Gefördert durch:

Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

Universität Potsdam

IBZT-01: PepTight – Lasst die Biologie ran – Peptide umgarnen entscheidende Rohstoffe: die „natürliche“ Trennung von Lanthaniden (Teilprojekt B)

Dini Marlina, Yannic Müllers, Yulia Perevedentseva, Heiko M. Möller, Ulrich Glebe und Michael U. Kumke

031B1122B

Kurzbericht

„Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Forschung, Technologie und Raumfahrt unter dem Förderkennzeichen 031B1122B gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin/beim Autor.“

Teil I Kurzbericht

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Das übergeordnete Ziel des Projektes war es, die Grundlagen für peptidbasierte Filtermaterialien zur selektiven Bindung von Lanthanid-Ionen (strategische Materialien) zu entwickeln. In der Konzeption war ein modularer Plattform-Aufbau vorgesehen, so dass kombinierte Module potentiell verschiedene Lanthanide aus ihren wässrigen Mischungen in einem einzigen Schritt abtrennen und anreichern können. Die Kombination der beispiellosen Selektivität der Peptide mit maßgeschneiderten Polymermaterialien als technische Komponente zielte auf die Entwicklung einer biohybriden Trennplattform, um bisher unökonomischer Rohstoffquellen nutzbar zu machen. Die ursprüngliche Aufgabenstellung sah den Einsatz von Phagen-Displays zur Auswahl hochaffiner und selektiver Peptide vor. Dazu sollten verschiedene Phagenbibliotheken mit insgesamt mehr als 10^9 unterschiedlichen Sequenzen genutzt werden. Mithilfe komplementärer spektroskopischer (zeitaufgelöste laserinduzierte Fluoreszenzspektroskopie / NMR) und kalorimetrischer Methoden sollten die entsprechenden Lanthanid-Peptid-Komplexe untersucht und charakterisiert werden. Dadurch sollte eine experimentelle Datengrundlage für verschiedene theoretische Ansätze geschaffen werden, um ein umfassendes Verständnis dieser Systeme zu ermöglichen.

Anknüpfung an folgenden **wissenschaftlichen und technischen Stand**:

Das Phage Surface Display (PSD) wurde bislang vorwiegend für medizinisch-therapeutische Anwendungen eingesetzt. In jüngerer Zeit findet PSD jedoch auch Verwendung bei der Identifizierung von Biomolekülen, die gezielt anorganische Materialien binden. Solche Biomoleküle können z.B. als Kristallisationskeime zur kontrollierten Nanopartikelbildung, zur selektiven Ressourcenrückgewinnung oder zur Entfernung von Schadstoffen aus hochverdünnten Wässern eingesetzt werden. Die Suche nach umweltfreundlicheren Selektionsverfahren für kritische Rohstoffe der Lanthanid-Reihe bzw. der seltenen Erden führte das Projektteam zu der Idee, Peptide als Chelatoren für diese Elemente zu identifizieren. Der Einsatz von PSD zur Auffindung solcher Peptide stellte zu Projektbeginn ein weitgehend unerforschtes Gebiet dar, das im Verlauf der letzten drei Jahre weltweit in immer größerem Maß an Aufmerksamkeit gewonnen hat.

Die NMR-Spektroskopie ist ein etabliertes Werkzeug in der Strukturanalytik – von kleinen organischen Molekülen bis zu Proteinen. Metallbindende Strukturen und insbesondere metallbindende Peptide sind allerdings aus verschiedenen Gründen unterrepräsentiert. Ähnliches gilt für Laserfluoreszenzuntersuchungen an Lanthanid-Peptid-Komplexen und für kalorimetrische Analysen – hier sollte methodische Pionierarbeit geleistet und diese Verfahren in der Metall-Peptid-Forschung etabliert werden.

Zum Projektstart befanden sich theoretische Ansätze wie Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz noch im Aufschwung. Ihr Potenzial für die Metall-Peptid-Biochemie sollte im Projekt gezielt aufgegriffen und erprobt werden.

2. Ablauf des Vorhabens

Das Projekt startete am 01.09.2021. Die ersten praktischen Arbeiten begannen am 01.11.2021. Die letzte Personaleinstellung erfolgte am 15.02.2022, wodurch es zu Verzögerungen kam, die eine zuwendungsneutrale Verlängerung erforderlich machten. Das Projekt wurde am 31.05.2025 abgeschlossen.

3. Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Das Forschungsvorhaben wurde in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (Institut für Ressourcenökologie) durchgeführt. Im Rahmen des Projekts wurde zunächst ein Bindungsmotiv aus dem Protein Calmodulin thermodynamisch untersucht. Das entsprechende Peptid zeigte eine etwas geringere Affinität zum Lanthanid Europium (Eu^{3+}) als das vollständige Protein. Die spektroskopische Charakterisierung offenbarte eine flexiblere Peptidstruktur, wodurch die Metallkoordination weniger definiert erfolgte. Ein damit verbundenes Ergebnis war die Optimierung der Datenauswertung für komplexe Systeme. Zudem gelang die Kopplung eines Peptids an ein Polymer und dessen Immobilisierung an ein Harz. Mit diesem Material konnten bereits knapp 90 % der Lanthanide aus Wasser zurückgewonnen werden. Auf dieser Grundlage, an der alle Projektgruppen beteiligt waren, entstand eine gemeinsame Publikation, die derzeit zur Veröffentlichung eingereicht ist.

Probleme bei der Identifikation geeigneter Peptidsequenzen mittels Phage-Display wurden innovativ gelöst. Dabei wurden verschiedene Strategien verfolgt: Zum einen wurde anstelle des klassischen Phage-Display ein zellbasiertes Display-System eingesetzt, das Peptidsequenzen intrazellulär präsentiert. Zum anderen wurden Phagenbibliotheken gezielt modifiziert, um die Bindungseigenschaften der Peptide zu optimieren. Mehrere Kandidatensequenzen konnten erfolgreich selektiert und hinsichtlich ihrer Lanthanid-Bindungseigenschaften charakterisiert werden. Besonders hervorzuheben ist ein Peptid, das durch Metallbindung präzipitiert und dadurch ein hohes Innovationspotenzial für die Behandlung lanthanidhaltiger Abwässer bietet.

Da die verfügbare Datengrundlage für lanthanidbindende Peptidsequenzen während des Projektzeitraums zu gering für den Einsatz von maschinellem Lernen war, wurde ein alternativer Algorithmus zur theoretischen Strukturoptimierung entwickelt. Dieser ermöglicht die systematische Untersuchung einer Vielzahl potenzieller Sequenzen. In der Endphase des Projekts identifizierte der Algorithmus ein Peptid mit signifikant höherer Affinität als die zuvor untersuchte EF-Hand-Domäne des Calmodulins.

Parallel dazu wurden die Arbeiten auf Peptidmotive aus den kürzlich entdeckten bakteriellen Lanmodulinen ausgeweitet. Auch hier zeigte sich, dass die isolierten Peptide ohne den Proteinkontext deutlich an Affinität zu Lanthanidionen verlieren. In der Endphase des Projekts gelang es allerdings, dies durch Peptidzyklisierung fast vollständig zu kompensieren. Die entwickelten Zyklopeptide stellen eine neue Generation von Lanthanidbindern dar, die großes Potential für Anwendungen in der zirkularen Ökonomie, aber auch in der spektroskopischen und strukturbiologischen Forschung besitzen.