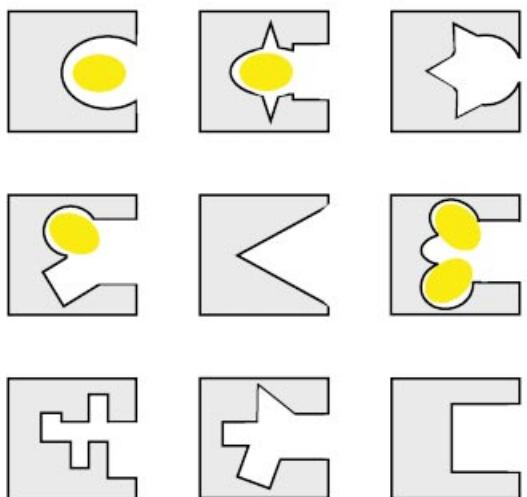


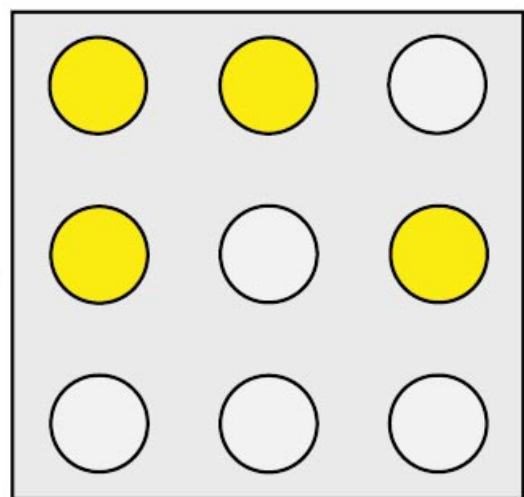
Schlüssel-Schloss-Sensor



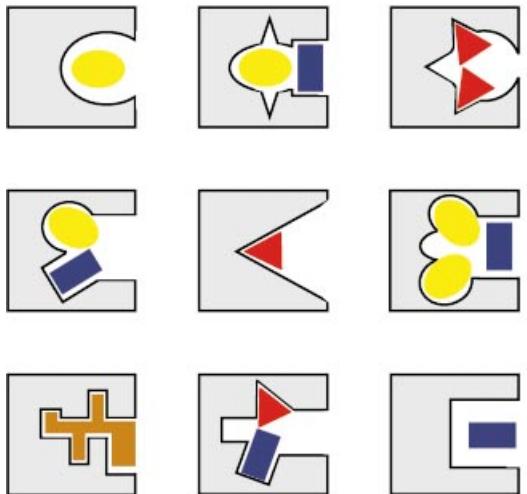
Differenzielle Rezeptoren



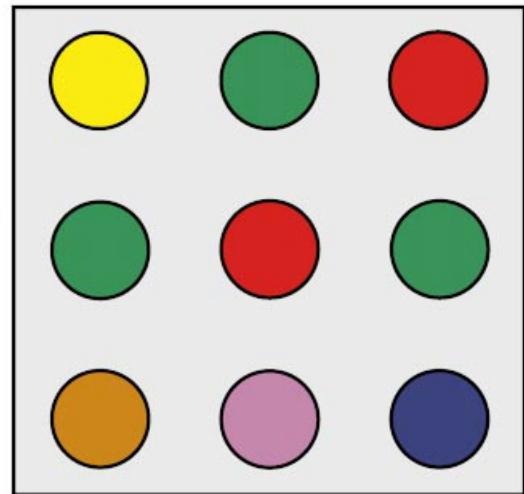
Einzelanalyt-Muster



Differenzielle Rezeptoren



Multianalyt-Muster



Aufspüren eines Paradigmenwechsels auf dem Gebiet der molekularen Erkennung: von den selektiven Rezeptoren zu den differenziellen Rezeptoren

John J. Lavigne und Eric V. Anslyn*

Die molekulare Erkennung hat sich von einer Wissenschaft zum Verständnis und zur Nachahmung der Funktionsweise biologischer Systeme hin zu einem weit vielfältigeren Forschungsgebiet entwickelt. Natürlich wird weiterhin viel daran gearbeitet, die „Tricks der Natur“ im Hinblick auf intramolekulare Wechselwirkungen zu durchschauen, aber auch die Aussicht auf neue Technologien, die die molekulare Erkennung durch Design eröffnet, erregt zunehmend große Aufmerksamkeit. Die Anwendungen reichen von Methoden des Molekülnachweises bis hin zur Informationsspeicherung, sogar funktionsfähige molekulare Maschinen werden konzipiert. Im vorliegenden Aufsatz werden sowohl einige historische Meilensteine auf dem Gebiet der molekularen Erkennung, die die Grundlagen der intermolekularen Wechselwirkung erläutern, beschrieben als auch neuere Anwendungen in der molekularen Sensorik detaillierter dargestellt. Zielgerichtetes Design

kann dazu genutzt werden, Rezeptoren zu entwickeln, die ein großes Maß an Vorhersagbarkeit und Selektivität aufweisen, wozu viele bekannte Mechanismen zur Signalübertragung zur Verfügung stehen. Dies ist der erste Schwerpunkt, der diskutiert wird. Des Weiteren wird das Prinzip des differenziellen und generalisierten Nachweises vorgestellt, bei dem man Sensoren nutzt, die nicht notwendigerweise dem Schlüssel-Schloss-Prinzip gehorchen. Dieses Konzept ist vom Geruchs- und Geschmackssinn der Säugetiere, auf den wir kurz eingehen werden, inspiriert. Bei diesem Konzept wird notwendigerweise die kombinatorische Synthese eingesetzt, ein Forschungsgebiet, das während der vergangenen Jahre ein stetiges Wachstum erfahren hat. Wir fassen den aktuellen Stand der Forschung zu synthetischen, kombinatorischen Sensoren und Rezeptoren zusammen und werden dann eine Richtung vorherzusagen, die das Gebiet der molekularen Erkennung in

Zukunft vermutlich einschlagen wird. Dieser Aufsatz stellt keine detaillierte Analyse der einzelnen Gebiete (synthetische Rezeptoren, Sensoren, Geruchs- und Geschmackssinn, kombinatorische Rezeptoren und Sensoren) dar. Vielmehr soll hier gezeigt werden, wie sich all diese einzelnen Gebiete ergänzen und zusammenwirken, um Nachweismethoden zu erschaffen. Unsere Schlussfolgerung ist, dass der spezifische Analytnachweis, differenzielle Nachweismethoden und die kombinatorische Chemie vereint werden, um Sensorarrays zu kreieren. So wird dem Gebiet der molekularen Erkennung unter Verwendung von synthetischen Systemen eine viel versprechende Zukunft eröffnet.

Stichwörter: Analytische Methoden • Kombinatorische Chemie • Molekulare Erkennung • Sensoren • Rezeptoren

1. Einleitung

Das Gebiet der molekularen Erkennung hat ein Stadium erreicht, an dem relativ zielsicher Rezeptoren, die ein hohes Maß an Vorhersagbarkeit und gute Selektivitätseigenschaften gegenüber vielen kleinen und mittelgroßen Molekülen haben, entworfen und synthetisiert werden können. Der Antrieb dieses Ziels zu erreichen, lag vorwiegend darin, die außergewöhnlich spezifischen bindenden Wechselwirkungen der

Natur zu verstehen und nachzuahmen, die exemplarisch in der Schlüssel-Schloss-Analogie zum Ausdruck kommen (Abbildung 1A).^[1] Dennoch gibt es einen Aspekt in den Methoden der Natur, der bisher von präparativ arbeitenden Chemikern weitgehend unbeachtet geblieben ist und erst seit kurzem untersucht wird: die differenzielle Bindung. Mit differenziell – im Gegensatz zu spezifisch oder selektiv – beziehen wir uns auf Rezeptoren, die verschiedene Bindungseigenschaften, von denen keine notwendigerweise spezifisch oder gar selektiv sind, aufweisen. Diese Rezeptoren sind eher generalisiert als spezialisiert. Ein derartiger Lösungsansatz bedarf eines Ensembles von Sensoren (Abbildung 1B) und der Auswertung von Erkennungsprotokollen, die aus Einzelsignalen zusammengesetzt sind. Genau dies ist die Erken-

[*] Dr. E. V. Anslyn, Dr. J. J. Lavigne
Department of Chemistry and Biochemistry
The University of Texas at Austin, Austin, TX, 78712 (USA)
Fax: (+1) 512-471-8696
E-mail: anslyn@ccwf.cc.utexas.edu

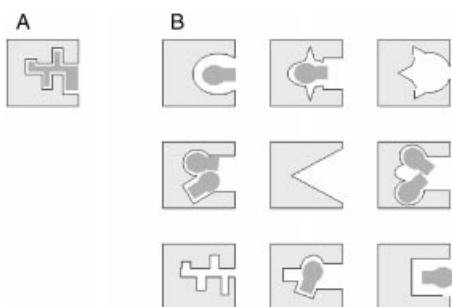


Abbildung 1. Schematische Darstellung von Wirt-Gast-Wechselwirkungen. A) Eine spezifische Bindung, bei der sich Wirt und Gast in hohem Maße komplementär verhalten (Schlüssel-Schloss-Prinzip). B) Ein Array von generalisierten Rezeptoren, die mit einem Analyten wechselwirken. Die Identifizierung des Gastes erfolgt durch das Ansprechmuster, das vom gesamten Array erzeugt wird.

nungsmethode, die beim Geruchs- und Geschmackssinn der Säugetiere zum Einsatz kommt. Im vorliegenden Aufsatz werden kurz die selektiven synthetischen Rezeptoren besprochen, wobei das Gewicht auf einzelnen, repräsentativen Erfolgen liegt, und anschließend werden diese Rezeptoren den differenziellen Rezeptoren gegenübergestellt. Es werden chemische Methoden, insbesondere kombinatorische Methoden, zur Synthese differenzierter Rezeptoren diskutiert. Außerdem werden Beziehungen zwischen den spezifischen und differenziellen Ansätzen hergestellt, die uns zu dem Schluss führen, dass für das Gebiet der molekularen Erkennung eine viel versprechende Zukunft besteht.

2. Vom Schlüssel-Schloss-Prinzip inspirierte Rezeptoren

Typische Beispiele für die spezifische Bindung in der Natur sind das Zusammenspiel von Enzym und Substrat, Antigen und Antikörper und der komplementären DNA. Historische Meilensteine auf dem Weg zur Entwicklung synthetischer

Rezeptoren umfassen die Wechselwirkungen zwischen Kryptanden und Anionen,^[2] Cyclophanen und Arenen,^[3] Boronsäuren und Zuckern^[4] sowie Guanidinium- und Carboxylatfunktionen;^[5] neuere Studien zur molekularen Erkennung zielen auf weitaus breitere chemische Strukturen ab.^[6] In Schema 1 sind einige synthetische Wirtverbindungen dargestellt, die untersucht worden sind, um die Selektivität von verschiedenen Zielmolekülen gegenüber anderen Gastmolekülen aufzuklären. Im Allgemeinen umfasst der Entwurf von Rezeptoren die Identifizierung der Erkennungseinheiten, die so in den Rezeptor eingebracht werden müssen, dass jedes einzelne Epitop des Gastes gebunden wird. Deshalb führt die Auswahl eines geeigneten Spacers, durch den die Erkennungsstellen des Rezeptors so vororganisiert werden, dass sie den Epitopen am Gastmolekül entsprechen, schließlich zum Design der Wirtverbindung. Synthetische Rezeptoren nutzen bei der molekularen Erkennung verschiedene Wechselwirkungen wie Solvophobie, Wasserstoffbrücken und Ionenpaarbildung. Die Optimierung der Fähigkeit des Rezeptors zur Erkennung des Gastmoleküls erfolgt mit zielgerichtetem Design, Computer-Modelling sowie schlichtem Ausprobieren. Durch diesen Prozess wird es immer mehr zur Routine, synthetische Rezeptoren mit guten Selektivitäten für kleine und mittelgroße Gastmoleküle und besonders für solche, die eine größere Anzahl von Bindungsstellen haben, zu entwickeln.

2.1. Herstellung von Rezeptoren durch kombinatorische Methoden

Eine andere Möglichkeit zur Erkennung von Molekülen kleiner und mittlerer Größe ist die Herstellung von Rezeptorbibliotheken. Dies erlaubt die gleichzeitige Herstellung verschiedener Rezeptoren durch die Kombination schneller, paralleler und kombinatorischer Synthesen.^[11] Die möglichen Anwendungen des neuen Materials können dann in einem

Eric V. Anslyn, geboren 1960, erhielt 1983 seinen BS-Abschluss an der California State University, Northridge, und promovierte 1987 am California Institute of Science unter Anleitung von Dr. Robert Grubbs und Dr. William Goddard über experimentelle und theoretische Untersuchungen der Mechanismen der Olefinmetathese. Nach einem anderthalbjährigen Aufenthalt als Postdoc bei Dr. Ronald Breslow an der Columbia University, NY, während dessen er DNA-Hydrolyse-Mechanismen untersuchte, setzte er seine Forschungen an der University of Texas at Austin fort, wo er 1999 zum Full Professor ernannt wurde.

John J. Lavigne wurde 1971 geboren und erhielt 1993 seinen BS-Abschluss und 1997 seinen Masters of Education an der St. Lawrence University, NY. Während seiner Promotion an der University of Texas at Austin unter Leitung von Dr. Eric Anslyn entwickelte er Einzel- und Multianalyt-Sensorsysteme. Dr. Lavigne arbeitet gegenwärtig als Forschungsleiter bei Labnetics, einer Firma zur Entwicklung und Vermarktung von Sensorsystemen.

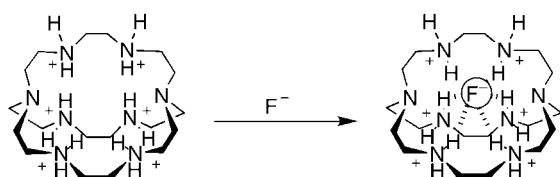


E. V. Anslyn

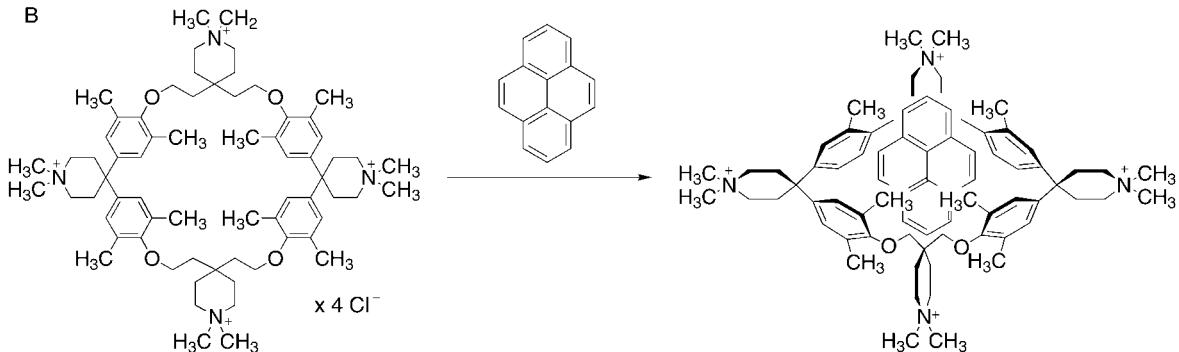


J. J. Lavigne

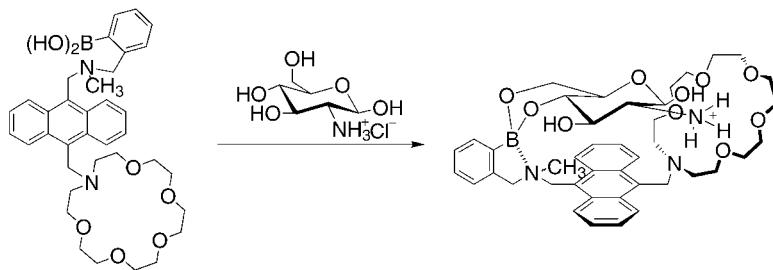
A



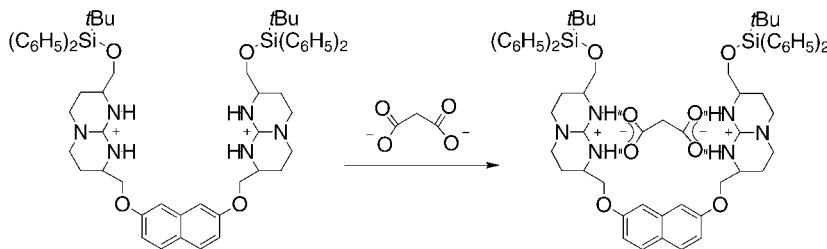
B



C



D



Schema 1. Repräsentative Beispiele für synthetische Wirtverbindungen: A) Cryptand-Anionen-Erkennung,^[7] B) Cyclophan-Aromat-Komplexierung,^[8] C) Boronsäure-Polyol-Wechselwirkung,^[9] D) Guanidin-Carboxylat-Wechselwirkung.^[10]

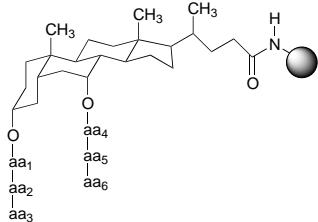
Screeningverfahren getestet werden. Die kombinatorische Chemie ist typischerweise eher zur Synthese von Substraten als von Wirtverbindungen entwickelt worden, z. B. bei der Entwicklung von Pharmazeutika, bei denen das Produkt häufig der Inhibitor eines biologischen Prozesses ist.

Das soll aber nicht heißen, dass kombinatorische Methoden nicht auch zur Herstellung effektiver Wirtverbindungen genutzt worden sind. Normalerweise werden diese aus oligomeren Strukturen, z. B. Peptiden^[12] und Nucleotiden (Aptameren), gebildet.^[13] Derzeit werden nichtnatürliche Biopolymere entwickelt, die durch Linker-Gruppen wie etwa Harnstoffe,^[14] Peptide^[15] und Guanidine^[16] gebildet werden, aus denen vermutlich bald nützliche Rezeptoren entwickelt werden können. Zur Strukturaufklärung nützlicher,

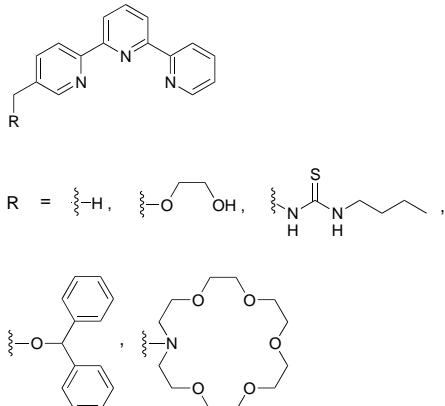
Oligomeren abgeleiteter Rezeptoren können geeignete Codierungs-Schemata angewandt werden.^[17]

Beispielsweise haben Still et al. Bibliotheken peptidosteroider Rezeptoren hergestellt (Schema 2 A),^[18] um so die Fähigkeit der Natur, große oligomere Substrate mit hoher Selektivität (z. B. Antikörper) zu binden, zu simulieren. Die Bibliothek besteht aus gleichbleibenden steroiden Grundkörpern, die am Ring A und B mit zwei verschiedenen tripeptidischen Seitenarmen (aa1-aa2-aa3, aa4-aa5-aa6) derivatisiert sind. Auf diese Weise wurden annähernd 10^4 verschiedene Verbindungen generiert. Mit dieser Polymergebundenen Bibliothek wurde eine Reihe markierter Pentapeptide untersucht, dabei gelang die Differenzierung zwischen Oligomeren, die sich nur in einer Aminosäure unter-

A



B



Schema 2. Aus kombinatorischen Bibliotheken erhaltene molekulare Rezeptoren: A) Die ursprüngliche Struktur eines Rezeptors basierend auf einem Peptidsteroidgerüst, die sich als geeignet erwies, Pentapeptide zu differenzieren, die sich in einer Aminosäure unterscheiden, B) Terpyridin-Gerüst (konstanter Bereich) und variable Seitenarme, die zur Bildung einer Bibliothek aus dendrimeren Verbindungen angebunden sind.

schieden, was die große Anwendbarkeit dieser Methode zeigt. In ähnlicher Weise haben Hamilton et al. einen stärker zielgerichteten Weg zur Herstellung einer kleinen Bibliothek von 15 Molekülen gewählt. Auch hier haben die auf einer Antikörperstruktur basierenden Verbindungen eine gleichbleibende Templatregion, ein Terpyridin, und eine variable Bindungsregion (Schema 2B).^[19] Die Fähigkeit zur Erkennung von Verbindungen folgte den erwarteten Tendenzen, wobei kationische Bindungsstellen Anionen erkennen u.s.w.

Eine einzigartige Strategie führte zu polymeren Rezeptoren, die durch kombinatorisches molekulares Prägen hergestellt wurden.^[20] Dazu wurde ein halbautomatisches Verfahren entwickelt, mit dem Bibliotheken von molekular geprägten Polymeren kombinatorisch hergestellt wurden. Die Polymeren wurden anschließend auf ihre Selektivität und Affinität gegenüber den ursprünglichen Templaten getestet. Durch die geeignete Wahl des Verhältnisses zweier Monomere (Methacrylsäure und 2-(Trifluormethyl)acrylsäure) konnten Rezeptoren für Triazin-Herbizide gewonnen werden. Das Ergebnis lässt darauf schließen, dass verschiedene Herbizide verschiedene Monomer-verhältnisse bevorzugen.

Eine der neuesten Errungenschaften auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie ist der Gebrauch dynamischer Bibliotheken bei der Herstellung von Rezeptoren.^[21] Dabei wird eine Reihe von Monomeren eingesetzt, um Bibliotheken von ag-

gregierten Strukturen zu erzeugen, die miteinander im Gleichgewicht stehen und sich gegenseitig als Gastmolekül dienen können. Die Einführung eines Gastes verschiebt das Gleichgewicht hin zur Wirtstruktur, die diesen entsprechenden Gast bindet. Werden die angeordneten Aggregate kovalent „eingefroren“, so erhält man zu den Gastmolekülen komplementäre Rezeptoren.^[22] Diese geniale Methode zur Herstellung von Rezeptoren ist auch auf die Sensortechnologie (siehe 2.2) übertragbar.

Die kombinatorische Chemie ist in letzter Zeit dazu genutzt worden, Bibliotheken für potentiell katalytisch aktive Verbindungen zu schaffen.^[23] Die entsprechende Bibliothek kann problemlos vergrößert werden, indem die Reaktionsbedingungen wie Lösungsmittel, Temperatur und Additive, also Größen, die in konventionellen Verfahren konstant gehalten werden, um die Variabilität des Verfahrens einzuschränken, variiert werden. Überdies wurden Materialien mit einer enormen Vielzahl von Eigenschaften unter Verwendung kombinatorischer Methoden synthetisiert.^[24] Die Verwendung chemischer Bibliotheken zur Herstellung von Rezeptoren für synthetische Verbindungen wird in naher Zukunft mit Sicherheit ein explosionsartiges Wachstum erfahren, weshalb diese Methode besonders geeignet für die Herstellung von differenziellen oder generalisierten Rezeptoren scheint.

2.2. Einzelanalyt-Chemosensoren

Obwohl es eine wichtige Motivation für die Entwicklung von synthetischen Rezeptoren ist, natürliche Systeme nachzuahmen und zu verstehen, werden derartige Rezeptoren ebenso für praktische Anwendungen eingesetzt. Die Sensorik ist ein Forschungsgebiet, in dem sich diese synthetischen Systeme als äußerst nützlich und viel versprechend erwiesen haben, z.B. ist es weitaus praktikabler, zur Detektion kleiner Kationen wie Natrium,^[25] Kalium,^[25] Calcium,^[26] Quecksilber^[27] und Blei^[28] synthetische Systeme (Chemosensoren) anstelle von Antikörpern oder Aptameren zu verwenden. Gleichermaßen können Rezeptoren für kleine Anionen wie Phosphat,^[29] Phosphodiester,^[30] Azid^[31] oder sogar Anionen mittlerer Größe wie etwa Citrat^[32] relativ leicht im Vergleich zu großen Biopolymeren (Schema 3) präparativ erhalten werden. Solche synthetischen Rezeptoren können in Sensormaterialien wie chemisch modifizierten Feldeffekt-Transistoren eingesetzt werden.^[33]

Einer der ersten Analyte, der unter Verwendung eines synthetischen Sensors detektiert wurde, ist wahrscheinlich das Wasserstoffion. Bei der Entwicklung von Chemosensoren führte die Derivatisierung von pH-Indikatoren durch chela-

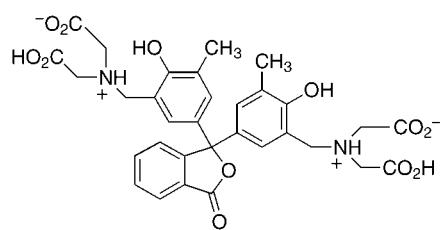


Schema 3. Rezeptoren für Anionen kleiner mittlerer Größe.

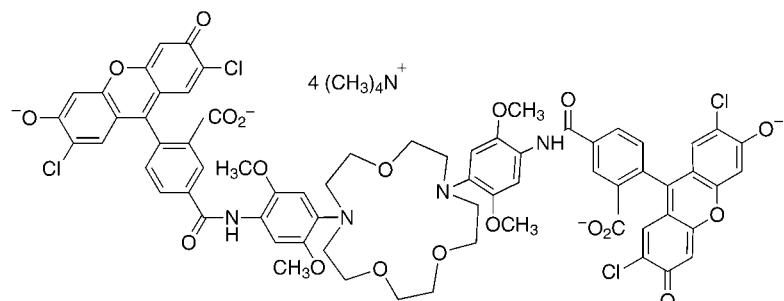
tisierende Seitenarme, analog zu Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA), zu Metallkationen-Sensoren, die üblicherweise als Komplexone bezeichnet werden.^[34] Diese Derivate sprechen zwar ebenso wie ihre synthetischen „Vorgänger“ auf Änderungen des pH-Wertes an, aber auch die Gegenwart gewisser Kationen bewirkt eine Veränderung des pK_a -Wertes des Indikators, sodass eine Farbänderung bei Änderung des pH-Wertes zu beobachten ist (Schema 4 A). Kronenether haben eine ähnliche Modifizierung erfahren, auf der Basis dieser relativ einfachen Strukturen wurden Sensoren entwickelt, indem Chromophore oder Fluorophore kovalent an oder in das Ring-Gerüst gebunden wurden (Schema 4 B).^[35]

Kürzlich wurden mehrere komplexere molekulare Sensoren entwickelt, bei denen die selektive Bindung des Analyten auch zu einer Signaländerung führt. In den meisten dieser Sensoren sind Chromophore oder Fluorophore kovalent mit der Erkennungseinheit verknüpft. Als Ergebnis der Bindung des Analyten wird die Mikroumgebung des Sensors in ausreichendem Maße verändert, sodass das optische Signal modifiziert wird. Fluoreszenzresonanz-Energiotransfer (FRET) und photoinduzierter Elektronentransfer (PET) sind geläufige Mechanismen zur Signalübertragung. Es sind Indikatoren zur Erkennung von organischen Kationen und Anionen sowie neutralen Molekülen bekannt,^[36] ein Beispiel

A

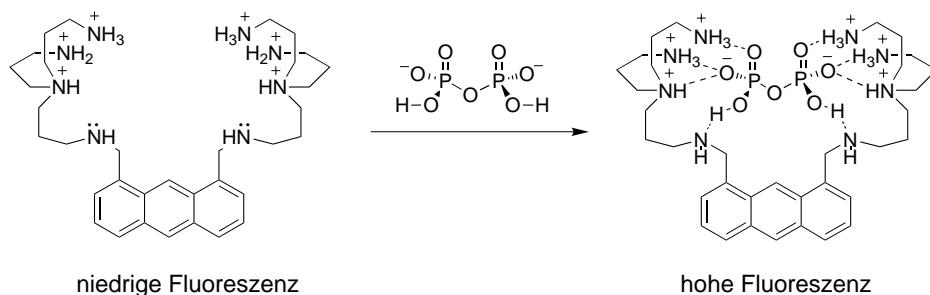


B

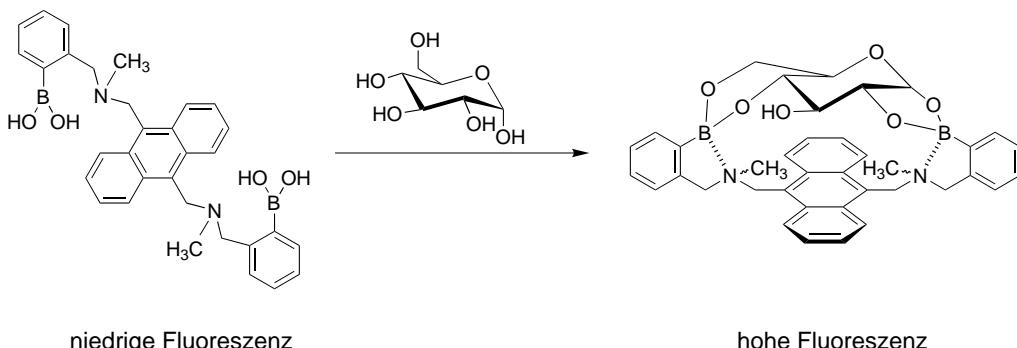


Schema 4. Komplexon- und Kronenether-Indikatoren: A) *o*-Cresolphthalein-Komplexon,^[36] EDTA-artiger Chelatbildner für Kationen mit colorimetrischem Signalgeber, B) „Sodium Green“,^[37] ein kommerziell erhältlicher Indikator zur In-vivo-Erfassung und Quantifizierung von Natriumionen.

A



B



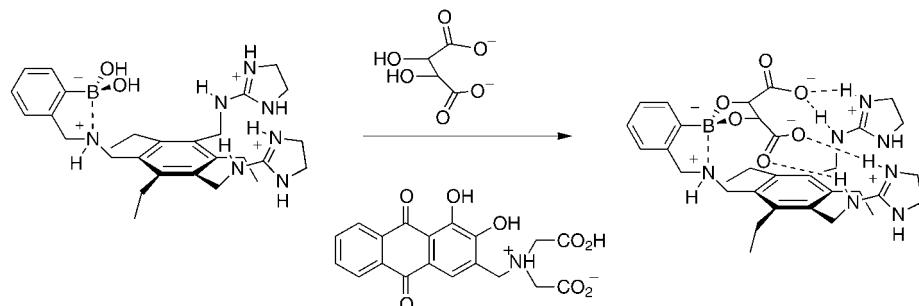
Schema 5. Molekulare Erkennung von Pyrophosphat und Glucose: A) 1,8-Polyamin-substituierte Anthracen-Wirtverbindung mit 2000facher Selektivität für Pyrophosphat gegenüber Phosphat, B) 9,10-Bisboronsäure-Anthracen-Wirt mit 6–1000facher Selektivität für Glucose gegenüber anderen Mono-sacchariden.

vereinfacht. Der PET-Effekt wurde auch bei der Detektion von Zuckern genutzt. Im Besonderen wurde über ein Sensormolekül mit Bisboronsäureresten berichtet, das selektiv auf Glucose anspricht (Schema 5B).^[40] Rezeptoren mit Metallzentralatomen wurden ebenfalls erfolgreich in optischen und elektrochemischen Sensortechniken eingesetzt.^[41] Bei all diesen Ansätzen wird die Signaleinheit mit der Erkennungseinheit verknüpft.

Auch Verdrängungsassays mit synthetischen Rezeptoren werden derzeit genutzt. Dieses Konzept basiert auf der Änderung der optischen Eigenschaften eines Farbstoffmoleküls, wenn dieses von einem Analyten mit höherer Bindungsaffinität aus der bindenden Region einer Wirtverbindung verdrängt wird. Bei dieser Technik wird der Indikator, der ursprünglich nicht zur Erkennung des Analyten entworfen wurde, zur Identifizierung eines Analyten genutzt.^[42] Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass weniger Strukturanteile mit kovalenten Bindungen erforderlich sind. Der Nachteil liegt in der mangelnden Fähigkeit, das System in Anwendungen einzusetzen, in denen Oberfläche oder Volumen vollständig vermessen werden müssen, wie etwa bei der Bildgebung von ganzen Zellen.^[43] Außerdem handelt es sich um Einwegsysteme.

Die Erfassung von hydrophoben Analyten mit Cyclodextrinen (CD) und Naphthalinsulfonaten ist ein gängiges Beispiel für einen kompetitiven Assay.^[44] Das Naphthalinsulfonat bindet innerhalb der CD-Kavität und wird in Gegenwart eines hydrophoben Gastes aus der hydrophoben Bindungstasche verdrängt. Naphthalinsulfonate zeigen Solvatochromie, so wird ihre Fluoreszenzintensität in wässriger Umgebung verglichen mit der hydrophoben Kavität des Cyclodextrins verändert.

Wir haben gezeigt, dass noch komplexere Rezeptoren mit einem Signalmolekül kombiniert werden können, um ein Sensorenensemble zu erzeugen. Beispielsweise kann Tartrat in herkömmlichen Getränken mit einem synthetischen, für Tartrat selektiven Rezeptor in Verbindung mit einem Alizarin-Komplexon als Signaleinheit quantitativ nachgewiesen werden (Schema 6).^[45] Dieser „Verdrängungstrick“ ist von mehreren Arbeitsgruppen genutzt und von uns unter Verwendung verschiedener gebräuchlicher Indikatoren ausgeweitet worden, wodurch Chemosensorsysteme für Acetylcholin,^[46] Nitrat,^[47] Citrat^[48] und Inositoltriphosphat (IP_3) erhalten worden sind.^[49]



Schema 6. Synthetische Wirtverbindung für Tartrat. Die Erkennung basiert auf Guanidin-Carboxylat- und Boronsäure-Diol-Wechselwirkungen. Die Verdrängung von komplexiertem Alizarin-Komplexon durch Tartrat führt zu einem kolorimetrischen Assay für Tartrat.

Es wird deutlich, dass – angeregt vom Schlüssel-Schloss-Prinzip – zielgerichtetes Design oder kombinatorische Techniken zur Herstellung von synthetischen Rezeptoren zur einfachen Komplexierung sowie für Sensoranwendungen führen können. Die molekulare Erkennung ist inzwischen ausgefeilt genug, dass die Selektivität im Erkennungsprozess vorausgesetzt werden kann. Dennoch beruhen nicht alle in der Natur vorkommenden Rezeptoren und Sensoren auf dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, so werden beim Geschmacks- und Geruchssinn eine Reihe generalisierter Rezeptoren verwendet. Im Sinne der Zielsetzung, die „Tricks“ der Natur nachzuahmen, haben viele Chemiker begonnen, ihre Aufmerksamkeit in diese Richtung zu lenken.

3. Differenzielle Rezeptoren: Multianalyt-Erkennung

Interessanterweise sind die Sensoren, die in Arrays eingesetzt werden, entweder so konzipiert, dass sie hochselektive Wechselwirkungen ausbilden, oder sie arbeiten unspezifisch und entbehren jegliches zielgerichtetes Design. Eine der Stärken von Mehrkomponenten-Arrays ist der Fingerabdruck oder das Muster, das durch das Ansprechen aller Sensorelemente, die im Einzelnen jeweils selektiv oder unspezifisch auf die Gegenwart des Analyten reagieren, erzeugt wird. Die Auswertung dieses Musters ermöglicht die Analyse komplexer Mischungen. Davon ausgehend wurde viel Arbeit darauf verwendet, den Geruchs- und Geschmackssinn zu imitieren, was zur Entwicklung von Gasphasen- und Flüssigphasensensoren („Nasen“ bzw. „Zungen“) geführt hat.

Von den fünf primären Sinnen Sehen, Hören, Fühlen, Riechen und Schmecken werden die beiden letztgenannten als niedere Sinne bezeichnet, da sie im Vergleich zur Empfindung optischer, akustischer oder anderer sensorischer Reize nur in geringem Maße das Verhalten von Säugetieren beeinflussen.^[50] Dennoch reagieren diese Sinne auf chemische Reize und sind deswegen für Chemiker besonders interessant, nachgeahmt zu werden.

3.1. Geruchssinn

Die Funktionsweise des Geruchssinnes ist nach wie vor nicht ganz unumstritten, auch wenn eine tendenziell einheitliche Meinung besteht. Geruchsstoffe treten durch die Nasenlöcher in die Nase ein und erreichen so die Schleimhäute. Die Geruchsstoffe diffundieren entsprechend des Verteilungskoeffizienten der einzelnen Moleküle in den Nasenschleimhäuten, werden gelöst und gelangen zu den neuronalen Riehzellen. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass der primäre Prozess der Chemosorption an den Zellmembranen dieser sensorischen Neuronen stattfindet. Dies setzt den Kontakt des Stimulans mit mögli-

chen oder tatsächlich vorhandenen Bindungsstellen voraus, die entweder Spezialisten, die nur mit einer bestimmten Strukturklasse reagieren, sein können oder Generalisten, die mit einer Vielzahl verschiedener Strukturklassen wechselwirken.^[51] Die Geruchsqualität einer Verbindung wird intrinsisch durch ihre chemische Struktur, ihre Löslichkeit und ihre Diffusionsgeschwindigkeit bestimmt. Die gleichzeitige Analyse vieler Komponenten durch möglicherweise tausende von Sensorneuronen erzeugt das Muster eines Geruchs, das im Gehirn gespeichert wird. Obwohl das Verständnis des Geruchssinnes noch immer gewisse Unsicherheiten aufweist, ist es dennoch so gut, dass Chemikern die Simulation durch verschiedene Übertragungsmechanismen gelingt.^[52] Lewis und Walt lieferten zu diesem Gebiet eine sehr ausführliche Übersicht.^[53] Die beschriebenen Methoden schließen Sensoren auf Basis von Surface-Acoustic-Wave(SAW)-Kristallen,^[54] Quarzmikrowaagen,^[55] Zinnoxid^[56] oder Graphitkompositen ein.^[57] Ein Beispiel, das unspezifische Erkennung nutzt, wurde „elektronische Nase“ genannt und ist unter dem Namen „AromaScan“ kommerziell erhältlich.^[58] Auf der Grundlage der Adsorption von Geruchsstoffen an organischen Halbleiter-Polymeren, ähnlich der Aufnahme im Nasenschleim, wurde diese Technologie entworfen, um flüchtige Substanzen zu identifizieren (Abbildung 2). Die Adsorption

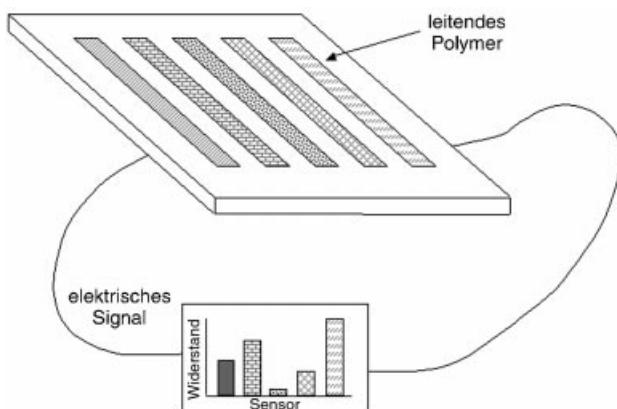


Abbildung 2. Schematische Darstellung einer elektronischen Nase auf Grundlage von organischen Halbleiter-Polymeren. Der Widerstand jedes einzelnen Polymers hängt von der Adsorption flüchtiger Verbindungen an der Polymermatrix ab.

ist dynamisch, reversibel und eine Funktion der Größe der „Leerstellen“ innerhalb der einzelnen Polymersensoren. Während sich innerhalb weniger Sekunden ein Gleichgewicht im System einstellt, werden die Änderungen der Widerstände in jedem einzelnen Polymer gemessen und ein Fingerabdruckmuster für die einzelnen Aromen erstellt. Dieses Muster kann in einem Computer gespeichert und zur Auswertung und Quantifizierung weiterer komplexer Proben verwendet werden.

Ein Vorteil dieses Systems liegt darin, dass nur sehr wenig chemisches Design zur Herstellung der leitfähigen Polymere benötigt wird. Es sind beispielsweise keine komplizierten Rezeptoren – weder synthetische noch natürliche – an die Polymere gebunden. Es werden auch keine konzipierten, spezifischen Bindungsstellen in die Polymere eingebracht. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip hat, wenn überhaupt, nur

geringen Einfluss auf die Auswahl der Polymere. Vielmehr verlässt sich die Methode ausschließlich auf die natürlichen Leerstellen in den jeweiligen Polymeren.

Der wesentliche Punkt ist, dass die Polymere differenziell arbeiten, d.h. auf unterschiedliche Weise auf verschiedene Analyten in der Gasphase ansprechen. Jedes einzelne Polymer reagiert auf eine Vielzahl verschiedener Stoffe, in ähnlicher Weise wie die generalisierten Rezeptoren, die für den Geruchssinn der Säugetiere verantwortlich sind. Die Identifizierung eines Geruches erfolgt durch die Auswertung eines zusammengesetzten Musters, das aus den gleichzeitigen Änderungen der Widerstände aller Einzel-Polymere resultiert.

3.2. Geschmackssinn

Der Geschmackssinn wird zur Auswahl und Bewertung von Nahrung genutzt, einschließlich der Vermeidung potentiell schädlicher Substanzen wie solcher mit bitterem Geschmack. Die Oberflächenbeschaffenheit der Zunge von Säugetieren hat bei der Übertragung von Geschmackseindrücken eine besondere Bedeutung. In den einzelnen Regionen der Zunge befinden sich Geschmacksknospen. Diese enthalten die Geschmackszellen, die in kleinen Vertiefungen, den Geschmacksporen, sitzen. Manche Speisen werden durch Enzyme im Speichel in verschiedene Komponenten aufgeschlossen, die dann auf den Zelloberflächen erkannt werden. Die Geschmacksporen verhindern vermutlich die Diffusion der Geschmacksstimuli in die extrazelluläre Flüssigkeit und begrenzen so die Positionen der Wechselwirkungen auf die Geschmacksknospen.

Wie beim Geruchssinn ist auch der Mechanismus des Geschmackssinnes nicht vollständig aufgeklärt. Zelloberflächen für einzelne gustatorische Reize sind bisher noch nicht isoliert worden. Geschmack wurde traditionell in die vier Überkategorien süß, salzig, sauer und bitter eingeteilt, wobei jede Geschmacksknospe nur auf jeweils eine Kategorie anspricht. Neueste Studien zeigen jedoch, dass vermutlich die meisten Nerven auf mehrere Stimuli reagieren, nur wenige reagieren ausschließlich auf eine der so genannten Grundklassen des Geschmacks. Die meisten reagieren auf Reize von zwei oder drei Arten.^[59] Dies hat zur Entwicklung weiterer Geschmacksklassen geführt. Japaner unterscheiden beispielsweise einen fünften Geschmackseindruck, den „Unami“ (Wohlgeschmack), der durch Natriumglutamat, Bis-Natriuminosat und Bis-Natriumguanylat hervorgerufen wird.^[59] Außerdem gibt es elektrophysiologische, biochemische und verhaltensbiologische Hinweise auf die Existenz von wenigstens zwei unterschiedlichen Rezeptoren für „süß“. Daher kann man sagen, dass Geschmackszellen auf eine Myriade von chemischen Reizen, einschließlich jener, die für die Wahrnehmung der vier grundlegenden Geschmackseindrücke verantwortlich sind, ansprechen. Vermutlich können Geschmackszellen sogar innerhalb einer einzelnen Geschmacksklasse verschiedene Mechanismen zur Signalübertragung nutzen.^[59] Auch wenn es spezifische Geschmackseindrücke gibt, so stechen diese nur aus einer Vielzahl verschiedener gustatorischer Reize heraus. Deswegen sind die Geschmacks-

rezeptoren selbst nicht spezifisch, sondern generalisiert und differenziell, ähnlich den Sensoren, die für den Geruchssinn genutzt werden.

Genauso wie beim Geruchssinn hat die Entwicklung künstlicher Arrays zur Simulation des Geschmackssinnes in letzter Zeit großes Interesse hervorgerufen. Die Lösungsansätze umfassen Sensoren, die auf akustische Wellen reagieren,^[60] Arrays auf der Basis von Polyanilin,^[61] polymerisierte, kristallin-kolloidale Arrays (PCCA)^[62] und Mikroelektroden.^[63] Arbeiten von Toko et al. konzentrieren sich auf Arrays, die aus Lipidmembranen bestehen und gustatorische Reize ähnlich wie der menschliche Geschmackssinn detektieren können (Abbildung 3).^[64] Der Sensor gibt nicht die

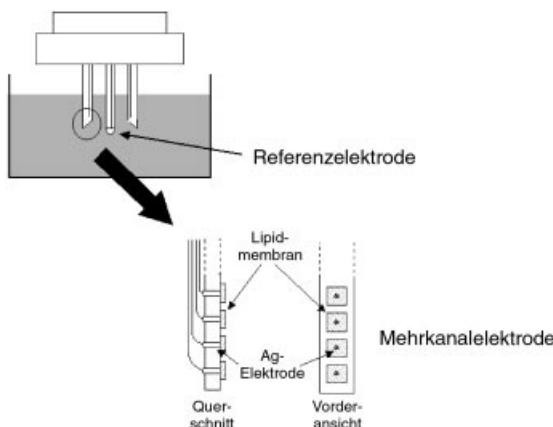


Abbildung 3. Schematische Darstellung eines Geschmackssensors. Dieser Sensorarray basiert auf einer Mehrkanalelektrode, bei der jede einzelne Elektrode mit einer Flüssigmembran ummantelt ist. Die Membranen wurden nach dem Vorbild der Zelloberflächen von Geschmackszellen entworfen.

Menge der verschiedenen Substanzen wieder, sondern die Art und Größenordnung der Geschmacksempfindung. Die Analysemuster, die von verschiedenen Klassen von Geschmacksstoffen erhalten werden, sind unterschiedlich, während die von Analyten einer gleichen Klasse, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Kaliumbromid für salzig, ähnlich sind. Dieser Assay wurde nicht für die selektive Bindung und Erkennung spezifischer chemischer Substanzen konzipiert, genausowenig wie das Design auf die Bestimmung der Menge jeder einzelnen chemischen Substanz abzielte. Vielmehr wurde er entwickelt, um den Geschmackseindruck selbst zu erfassen und quantitativ auszudrücken.

Diese Methode ist sowohl zur Nachahmung des menschlichen Geschmackssinnes geeignet, als auch dazu, die Menge eines Analyten in einer flüssigen Probe zu bestimmen. Außerdem können chemische Spezies, die man nicht „schmecken“ möchte, z.B. Toxine, Gifte und Bakterien, detektiert werden.

Bei einem anderen System, das sowohl in der Gasphase^[65] als auch in der flüssigen Phase funktioniert,^[66] werden spezifische Indikatoren, die kovalent an eine polymere Matrix gebunden oder darin eingeschlossen sind, am Ende eines faseroptischen Leiterbündels durch selektive Photoabscheidung platziert (Abbildung 4A).^[67] Indem selektiv einzelne, kleine Bereiche der Sensorspitze gleichzeitig bestrahlt wer-

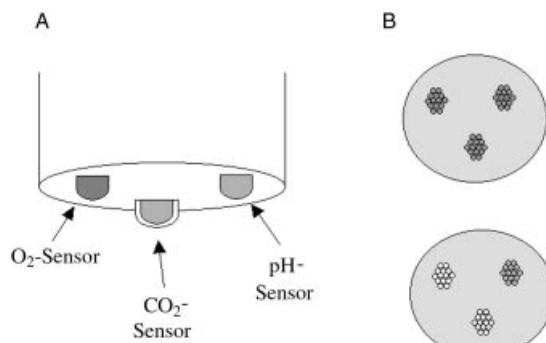


Abbildung 4. Schematische Darstellung eines faseroptischen Multianalys-Sensorarrays. A) Der Array besteht aus Indikatoren, die in einem Polymer am Ende eines polymeren faseroptischen Leiterbündels eingeschlossen sind und die die Bestimmung verschiedener Analyten in Lösung ermöglichen. B) Das Abbild der Signale, das die Fluoreszenzindikatoren liefern, ergibt den charakteristischen „Fingerabdruck“.

den, können verschiedene spezifische Indikatoren auf derselben Sensorspitze angebracht werden. Das beobachtete Signal wird von einem fluoreszierenden Sensorelement in Gegenwart eines Analyten ausgesendet und durch das faseroptische Leiterbündel zurückgeschickt (Abbildung 4B). Der Sensor reagiert schnell, effizient und reversibel, und das erhaltene Muster kann unter Verwendung von gängigen Algorithmen für mehrere Variablen entschlüsselt werden.^[68] In einer früheren Version dieses Systems wurden für gewisse Analyten spezifische Rezeptoren eingesetzt, aber das Design ist genauso gut auf die Verwendung von generalisierten Rezeptoren übertragbar.

Ein anderes System basiert auf einem Array aus 15 phenolischen Homo- und Copolymeren.^[69] Diese Sensoren werden durch Peroxidase-katalysierte oxidative Polymerisation von fünf verschiedenen phenolischen Monomeren hergestellt. Der Nachweis basiert auf der Änderung der intrinsischen Fluoreszenz der Polyphenole bei Zugabe verschiedener Metallionen. Der Assay, der charakteristische Fingerabdrücke für die analysierten Metallionen liefert, wurde zur Bestimmung von Eisen-, Cobalt-, Kupfer- und Nickel-Kationen in verschiedenen Mischungen genutzt. Es zeigten sich starke Unterschiede zwischen den Homo- und Copolymeren im Ansprechverhalten, das bedeutet, dass eine enorme Vielfalt bei der Verwendung einer begrenzten Anzahl an Monomeren, die in verschiedenen Verhältnissen kombiniert werden, erreicht werden kann.

Bei dem Konzept, das an der University of Texas entwickelt wurde,^[70] soll der Geschmackssinn der Säugetiere durch das Aufbringen synthetischer Geschmacksknospen auf einen miniaturisierten Träger nachgeahmt werden (Abbildung 5). Die synthetischen Geschmacksknospen bestehen aus Polyethylenglycol/Polystyrol-Block-Copolymer-Noppen, an die die gewünschten Sensoren kovalent gebunden sind. Der Kontakt der Geschmacksknospen mit einer Lösung mit vielen verschiedenen Analyten führt zu Änderungen in den UV/Vis- oder fluoreszenzspektroskopischen Eigenschaften an den einzelnen Polymerknospen. Die Gesamtheit der Daten wird von einer 3-Chip-CCD-Kamera gesammelt. Diese liefert Rot-Grün-Blau-Muster, die charakteristisch und reproduzierbar der jeweiligen chemischen Umgebung entsprechen.^[71] Die

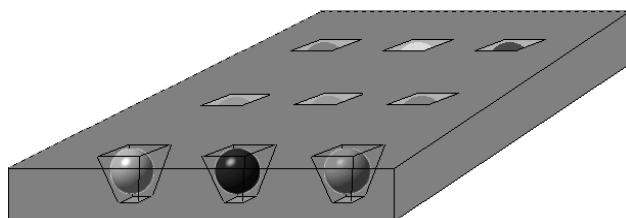


Abbildung 5. Multianalyt-Sensorarray auf einem Siliconchip. Individuelle „Geschmacksknopen“ (Polyethyenglycol/Polystyrol-Noppen) sind in Vertiefungen in der mikrotechnologisch hergestellten „Silicon-Zunge“ immobilisiert.

Auswertung dieser Muster kann die Analyten identifizieren und quantitativ erfassen, somit ermöglicht diese Methode eine schnelle und genaue Evaluierung.

Der Vorteil all dieser Ansätze liegt darin, dass anhand einer mathematischen Interpretation der detaillierten Muster oder Fingerabdrücke, die durch einen Array verschiedenartig modifizierter Bindungsstellen aus der Analyse komplexer Mischungen erhalten wurden, mannigfaltige Analyte erfasst und quantifiziert werden können. Ebenso gut können spezifische Rezeptoren und Sensoren, die in Abschnitt 2.2 vorgestellt wurden, genutzt werden. Aber die Stärke des Systems liegt gerade darin, dass die Sensoren nicht notwendigerweise spezifisch für die zu detektierenden Analyten sein müssen. Es können erhebliche Querempfindlichkeiten und unspezifische Wechselwirkungen auftreten, was aber eher zum Erfolg der Methode beiträgt.^[53] Synthetische Rezeptoren sind natürlicherweise weniger selektiv als Antikörper und Aptamere und passen daher sehr gut in diese Sensing-Strategie. Sie müssen einfach nur verschieden sein.

3.3. Herstellung von Chemosensoren durch kombinatorische Methoden

Wie in Abschnitt 2.1 dargelegt, können mit kombinatorischen Methoden tausende von Rezeptoren schnell und effizient hergestellt werden, weshalb diese Methode ideal für die Herstellung differenzierter Rezeptoren ist. Durch die „Mix-and-Pool“-Methode^[72] hat jede Polymer-Noppe eine einzige Art von immobilisierten Rezeptoren, d.h., alle Noppen sind unterschiedlich. Deswegen ist die Anwendung der kombinatorischen Chemie bei der Multianalyt-Sensorik, bei der differenzielle und generalisierte Rezeptoren von Nutzen sind, eine natürliche Konsequenz in der Weiterentwicklung der Sensorik und der molekularen Erkennung.

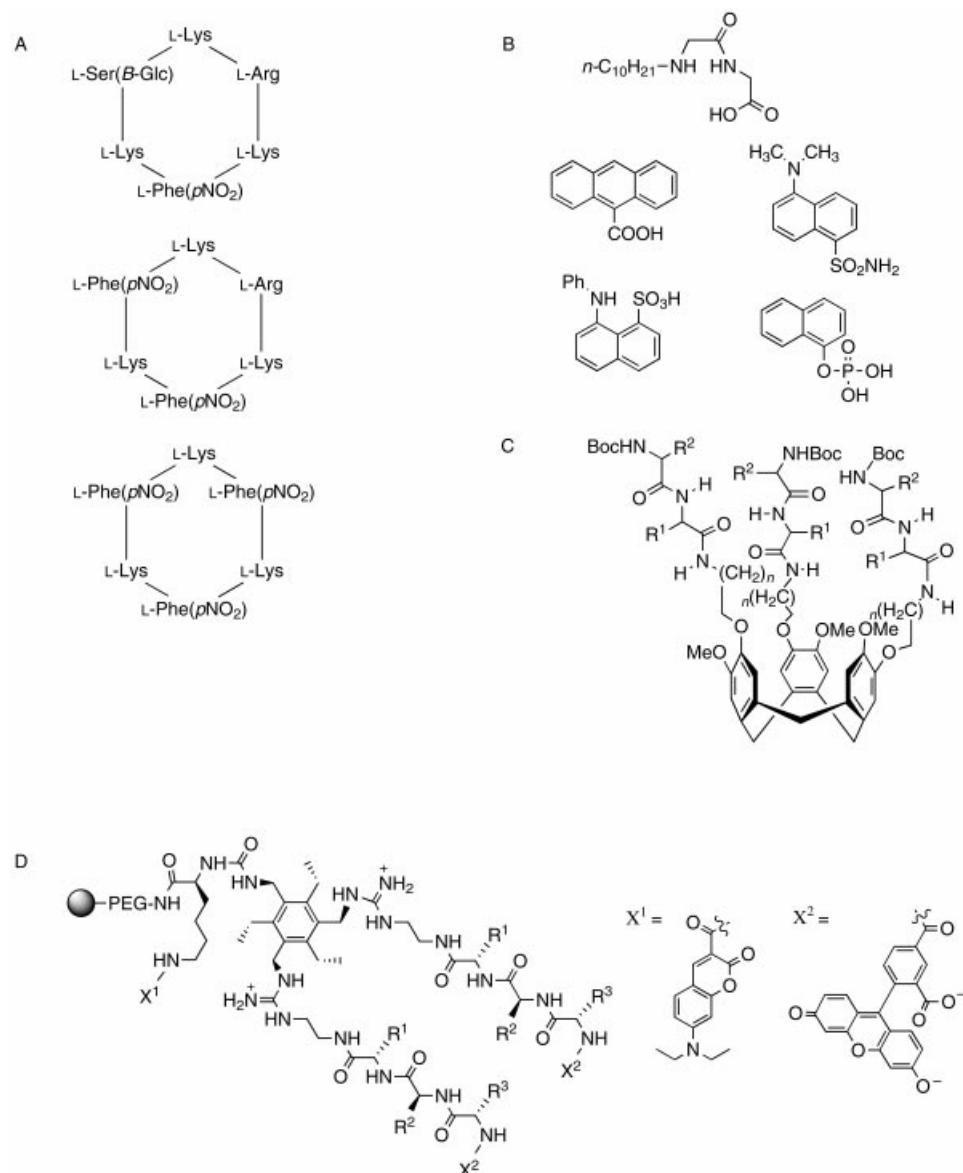
Bevor Bibliotheken bei der Herstellung von Arrays eingesetzt werden können, muss bewiesen werden, dass die kombinatorische Chemie zu Rezeptoren mit unterschiedlichem Ansprechverhalten führen kann. Deshalb müssen Sensoren, bevor sie in Mehrkomponenten-Arrays eingesetzt werden, auf kombinatorischem Wege hergestellt werden, mit dem Ziel, den besten Sensor für einen speziellen Analyten zu finden. Es muss also gezeigt werden, dass Rezeptoren mit einer natürlichen Präferenz für einen Analyten erzeugt werden können.

Aus cyclischen Hexapeptiden wurden Bibliotheken erzeugt, aus denen selektive Rezeptoren für Aminosäuren isoliert werden konnten.^[73] Aus dieser Bibliothek aus knapp 6000 Verbindungen wurden drei Cyclohexapeptide identifiziert, die selektiv L-Arginin gegenüber L-Lysin in neutraler, ungepufferten Lösung binden (Schema 7A). Die Wechselwirkungen zwischen dem Cyclopeptid und dem Analyten wurde mit Reflex-Interferenz-Spektroskopie (RIS) untersucht. Interessanterweise ändert sich in gepufferten Lösungen (Phosphat-gepufferte Salzlösung, PBS) die Selektivität dahingehend, dass nun L-Glutamin am stärksten gebunden wird und alle drei Sensoren zwischen L-Glutamin und L-Asparagin unterscheiden können. Dies bedeutet, dass durch die Wahl der Cyclopeptide und Variation des Puffers weitere Selektivitäten für andere Aminosäuren gefunden werden können.

Eine ähnliche Strategie wurde zur Entwicklung eines für Cu^{II}-Ionen selektiven Chemosensors genutzt.^[74] In diesem System erfolgt eine spontane Aggregation der Rezeptor- und Indikatormoleküle ohne die Bildung kovalenter Bindungen. Ein bekannter Cu^{II}-Sensor und verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe wurden mit langen, lipophilen Ketten derivatisiert (Schema 7B). Im wässrigen Medium aggregieren diese Komponenten zu Micellen. Die Kationen-Komplexierung ruft Veränderungen in den optischen Eigenschaften der Farbstoffe hervor und ermöglicht so die Detektion von Cu^{II} im sub-mikromolaren Bereich. Auch Liskamp und van Wageningen haben diese Methode genutzt, um eine Bibliothek aus 40 Cycloveratrtyl(CVT)-Derivaten herzustellen.^[75] Dazu wurden die CVT-Triole O-alkyliert und anschließend an die Seitenarme ein oder zwei Aminosäuren gebunden (Schema 7C). Anfängliche Studien zeigen, dass die Dansyl-derivatisierten Verbindungen der Bibliothek N-acylierte Aminosäuren unterschiedlich binden können.

Ein weiteres Beispiel, bei dem die kombinatorische Synthese zur Diversifizierung in einem Mehrkomponenten-Array führt, wurde von Walt et al. entwickelt. Sie zeigten, dass Polymerisationen mit verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten zweier Monomere zur Herstellung neuer Sensoren mit unterschiedlichen Erkennungseigenschaften führen kann.^[76] In der Polymermatrix wurde ein solvatochromer Farbstoff (Nilrot) zur Gasphasenanalyse eingeschlossen. In Gegenwart verschiedener organischer Dämpfe wurde eine Modulation des Fluoreszenzverhaltens beobachtet, die sich mit dem Monomerenverhältnis änderte.

Das letzte Beispiel veranschaulicht das zielgerichtete Design einer Kernstruktur, die für eine bestimmte Klasse von Verbindungen entworfen wurde, während durch kombinatorische Chemie die Spezifität für einzelne Verbindungen aus dieser Klasse erreicht wird. Zur Erkennung von organischen Anionen wurde eine Struktur mit kationischen Guanidinium-Ionen mit zwei identischen Tripeptidresten funktionalisiert (Schema 7D).^[77] Die Mehrfach-Bindungsstellen, einschließlich der Enden der Tripeptid-Arme, stehen zur Anknüpfung eines Indikators zur Verfügung, während die Seitenkette einer Lysin-Einheit zur Anbindung des Chemosensors an einen polymeren Träger dient. Fluoreszenz-Resonanzenergi transfer (FRET) zwischen dem Fluorophor und diesen beiden Seitenarmen konnte allerdings nicht beobachtet werden. Dagegen konnte nach dem Anbringen eines Fluorophors an



Schema 7. A) Die Aminosäure-Sequenzen für drei Cyclohexapeptide werden als Chemosensoren eingesetzt und zeigen Selektivitäten für bestimmte Aminosäuren. B) Erkennungseinheit und Fluorophore, die in einer Bibliothek verwendet werden, um ein selbstanordnendes Sensorenensemble für Cu^{II}-Ionen zu schaffen. C) Allgemeine Struktur einer Bibliothek auf Basis eines CVT-Gerüstes. D) Allgemeine Struktur einer Bibliothek aus der ein ATP-selektiver Sensor erhalten wurde. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

das Ende der Tripeptid-Arme eine Signalübertragung beobachtet werden. Aus einer Bibliothek von knapp unter 5000 Verbindungen konnte ein Sensor für Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen werden, der selektiv auf ATP, aber nicht auf Guanosintriphosphat (GTP) und Adenosinmonophosphat (AMP) ansprach.

Während diese Bibliothek mit dem Ziel, einen ATP-Sensor zu finden, durchsucht wurde, liefert die Herstellung einer Bibliothek polymergebundener Moleküle die Möglichkeit, ein Sensorenensemble zu erhalten. Die Untersuchung der spezifischen und unspezifischen Fähigkeiten zur gleichzeitigen Erkennung mehrerer Verbindungen kann zu einem Multianalyt-Sensorarray führen. Diese Möglichkeit ist auf die zuvor erwähnten Bibliotheken zur Erkennung von Peptiden, Metallkationen sowie von beliebig vielen anderen

die differenziellen Rezeptoren zur Detektion der „breiten Masse“ von Analyten dienen können. Des Weiteren steht hohe Affinität in der Regel im direkten Verhältnis zur Spezifität, weswegen zur Detektion von Analyten, deren Konzentration besonders gering ist, hochselektive Rezeptoren am besten geeignet scheinen. Dennoch kann die an sich geringe Affinität von Rezeptoren dadurch erhöht werden, dass extrem hohe, effektive Konzentrationen der Rezeptoren erreicht werden, wenn diese in Matrices – wie etwa in den besprochenen Polymeren – immobilisiert werden.

Außerdem wird zielgerichtetes Design die Erzeugung kombinatorischer Bibliotheken aus funktionellen Rezeptoren deutlich vereinfachen. Die Verwendung von Monomeren, die die geeigneten funktionellen Gruppen zur Bindung der

Analyten übertragbar. Im Prinzip sind sämtliche Substanzklassen mit dieser Technik zugänglich.

Anhand dieser Beispiele für selektive Sensoren, die mit kombinatorischen Methoden hergestellt wurden, wird klar, dass die präparativ hergestellten Bibliotheken selbst alle erforderlichen Eigenschaften für Sensorarrays aufweisen. Von den einzelnen Verbindungen der Bibliothek wird sowohl ein unterschiedliches Ansprechverhalten als auch ein gehöriges Maß an Kreuzreakтивität erwartet. Aus diesem Grunde ist in den kommenden Jahren mit einer weiteren Verknüpfung von kombinatorischen Methoden mit dem Sensorarraykonzept zu rechnen.

4. Ist Design tot?

Betrachtet man das Konzept von Arrays aus differenziellen Rezeptoren, so stellt sich die Frage, ob das zielgerichtete Design „gestorben“ ist. Unsere Antwort lautet: Nein. Es wird nach wie vor notwendig sein, hochselektive Wirtverbindungen in Form von Antikörpern, Enzymen, Aptameren oder organischen Rezeptoren zu erzeugen. Diese Rezeptoren können auf strategisch wichtige Analyten gerichtet sein, während

gewünschten Analyten haben, ist naheliegenderweise von Vorteil. Bei der Suche nach Verbindungen, die günstige Wechselwirkungen mit der gewünschten Analytklasse ausbilden, muss die Gesamtzahl der Ausgangsverbindungen möglichst eingeschränkt werden. Sollen die Analyten etwa verschiedene Carbonsäuren sein, liegt die Verwendung von Amin- und Guanidin-Gruppen in den kombinatorischen Rezeptoren nahe. Ähnliches gilt auch für die Analyse von Lösungen verschiedener Kohlenhydrate, bei der Bibliotheken von Boronsäure-Verbindungen eingesetzt werden. Ebenso wird die Bildung von Kavitäten wahrscheinlich begünstigt, wenn Monomere, die zur Bildung von Krümmungen und Schleifen führen, verwendet werden. Durch die Verwendung von Monomeren mit bekannten Affinitäten für bestimmte funktionelle Gruppen können differenzielle Rezeptoren hergestellt werden, die auf eine bestimmte Klasse von Analyten gerichtet sind.^[77]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach unserer Einschätzung das Gebiet der molekularen Erkennung sich in den kommenden Jahren in eine Richtung weiterentwickeln wird: Eine große Anzahl von differenziellen Rezeptoren sowie die Auswertung von Erkennungsmustern zur Bestimmung einzelner Analyte kann und wird von großem Nutzen sein. Dies gilt sowohl für die Einzelanalyt-Bestimmung in komplexen Mischungen als auch für die gleichzeitige Erfassung mehrerer Analyten in einer Mischung. Es wird nicht immer notwendig sein, hochselektive Rezeptoren für jeden einzelnen Analyten herzustellen. Stattdessen wird man sich auf die Ansprechmuster, die von mehreren differenziellen Rezeptoren geliefert werden, beziehen können, um Analyten zu bestimmen und zu quantifizieren. Die Leitlinien der molekularen Erkennung werden aber stets das Herzstück von Prozessen zur Generierung von Bibliotheken für die verschiedenen Klassen von Zielmolekülen sein. Die Herstellung von selektiven und differenziellen Rezeptoren für die enorme Fülle und Vielfalt von Anwendungen der Sensorik, die von hohem Nutzen sind, ist daher eine deutliche und zwingend notwendige Aufgabe, um eine kontinuierliche und viel versprechende Weiterentwicklung des Gebietes der molekularen Erkennung innerhalb der molekularen Sensorik sicher zu stellen.

Wir danken dem National Institute of Health und der Beckman Foundation für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit. Außerdem bedanken wir uns für ein MURI-Stipendium. Des Weiteren gilt unser Dank Dres. John McDewitt, Jason Shear, Brent Iverson, Andrew Ellington und Dean Neikirk, die uns durch zahlreiche Gespräche geholfen haben, unseren Blick für die Sensorarray-Technologie zu schärfen und deren Bedeutung für das Gebiet der supramolekularen Chemie zu erkennen.

Eingegangen am 30. Oktober 2000 [A435]

- [1] *The Lock and Key Principle. The State of the Art—100 Years On* (Hrsg.: J.-P. Behr), Wiley, New York, **1994**.
- [2] a) E. Grell, R. Warmuth, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 373–379; b) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] F. Diederich, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 372–396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 362–386.
- [4] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2038–2050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1910–1922.
- [5] a) F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609–1646; b) B. Linton, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6027–6038.
- [6] M. W. Peczu, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2479–2493; M. Famulok, G. Mayer, M. Blind, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 591–599; J. J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2000**, 637–643; A. D. Ellington, J. Hesselberth, S. Jhaveri, M. P. Robertson, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1999**, *3858*, 126–134; D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982; P. D. Beer, P. A. Gale, G. Z. Chen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1897–1910; G. R. Newkome, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2337–2343; K. Ariga, T. Kunitake, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 371–378; T. E. Mallouk, J. A. Gavin, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 209–217; M. M. G. Antonisse, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1998**, 443–448.
- [7] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4125–4128.
- [8] F. Diederich, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8037–8046.
- [9] C. R. Cooper, T. D. James, *Chem. Commun.* **1997**, 1419–1420.
- [10] E. Fan, S. A. Van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369–370.
- [11] P. Schuster, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7678–7680; J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960–1963; R. A. Houghton, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2000**, *40*, 273–282; D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 37–54; A. W. Czarnik, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, A378–A386; J. Ellman, B. Stoddard, J. Wells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2779–2782; J. C. J. Hogan, *Nature* **1996**, *384*, 17–19; G. L. Verdine, *Nature* **1996**, *384*, 11–13; G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 309–317.
- [12] a) G. Jung, H. Hofstetter, S. Feiertag, D. Stoll, O. Hofstetter, K.-H. Wiesmüller, V. Schurig, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2261–2263; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2148–2150; b) H. Miyake, Y. Kojima, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 301–314.
- [13] V. V. Vlassov in *The Lock and Key Principle. The State of the Art—100 Years On* (Hrsg.: J.-P. Behr), Wiley, New York, **1994**, S. 89–147.
- [14] K. Burgess, J. Ibarzo, D. S. Linthicum, D. H. Russell, H. Shin, A. Shitangkoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1556–1564.
- [15] B. C. Hamper, S. A. Kolodziej, A. M. Scates, R. G. Smith, E. Cortez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708–718.
- [16] S. E. Schneider, P. A. Bishop, M. A. Salazar, O. A. Bishop, E. V. Anslyn, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15063–15086.
- [17] a) K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 10779–10785; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; c) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375–394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367–486.
- [18] R. Boyce, G. Li, P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7955–7956.
- [19] M. S. Goodman, V. Jubian, B. Linton, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11610–11611.
- [20] T. Takeuchi, D. Fukuma, J. Matsui, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 285–290; K. Haupt, K. Mosbach, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2495–2504.
- [21] a) M. C. Calama, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 771–774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 755–758; b) A. Star, I. Goldberg, B. Fuchs, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2797–2801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2685–2689; c) P. S. Lukeman, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10171–10174; d) I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2106–2110; e) G. R. L. Cousins, S. A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1999**, 1575–1576.
- [22] F. Cardullo, M. C. Calama, B. H. M. Snellink-Ruel, J. L. Weidmann, A. Bielejewska, *Chem. Commun.* **2000**, 367–368.
- [23] B. Janedeit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494–2532.

- [24] K. Sada, K. Yoshikawa, M. Miyata, *Chem. Commun.* **1998**, 1763–1764.
- [25] a) A. P. de Silva, K. R. A. S. Sandanayake, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 421–424; b) H. Yanagi, T. Sakaki, H. Yamamoto, T. Ogata, *Proc. Electrochem. Soc.* **1993**, 93, 128–139.
- [26] B. C. R. Sarkar, U. P. S. Chauhan, *Anal. Biochem.* **1967**, 20, 155–166.
- [27] M. Y. Chae, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9704–9705.
- [28] M. Y. Chae, X. M. Cherian, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5797–5801.
- [29] R. Gross, G. Durner, M. W. Gobel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 49–58.
- [30] R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 366–367.
- [31] J.-M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4914–4916.
- [32] A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 682–684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 649–652.
- [33] a) L. Fabbri, M. Licchelli, P. Pallavicini, L. Parodi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 838–841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 800–802; b) L. Fabbri, M. Licchelli, L. Parodi, A. Poggi, A. Taglietti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 35–39; c) L. Fabbri, G. Francesc, M. Licchelli, A. Perotti, A. Taglietti, *Chem. Commun.* **1997**, 581–582; d) J. Buegler, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5339–5344; e) B. M. M. G. Antonisse, B. H. M. Snellink-Ruel, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 773–777; f) M. M. G. Antonisse, B. H. M. Snellink-Ruel, I. Yigit, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9034–9038.
- [34] a) G. Schwarzenbach, *Analyst* **1955**, 80, 713–714; b) J. Korbl, R. Pribil, *Chem. Ind. (London)* **1957**, 233–234.
- [35] a) L. R. Sousa, B. Son, T. E. Trehearne, R. W. Stevenson, S. J. Ganion, B. E. Beeson, S. Barnell, T. E. Mabry, M. Yao, C. Chakrabarty, P. L. Bock, C. C. Yoder, S. Pope, *ACS Symp. Ser.* **1993**, 538, 10–24; b) M. Takagi, K. Nakano, N. Nakashima, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1605–1612.
- [36] G. Kessler, M. Wolfman, *Clin. Chem.* **1964**, 10, 686–703.
- [37] R. P. Haugland in *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals* (Hrsg.: M. T. Z. Spence), 6th ed., Molecular Probes, Eugene, **1996**, Kap. 24.
- [38] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515–1566.
- [39] D. H. Vance, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9397–9398.
- [40] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8982–8987.
- [41] Z. Chen, A. J. Pilgrim, P. D. Beer, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1995**, 91, 4331–4333.
- [42] S. Wisker, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, in press.
- [43] M. H. Wade, A. W. de Feijter, M. K. Frame, M. Schindler, *Methods Biochem. Anal.* **1994**, 37, 117–141.
- [44] a) H. Ikeda, M. Nakamura, N. Ise, N. Oguma, A. Nakamura, T. Ikeda, F. Toda, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10980–10988; b) R. Corradini, A. Dossena, G. Galaverna, R. Marchelli, A. Panagia, G. Sartor, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6283–6289.
- [45] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3903–3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 37, 3666–3669.
- [46] a) M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5517–5518; b) K. N. Koh, K. Araki, A. Ikeda, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 755–758.
- [47] A. P. Bisson, V. M. Lynch, M.-K. C. Monahan, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2435–2437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2340–2342.
- [48] A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 682–684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 649–652.
- [49] K. Niikura, A. Metzger, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8533–8534.
- [50] R. M. Pangborn in *The Chemical Senses and Nutrition* (Hrsg.: M. R. Kare, O. Maller), John Hopkins, Baltimore, **1967**, S. 45.
- [51] A. A. Schleppenak, *ACS Symp. Ser.* **1981**, 148, 161–175.
- [52] a) R. J. Elliott-Martin, P. N. Bartlett, J. W. Gardner, T. T. Mottram in *Sensors and Their Applications*, Vol. VII (Hrsg.: A. T. Augousti), Institute of Physics, Bristol, **1995**, S. 12–20; b) *Handbook of Bio-*
- sensors and Electronic Noses: Medicine, Food and the Environment* (Hrsg.: E. Kress-Rogers), CRC, New York, **1997**.
- [53] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2595–2626.
- [54] a) T. Nakamoto, K. Fukunishi, T. Moriizumi, *Sens. Actuators B* **1990**, 1, 473–476; b) T. Nakamoto, A. Fukuda, T. Moriizumi, *Sens. Actuators B* **1993**, 10, 85–90; c) S. Hanaki, T. Nakamoto, T. Moriizumi, *Sens. Actuators A* **1996**, 57, 65–71.
- [55] a) T. Nakamoto, K. Nakamura, T. Moriizumi, *IEEE* **1996**, 1, 351–354; b) J. A. J. Brunick, C. Di Natale, F. Bungaro, F. A. M. Davide, A. D'Amico, R. Paolesse, T. Boschi, M. Faccio, G. Ferri, *Anal. Chim. Acta* **1996**, 325, 53–64.
- [56] a) „Sensors and Sensory Systems for an Electronic Nose“: D. Kohl in *NATO ASI Ser. Ser. E*, Vol. 12 (Hrsg.: J. W. Gardner, P. N. Bartlett), Kluwer, Dordrecht, **1992**, Kap. 5; b) P. Corcoran, H. V. Shurmer, J. W. Gardner, *Sens. Actuators B* **1993**, 15, 32–37; c) J. W. Gardner, A. Pike, N. F. de Rooij, M. Koudelka-Hep, P. A. Clerc, A. Hierlemann, W. Gopel, *Sens. Actuators B* **1995**, 26, 135–139.
- [57] a) M. C. Logergan, E. J. Severin, B. J. Doleman, S. A. Beaber, R. H. Grubbs, N. S. Lewis, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 2298–2312; b) N. S. Lewis, M. C. Logergan, E. J. Severin, B. J. Doleman, R. H. Grubbs, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1997**, 3079, 660–670.
- [58] a) K. C. Persaud, P. Travers, *Intell. Instrum. Comput.* **1991**, 4, 147–154; b) K. C. Persaud, *Trends Anal. Chem.* **1992**, 11, 61–67; c) J. V. Hatfield, P. Neaves, P. J. Hicks, K. C. Persaud, P. Travers, *Sens. Actuators B* **1994**, 18, 221–228; d) M. E. H. Amrani, K. C. Persaud, P. A. Payne, *Meas. Sci. Tech.* **1995**, 10, 1500–1507.
- [59] A. I. Spielman, J. G. Brand, M. R. Kare in *Encyclopedia of Human Biology*, Vol. 7 (Hrsg.: R. Dulbecco), Academic Press, San Diego, **1991**, S. 527–535.
- [60] a) K. Chen, D. Liu, L. Nie, S. Yao, *Biosens. Bioelectron.* **1996**, 11, 515–519; b) K. Chen, D. Wang, *IEEE* **1998**, 1, 619–624.
- [61] H. Sangodkar, S. Sukeerthi, R. S. Srinivasa, R. Lal, A. Q. Contractor, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 779–783.
- [62] J. H. Holtz, J. S. W. Holtz, C. H. Munro, S. A. Asher, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 780–791.
- [63] a) C. A. Amatore in *Physical Electrochemistry: Principles, Methods and Applications* (Hrsg.: I. Rubenstein), Marcel Dekker, New York, **1995**, S. 131–208; b) I. R. Lauks, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 317–324; c) R. M. Wightman, D. O. Wipf in *Electroanalytical Chemistry* (Hrsg.: A. J. Bard), Marcel Dekker, New York, **1989**, S. 267–353.
- [64] K. Toko in *Characterization of Food: Emerging Methods* (Hrsg.: A. G. Gaonkar), Elsevier, Amsterdam, **1995**, S. 377–401.
- [65] a) S. M. Barnard, D. R. Walt, *Environ. Sci. Technol.* **1991**, 25, 1301–1304; b) D. R. Walt, T. A. Dickinson, B. G. Healey, J. S. Kauer, J. White, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1995**, 2508, 111–116; c) J. White, J. S. Kauer, T. A. Dickinson, D. R. Walt, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 2191–2202.
- [66] a) B. G. Healey, S. Chadha, D. R. Walt, F. P. Milanovich, J. Richards, S. Brown, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1994**, 2360, 10110–10112; b) S. R. Johnson, J. M. Sutter, H. L. Engelhardt, P. C. Jurs, J. White, J. S. Kauer, T. A. Dickinson, D. R. Walt, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 4641–4648; c) D. R. Walt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 267–278; d) K. L. Michael, L. C. Taylor, S. L. Schultz, F. Szurdoki, D. R. Walt, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1998**, 3270, 34–41.
- [67] B. G. Healey, D. R. Walt, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 2213–2216.
- [68] a) J. Mitrovics, H. Ulmer, U. Weimar, W. Gopel, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 307–315; b) G. C. Osbourne, J. W. Bartholomew, A. J. Ricco, G. C. Frye, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 297–305.
- [69] X. Wu, J. Kim, J. S. Dordick, *Biotechnol. Prog.* **2000**, 16, 513–516.
- [70] a) T. V. Getchell, *Physiol. Rev.* **1986**, 66, 772–777; b) *Chemosensory Information Processing* (Hrsg.: D. Schild), Springer, Berlin, **1990**.
- [71] a) J. J. Lavigne, S. Savoy, M. B. Clevenger, J. E. Ritchie, M. Bridget, S.-J. Yoo, E. V. Anslyn, J. T. McDevitt, J. B. Shear, D. Neikirk, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6429–6430; b) A. Goodey, J. J. Lavigne, S. M. Savoy, M. D. Rodrigues, T. E. Curey, A. Tsao, G. Simmons, J. Wright, S.-J. Yao, Y. Sohn, E. V. Anslyn, J. B. Shear, D. P. Neikirk, J. T. McDevitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2559–2570; c) T. E. Curey, A. Goodey, A. Tsao, J. J. Lavigne, Y. Sohn, J. T. McDevitt, E. V. Anslyn, D. P. Neikirk, J. B. Shear, *Anal. Biochem.* **2001**, 293, 178–184.
- [72] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 487–493.

- [73] D. Leipert, D. Nopper, M. Bauser, G. Gauglitz, G. Jung, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3503–3505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3308–3311.
- [74] P. Grandini, F. Mancin, P. Tecilla, P. Scrimin, U. Tonellato, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3247–3250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3061–3064.
- [75] A. M. A. van Wageningen, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 9347–9351.
- [76] T. A. Dickinson, D. R. Walt, J. White, J. S. Kauer, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 3413–3418.
- [77] S. E. Schneider, S. N. O’Neil, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 542–543.