

Chemie auf Knopfdruck

Die Entwicklung neuer Arzneistoffe ist bis heute mühselige Handarbeit. Ein amerikanischer Forscher will das ändern: Seine Molekülmaschine soll die chemische Synthese revolutionieren

VON LYDIA KLÖCKNER



Chemikers Traum:
Ein 3-D-Drucker
für Moleküle

Eines Nachts wollte Martin Burke nicht mehr. Mit müden Augen starrte der Chemiker auf das Glasgefäß, in dem seit Stunden irgendein Gemisch vor sich hin köchelte. Er hatte es satt. Die elende Wartezeit, die langen Abende im Labor. Das Rühren, das Messen und Pipettieren und Filtern. Der junge Mann hatte Chemie studiert, um Medikamente zu erfinden. Er wollte neue Therapien entwickeln, Menschen heilen – Nützliches tun. Doch nun saß er nächtens wieder einmal als Letzter im Labor und verschwendete seine Zeit mit stupider Fleißarbeit, die so gar nichts mit seinen großen Plänen zu tun zu haben schien.

Noch jede Chemikergeneration machte bislang diese Erfahrung: Wer neue Wirkstoffe oder Arzneien sucht, muss stunden-, tages-, wochenlang kochen. Denn anders, als es die Molekülmodelle im Chemieunterricht suggerieren, lassen sich chemische Verbindungen nicht einfach aus einzelnen Atomen zusammenstecken. Der Weg zum gewünschten Produkt führt häufig über umständliche Reaktionsrouten aus Dutzenden Einzelschritten. Haben etwa Forscher in Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen vielversprechende Kandidaten für neue Wirkstoffe entdeckt, gilt es zunächst, diese in großer Menge herzustellen, möglicherweise auch noch strukturell zu optimieren. Bis am Ende ein neues Medikament steht, kann es Jahre oder Jahrzehnte dauern. Sisyphusarbeit.

Doch darauf hatte Martin Burke keine Lust mehr. «Ich hatte das Gefühl, auf der Stelle zu treten», erzählt er. Der ehrgeizige Harvard-Doktorand hätte am liebsten alles hingeschmissen – seinen Laborkittel, die Promotion, den Traum vom Medikamententfinden. Stattdessen beschloss er, erst einmal ein Bierchen trinken zu gehen. Im Cellar, einer urigen Kneipe in der Nähe des Campus, begann in dieser Nacht vor zehn Jahren eine einzigartige Geschichte: Sie hat das Zeug dazu, das Ende der bisher üblichen organischen Synthese einzuläutern und die Arbeit von Chemikern für immer zu verändern.

Denn im Cellar traf Burke seinen Freund und Kommilitonen Rahul Kohli, der ebenfalls an seiner Doktorarbeit bastelte und den Bau und die Wirkung sogenannter Peptide studierte. Anders als Burke war Kohli allerdings bester Laune. Bald wurde Burke auch klar, warum: «Während er mir an der Bar saß, lief in seinem Labor ein Gerät, das Hunderte von Peptiden für ihn ausdrückte. Das Ding übernahm all die Arbeitsschritte für ihn, die mich in den Wahnsinn trieben.» Deshalb musste sich Kohli auch nicht lange mit mühsamer Synthesieren aufhalten, sondern hatte längst mit den eigentlichen Experimenten begonnen. Diese Erkenntnis rüttelte Burke mit einem Schlag wieder wach.

Er wusste zwar, dass Kohlis Maschine ihm nicht helfen würde, denn die großen Peptide sind viel einfacher herzustellen als die kleinen Wirkstoffe, an denen Burke selbst forschte. Doch in dieser Nacht setzte sich in seinem Kopf der Gedanke fest: Warum sollten sich nicht auch andere chemische Stoffe maschinell zusammensetzen lassen? Und warum sollte er nicht derjenige sein, der als Erster eine solche Maschine baute?

Von so einer Maschine träumen wohl viele Chemiker, die an Naturstoffen forschen. «Sie würde die Medikamentenentwicklung extrem vereinfachen, man könnte sagen: revolutionieren», erklärt der Chemiker Derek Lowe, der viele Jahre für Bayer gearbeitet hat und heute für die amerikanische Firma Vertex Pharmaceuticals forscht. Allerdings können Chemiker mit dem Konzept einer automatisierten Synthese normalerweise so viel anfangen wie Gourmetköche mit Tütensuppe. «Organische Chemie gilt traditionell als hohe Kunst, die nur wenige meistern», sagt Lowe. «Burkes Idee, sie zu standardisieren, widerspricht dieser Philosophie.» Im Klartext: Aus Sicht von Chemikern war das Vorhaben des Doktoranden Burke reine Provokation und Anmaßung.

Heute steht die Anmaßung in den Burke Laboratories an der University of Illinois in Urbana-Champaign, und ihr Schöpfer präsentiert sie mit dem leicht verlegenen, stolzen Grinsen eines kleinen Jungen, der weiß, dass er etwas ziemlich Tolles gebastelt hat. Dabei sieht der gut zwei Meter breite Apparat, an dem Reagenzgläser, Plastikfläschchen, Pumpen und Schläuche hängen, nicht gerade aus wie die Krönung moderner Technik. Burke erinnert das Ganze eher an einen «überdimensionierten Kaffeefüllautomaten». Aber, sagt der Chemiker lächelnd, «das ist ja auch nur der Prototyp». Das Wichtigste daran sei, dass er funktioniert. Und das könnte in der Tat die Chemie verändern.

Experten wie der Pharmaforscher Derek Lowe zeigen sich beeindruckt: Zwar bedeutet Burkes Maschine noch nicht das Ende der klassischen Synthese, sagt Lowe, «aber sie bringt es in Sichtweite». Natürlich ruft eine Erfindung mit diesem Anspruch prompt auch Kritik auf den Plan. Burkes Arbeit verdiene zwar Respekt, kommentiert etwa der polnischstämmige Chemiker Bartosz Grzybowski, «aber ich bezweifle, dass man eines Tages wirklich jedes erdenkliche Molekül damit synthetisieren kann».

Dazu muss man wissen, dass Grzybowski selbst an einer Art maschinellen Gehilfen arbeitet. Nicht weit von Martin Burke entfernt, an der Northwestern University Illinois, hat er in den vergangenen Jahren ein Programm entwickelt, das alle wesentlichen Schritte der organischen Chemie beherrschen soll, quasi einen allwissenden Chemiecomputer. Einerseits begeistern sich Grzybowski und Burke also für ganz ähnliche Visionen; andererseits folgen sie dabei völlig unterschiedlichen Philosophien.

Für Bartosz Grzybowski ist «die organische Chemie wie Schach» – mit einem Unterschied: «Die Spieler müssen ungefähr 20 000 Regeln im Kopf haben.» Deshalb galt ein Chemie-

computer lange Zeit als unmögliches Unterfangen, während es Schachprogramme bereits seit den 1990er Jahren mit menschlichen Spielern aufnehmen können. Die Regeln der organischen Chemie haben sich schließlich nach dem Urknall vor rund 13,7 Milliarden Jahren im Laufe einer langen molekularen Evolution herausgebildet; um sie nachzuahmen, braucht es immenses Fachwissen ebenso wie Erfahrung, Intelligenz und Kreativität.

Grzybowski und sein Team haben jahrelang den Erfahrungsschatz der Chemiker so geordnet, dass Informatiker ihn in ein Computerprogramm einspeisen konnten. Unterstützt wurden sie dabei von Linguisten, die darauf spezialisiert sind, sprachliche Regeln und Merkmale zu erkennen. «Linguisten sind gut darin, in einer großen Masse von Informationen Muster zu erkennen – und genau solche Leute brauchen wir», erklärt Grzybowski. «Mit ihrer Hilfe können wir aus unserem chemischen Wissen feste Regeln ableiten und in Algorithmen übersetzen.»

Das Ergebnis heißt Chematica – eine Software, die Grzybowski erstmals 2012 vorstellte und die wie eine Art Navigationssystem funktioniert: Man gibt eine gewünschte chemische Verbindung ein, und das Programm ermittelt die möglichen Routen zur Herstellung dieser Verbindung. «Damals ging es aber nur um bereits bekannte Moleküle», erklärt Grzybowski, «heute kann Chematica auch Synthesewege zu neuen Stoffen berechnen.» Noch fehlt zu dieser Behauptung zwar die entsprechende Fachpublikation. Sie soll allerdings in den nächsten Monaten folgen.

Grzybowski selbst ist mittlerweile von den USA nach Südkorea gezogen und forscht nun am Nationalen Institut für Wissenschaft und Technologie Ulsan. Mit der Arbeit an Chematica ist er fertig – jetzt will er das Programm vermarkten. Mehrere Chemie- und Pharmaunternehmen hätten bereits Interesse an der Software geäußert, erzählt Grzybowski. Denn das Programm nehme «Chemikern eine Menge Grübele ab» und führe den Großteil der Syntheseplanung für sie durch.

KinderZEIT
Königin auf Reisen: Wer plant den Staatsbesuch der Queen, und wie begegnet man einer Hoheit? S. 41

35

Trauerarbeit nach dem Atomausstieg

Nur ein radikaler Schritt führt zum Erfolg bei der Endlagersuche

gerung hochradioaktiver Abfallstoffe» zum ersten Bürgerdialog nach Berlin – und ausgerechnet die Antiatombewegung wird nicht daran teilnehmen. Es geht um Kriterien für die Suche nach einem Endlager für die strahlenden Hinterlassenschaften der Atomindustrie. Und die Atomkraftgegner – der Teil der Öffentlichkeit, der am besten über dieses Thema informiert ist – treffen sich zu einer Parallelveranstaltung, nur fünf U-Bahn-Stationen entfernt. Man redet über und nicht miteinander.

Dabei ist das gemeinsame Gespräch die entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Endlagersuche. Denn rein wissenschaftlich, davon ist die Kommission bereits überzeugt, lässt sich der beste Standort nicht bestimmen: Jedes Gestein hat im Zusammenspiel mit der jeweiligen Lagerung eine eigene, sich ständig verändernde objektive Rangliste ist unmöglich. Die vom Auswahlgesetz geforderte «bestmögliche Sicherheit» soll garantiert werden, indem die Standortsuche nach dem bestmöglichen Verfahren abläuft. Das ist der Plan der Kommission. Ohne aktive Beteiligung der Antiatombewegung wird er nicht aufgehen.

Doch die Kommunikation ist vergiftet, vor allem vom Thema Gorleben. 1977 hatte die Bundesregierung unter Helmut Schmidt zusammen mit Niedersachsens damaligem Ministerpräsidenten Ernst Albrecht ausgekugelt. Besonders sicher wäre der Atom- müll dort nicht. Das wusste man schon damals und weiß es heute erst recht. Trotzdem ist Gorleben noch im Rennen, erst letzte Woche hat der Bundesrat beschlossen, die Option für weitere zwei Jahre offenzuhalten.

Gorleben aber steht für Massenproteste, Polizeigewalt, Betrug und persönliche Bedrohung, seit 38 Jahren tobt der erbitterte Kampf. Die Verletzungen sitzen tief – auf allen Seiten. Vor dem Neubeginn der Endlagersuche, den der Bundestag mit breiter Mehrheit beschlossen hat, muss die Vergangenheit aufgearbeitet werden. Der Ausstiegsbeschluss bietet die Chance dafür. Deutschlands Atomwirtschaft ist am Ende, die Trauerarbeit kann nun beginnen.

Alle Karten müssen offen auf den Tisch. Erklärungen, auch Entschuldigungen sind nötig. Gefragt ist daher erst mal keine Endlagerkommission, sondern eine Wahrheitskommission. Und es brauchte einen Anreiz, damit alle mitmachen. Tatsächlich gibt es ein Angebot, das einen Großteil der Anti-AKW-Szene zur Teilnahme bewegen könnte: Die Suche dürfe nicht auf einer vollkommen weißen Landkarte beginnen. Stattdessen müsste ein Ort schon vorab gestrichen werden: Gorleben. Nur so ist ein echter Neubeginn möglich.

DIRK ASENDOERFF

Siehe auch die Grafik zur Endlagersuche auf S. 39

HALB WISSEN

Neu und niedlich

Es gibt nur wenige Dinge, die bei Journalisten so heftiges Herzklappen auslösen wie ein Trend. Wenn es einen Trend gibt, möglichst einen aus den USA, muss man drüber schreiben. Folglich können auch wir von der ZEIT nicht anders, als folgende Nachricht weiterzugeben: «Ehrenamtliche Katzen-Vorleser sind ein neuer Trend (!) in amerikanischen (!) Tierheimen.» Wir finden, das ist eine super Sache, nicht nur, weil es einen neuen Trend aus Amerika gibt, sondern weil auch noch Katzen vorkommen, also Tiere. Und Tiere gehen immer, genau wie Kinder. Die sind nämlich niedlich, meistens jedenfalls. Wenn sie hässlich oder gemein sind, gehen sie auch, aber anders. Doch wir schweifen ab. Weiter geht's: «Beim Katzen-Vorlesen profitieren beide Seiten. Die Katzen gewöhnen sich wieder an Menschen, die Vorleser üben das Lesen. Besonders auf Kinder mit Leseschwäche haben die Tiere eine beruhigende Wirkung.» Haben Sie's gemerkt? Kinder! Dieser Trend ist ein Glücksfall. Klar, was jetzt folgen muss: der Selbstversuch. Wir sind dann mal recherchieren.

HAB

Fortsetzung auf S. 36



Chemie auf Knopfdruck

Davon ist Martin Burke wiederum nur mäßig beeindruckt. Denn Chematica zeigt gewissermaßen nur Rezepte an. Die Synthese selbst – also all die langwierige Kocherei, die ihn als Doktoranden beinahe den Verstand gekostet hätte – übernimmt die Software nicht. Aus Burkes Sicht ist Chematica daher zwar interessant, aber eben gerade nicht das, was er suchte. »Ich wollte ein Gerät, das die Fleißarbeit für mich macht«, sagt der Amerikaner.

ANZEIGE

Stimmt's?

Die Kolumne von Christoph Drösser können Sie auch hören, täglich 6.50 Uhr.



Er wählte daher auch einen völlig anderen Weg als Grzybowski. Statt die Chemie als Schachspiel zu begreifen, versuchte er sie in eine Art Puzzle zu verwandeln: Dieses besitzt zwar viele unterschiedliche Teile, aber sehr wenige grundlegende Regeln. Nach diesem Vorbild, so Burkes Idee, ließen sich vielleicht auch all die vielen organischen Verbindungen mit ein- und derselben Synthesestrategie erzeugen, mit einer Abfolge von Reaktionen, die so simpel sind, dass auch eine Maschine sie ausführen könnte.

Diese Strategie funktioniert zum Beispiel gut bei Peptiden – jenen großen Teilchen, mit denen riert, wie lange Ketten. Wer sie maschinell zusammensetzen will, muss nur die Einzelbausteine wie Perlen aneinanderreihen – keine sonderlich anspruchsvolle Aufgabe. Auch für andere kettenförmige Teilchen wie Zuckermoleküle und sogar für Erbsubstanz wurden daher längst »Synthesizer« entwickelt.

Doch die meisten anderen Moleküle sind viel zu komplex, um sie einfach aufzufädeln. Die Moleküle etwa, mit denen Burke in seiner Doktorarbeit zu tun hatte, glichen eher jenen wirren Knäueln aus Zopfgummis, Haaren und Ohringen, die man in oft durchwühlten Schmuckscha-

tullen findet. Ihre Einzelteile sind über verschiedenste, teils abenteuerliche »Knoten« miteinander verknüpft. Und die Bauanleitung solcher Gebilde kennt in der Regel nur die Natur selbst.

Martin Burke jedoch ließ sich nicht abschrecken. Sein Enthusiasmus sprang auch auf die Universität Illinois über, bei der er sich nach seiner Promotion in Harvard auf eine Professur bewarb. Die chemische Fakultät war sogar derart begeistert von seiner Idee, dass sie ihm ein eigenes Labor und eine Arbeitsgruppe zur Verfügung stellte, die ihn bei der Umsetzung unterstützen sollte.

Die ersten Jahre verbrachte das Team damit, Naturstoffe systematisch auf Gemeinsamkeiten (auf »sich wiederholende Bausteine«, wie Burke sagt) zu untersuchen. Davon fanden die Chemiker erstaunlich viele. »Die Natur scheint einen Großteil der organischen Verbindungen nach dem Lego-Prinzip zu erschaffen«, sagt Chemieprofessor Burke. »Sogar Moleküle, die auf den ersten Blick ganz unterschiedlich erscheinen, lassen sich offenbar aus den gleichen Einzelteilen zusammenbauen.«

Diese Fragmente sind zwar nicht alle einfach herzustellen, weil sie teils komplexe Strukturen wie Ringsysteme und Mehrfachbindungen enthalten. Aber im Vergleich zur Synthese ganzer Moleküle ist die Erzeugung der Bausteine doch relativ simpel. Und immer sie zur Erzeugung vieler verschiedener Moleküle nutzen. Burke und sein Team rechneten aus, dass sich aus nur zwölf Bausteinen rund 2100 verschiedene Polyene zusammensetzen lassen sollten, eine für die Wirkstoffforschung wichtige Gruppe von Molekülen.

Mit den Bausteinen allein war es allerdings nicht getan. Um sie maschinell zusammenzusetzen, braucht es auch geeignetes Werkzeug. Denn das Grundgerüst der Bausteine bilden Kohlenstoffe. Und die sind eher reaktionsträge. Sie bleiben lieber bei ihren alten Bindungspartnern, als neue Kontakte zu knüpfen.

Doch dieses Problem hatte zum Glück schon ein anderer gelöst: Der japanische Chemiker Akira Suzuki hatte in den 1970er Jahren ein schnelles und einfaches Verfahren erfunden, um Kohlenstoffverbindungen miteinander zu »verkuppeln«. Das Verfahren, das 2010 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, versteht jeder Hundehalter auf Anhieb: Man rüste zwei reaktionsträge Teilchen (ein Herrchen und ein Frauchen) mit geeigneten Partnern aus (je einem Hund), Sorge für eine Begegnung und werfe dem Tieren ein Leckerli hin. Daraufhin werden die Hunde derart an ihren Leinen zerran, dass sich auch Herrchen und Frauchen automatisch näherkommen. Als »Hund« für seine Kohlenstoffe nutzte Suzuki zum einen ein Halogenatom (etwa Iod oder Brom), zum zweiten eine sogenannte Boronsäure. Beide fühlen sich unwillkürlich zu Palladium hingezogen. Platziert man daher das Edelmetall in ihre Mitte, ziehen sie automatisch die Kohlenstoffe mit sich und zwingen sie, eine Bindung einzugehen.

Diese Kuppelstrategie machte sich auch Burkes Team zunutze. Die Moleküle sie noch einen An/Forscher jeweils mit einenion kontrolliert steuern Boronsäure. Nun brauchte das Team 2007: Das Aus-Knopf, um die ReaktioMida schirmt eine Seite zu können. Den entdeckteso davon ab, ungewollte Molekül mit dem Namen Wenn die Forscher ein der Bausteine ab, hält sie alsd hinzugaben, fiel die Reaktionen einzugehen. Wnierte den Baustein. So konnten sie das Molekül schrittweise und gezielt mit weiteren Bausteinen vergrößern.

Natürlich gab es trotzdem allerlei unerwünschte Nebenprodukte, das lässt sich bei der Herstellung neuer Chemikalien nie vermeiden. Doch auch dafür fanden Burkes Mitarbeiter nach und nach Reinigungsverfahren, die alles Unerwünschte aussortierten und nur die Zielmoleküle zurückließen. Nach einigen Jahren harter Arbeit hatten die Chemiker jeden einzelnen Schritt der Synthese so vereinfacht, dass diese theoretisch von einer Maschine ausgeführt werden konnte. Es fehlte nur noch ein Detail: die Maschine selbst.

Den Bau übernahmen am Ende zwei Studenten aus Burkes Arbeitsgruppe, die mithilfe von Ingenieuren aus der Maschinenbauabteilung der Universität die Einzelteile besorgten und zusammenfügtelten. Er selbst, gibt Burke offenherzig zu, habe »eigentlich keine Ahnung von Maschinen«. Auch die Software zur Steuerung der Pumpen habe einer seiner Studenten geschrieben.

Nun aber darf man den Prototyp endlich in Aktion erleben. Nicht mehr als eine Stunde dauert es, bis die Gläser und Röhren mit den nötigen Zutaten befüllt und die Schläuche an die Behälter angeschlossen sind. Burke klickt auf seinem Computer auf »Go«, die Pumpen setzen sich in Gang und befördern die Reagenzien von Gefäß zu Gefäß. In den Gefäßen laufen jetzt die Reaktionsschritte ab, einzelne Bausteine werden zu größeren Molekülen verkuppelt, Zwischenprodukte gereinigt, weitere Bausteine hinzugefügt. Und nach einigen Stunden oder Tagen »spuckt« die Maschine tatsächlich eideene Klassen von kleinen organischen Molekülen mit dem Gerät herstellen. Dazu zählen medizinische Wirkstoffe wie etwa Phosphodiesterasehemmer, die zur Behandlung chronischer Lungenkrankheiten wie Asthma eingesetzt werden, sowie sogenannte Braf-Inhibitoren, die das Wachstum mancher Krebsarten stoppen. Das Maschinchen hat aber auch andere Substanzen im Repertoire wie etwa Oligothiophene, die in Solarzellen zum Einsatz kommen. Sie alle erzeugt Burkes Apparat mit derselben Abfolge von Syntheseschritten, und zwar ohne dass ein Chemiker danebenstehen und warten muss.

»Das ist genial«, kommentiert Rolf Hartmann, Leiter der Abteilung Wirkstoffdesign und Optimierung am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland. Hilfreich sei das Gerät vor allem für die rasche Herstellung von Derivaten, also leicht abgewandelten Versionen eines Moleküls. Meist versuchen Forscher, ganze »Bibliotheken« von Derivaten zu erschaffen, um eine mög-

lichst große Auswahl von potenziellen Wirkstoffkandidaten zu erhalten. »Diese Arbeit kostet normalerweise viel Zeit, mitunter verschleißt ein Forscher dabei mehrere Doktoranden. Die Maschine könnte den Prozess enorm beschleunigen.«

Von einem 3-D-Drucker für Medikamente, der per Mausklick jeden erdenklichen Wirkstoff ausdrückt, ist Burkes Gerät aber noch weit entfernt. Denn kommerziell verfügbar sind bislang erst 200 Molekülbausteine, die man sich quasi aus dem Katalog bestellen kann. Um aber die große Vielfalt der bekannten Naturstoffe auch nur einigermaßen erzeugen zu können, brauchten sie etwa 5000 Bausteine, schätzt Burke. Doch er ist optimistisch: »Ich denke, es ist nur eine Frage von Arbeit und Zeit, bis meine Mitarbeiter einen Großteil der nötigen Bausteine finden und herstellen werden.«

Anfang des Jahres hat Burke eine Biotech-Firma mit Sitz im Silicon Valley mitgegründet, die sich nun um die technische Optimierung seiner Maschine kümmern soll. Natürlich soll der Apparat schneller, kleiner, stabiler und vielleicht auch schön-Medizinrevolutionär: »Ich bin hungrig auf Einfluss, ich will etwas bewirken.« Endlich wolle er Medikamente entwickeln, und ganz oben auf seiner Liste steht ein Mittel gegen die Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose, die bislang nicht heilbar ist.

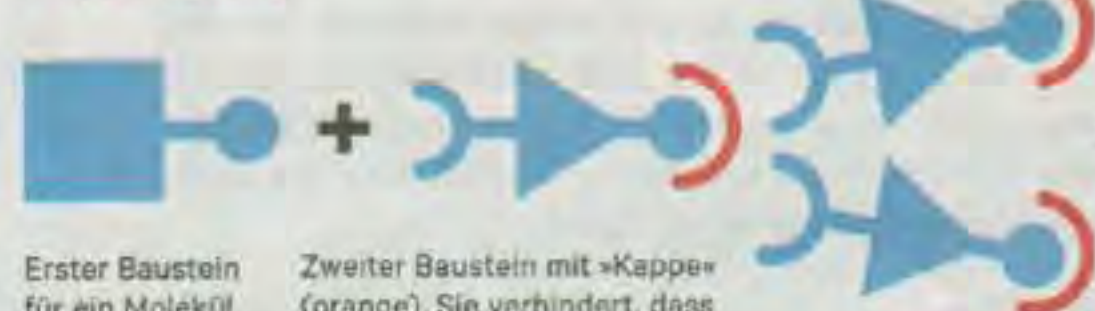
Ob die Chemie-Synthese-Maschine des Martin Burke am Ende tatsächlich auch die Medizin revolutioniert, werden die nächsten Jahre zeigen. Als Prüfstein dafür könnte zum Beispiel Amphotericin B dienen. Denn der Naturstoff könnte Burke zufolge ein aussichtsreiches Mittel gegen Mukoviszidose abgeben. Derzeit wird er vor allem gegen Pilzinfektionen eingesetzt, führt aber zu heftigen Nebenwirkungen. Um diese zu verringern, will Burke nun »am molekularen Aufbau basteln«. Dafür braucht er allerdings ausreichende Mengen – und das soll seine Maschine übernehmen. »Von Hand dauert mir das zu lange«, sagt Martin Burke. »Die Nachtschichten im Labor habe ich hinter mir.«

www.zeit.de/audio

Synthese nach dem Baukasten-Prinzip

Eine Maschine stellt verschiedenste Moleküle mit demselben Verfahren her. Wir zeigen die wichtigsten Schritte

1. Verkuppelung



2. Entfernung der Schutzkappe

