplementäre Hohlräume und wird anschließend wieder extrahiert. „Für diesen Herstellungsprozess braucht man gute Kenntnisse in der Polymerchemie und in der Oberflächenchemie“, sagt Altintas. „Die hatte ich in meinem zweiten Bachelorstudium erworben.“ Wissenschaftler aus Cranfield hatten bei der Entwicklung biologisch verwendbarer nanoMIP eine wichtige Rolle gespielt. Als sie nach dem Abschluss ihrer Promotion als Post-Doktorandin nach Cranfield zurückkehrte, widmete sich Zeynep Altintas sofort mit ganzer Kraft dem aufblühenden Feld der nanoMIP. Gemeinsam mit einem Kollegen erfand sie ein patentiertes Verfahren für deren Festkörpersynthese. Schon im Herbst 2013 wurde sie zum Fakultätsmitglied der Cranfield School of Engineering ernannt. Die nanoMIP-Leute hätten damals noch vorwiegend mit chromatographischen Detektionsverfahren gearbeitet, sagt Altintas, sie sei eine der ersten gewesen, die nach Wegen suchte, diese künstlichen Antikörper mit Sensoren zu verbinden. Und das mit großem Erfolg. Als sie 2016 die Leitung der Gruppe für die Entwicklung von Biosensoren und Rezeptoren am Lehrstuhl für Chemische Verfahrenstechnik der Technischen Universität Berlin übernahm, ging ihr längst der Ruf einer exzellenten Expertin für nanoMIP voraus. Wobei sie, wie sie betont, auch Biosensoren mit anderen Nanodetektoren entwickelt, etwa mit winzigen Magnetpartikeln oder Quantenpunkten aus Graphen.

Für jede Anwendung geeignet

Sie arbeite nach wie vor auch mit Antikörpern, sagt Altintas, gegen die sie keine wissenschaftlichen Einwände gelten lasse. Praktisch spreche aber einiges gegen sie. Denn für die Produktion von Antikörpern brauche man Tiere und das möge sie nicht, weil sie Tiere liebe. Außerdem dauere die Produktion von Antikörpern bis zu sechs Monaten und sei sehr kostspielig. MIP-Rezeptoren könne sie dagegen ohne größere Kosten in maximal fünf Tagen herstellen, manchmal sogar in nur fünf Minuten. Sie ließen sich mit einer Haltbarkeit von mehr als einem Jahr leicht lagern, während

Antikörper selbst unter besonderen Lagerbedingungen höchstens sechs Monate lang lagerfähig seien. „Manchmal müssen wir unsere Messungen bei extremen pH-Werten oder Temperaturen vornehmen, dafür eignen sich Antikörper als biologische Moleküle nicht.“ MIPs seien demgegenüber für jede denkbare Anwendung geeignet.

Epitope für die Tumordiagnostik

Konventionelle MIPs haben allerdings einen Nachteil: Sie binden die Analyte, die sie detektieren sollen, nicht so gut wie Antikörper. Um das zu ändern, bedient sich Altintas computergestützten Designs. Sie berechnet Bindungsaffinitäten und spielt im virtuellen Raum mit Strukturen, um die besten Herstellungsrezepte für molekular geprägte Polymere zu bestimmen. Sie entwirft digitale Modelle von nanoMIP, die eine besonders starke Wechselwirkung mit ihren Zielmolekülen zeigen. An dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht das ganze große Zielmolekül beteiligt, sondern nur ein kleiner Teil seiner Oberfläche, ein Epitop. „Wir finden heraus, über welches Epitop ein meist riesiges Protein am besten erkannt werden kann. Anschließend identifizieren wir die funktionalen Monomere, die für die Prägung mit diesem Epitop am besten geeignet sind.“ Auf diese Weise gelang es Altintas mit einer Gruppe an der TU Berlin, besonders stabile Epitope des Lungenkrebsmarkers NSE zu isolieren, und sie als relativ schnell und günstig herzustellende „Prägestempel“ für die Tumordiagnostik zu nutzen.¹

Im Dienst der globalen Gesundheit

Zeynep Altintas ist in eine beeindruckende Vielfalt von Projekten eingebunden. Beispielsweise hat sie für die Herzinfarkt Diagnostik den Prototyp eines besonders sensitiven Biosensors entwickelt. Er misst die Bindung des Markers Troponin I an epitop-geprägte nano-MIP durch Oberflächenplasmonenresonanz. Eine andere Herausforderung sind Viren im Trinkwasser. Damit begann sie sich gleich nach ihrer Promotion im Rahmen eines EU-Förderprogramms zu beschäftigen. Solche Viren sind schon in geringer Konzentration ansteckend und gefährden die Gesundheit von annähernd einer Milliarde Menschen vor allem im globalen Süden. Ihr Nachweis ist bislang sehr aufwändig, ihre vollständige Entfernung meist nicht möglich. Nano-MIP-basierte Biosensoren sollen das ändern. Sie werden mit Chips bestückt, die jedes Virus anhand seiner spezifischen Epitope erkennen.² In Membranfilter eingebettet, können solche bioselektiven nano-MIP-tragenden Systeme verseuchtes Wasser verlässlich aufreinigen. Die Arbeiten von Zeynep Altintas auf diesem Gebiet sind weit fortgeschritten und werden seit 2019 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Die Qualität und Verträglichkeit von Nahrungsmitteln genauer und

effizienter zu beurteilen, ist eine andere Aufgabe, der sich Altintas verschrieben hat. Mit automatisierten Biosensor-Plattformen ist sie daran beteiligt, deren natürliche und künstliche Zusatzstoffe zu bestimmen, deren Frische und Haltbarkeit zu bewerten, bakterielle Verunreinigungen, Allergene oder Spuren von Schwermetallen zu entdecken. An der Universität Kiel, wohin sie im Dezember 2021 wenige Monate nach der Auszeichnung mit dem Life Sciences Bridge Award der Aventis Foundation auf eine unbefristete Professur berufen wurde, gehört sie zu einem EU-geförderten Team, das Minisensoren entwickelt, die rund um die Uhr die Konzentrationen von Nitrat, Ammonium und Phosphat im Erdreich messen und so der Überdüngung landwirtschaftlich genützter Böden entgegenwirken sollen.

Das kooperative Klima von Kiel

„Ich arbeite noch mit den Kollegen in Berlin zusammen“, sagt Zeynep Altintas, „konzentriere mich aber mehr und mehr auf meine Aufgaben in Kiel.“ Dort forscht sie in unmittelbarer Nähe zur medizinischen Fakultät, die es an der TU Berlin nicht gibt und die an ihren Technologien interessiert ist. Dort treibt sie zum Beispiel das Projekt eines in eine Armbanduhr integrierten Biosensors voran, der über die Haut Parameter ableitet, die Auskunft über den circadianen Rhythmus ihres Trägers geben. Sie pflegt einen engen Austausch mit den Kolleginnen und Kollegen aus der Elektrotechnik, um ihre bioinspirierten Ideen in „lab-on-a-chip“-Konzepten zu verwirklichen. Sie glaube, dass es nicht mehr lange dauere, bis manche ihrer Forschungsergebnisse marktreif seien, sagt Altintas. Ihre Kapazität, sich selbst um deren Translation zu kümmern, sei aber begrenzt. „Meine Zeit geht damit drauf, Fördermittel einzuwerben, Mitarbeiter einzustellen und anzulernen, zu lehren, Lehrbücher zu schreiben und zu forschen.“ Unterstützt von den zuständigen Stellen der Kieler Universität richtet sich ihr Augenmerk neuerdings aber verstärkt auf die Möglichkeiten des Technologietransfers.

Autor: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ Z. Altintas*, A. Takiden, T. Utesch, M.A. Mroginski, B. Schmid, F.W. Scheller, R.D. Sussmuth. Integrated approaches toward high-affinity artificial protein binders obtained via computationally simulated epitopes for protein recognition. *Advanced Functional Materials*, 29 (15): 1807332, 2019.

² Z. Altintas*, M. Gittens, A. Guerreiro, K.A. Thompson, J. Walker, S. Piletsky, I.E. Tothill. Detection of waterborne viruses using high affinity molecularly imprinting polymers. *Analytical Chemistry*, 87: p. 6801–6807, 2015.