

# Die organische Chemie im Wandel der Zeit

Autor(en): **Leumann, Christian**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin / Vereinigung Schweizerischer Hochschuldozenten =  
Association Suisse des Professeurs d'Université**

Band (Jahr): **27 (2001)**

Heft 4

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-894098>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Die organische Chemie im Wandel der Zeit

Christian Leumann

Ist die (organische) Chemie eine reife Wissenschaft? Wie kaum eine andere beschäftigt diese Frage seit rund zwei Dekaden vor allem auch die synthetischen organischen Chemiker und gibt regelmässig Anlass zu kontroversen Diskussionen über die Zukunft dieses Teilgebietes der Chemie. Die Frage an sich ist legitim und bedarf deshalb einer differenzierteren Analyse. Sie entstammt einerseits der Erkenntnis, dass mit dem vorliegenden synthetisch-methodischen Handwerk praktisch jede erdenkliche chemische Verbindung gezielt herstellbar ist, vorausgesetzt die nötige Zeit, Arbeitskraft, und Geld stehen zur Verfügung. Andererseits erhält sie Gewicht durch die heute als gering eingeschätzte Wahrscheinlichkeit, noch neue, bisher unbekannte Reaktivitäten organischer Moleküle zu entdecken. Zentral ist damit, dass die Machbarkeit von Molekülen als Forschungsmotiv ausgedient hat.

Als direkte Folge dieser Entwicklung wandelt sich die reine synthetisch-organische Chemie in Richtung einer Ingenieurwissenschaft, dem "*molecular engineering*". Diese orientiert sich an vorgegebenen Zielverbindungen oder Gruppen von Zielverbindungen, und entwickelt neue oder optimiert bekannte Reaktionsabläufe bezüglich Zeitbedarf, Sicherheit, Umweltverträglichkeit, Kosten, etc. Es ist durchaus denkbar, dass sich dieser Zweig dereinst mit eigener Dynamik entwickelt, so wie sich die Elektroingenieurwissenschaften und die Computerwissenschaften aus ihren ehemaligen Mutterdisziplinen, der Physik und der Mathematik, emanzipiert haben. Eine solche Disziplin wird von hoher gesellschaftlicher Relevanz sein. Diese Chemiker werden die "Bauingenieure" sein, die uns dereinst ersehnte Therapeutika, Materialien und Chemikalien des täglichen (Haus)gebrauchs in der nötigen Qualität und Quantität, auf verantwortbare Weise und zu verkraftbaren Preisen zugänglich machen werden.

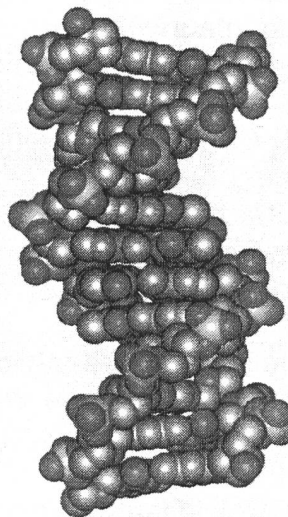
Doch wer sind in Zukunft die Molekülarchitekten? Wer nimmt Einfluss auf die Art, Form und Struktur herzustellender organischer Verbindungen? Woher kommen die wesentlichen Impulse zur Erforschung spezifischer Materie? kurz; was geschieht mit der "anderen" organischen Chemie? - Es besteht kein Zweifel, dass bei der Definition von neuen Forschungszielen die Chemie vermehrt auf ihre Nachbardisziplinen angewiesen sein wird. Nur in der Symbiose mit diesen wird wesentlicher, gesellschaftlich relevanter Fortschritt erreichbar sein. Solcher wird nicht das Primat einer traditionellen Disziplin, sondern die Frucht einer übergeordneten Einheit, wie beispielsweise derjenigen der Lebenswissenschaften oder der Materialwissenschaften sein. Dort kommt der Chemie als molekularen Wissenschaft mit ihren hochentwickelten analytischen Methoden, ihrem Reaktivitätsverständnis und ihren Synthesewerkzeugen bereits jetzt eine wichtige Rolle zu.

Bezogen auf die organische Chemie heisst dies, dass neue Forschungsimpulse in hohem Masse aus der Biologie, der Medizin und der Physik zu erwarten sind. Die organische Chemie wird eine zentrale oder sogar führende Rolle in den Gebieten der chemischen Biologie (*chemical biology*) und in gewissen Bereichen der Materialwissenschaften einnehmen.

Im folgenden möchte ich am Beispiel eines eigenen Forschungsprojektes aufzeigen, wie wichtig heute das Ineinandergreifen verschiedener Disziplinen in der Forschung ist:

Unser Erbmateriale, die DNA (Figur 1), beherbergt den gesamten Bauplan eines lebenden Organismus und bestimmt mit seinen Informationseinheiten (den Genen) sowie deren Produkten (den Proteinen) dessen gesamten Metabolismus in einem zeitabhängigen dynamischen Prozess. Gerade weil dieser Bauplan und die daran beteiligten Moleküle ubiquitär, d.h. für alle Lebewesen inklusive Pflanzen, Viren etc. identisch ist, stellt er im medizinisch-chemischen Sinne ein geeignetes Ziel dar. Gelingt es beispielsweise selektiv die Expression eines Gens zu verhindern (zum Beispiel ein Gen eines Virus), so würde das im entsprechenden Gen kodierte (für das Virus überlebenswichtige) Protein von der Wirtszelle (zum Beispiel des befallenen Menschen) nicht hergestellt. Das Virus kann sich nicht vermehren und bleibt wirkungslos.

**Figur 1:**



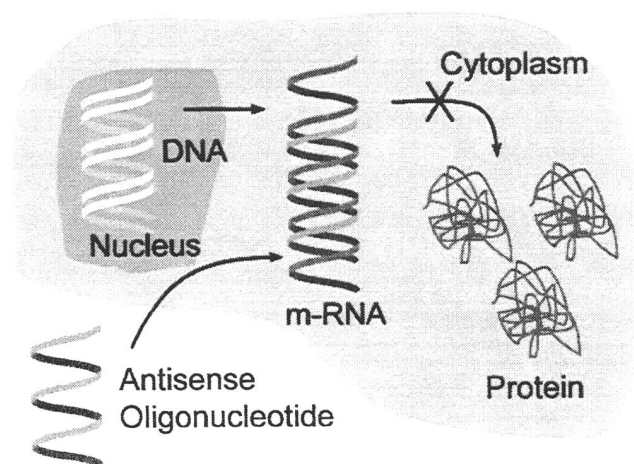
*Modell der DNA Doppelhelix. Im Zentrum der Helix sind die vertikal gestapelten Basenpaare zu erkennen. Die beiden Zuckerphosphatketten, welche die Basen miteinander verbinden schrauben sich in einer rechtshändigen Bewegung um die Basenpaare.*

Eine Anleitung, wie dieses Ziel erreicht werden könnte, liegt im genetischen Code verborgen, welcher das Umschreiben der Information aus der doppelhelicalen DNA in die einzelsträngige Boten-RNA (Transkription), und die Übersetzung dieser RNA in die eigentlichen Genprodukte, die Proteine (Translation) regelt. Gelingt es beispielsweise, das Transkript eines spezifischen Gens (die Boten-RNA) chemisch auszuschalten, wäre die Kette der Informationsübertragung unterbrochen und die Unterdrückung eines spezifischen Proteins erreicht.

Auf molekularer Ebene muss zur Erkennung des Ziels nur die Basenabfolge bekannt sein, welche das entsprechende Genprodukt, das Protein, über den genetischen Code eindeutig identifiziert.

Mit der Kenntnis der exakten Abfolge der Basensequenz lässt sich ein entsprechendes, dazu basenkomplementäres Oligonucleotid (ein kurzes Stück DNA) herstellen, welches zu einem Teil der RNA komplementär ist und dort eine partielle Doppelhelix ausbildet. Dadurch kommt es am Ribosom, der eigentlichen chemischen Fabrik der Zelle, zur Inhibition des Translationsschrittes. Man kann davon ausgehen, dass bereits ein Oligonucleotid mit 18 Baseneinheiten eine einzigartige Basenanordnung aufweist, welche in Bezug auf das gesamte menschliche Genom (ca.  $3 \times 10^9$  Basen) statistisch nur einmal auftritt. Diese spezifische Basenanordnung ist für die Selektivität verantwortlich. Diese Strategie zur spezifischen Inhibition der Genexpression wird in Fachkreisen auch Antisense-Strategie genannt und ist in Figur 2 schematisch dargestellt.

**Figur 2:**



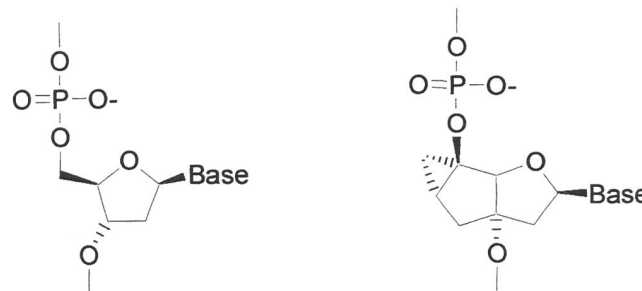
*Schematische Darstellung des Antisense-Mechanismus. Eine bestimmte Boten-RNA (m-RNA) wird durch ein extern der Zelle zugefügtes Antisense Oligonucleotid molekular erkannt und komplexiert. Der entstandene Komplex verhindert das Ablesen der genetischen Information am Ribosom und somit die Übersetzung dieser Information in das entsprechende Protein.*

Grundsätzlich liesse sich dieses Ziel mit kurzen Stücken natürlicher DNA erreichen. Lebende Zellen verfügen zu ihrer Verteidigung jedoch über Enzyme, welche solche kurze DNA-Abschnitte in wenigen Minuten chemisch vollständig abbauen. Ausserdem müssen Doppelhelices, gebildet aus einem Oligonucleotid und der Boten-RNA, von hoher Stabilität sein, um die Genexpression effizient beeinflussen zu können. Beides macht den Einsatz von geeignet veränderter DNA nötig, und hier ist die organische Chemie gefordert.

Aus der supramolekularen Chemie ist das Konzept der konformativen Fixierung als Massnahme zur Erhöhung der Stabilität einer Komplexverbindung bekannt. Konkret heisst das, dass durch chemische Anpassung und Versteifung eines Moleküls in seiner räumlichen Form auf sein Gegenüber eine stabilitätserhöhende Wirkung zu erwarten ist. Wir haben uns dieses Konzept zunutze gemacht und ein versteiftes Analogon der DNA entworfen und synthetisiert, welches wir Tricyclo-DNA nennen (Figur 3).

In vorgängigen biophysikalischen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Heteroduplexe der DNA und Tricyclo-DNA in der Tat zu einer Erhöhung der Stabilität der Doppelhelix führen, eine der zentralen Anforderungen an ein solches DNA-Analogon. Experimente zur Stabilität dieser Tricyclo-DNA gegenüber natürlichen Enzymen, die die DNA Spaltung zur Folge haben, verliefen ebenfalls sehr positiv. So zeigten sich Oligonucleotide der Tricyclo-DNA im Serumtest als äusserst resistent, während natürliche Oligodeoxynucleotide in kurzer Zeit durch die Enzyme im Serum zersetzt werden.

**Figur 3:**



*Chemische Struktur der repetitiven Einheit der DNA (links) und der Tricyclo-DNA (rechts). Insbesondere die Einführung der beiden neuen fünf- und dreigliedrigen Ringe in der linken Molekülhälfte der Tricyclo-DNA Einheit dienen der Versteifung der Struktur.*

Damit waren die Grundlagen geschaffen, um in einem weiteren Schritt die Eigenschaften dieser Tricyclo-DNA als Antisense Molekül in einem in vitro Test auszutesten. Diese Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit Prof. D. Schümperli am Zoologischen Institut der Universität Bern am Beispiel eines zellulären Thalassämie-Modells durchgeführt. Thalassämie (Sichelzellenanämie) ist eine vor allem in Südeuropa weit verbreitete Krankheit, die durch Punktmutationen im beta-Globin Gen hervorgerufen wird. Die Patienten entwickeln defektes Hämoglobin, was zu einer Reihe von Funktionsstörungen führt, wie z.B. Blutarmut, Knochendeformation etc. Auf der molekularen Ebene ist bekannt, dass diese Punktmutationen im Spleissprozess, in welchem die Vorläufer-RNA durch das Herausschneiden von nicht kodierenden Abschnitten zur reifen Boten-RNA umgewandelt wird, zu einer falsch zusammengesetzten Boten-RNA und damit zu einem funktionsuntauglichen Protein führen. In einem zellulären Testsystem konnten wir nun zeigen, dass mittels eines Tricyclo-DNA Antisense Oligonucleotids, welches gegen eine bestimmte Basensequenz der beta-Globin Vorläufer-RNA gerichtet war, das fehlerhafte Spleissen zur Boten-RNA korrigiert werden konnte, und dies mit hoher Effizienz.

Das geschilderte Projekt zeigt, wie eine Problemstellung aus der Biologie und der molekularen Medizin unter Verwendung grundlegender Konzepte der organischen Chemie zu funktionellen nicht-natürlichen Verbindungen führte, die sowohl als potentielle Therapeutika, als auch als Werkzeuge für die Molekularbiologie von Interesse sind. Solche Werkzeuge können darüberhinaus auch als molekulare Sonden dienen, um bisher unzugängliche Fragen in der Grundlagenforschung zu beantworten. Die Aufgabe des organischen Chemikers gleicht dabei durchaus derjenigen des Architekten, indem die Inspiration von Form und Raum sowie das angewandte Material essentiell zum Gelingen des Projektes beitragen.



"Bauherren" sind in solchen Projekten, um beim Vergleich zu bleiben, Mediziner, Pharmazeuten, Biologen und Chemiker gleichermaßen. Dies ist in einem gewissen Sinne auch eine Antwort auf die eingangs gestellte Frage. Wissenschaftlicher Fortschritt entwickelt sich vor allem in den Grenzgebieten traditioneller naturwissenschaftlicher Disziplinen. Die relevanten Forschungsziele werden damit in Zukunft gemeinsam durch mehrere Disziplinen definiert. Das disziplinimmanente Handwerk hingegen ist davon nicht betroffen und wird sich dessenungeachtet autonom weiterentwickeln.

#### EINE WEITERE STIMME ZUR CHEMIE

## Die Chemie – auch eine Lebenswissenschaft

Virusinfektionen einer einzelnen Zelle sichtbar gemacht / Photosyntheseapparat aus dem Labor

Die Chemie leistet einen großen Beitrag zu dem interdisziplinären Fachgebiet, das gemeinhin als Lebenswissenschaften bezeichnet wird. Dies wurde auf der Jahrestagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker, die vor kurzem in Würzburg stattfand, deutlich. In ihrem Bemühen, Vorgänge in der belebten Natur nachzuvollziehen, sind die Wissenschaftler in den Chemielabors erneut ein gutes Stück vorangekommen. So haben Forscher um den Physikochemiker Christoph Bräuchle von der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität ein Verfahren entwickelt, mit dem sich die Virusinfektion einer lebenden Zelle beobachten läßt. Die so gewonnenen Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten, Viruserkrankungen zu bekämpfen oder aber Viren effektiv als Gefahren in der Gentherapie zu nutzen.

Bei bisherigen Versuchen mußte man stets größere Mengen von Viren verwenden, die zudem mit vielen Farbstoffmolekülen markiert waren. Den Münchner Wissenschaftlern ist es nun gelungen, lediglich ein fluoreszierendes Farbstoffmolekül an das Capsid eines Virus zu binden, so daß dessen Verhalten nur minimal beeinträchtigt wird. Zudem ließ sich die Erregermenge pro Zelle stark begrenzen. Die Forscher konnten daher genau beobachten, wie sich ein Virus der Zellmembran nähert, mehrfach kurz mit ihr in Kontakt tritt, die Membran durchdringt und in den Zellkern wandert. Die Infektionszeit beträgt nur einige Sekunden bis hin zu wenigen Minuten und ist damit viel kürzer, als man aus bisherigen Untersuchungen abgeleitet hatte. Die Leuchtspuren, welche die einzelnen Viren im Mikroskop hinterlassen, ergeben gleichsam einen Film, der einen Zugang zum Drehbuch einer Virusinfektion eröffnet. Dies erleichtert die Entwicklung antiviraler Medikamente, da Wirkort und Effizienz direkt sichtbar werden.

Eine große Faszination übt auf Forscher nach wie vor die Photosynthese

aus. Die Art und Weise, in der Pflanzen die Energie des Sonnenlichts nutzen, ist unübertroffen. Bei ihren Versuchen, diesen Prozeß nachzuahmen, sind Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Strahlenchemie in Mülheim an der Ruhr einen großen Schritt vorangekommen. Sie haben Moleküle hergestellt, die sich im Reagenzglas von selbst zu einem Komplex zusammenlagern, der die wesentlichen Schritte der Photosynthese beherrscht. Als Vorbild dienten den Forschern um Kurt Schaffner die Photosyntheseapparate von grünen Bakterien. In allen anderen Organismen ist die Architektur der Lichtsammelantennen durch Proteine vorgegeben. Diese sorgen dafür, daß sich die Chlorophyll-Moleküle räumlich optimal ordnen. Die Lichtsammelantennen der grünen Bakterien enthalten hingegen keine Eiweißmoleküle. Die Bakteriochlorophylle lagern sich von selbst zu stäbchenförmigen Aggregaten zusammen, die das Sonnenlicht absorbieren.

Das künstliche Photosynthesesystem der Mülheimer Forscher besteht aus drei verschiedenen Komponenten. Die Antenne setzt sich aus sogenannten Zinkchlorinen zusammen. Diese dem Chlorophyll verwandten Moleküle enthalten als zentrale Struktur ein Zinkatom. Durch systematische Abwandlungen am Molekülgerüst konnten die Wissenschaftler einen Kandidaten finden, der stäbchenförmige Aggregate bildet und eingestrahlt Tageslicht auffängt. Die anderen beiden Komponenten – ein Bakteriochlorin-Molekül sowie ein daran geknüpfted Fullerene – bilden das sogenannte Reaktionszentrum. Gibt man alle drei Substanzen mit einem Detergens in ein Reagenzglas, lagern sie sich von selbst zu einem funktionsfähigen System zusammen. Die von den vielen aggregierten Zinkchlorinen gesammelte Energie wird an das Bakteriochlorin weitergeleitet, das daraufhin ein Elektron abgibt, welches bereitwillig

vom Fulleren aufgenommen wird. Das Ergebnis ist ein Zustand der Ladungstrennung, der über mehrere Nanosekunden hinweg stabil bleibt. Die Mülheimer Wissenschaftler haben somit eine erste Etappe auf dem Weg zu einem photoaktiven Komplex mit nutzbringender Funktion bewältigt. Sie hoffen nun, die aufgebaute elektrische Spannung dazu nutzen zu können, chemische Reaktionen anzustoßen.

Einen großen Fortschritt bei der Analyse der Erbsubstanz verspricht eine Entwicklung, die Chemiker eines Mannheimer Unternehmens auf der Tagung in Würzburg vorstellten. Es handelt sich dabei um ein Gerät, mit dem sich individuelle DNS-Chips herstellen und sofort zur Untersuchung von Erbmaterial benutzen lassen. DNS-Chips sind etwa fingernagelgroße Plättchen, die mit standardisierten Sammlungen einsträngiger Genabschnitte, sogenannter Sonden, beladen sind. Die zu untersuchende Probe wird mit einem Fluoreszenz-Farbstoff markiert und auf den Chip gegeben. Wenn sich zueinander passende, gegengleiche Abschnitte auf dem Chip und in der Probe verbinden, verrät ein Leuchtsignal die erfolgreiche Hybridisierung. Das Potential solcher DNS-Chips ist überaus groß und reicht von der biomedizinischen Grundlagenforschung bis zur Pharmaforschung.

Mit dem in Mannheim entwickelten sogenannten DNS-Prozessor können nun innerhalb weniger Stunden Chips erstellt werden, die dem jeweiligen Verwendungszweck angepaßt sind. Das Gerät synthetisiert auf einem Reaktionsträger die entsprechenden Sonden und wertet die Messung aus. Auf diese Weise lassen sich die Aktivität, Mutationen oder schlicht die Sequenz eines beliebigen Gens rasch ermitteln. Zur Zeit wird der DNS-Prozessor im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg getestet. Sollte er sich bewähren, könnten Erbgutanalysen in Forschung und Medizin bald Routine werden.

UTA BILOW