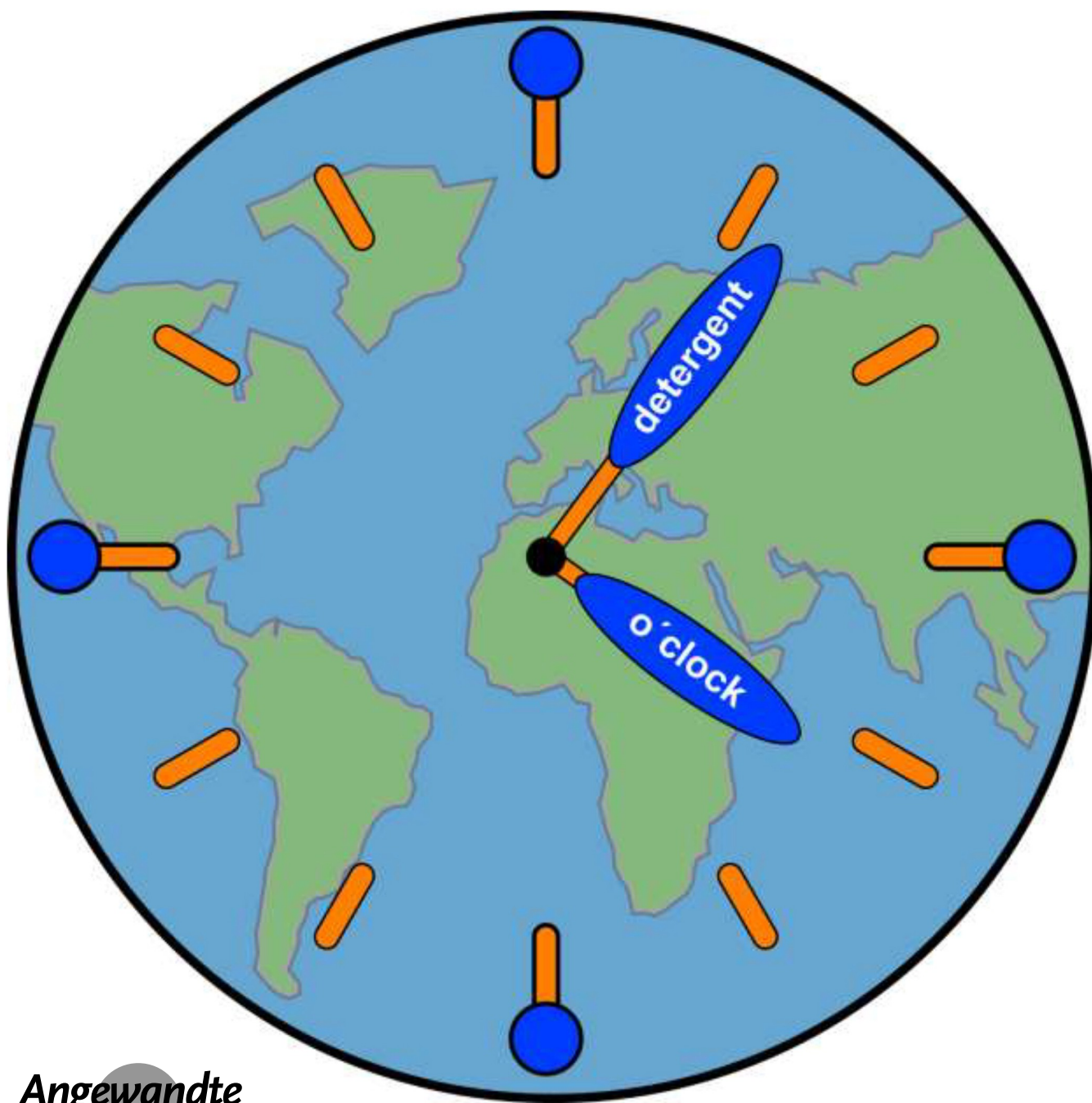


Detergenzien

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, 63, e202403833
doi.org/10.1002/anie.202403833

Detergentschemie beeinflusst die Überschreitung planetarer Grenzen einschließlich antimikrobieller Resistenz und Arzneimittelentwicklung

Marc Seewald, Lena Nielinger, Katharina Alker, Jan-Simon Behnke, Virginia Wycisk, und Leonhard H. Urner*



Abstract: Die Chemie der Detergenzien ermöglicht alltägliche Anwendungen. Gleichzeitig gefährdet sie sichere Handlungsräume, welche die Menschheit für ihren Fortbestand braucht. Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, die Entwicklung eines ganzheitlichen Denkansatzes im chemischen Design von Detergenzien zu unterstützen. Mit Hilfe vom Konzept der planetaren Grenzen identifizieren wir Fortschritte und Wissenslücken im Zusammenhang mit der Chemie der Detergenzien und fünf planetaren Grenzen, welche derzeit überschritten werden, einschließlich Klima, Süßwasser, Landsystem, neue chemische Entitäten und Integrität der Biosphäre. Unsere Studie offenbart den Status von drei kritischen Herausforderungen, die in den kommenden Jahren angegangen werden müssen, darunter (i) die Umsetzung einer ganzheitlichen, klimafreundlichen Detergensindustrie; (ii) die Angleichung von materialistischen und sozialen Aspekten bei der Schaffung technischer Lösungen mittels nachhaltiger Chemie; (iii) die Entwicklung von Detergenzien, die einer Anwendung dienen, aber die Biosphäre in ihrer Rolle als neue chemische Entitäten nicht schaden. Medizinrelevante Fallstudien zeigen, dass selbst das raffinierteste Detergensdesign eine Medikamentenentwicklung nicht ausreichend beschleunigen kann, um zeitgleich die Antibiotikaresistenzentwicklung, welche Detergenzien in ihrer Rolle als neue chemische Entitäten fördern, zu überwinden. Sichere Handlungsräume, welche die Menschheit für ihren Fortbestand braucht, können gesichert werden, sofern zukünftige Bemühungen über die Etablierung von nachhaltiger Chemie, Ressourceneffizienz und Netto-Null-Emissionsziele hinaus gehen.

1. Einleitung

Die Ressourcen der Erde sind begrenzt und damit auch die Möglichkeit der Menschheit, auf dem Planeten Erde zu wachsen. Die Entwicklung eines Paradigmas, das die kontinuierliche Entwicklung menschlicher Gesellschaft und die Erhaltung des Erdsystems integriert, wird durch den Rahmen der planetaren Grenzen unterstützt.^[1] Das Konzept der planetaren Grenzen definiert "sichere Handlungsräume" für die Menschheit. Neun Aspekte anthropogener Bedrohungen wurden für kritische Erdsysteme ermittelt und jeweils sichere Handlungsräume in Bezug auf neun planetare Grenzen und deren Schwellenwerte definiert (Abbildung 1).^[2] In vielen Fällen handelt es sich bei den Kontrollvariablen, die als Indikatoren für die Überwachung der Überschreitung planetarer Grenzen dienen, um chemische Entitäten.^[2] Werden diese Schwellenwerte überschritten, kann die Umwelt die Fähigkeit zur Selbstregulierung verlieren. Wichtige Teilsysteme der Erde, wie z. B. Seen oder Korallenriffe, können in einen neuen Zustand übergehen, womöglich mit schwerwiegenden Folgen für die Menschheit.^[1a,3]

Sechs der neun planetaren Grenzen werden überschritten (Abbildung 1).^[1b] Die zugrunde liegenden Prozesse, welche diese Überschreitung fördern, müssen besser verstanden und verändert werden. Um sichere Handlungsräume für die Menschheit zu gewährleisten, können Forschende aus der Chemie dazu beitragen, die Stabilität und Widerstandsfähigkeit des Planetensystems wiederherzustellen.^[2] Es gilt die Art der sich abzeichnenden Bedrohungen zu verstehen, chemische Innovationen für die Entwicklung nachhaltiger Lösungen zu nutzen und die Chemie selbst zu

einer treibenden Kraft für Nachhaltigkeit im Umgang mit den Ressourcen des Planeten Erde zu machen.^[2]

Der Klimawandel steht offensichtlich im Zusammenhang mit Chemie. Es werden bereits Anstrengungen zur Überwachung und Reduzierung von Kohlendioxidemissionen unternommen.^[4] Eine weitere chemisch relevante Grenze, die weltweites Interesse hervorruft, sind neue chemische Entitäten (Abbildung 1). Unter diesem Begriff werden Chemikalien zusammengefasst, welche im geologischen Sinne neu sind und weitreichende Auswirkungen auf die biologische Viel-

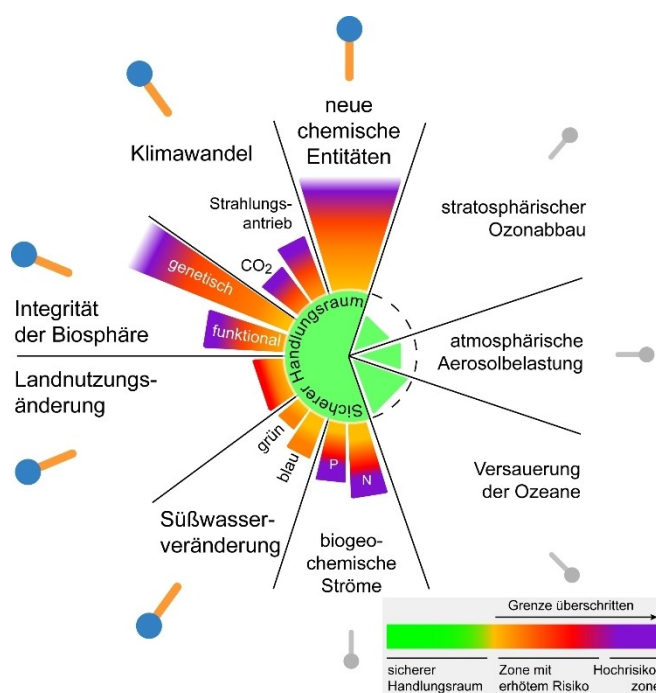


Abbildung 1. Detergenzien beeinflussen die Überschreitung planetarer Grenzen. Im Folgenden werden die Auswirkungen der Chemie der Detergenzien auf fünf der sechs planetaren Grenzen untersucht, welche derzeit überschritten werden. Das Bild wurde von einem Originalbild aus der Referenz^[1b] mit geringfügigen Änderungen übernommen (CC BY-NC 4.0).

[*] M. Seewald, L. Nielinger, K. Alker, J.-S. Behnke, Dr. V. Wycisk,
Dr. L. H. Urner
Technische Universität Dortmund, Institut für Chemie und Chemische
Biologie, Otto-Hahn-Str. 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
E-mail: leonhard.urner@tu-dortmund.de

© 2024 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

falt haben können.^[5] Detergenzien sind amphiphile Moleküle. Sie können Substanzen mit entgegengesetzten Polaritäten mischbar machen, was eine Vielzahl von Anwendungen ermöglicht, z.B. die Reinigung von Wäsche, Oberflächen und das Emulgieren.^[6] Aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften interagieren Detergenzien auch mit Zellmembranen während Anwendungen oder auf Entsorgungswegen, was Folgen für die Biosphäre hat, z.B. die Entwicklung von Antibiotikaresistenz.^[7] Um den Einfluss neuer chemischer Entitäten bei der Überschreitung planetarer Grenzen zu minimieren, wird ein ganzheitlicher Designansatz benötigt, welcher den gesamten Lebenszyklus von Detergenzien berücksichtigt, einschließlich Produktion, Anwendung und Entsorgung.

Jüngste Berichte über die Folgen für die Biosphäre zeigen, dass ein Bedarf an ganzheitlichem Gestaltungsdenken besteht, welcher die bekannten Notwendigkeiten für die Minimierung des Klimawandels überschreitet. Bisherige Übersichtsartikel zur Chemie der Detergenzien konzentrieren sich auf Nischenthemen wie Proteinreinigung, Antibiotikaresistenz oder Antiseptika. Die ganzheitliche Auswirkung der Chemie der Detergenzien auf den Planeten Erde bleibt

ungeklärt. Ein ganzheitlicher Überblick ist von zentraler Bedeutung, um künftige Anstrengungen zu lenken, welche die Überschreitung planetarer Grenzen minimieren. Um diese Lücke zu schließen, etablieren wir eine Methode für die Literatursuche, die es ermöglicht, den Einfluss der Chemie der Detergenzien auf die Ressourcen der Erde ganzheitlicher zu analysieren (Abbildung 1). Zuerst haben wir dafür offensichtliche Paradigmen analysiert, die mit den Lebenszyklen von Detergenzien verbunden sind und die Überschreitung planetarer Grenzen beeinflussen (Abbildung 1). Daraus ergaben sich für uns fünf Grenzen, die am deutlichsten von der Chemie der Detergenzien betroffen sind: Klima, Landsystem, Süßwasserveränderung, neue chemische Entitäten und Integrität der Biosphäre. Danach haben wir das Literaturwissen über die Auswirkungen der Lebenszyklen von Detergenzien auf die fünf von uns festgelegten planetaren Grenzen analysiert (Abbildung 1). Abschließend haben wir einen umfassenden Überblick über den Einfluss der Chemie der Detergenzien auf die Ressourcen der Erde gewonnen, einschließlich grenzspezifischer Herausforderungen und bisher unterschätzter grenzüberschreitender Wechselwirkungen.



Marc Seewald ist Doktorand im Urner Labor an der Technischen Universität Dortmund. Er untersucht das therapeutische Potenzial von Antibiotika in Kombination mit biologisch aktiven Verbindungen in Bezug auf Bakterien.



Lena Nielinger absolvierte ihren Bachelor an der Technischen Universität Dortmund. Sie etabliert Methoden im Urner Labor, um supramolekulare Eigenschaften von Detergenzien besser zu verstehen.



Jan-Simon Behnke ist Doktorand im Urner Labor an der Technischen Universität Dortmund. Er erkundet neue Detergenzienchemie, um die Eigenschaften biologischer Membranen zu modulieren.



Katharina Alker ist Doktorandin im Urner Labor an der Technischen Universität Dortmund. Sie untersucht das Potenzial biobasierter Detergenzien für die Reinigung von Membranproteinen.



Dr. Virginia Wycisk erhielt ihren Doktor in Chemie an der Freien Universität Berlin und entwickelte als Postdoc schaltbare Moleküle für hochauflösende Mikroskopie an der University of Oxford. Sie arbeitet im Urner Labor als Senior Postdoc an anwendungsorientierter Detergenzienchemie und Nachhaltigkeit.



Dr. Leonhard H. Urner ist unabhängiger Nachwuchsgruppenleiter an der Technischen Universität Dortmund. Er interessiert sich für alle Aspekte von Detergenzienchemie und Nanotechnologie mit Bedeutung für medizinische Forschung und Nachhaltigkeit.

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Klima-, Landsystem- und Süßwasserveränderungen

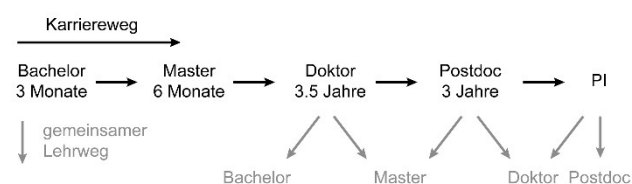
Im ersten Teil unseres Übersichtsartikels haben wir Wechselwirkungen zwischen Detergenschemie und planetarer Grenzen analysiert, welche für eine ganzheitliche, klimafreundliche Detergensindustrie von Bedeutung sind. Der Klimawandel schreitet global voran und Folgen werden deutlich spürbar. Die industrielle Produktion und Verpackung von Waschmitteln trägt zum Klimawandel bei. Ein Großteil der Waschmittel ist nach wie vor petrochemischen Ursprungs.^[8] Dennoch gibt es Hinweise, dass sich in der Waschmittelindustrie ein Paradigmenwechsel hin zu erneuerbaren Ressourcen vollzieht, um Kohlendioxidemissionen zu verringern.^[9] Biobasierte Detergenzien werden ganz oder teilweise aus Materialien biologischen Ursprungs gewonnen und werden voraussichtlich das künftige Marktwachstum antreiben.^[9–10] Der Ersatz von Kunststoff- durch Kartonverpackungen und Recycling sind Strategien zur Verringerung von Kohlendioxidemissionen.^[11] Es ist jedoch schwierig, die Überschreitung einer planetaren Grenze selektiv zu minimieren. Teilsysteme der Erde sind miteinander verflochten.^[1] Zum Beispiel kann das Ersetzen von Petrochemie durch biobasierte Produktionszyklen Kohlendioxidemissionen verringern und gleichzeitig die Überschreitung der Grenzen Landsystem und Süßwasserspiegel fördern. Biobasierte Detergenzien, die aus pflanzlichen Ressourcen wie Palmöl gewonnen werden, benötigen Ackerland und Süßwasser. Die Ausweitung von Anbauflächen fördert regionale Veränderungen in den Bereichen Klima, Wasserknappheit, Versteppung und Artenvielfalt (Abbildung 1).^[12] Biobasierte Detergenzien, wie z.B. Rhamnolipide,^[13] können ein klimafreundlicher Ersatz für Detergenzien aus der Petrochemie sein, vorausgesetzt, die Methoden für ihre Gewinnung sind ökologisch nachhaltig.^[8b] Biomasseabfälle, die im Müll landen würden, scheinen eine vielversprechende Ressource für die Herstellung von Detergenzien zu sein.^[14]

Der Stand der Umsetzung von nachhaltiger Chemie in der Detergensindustrie und akademischen Lehre wurde bereits ausführlich analysiert.^[5f,15] Dieses Hintergrundwissen führte uns zum Stand der Umsetzung der zweiten Herausforderung, der Angleichung von materialistischen und sozialen Aspekten bei der Schaffung technischer Lösungen durch nachhaltige Chemie. Die Rolle von Laborabläufen in akademischen Forschungslaboren auf die Überschreitung planetarer Grenzen wird oft unterschätzt. In einer anderen Literaturstudie wurden 265 Artikel analysiert, welche die jüngsten Trends der Detergenschemie aufzeigen und von denen 121 Artikel über die Synthese von Detergenzien mit Hilfe von Chemikalien petrochemischen Ursprungs berichten.^[9] Verglichen mit der Industrie sind die unmittelbaren Auswirkungen von Laborabläufen einer akademischen Gruppe bei einem einzelnen Projekt auf die Überschreitung planetarer Grenzen möglicherweise zu vernachlässigen. Allerdings werden akademische Laborabläufe in der Regel von Lehrenden an Studierende weitergegeben ohne externe Regulierung.^[16] Dazu gehören festgefahrene, klimaschädliche Laborabläufe, wie z.B. die Verwendung von Chemikalien petrochemischen

Ursprungs für die Herstellung und Reinigung chemischer Verbindungen. Die Zeit, die eine Person in einem akademischen Forschungslabor verbringt, hängt vom geplanten Abschluss ab. Sie variiert typischerweise zwischen Monaten und Jahren, was in der Regel länger ist als die Dauer von Saalpraktika im Grundstudium (Abbildung 2a). Im Laufe einer Karriereentwicklung kann ein Studierender selbst zum Lehrenden werden und sein erworbenes Wissen kontinuierlich an heranwachsende Forschende weitergeben (Abbildung 2a). Der Zahl an Menschen (n), die mit diesem Wissenstransfer im Laufe der Zeit konfrontiert wird, kann durch ein Exponentialmodell angenähert werden (Abbildung 2b).

Unsere Annäherung kann nicht die wirkliche Realität wiedergeben. Dennoch veranschaulicht sie das Potenzial, welches die kontinuierliche Förderung von nachhaltiger Chemie in akademischen Laboren aus sozialer Sicht für die Einhaltung planetarer Grenzen haben kann. Zusätzlich zu sozialen Aspekten werden Forschende in Projektvorschlägen in der Regel dazu angehalten, materielle Ressourcen zu rechtfertigen, um gesellschaftliche Anforderungen zu erfüllen.^[17] Wissenschaftliche Förderpreise können helfen, die Sichtbarkeit nachhaltiger Innovationen zu erhöhen, Wissenstransfer zu fördern und Forschende ermutigen, nachhaltige Laborabläufe zu erarbeiten. Wir erwarten, dass eine Berücksichtigung materieller und sozialer Aspekte bei der Entwicklung technischer Lösungen mittels nachhaltiger

a Akademische Abschlüsse und durchschnittliche Dauer von Laboraufenthalten



b Möglicher Wissenstransfer im akademischen Stammbaum

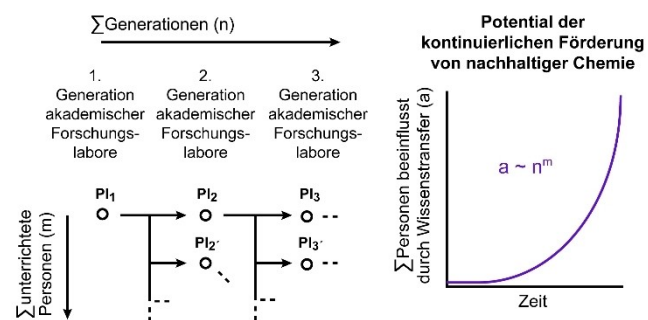


Abbildung 2. Soziale Bedeutung akademischer Detergenschemie für das Klima. a) Überblick über Karrierestufen in der Chemie und durchschnittliche Dauer von Laboraufenthalten. In einer Karrierestufe erworbenes Wissen über Laborabläufe verbreitet sich, wenn eine lehrende Person es an Menschen anderer Karrierestufen überträgt. b) Überblick über den Einfluss des Wissenstrfers von einem übergeordneten akademischen Forschungslabor (1. Generation) auf die nächsten Generationen. Das Diagramm veranschaulicht die Zahl der vom Wissenstransfer betroffenen Personen im Zeitverlauf aus dem Blickwinkel eines akademischen Stammbaums.

Chemie den Einfluss von Fördermitteln auf die Einhaltung planetarer Grenzen erhöhen kann.^[2]

2.2. Integrität der Biosphäre

2.2.1. Medizinische Detergenzien sichern menschliche Integrität in Biosphäre

Nachdem wir die offensichtlichste Auswirkung der Detergentschemie auf den Klimawandel analysiert haben, wenden wir uns nun der dritten Herausforderung zu, der Entwicklung von Detergenzien, die einer Anwendung dienen und als neue chemische Entitäten der Biosphäre nicht schaden. Die Biosphäre umfasst alle lebenden Organismen und Ökosysteme. Die Aufrechterhaltung ihrer Integrität ist für funktionale Feedbacks im Erdsystem unerlässlich.^[1b] Um ein ganzheitliches chemisches Design von Detergenzien zu fördern, welches die Überschreitung der Integrität der Biosphäre und weiterer Grenzen minimiert, analysieren wir den Einfluss von medizinisch beabsichtigten und alltäglichen Aufnahmewegen auf die Gesundheit des menschlichen Körpers (Abbildung 3).

Ob Händewaschen, Verabreichung von Medikamenten oder die Suche nach neuen pharmazeutischen Wirkstoffen, Detergenzien werden hergestellt, um die menschliche Gesundheit zu sichern (Abbildung 3). In Zeiten globaler Überalterung und wachsender Bevölkerungen werden neue Medikamente dringend benötigt. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist langwierig und kostspielig. Aufgrund hoher Misserfolgsquoten vollzieht sich in der biomedizinischen

Forschung ein Paradigmenwechsel hin zu menschlichen Krankheitsmodellen mit dem Ziel, Krankheitsmechanismen besser zu entschlüsseln und Erfolgsquoten bei der Entwicklung von Wirkstoffen zu verbessern.^[18] Die Chemie der Detergenzien zielt darauf ab, Innovationshürden bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe abzubauen, z. B. geringe Löslichkeit,^[19] starke Aggregation,^[20] ineffiziente lysosomale Flucht^[21] sowie fehlende Werkzeuge für die Identifizierung neuer Wirkstofftargets^[22] und der strukturbasierten Entwicklung von Wirkstoffen an Membranproteinen.^[23]

Technologien für die Steigerung der Löslichkeit von Arzneimitteln werden dringend benötigt. Schlechte Wasserlöslichkeit führt zu schlechter Bioverfügbarkeit – eine Tempobremse in der Arzneimittelforschung.^[24] Oral eingenommene Arzneimittel werden nicht ausreichend in den Blutkreislauf aufgenommen und ausgeschieden bevor sie ihren Wirkort erreichen. Detergenzien bilden Aggregate, welche die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln verbessern können. Bei Aggregation in Wasser lagern sich unpolare Reste von Detergenzien zusammen und werden von polare Kopfgruppen abgeschirmt. Vereinfacht ausgedrückt lassen sich hydrophobe Arzneimittel in Wasser lösen, indem sie in den hydrophoben Kern einer Mizelle einlagern, werden (Abbildung 4a). Das Ausmaß der Löslichkeitsänderung hängt von der Struktur des Detergens und des Arzneimittels ab und wird empirisch bestimmt.^[25] Darüber hinaus befinden sich Aggregate in einem dynamischen Gleichgewicht mit Monomeren und die Eigenschaften dieser Mischung ändern sich mit der Konzentration (Abbildung 4a). Die Co-Lokalisierung von Aggregaten und Gastmolekülen kann nicht garantiert werden, was den Nutzen

Medizinisch beabsichtigte Aufnahmewege



Alltägliche Aufnahmewege



Abbildung 3. Detergenzien beeinflussen menschliche Gesundheit und Integrität im Erdsystem. Schematischer Überblick über medizinisch beabsichtigte und alltägliche Aufnahmewege von Detergenzien in menschliche Körper. Orale, parenterale und topische Wechselwirkungen zwischen Menschen und Detergenzien sind weit verbreitet.

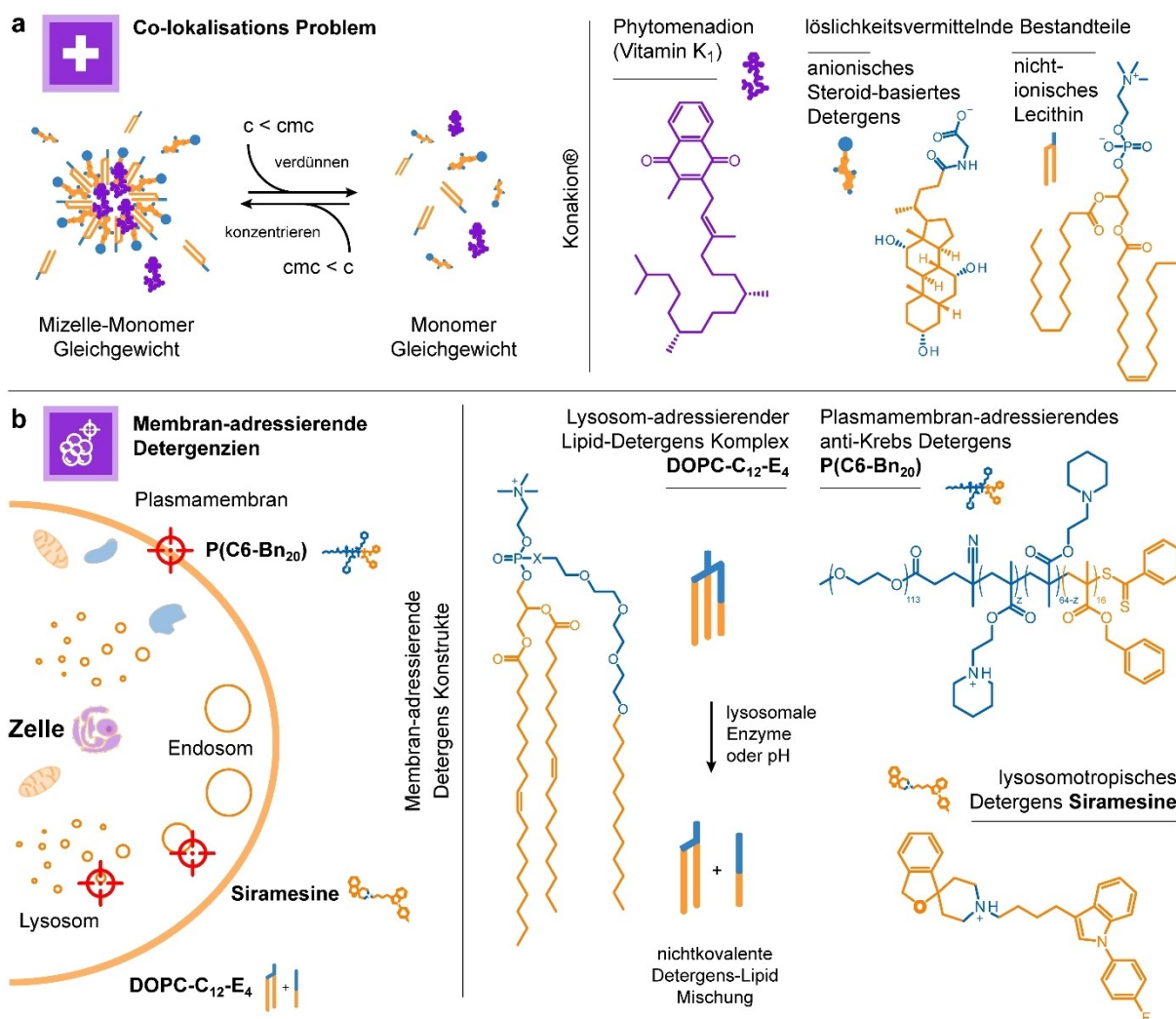


Abbildung 4. Möglichkeiten und Grenzen medizinischer Detergenzien in der Arzneimittelforschung. a) Schema zur Veranschaulichung des Problems der Co-Lokalisierung von Arzneimitteln und Detergenzien in Mizellen. Klinisch relevantes Konakion® nutzt anionische, Steroid-basierte Detergenzien und Lipide, um Vitamin K₁ in wässriger Umgebung zu lösen. b) Schematische Darstellung des Profils einer Säugetierzelle und der Membranen, die durch medizinische Detergenzien für Krebstherapien gezielt adressiert werden sollen.

für die Wirkstoffverabreichung in vivo einschränkt.^[9,26] Zudem hängt die Biokompatibilität solcher Mischungen auch von der Art der Verabreichung ab. Orale, subkutane und topische Anwendungen mit detergentshaltigen Formulierungen sind aufgrund der höheren Biokompatibilität relevanter Gewebeumgebungen üblich.^[27] Detergenzien dürfen jedoch nicht in den Blutkreislauf injiziert werden. Es wurden behandelbare Nierenschäden diagnostiziert, wenn größere Mengen detergentshaltiger Formulierungen, z. B. 20 mL und 40 mL, in den Blutkreislauf von Menschen gelangten.^[28] Im Gegensatz dazu sind subkutane und intramuskuläre Injektionen mit detergentshaltigen Formulierungen, wie AquaMephyton® und Konakion®, klinisch relevant (Abbildung 4b).^[27] Beide Beispiele zeigen, dass die löslichkeitsvermittelnden Eigenschaften detergentshaltiger Wirkstoffformulierungen häufig durch Mischen von anionischen und nichtionischen Amphiphilen eingestellt werden. Dieses Prinzip wird auch beim transdermalen Wirkstoff-

transport und bei Waschmittelanwendungen genutzt.^[29] Kationische Detergenzien dürfen bisher nicht für parenterale Anwendungen verwendet werden, da sie eine eigene pharmakologische Aktivität und antibakterielle Eigenschaften haben, die wir im Zusammenhang mit Wechselwirkungen zwischen Detergenzien und Mikroorganismen gesondert erörtern.^[27] Detergenzien sind als löslichkeitsvermittelnde Technologie in der Arzneimittelforschung etabliert, werden in Kliniken eingesetzt und unterstützen die Integrität des Menschen in der Biosphäre (Abbildung 3) (Abbildung 4).

Die Chemie der Detergenzien zielt darauf ab, die menschliche Gesundheit in der präklinischen, akademischen Forschung zu unterstützen, indem sie hilft die Aggregation von Arzneimitteln zu identifizieren,^[20] und versucht die lysosomale Flucht von Wirkstoffen zu verbessern (Abbildung 4b).^[21] Arzneimittelmoleküle können Aggregate bilden, welche unspezifisch mit Proteinen und Membranen interagieren, was mit Off-Target-Effekten einhergehen

kann. Der Vergleich von Protein-Ligand Wechselwirkungen in An- und Abwesenheit von Detergenzien dient der Identifizierung von Wirkstoffen die zur Aggregation neigen.^[20] Potente Liganden mit aggregationsbasierter Wirkungsweise können dadurch frühzeitig identifiziert und aus Forschungsprogrammen entfernt werden.

Detergenzien können auch die lysosomale Flucht von Wirkstoffen erleichtern. Detergenzien auf biologischer Basis können die Lebensfähigkeit von Säugetierzellen beeinflussen, was zu der Idee führte, Detergenzien als Krebstherapeutika einzusetzen. Nagtode et al. haben 12 biobasierte Detergenzien hinsichtlich ihres Potenzials für die Krebstherapie auf zellulärer Ebene analysiert.^[5f] Zu den intrazellulären Transportwegen gehört die Bindung von Medikamenten an Membranoberflächen, gefolgt von der Internalisierung in endozytotische Vesikel und Lysosomen (Abbildung 4b).^[21] Wirkstoffformulierungen können unwirksam sein, wenn sie nicht aus Lysosomen entkommen können. Detergenzien können die Integrität lysosomaler Membranen beeinträchtigen und dadurch Wirkstoffen die Flucht aus Lysosomen erleichtern. Beispielsweise wurde Siramesine als lysosomotropes Detergens identifiziert, welches den Zelltod auslösen kann, indem es die Lysosomen von Krebszellen destabilisiert, was wiederum neue Wege für Kombinationstherapien eröffnet (Abbildung 4b).^[30]

Bei Kombinationstherapien werden im Idealfall Lysosomen-destabilisierende Medikamente und Krebsmedikamente in ausreichender Dosis an der Wirkstelle zusammengeführt. Eine Co-Lokalisierung von Detergenzien und Gastmolekülen in Aggregaten kann nicht garantiert werden.^[9,26] Eine vielversprechende Alternative sind Nanowirkstoffvehikel, welche kovalent gebundene Detergensmoleküle durch eine Bindungsspaltung freisetzen. Pierrat et al. etablierten Lipid-Detergens-Konjugate für Einschleusung und Freisetzung von RNA in Zellen (Abbildung 4b). Durch den Abbau von Lipid-Detergens-Konjugaten im sauren endosomalen Kompartiment oder durch den Kontakt mit lysosomalen Enzymen werden Detergenzien freigesetzt, welche endosomale und lysosomale Membranen destabilisieren und die Freisetzung von eingeschlossenem genetischem Material erleichtern (Abbildung 4b).^[31] Alternativ wurde ein Nanodetergens entwickelt, welches subtile pH-Änderungen in ausgeprägte Veränderungen seiner membranolytischen Aktivität umwandeln kann, was zu einer selektiven Plasmamembranruptur in saureren Tumormikroumgebungen führen kann (Abbildung 4b).^[32] Die Löslichkeitsvermittelnden und membranolytischen Eigenschaften von Detergenzien öffnen neue Wege für die Entwicklung anspruchsvoller Arzneimittelanwendungen.

Zusätzlich zum Abbau pharmakokinetischer Innovationshürden ermöglichen Detergenzien die Suche nach neuen pharmazeutischen Wirkstoffen. Etwa 60 % aller Arzneimittel binden an Membranproteine.^[33] Detergenzien ermöglichen die strukturbasierte Wirkstoffforschung an Membranproteinen. Anionische Detergenzien, wie z. B. Natriumdodecylsulfat (SDS), sind eine ermöglichende Technologie für Proteomik Anwendungen in den Bereichen Biomarkern, personalisierte Medizin und Identifizierung von Zielstrukturen in Signalkaskaden.^[22b] Nichtionische De-

tergenzien mit Saccharid-Kopfgruppen, wie z. B. n-Dodecyl- β -D-Maltosid (DDM) und Laurylmaltosid-Neopentylglykol (LMNG), sind wichtige Wegbereiter für die strukturelle Untersuchung intakter Membranproteinkomplexe mit Hilfe von bildgebenden Verfahren, wie z. B. Kristallographie und Kryo-Elektronenmikroskopie.^[34] Oligoglycerol-Detergenzien (OGDs) sind eine wichtige Schlüsseltechnologie für die strukturelle Untersuchung intakter Membranprotein-Ligand Komplexe mit Hilfe von Gasphasentechniken, wie z. B. der nativen Massenspektrometrie.^[35] Detergenzien erleichtern die Suche nach neuen pharmazeutischen Wirkstoffen und die Untersuchung von Membran-Ligand Interaktionen mit Membranmodellen in vitro (Abbildung 5a).^[36] Um einen aktuellen Überblick über die chemische Vielfalt des Detergentoms aus der Perspektive der Membranproteinforschung zu erhalten, verweisen wir auf andere Übersichtsartikel.^[9,22b,23b,36a]

2.2.2. Detergenzien beeinflussen als neue chemische Entitäten die Biosphäre

Detergenzien sind neue chemische Entitäten, die nicht nur für die menschliche Gesundheit, sondern auch für die weitere Biosphäre verheerenden Konsequenzen haben können. Ungefähr 16 Millionen Tonnen Detergenzien werden jedes Jahr produziert und rund 60 % davon gelangen in aquatische Ökosysteme.^[5c,f] Die Umweltverschmutzung mit Detergenzien beginnt meistens in Krankenhäusern, städtischen-, und industriellen Infrastrukturen mit der Entsorgung in die Kanalisation (Abbildung 5a).^[5d,37] Die Entfernung von Detergenzien aus Abwasser ist eine anspruchsvolle Aufgabe. Aufbereitungsanlagen für Abwasser sind nicht in der Lage Verschmutzungen quantitativ zu entfernen.^[37c,38] Des Weiteren, kann die Konzentration an Mikroverschmutzung in Krankenhausabwasser 80 Mal höher sein im Vergleich zu häuslichem Abwasser.^[39] Abwasser aus Krankenhäusern, welches zusammen mit häuslichem Abwasser in konventionellen Aufbereitungsanlagen gereinigt wird, trägt zur Kontamination der Umwelt mit Detergenzien und Pharmazeutika bei.^[5e] Detergenzien wurden weltweit als auftauchende Schadstoffe klassifiziert mit Auswirkungen auf die weitere Biosphäre.^[40] Mögliche Konsequenzen für aquatische Ökosysteme beinhalten Eutrophierung,^[40c] Sauerstoffmangel,^[5c] Entwicklung mikrobieller Resistenzen gegen Antibiotika,^[7] und Veränderung von Gewebsstrukturen in Fischen.^[41] Der Abbau von Detergenzien in der Umwelt kann durch die Einführung von spaltbaren funktionellen Gruppen beschleunigt werden.^[42] Jedoch resultiert aus der Entstehung von behandlungsresistenten Abbauprodukten eine weitere Gruppe an chemischen Verbindungen deren biologische Aktivität noch zu erforschen bleibt.^[40a] Die Interaktion zwischen Detergenzien und allen Lebensformen in der Biosphäre unseres Planeten Erde sind eher die Regel als die Ausnahme.

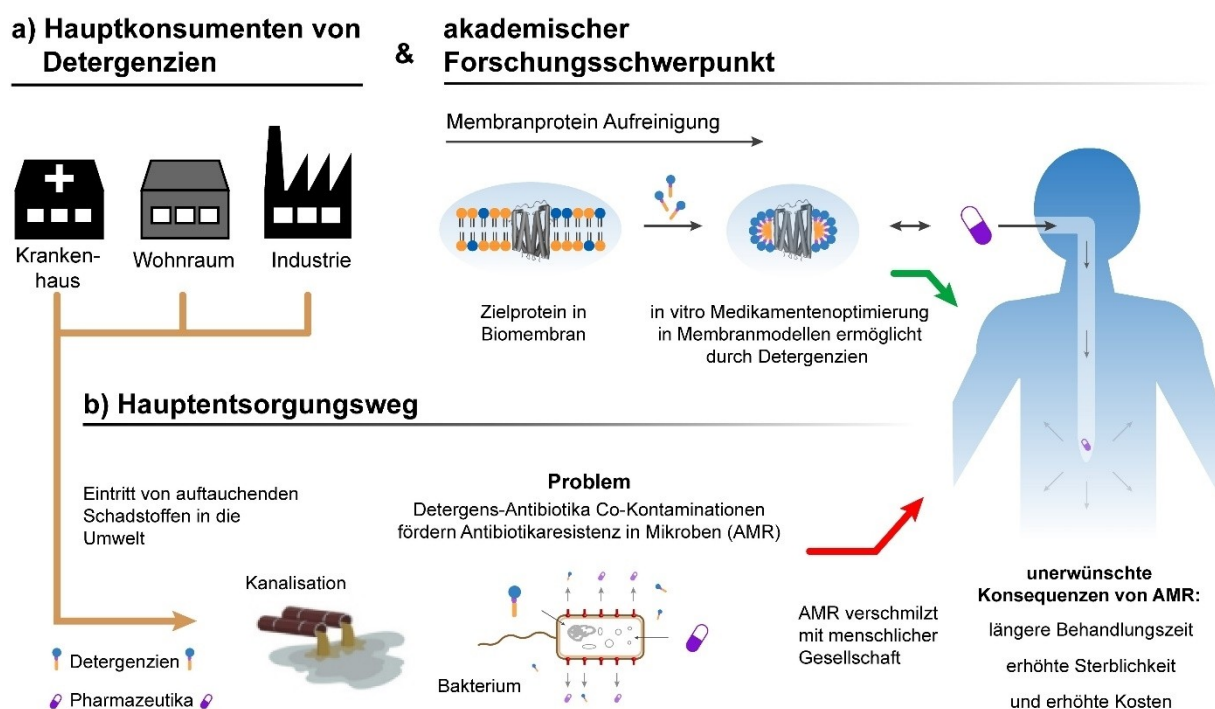


Abbildung 5. Detergenzien fördern Arzneimittelforschung und Antibiotikaresistenz. a) Überblick über Hauptkonsumenten von Detergenzien und ein Schema, welches den akademischen Forschungsschwerpunkt auf die Anpassung von Detergenzien zur Optimierung von Arzneimitteln an Membranproteinen mit In vitro-Membranmodellen verdeutlicht. b) Schematische Darstellung der Rolle von Detergenzien als auftauchende Schadstoffe in der Umwelt in Bezug zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und unerwünschte Konsequenzen für die menschliche Gesellschaft.

2.2.3. Umweltverschmutzung steuert bakterielle Evolution und Antibiotikaresistenz

Es wird erwartet, dass der Detergens-Markt wächst und gleichzeitig der Eintrag von Detergenzien in die Umwelt steigt.^[5f,43] Insbesondere Interaktionen zwischen Detergenzien und Bakterien gewinnen an Relevanz. Eine umstrittene Klasse von Detergenzien hinsichtlich auftauchender Schadstoffe in der Umwelt sind quartäre Ammoniumverbindungen, z.B. Benzalkoniumchlorid (BAC) oder Alkylammoniumbromide. Diese Verbindungen stehen in Verdacht die Entwicklung von Resistenzen in Mikroben gegen Antibiotika zu fördern.^[7b] In Verbindung mit der COVID-19 Pandemie erreichte die Produktion, Entsorgung und der Eintritt in die Umwelt von BAC seinen Höhepunkt als Konsequenz verschärfter Hygienemaßnahmen.^[7b] Als problematisch erweisen sich in der Umwelt Co-Kontaminationen mit Detergenzien und Antibiotika, da diese mit einer erhöhten Resistenzentwicklung gegen Antibiotika entlang Entsorgungsrouten korrelieren (Abbildung 5b).^[5e,44] Unsicherer Wasserkonsum, basierend auf Interaktionen zwischen Mikroben und Verschmutzungen, fördern die Entstehung und Verbreitung von mikrobiellen Resistenzen gegen Antibiotika, weshalb ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse notwendig ist (Abbildung 5b).^[5e]

Detergenzien auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen können die Expression von Resistenzfaktoren steigern, z.B. Effluxpumpen, welche die intrinsische Resistenz gegen Antibiotika erhöhen.^[45] Der Austausch von mobilen genetischen

Elementen kann durch Detergenzien unterstützt werden, was die Übertragung von Resistenzfaktoren durch horizontalen Gentransfer erleichtert.^[46] Alternativ können Detergenzien auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen die Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika fördern, z.B. durch Membranperturbation, Störung der Osmose, Enzyminhibierung, Störung von Protonengradienten und oxidativen Stress.^[5b,47] All diese Prozesse können Mutationen in Folge fehleranfälliger DNA-Replikationen bewirken.^[5b,47] Des Weiteren können Detergenzien die wachstumsreduzierenden Eigenschaften von Antibiotika gegenüber Bakterien direkt verringern.^[48] Detergenzien auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen selektieren Spezies nicht unbedingt nach spezifischen Resistenzgenen. Es besteht die Möglichkeit, dass der Selektionsdruck eine Veränderung des Antibiotikaresistenzprofils von bakteriellen Konsortien in beide Richtungen herbeiführt, z.B., durch die Selektion von Spezies die entweder eine höhere Anfälligkeit oder eine höhere Resistenz gegenüber Antibiotika aufweisen.^[7a] Einflüsse von Detergenzien auf Mikrobiompopulationen sind nicht nur im klinischen Umfeld relevant sondern auch für die Steuerung des Geruchs von Wäsche^[49] und die biologische Integrität aquatischer Ökosysteme, inklusive Abwasser und Trinkwasserressourcen.^[7a]

Wie relevant sind Einflüsse von Detergenzien auf Mikrobiompopulationen im klinischen Umfeld? Eine Literaturanalyse von J. M. Boyce untermauert die Beobachtung, dass die Benutzung von kontaminierten Desinfektionsmitteln und Antiseptika, die häufig auf einer unsachgemäßen

Verwendung der Produkte zurückzuführen ist, zu Ausbrüchen von Infektionen im Zusammenhang mit Gesundheitseinrichtungen geführt haben.^[50] Der Einfluss von Detergenzien auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen auf Bakterien und ihre klinischen Relevanz sind gut dokumentiert.^[5b,e,50–51] Im Gegensatz dazu ist weniger über Einflüsse nichtionischer und anionischer Detergenzien bekannt, welche ebenfalls als neue chemische Entitäten und auftauchende Schadstoffe klassifiziert sind.^[5c]

Die Verschmutzung der Umwelt mit Detergenzien trägt zur Entwicklung und Verbreitung mikrobieller Resistenzen gegen Antibiotika bei. Zeitgleich wird die Optimierung von Detergenzien zunehmend als wichtiger Schritt bei der Entwicklung neuer Arzneimittel in der strukturbasierten Wirkstoffforschung an Membranproteinen kommuniziert (Abbildung 5b).^[22b,23,36a,52] Dennoch kann das raffinierteste Detergensdesign, welches für die Entdeckung von Arzneimitteln entwickelt wird, die Zeit, die für den Transfer einer Wirkstoffidee bis zur Markteinführung benötigt wird, nicht ausreichend verkürzen. Die Entwicklung neuer Arzneimittel dauert im Schnitt 15 Jahre und ist langsamer als die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, welche sich innerhalb von 2–3 Jahren weltweit verbreiten können.^[53] Die Zahl jährlicher Neuzulassungen von Antibiotika durch die FDA ist seit Jahrzehnten rückläufig.^[54] Ein rasanter Anstieg der Todesfälle in Zusammenhang mit antibiotikaresistenten Bakterien wird bis 2050 erwartet, was zu einer Situation führen kann, die an Zeiten vor der Entdeckung von Antibiotika erinnert.^[55] Wir schlussfolgern, dass das Design von Detergenzien, welches die menschliche Gesundheit sichert ohne die Entwicklung von Antibiotikaresistenz zu fördern, an Bedeutung gewinnt und erforscht werden muss.

2.2.4. Einfluss von Detergenskonsum auf menschliche Gesundheit

Die Chemie der Detergenzien ist relevant für die menschliche Gesundheit, da sie sowohl die Verfügbarkeit von Arzneimitteln als auch die Entwicklung mikrobieller Resistenzen gegen Antibiotika unterstützt (Abbildung 5). Darüber hinaus dienen Detergenzien der Vorbeugung von Krankheiten und dem Erhalt des Wohlbefindens, z. B. durch Anwendungen in den Bereichen Körperpflege, Oberflächenreinigung oder der Reinigung von Wäsche. Aufgrund der chemischen Eigenschaften von Detergenzien und den Umständen der Anwendungen kommen menschliche Körper regelmäßig in Kontakt mit Detergenzien (Abbildung 3). Zu den üblichen Aufnahmewegen im alltäglichen Leben gehören die orale Aufnahme, z. B., durch Rückstände von Detergenzien auf Geschirr oder die Nutzung von detergenschaltiger Zahnpasta;^[56] die Inhalation, z. B., durch Aerosole von Shampoo oder während des Umgangs mit Waschmittelpulver;^[5c,57] und der Hautkontakt, z. B., während der Körperpflege und beim Tragen von Kleidung (Abbildung 3).^[58] Obwohl menschliche Körper häufig Detergenzien ausgesetzt werden, sind die Hürden für die biologische Sicherheit vor der Markteinführung weniger einschränkend als bei Arzneimitteln. Eine Analyse medizinisch relevanter Studien offen-

bart, dass unabhängig vom Expositionsweg vermehrte Bedenken hinsichtlich der menschlichen Gesundheit entstehen.

Um besser zu verstehen, ob Detergenzien per se schädlich sind, haben wir nach Studien gesucht, die hervorheben, wie Detergenzien Leben ermöglichen. Die Atemwege von vielen terrestrischen Lebewesen besitzen einen ca. 0,1 μM dünnen Film aus Lungensurfactants, welcher die Alveolen auskleidet, die Oberflächenspannung reduziert, und die Atmung ermöglicht.^[59] C. Horwitz beschreibt Lungensurfactants als natürliche Detergenzien, vermutlich auf Grund der ähnlichen oberflächenspannungsreduzierenden Eigenschaften.^[60] Allerdings sind Lungensurfactants eine Mischung aus Lipiden und Proteinen deren molekularen Strukturen nicht viele Gemeinsamkeiten mit Detergenzien aufweisen (Abbildung 6). Detergenzien haben membranolytische Eigenschaften. Deshalb können die von Lungensurfactants gebildeten fluiden Membranstrukturen, die für eine ausreichende Auskleidung der Alveolen und den Schutz des darunter liegenden Gewebes notwendig sind, durch Detergenzien geschädigt werden. Je nach Expositionsdauer und Intensität kann eine Aufnahme von Detergenzien über die Atemwege zur Ausbildung von Allergien, Entzündungen, und Lungenödemen führen.^[57,61] Des Weiteren wurden die membranolytischen Eigenschaften von Detergenzien als Hauptursache für auftretende Nebenwirkungen vorgeschlagen, unabhängig vom Aufnahmeweg. Pulverförmige Waschmittel können die Epithelschicht im Lungengewebe schädigen und eine eosinophile Atemwegsentzündung hervorrufen, durch die Erhöhung der Expression von IL-33 und der Aktivierung von ILC2 s.^[61b] Die Schädigung von Epithelbarrieren durch detergenschaltige Geschirrspülmittel und Zahnpasta wurde ebenfalls in Darm- und Schleimhautgewebemodellen beobachtet.^[56]

Unbedenkliche Detergenzien für Alltagsroutinen werden dringend benötigt. Die Problematik bei der Definition unbedenklicher Detergenzien geht einher mit der Wortwahl. Im englischen Sprachgebrauch wird der Begriff “detergent” sowohl für die Stoffklasse Detergenzien als auch für detergenschaltige Rezepturen eingesetzt. Einige Studien untersuchen biologische Effekte als Antwort auf individuelle Detergenzien,^[56a,58] während andere Studien den Fokus auf detergenschaltige Rezepturen legen, oft mit komplexer chemischer Zusammensetzung.^[56–57,61b] Die biologische Wirkung konkreter Detergensmoleküle lässt sich aus Studien an detergenschaltigen Formulierungen oft schwer nachvollziehen. Ergänzend dazu hat eine klinische Studie mit einem Aerosol (Alevair), welches das Detergens Triton WR13339 und Natriumbikarbonat enthält, Patienten mit chronischer Bronchitis im Vergleich zu detergensfreien Alternativen weder geschadet noch Vorteile gebracht. Demnach sind Detergensmoleküle nicht per se schädlich für Atemwege (Abbildung 6b).^[62] Die alltägliche Verwendung von Detergenzien ist tief in unserer Gesellschaft verankert. Wir gehen davon aus, dass für die Entwicklung unbedenklicher Detergenzien weitere Studien erforderlich sind, um die Wirkung von Detergensmolekülen besser von detergenschaltigen Rezepturen abgrenzen zu können, hinsichtlich der menschlichen Gesundheit und aus dem Blickwinkel der chemischen Biologie.

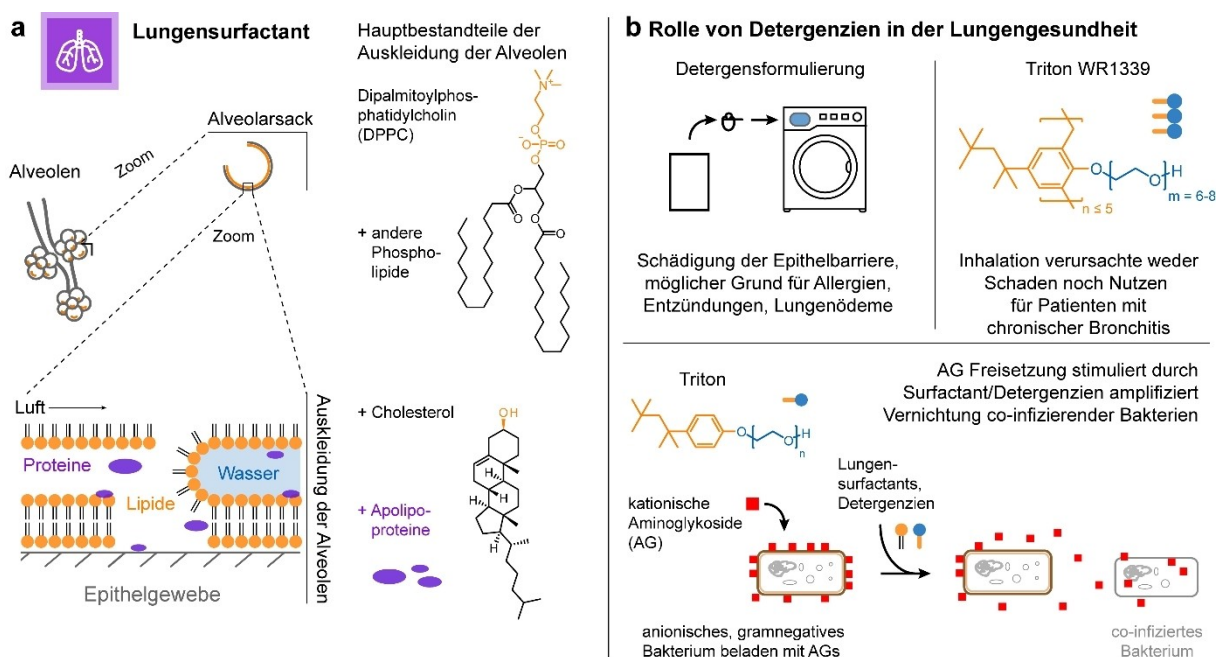


Abbildung 6. Detergenzien haben kontroverse Relevanz für die Gesundheit der Lunge. A) Schematische Darstellung des Aufbaus der Alveolen, einschließlich des Alveolarsacks, der Auskleidung der Alveolen und seiner chemischen Komponenten. B) Schematische Zusammenfassung der Rolle von Detergenzien für die Lungengesundheit. Detergenzhaltige Rezepturen können die Gesundheit der Lunge negativ beeinflussen, während einzelne Detergenzmoleküle nicht immer schädlich sein müssen. Gramnegative Bakterien können als Reservoir für Aminoglykosid-Antibiotika fungieren.^[67] Detergenzien können diese lokal konzentriert aus bakteriellen Membranen herauslösen und dadurch die Abtötung co-infizierender Bakterien verstärken. Vor- und Nachteile, die aus der Inhalation von Detergenzien entstehen können, sind an membranolytische Eigenschaften gekoppelt.

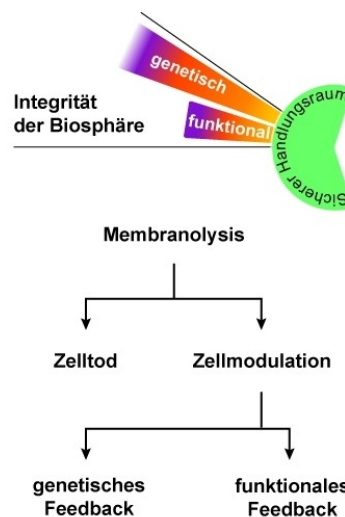
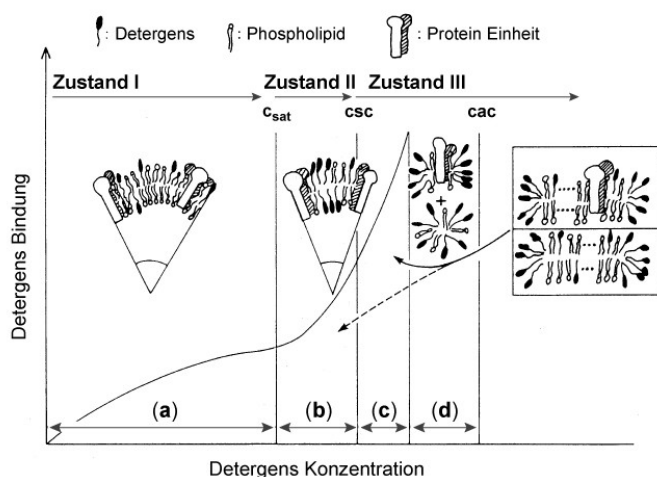
2.2.5. Membranolytische Eigenschaften sind Fluch und Segen

Schlüsselparameter für den Einfluss von Detergenzien auf die Integrität der Biosphäre sind membranolytische Eigenschaften. Der Begriff membranolytische Eigenschaft wird verwendet, um die Fähigkeit von Detergenzien zu beschreiben, die strukturelle Integrität von biologischen Membranen zu beeinträchtigen. Die Membran von Zellen wird durch anziehende hydrophile und hydrophobe Wechselwirkungen zwischen amphiphilen Proteinen und Lipiden zusammengehalten. Gemäß dem Motto *similia similibus solvuntur* (gleiche Substanzen lösen gleiche Substanzen) können Detergenzien in Membranen eindringen und die strukturelle Integrität in konzentrationsabhängiger Weise beeinträchtigen. Dieser Prozess wurde mittels eines Drei-Stufen-Modells von Kragh-Hansen et al. visualisiert (Abbildung 7a).^[63] Bei niedriger Konzentration dringen Detergenzien in die Lipiddoppelschicht ein und liegen unregelmäßig verteilt vor. Bei mittlerer Konzentration wird die Lipiddoppelschicht mit Detergenzien gesättigt, was die Fragmentierung der Membran einleitet und mit einem Phasenübergang einhergeht. Bei hoher Konzentration erreicht der Phasenübergang einen Endpunkt, an dem Proteine und Lipide in Form von gemischten Mizellen gelöst vorliegen. (Abbildung 7a). Ein ermöglichender Schritt für die Lysis einer Membran ist die Aufnahme von Detergenzmonomeren.^[64] Allerdings liegen Detergenzien oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration in einem Monomer-Mizelle Gleichgewicht vor. Eine

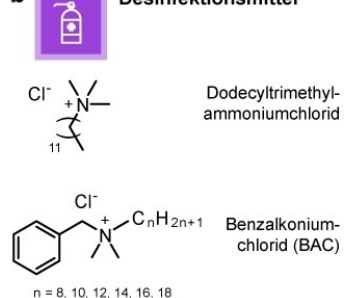
genauere Abgrenzung von der Rolle von Detergenzmonomeren und Mizellen in der Lysis von Membranen und biologischen Feedbacks ist eine Aufgabe für die nächsten Jahre.

Unabhängig vom Mechanismus, löst die Lyse von Membranen Stress aus, welcher entweder zum Zelltod oder zur Modulation von Zellen führt, einschließlich genetischer und funktioneller Feedbacks (Abbildung 7a). Treibende Kräfte für die Integrität von Lipidmembranen sind elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen zwischen amphiphilen Proteinen und Lipiden. Diese treibenden Kräfte sind über alle Spezies hinweg erhalten und vermitteln auch anziehende Wechselwirkungen mit amphiphilen Detergenzien. Membranolytische Eigenschaften wurden bisher für alle Detergenzklassen beobachtet, einschließlich anionischer, kationischer und nichtionischer Detergenzien (Abbildung 7b–d).^[22] Wir ergänzen diesen Überblick durch eine Zusammenfassung der neusten Erkenntnisse über genetische und funktionelle Feedbacks. Kationische Detergenzien, wie z. B. BAC, können eine Treibkraft für die Veränderungen von mikrobiellen Resistenzen gegen Antibiotika sein.^[65] Es ist bisher nicht gut verstanden, ob es sich hierbei um eine intrinsische Eigenschaft von kationischen Detergenzien handelt oder ob diese Eigenschaft spezifisch für bestimmte Strukturen von kationischen Detergenzien ist. Des Weiteren ist noch unklar, ob andere anionische und nichtionische Detergenzien, z. B. SDS, Alkylbenzolsulfonate (ABS) oder C12–C15 Alkoholethoxylate, sich anders verhalten (Fig-

a Membranolytische Eigenschaften und Integrität der Biosphäre

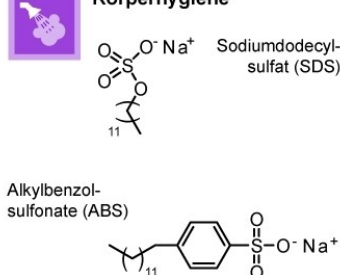


b Desinfektionsmittel



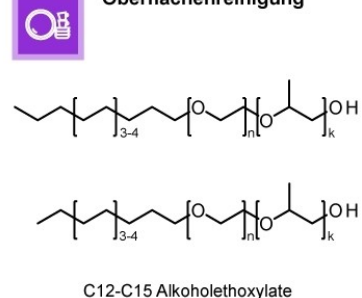
membranolytische Eigenschaften beobachtet,
Zellmodulierung beobachtet,
Einfluss auf Antibiotikaresistenz
klinisch relevant

Körperhygiene



membranolytische Eigenschaften beobachtet,
Zellmodulierung beobachtet,
Einfluss auf Antibiotikaresistenz
unklar

Oberflächenreinigung



membranolytische Eigenschaften beobachtet,
Zellmodulierung beobachtet,
Einfluss auf Antibiotikaresistenz
unklar

Abbildung 7. Membranolytische Eigenschaften sind Fluch und Segen. a) Schematische Darstellung eines Drei-Stufen-Modells für die Beschreibung der Lysis einer Membran bei unterschiedlichen Detergenzkonzentrationen und der Einfluss auf die Integrität der Biosphäre. b) Gängige Detergenzien in repräsentativen Anwendungsbereichen und Informationen über bekannte Folgen für die Integrität der Biosphäre. Das Schema des Drei-Stufen-Modells wurde mit Genehmigung aus der Literatur übernommen.^[64] Copyright (1993) American Chemical Society.

ure 7b–d). Darüber hinaus wurden Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen chronischer Exposition von Zellen mit Detergenzien, membranolytischen Eigenschaften und Entzündungen etabliert.^[61b] Während chronischer Zellstress die Krebsbildung fördern kann,^[66] ist die Auswirkung von chronischem Zellstress, welcher durch eine kontinuierliche Exposition mit Detergenzien verursacht wird, hinsichtlich der Entstehung von Krebs weitgehend unerforscht.

3. Zusammenfassung

Zusammenfassend haben wir die bisher ganzheitlichste Beschreibung des Stands der Detergenschemie hinsichtlich der Modulierung der Erdressourcen vorgelegt. Konkret haben wir das Konzept der planetaren Grenzen als Rahmen für die Analyse der Rolle der Detergenschemie in Bezug auf drei kritische Herausforderungen angewendet, welche es gilt in den kommenden Jahren zu bewältigen. In Bezug auf die

erste Herausforderung, die Etablierung einer klimafreundlichen Detergensindustrie, hebt unsere Analyse hervor, dass biobasierte Detergenzien eine echte klimafreundliche Alternative sein können, sofern die Ressourcen und Produktionsmethoden ökologisch nachhaltig sind. Im Hinblick auf die zweite Herausforderung, die darin besteht, materielle und soziale Aspekte bei der Erstellung von technischen Lösungen durch nachhaltige Chemie in Einklang zu bringen, kommt unsere Analyse zu dem Schluss, dass die Fähigkeit, den Wissenstransfer in akademischen Gemeinschaften zu instrumentalisieren, eine Chance darstellt. Der generationsübergreifende Wissenstransfer in akademischen Gemeinschaften kann exponentiell skalieren, was aus einer sozialen Betrachtungsweise das Potenzial unterstreicht, den das kontinuierliche Lehren nachhaltiger Laborroutinen auf die Einhaltung planetarer Grenzen haben kann.

Die dritte Herausforderung betrifft die Entwicklung von Detergenzien, welche technische Anforderungen erfüllen und die Biosphäre in ihrer Rolle als neue chemische Entitäten nicht schädigen. Unsere Analyse liefert eine

ambivalente Sicht auf den Nutzen von Detergenzien für die menschliche Gesundheit und die Biosphäre im weiteren Sinne. Die Ironie besteht darin, dass die Detergentschemie für die Sicherung des Wohlbefindens und der menschlichen Gesundheit ausgeübt wird und gleichzeitig die Biosphäre schädigt. Aus globaler Sicht handelt es sich bei Hauptursachen für unerwünschte Folgen um grenzüberschreitende Wechselwirkungen zwischen neuen chemischen Entitäten und der Biosphäre, welche aufgrund steigender Detergensproduktion und Entsorgungsmenge zunehmen. Aus chemischer Sicht sind die unerwünschten Folgen in der Biosphäre eng an membranolytische Eigenschaften von Detergenzien gekoppelt. Schädigungen von Membranen verursachen Zellstress, welcher genetische und funktionelle Feedbacks in der Biosphäre der Erde verursacht. Zu den Feedbacks gehören Entzündungen, die Entwicklung von mikrobiellen Resistenzen gegen Antibiotika, und möglicherweise die Entstehung von Krebs. Das übergreifende Muster in der chemischen Zusammensetzung von Detergenzien, dass für die membranolytischen Eigenschaften verantwortlich ist, ist der amphiphile Charakter. Das chemische Design von hydrophilen und hydrophoben Bausteinen in Detergenzien, die dem Zweck einer Anwendung dienen und Zellmembranen nicht angreifen, ist nicht gut verstanden und muss aus Sicht der Chemie und der chemischen Biologie erforscht werden. Die Herausforderung beim Wissenstransfer liegt hier auch in der Wortwahl. Eine stärkere Betonung bei der Fragestellung, ob Detergensmoleküle oder detergentshaltige Formulierungen in Struktur-Wirkungsbeziehungen untersucht werden, wird dazu beitragen, die Auswirkungen konkreter chemischer Strukturen auf die Integrität der Biosphäre besser einzugrenzen. Wir gehen davon aus, dass die Lehren, die wir aus der Beschreibung des Zustandes der Detergentschemie hinsichtlich der Modulierung der Erdsressourcen gezogen haben, neue Wege für die Entwicklung von Detergenzien aufzeigen, deren Lebenszyklen die Überschreitung der planetaren Grenzen minimieren können. Wir erwarten, dass die Verwendung des Konzepts der planetaren Grenzen die Entwicklung von Strategien unterstützt, welche dabei helfen die Überschreitung planetarer Grenzen zu minimieren, unabhängig von der betrachteten Chemie.

Acknowledgements

Wir danken dem Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen (NRW-Rückkehrprogramm), der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste (Junges Kolleg) sowie dem Strategischen Konzept für die Entwicklung des Netzwerks CANcer TARgeting (CANTAR-Netzwerk, NW21-062 C) für finanzielle Unterstützung. Wir danken Phillipp Trotter, Malte Gersch und allen weiteren Mitgliedern des Jungen Kollegs für konstruktive und inspirierende Gespräche. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Es wurden keine neuen Daten erzeugt.

- [1] a) J. Rockström, W. Steffen, K. Noone, A. Persson, F. S. Chapin III, E. F. Lambin, T. M. Lenton, M. Scheffer, C. Folke, H. J. Schellnhuber, B. Nykvist, C. A. de Wit, T. Hughes, S. van der Leeuw, H. Rodhe, P. K. Snyder, R. Costanza, U. Svedin, M. Falkenmark, L. Karlberg, R. W. Corell, V. J. Fabry, B. Walker, D. Liverman, K. Richardson, P. Crutzen, J. A. Foley, *Nature* **2009**, *461*, 472–475; b) K. Richardson, W. Steffen, W. Lucht, J. Bendtsen, S. E. Cornell, J. F. Donges, M. Drüke, I. Fetzer, G. Bala, W. von Bloh, G. Feulner, S. Fiedler, D. Gerten, T. Gleeson, M. Hofmann, W. Huiskamp, M. Kumm, C. Mohan, D. Nogués-Bravo, S. Petri, V. Virkki, L. Wang-Erlandsson, L. Weber, J. Rockström, *Sci. Adv.* **2023**, *9*, eadh2458.
- [2] S. A. Matlin, S. E. Cornell, A. Krief, H. Hopf, G. Mehta, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 11710–11720.
- [3] M. Scheffer, S. Carpenter, J. A. Foley, C. Folke, B. Walker, *Nature* **2001**, *413*, 591–596.
- [4] a) Z. Liu, Z. Deng, S. J. Davis, C. Giron, P. Ciais, *Nat. Rev. Earth Environ.* **2022**, *3*, 217–219; b) R. B. Jackson, M. W. Jones, A. J. P. Smith, S. Abernethy, R. M. Andrew, A. J. Degol, D. R. Willis, Y. Shan, J. G. Canadell, P. Friedlingstein, F. Creutzig, G. P. Peters, *Nat. Clim. Chang.* **2020**, *10*, 647–653.
- [5] a) L. Persson, B. M. C. Almroth, C. D. Collins, S. Cornell, C. A. de Wit, M. L. Diamond, P. Fantke, M. Hesselöf, M. MacLeod, M. W. Rydberg, P. S. Jørgensen, P. S. Jørgensen, S. U. Stockholm Resilience Centre, 106 91 Stockholm, Sweden, R. S. A. O. S. Global Economic Dynamics and the Biosphere, Lilla Frescativägen 4 A, 104 05 Stockholm, Sweden, P. S. Jørgensen, P. Villarrubia-Gómez, Z. Wang, M. Z. Hauschild, *Environ. Sci. Technol.* **2022**, *2022*, 1510–1521; b) S. Mohapatra, L. Yutao, S. G. Goh, C. Ng, Y. Luhua, N. H. Tran, K. Y.-H. Gin, *J. Hazard. Mater.* **2023**, *445*, 130393; c) J. R. G. Asio, J. S. Garcia, C. Antonatos, J. B. Sevilla-Nastor, L. C. Trinidad, *Emerging Contaminants* **2023**, *9*, 100205; d) M. I. Pariente, Y. Segura, S. Álvarez-Torrellas, J. A. Casas, Z. M. de Pedro, E. Diaz, J. García, M. J. López-Muñoz, J. Marugán, A. F. Mohedano, R. Molina, R. Munoz, C. Pablos, J. A. Perdígón-Melón, A. L. Petre, J. J. Rodríguez, M. Tobajas, F. Martínez, *J. Environ. Manage.* **2022**, *320*, 115769; e) K. Allel, L. Day, A. Hamilton, L. Lin, L. Furuya-Kanamori, C. E. Moore, T. Van Boeckel, R. Laxminarayan, L. Yakob, *Lancet Planet. Health* **2023**, *7*, e291–e303; f) V. S. Nagtode, C. Cardoza, H. K. A. Yasin, S. N. Mali, S. M. Tambe, P. Roy, K. Singh, A. Goel, P. D. Amin, B. R. Thorat, J. N. Cruz, A. P. Pratap, *ACS Omega* **2023**, *13*, 11674–11699.
- [6] a) A. C. Kogawa, B. G. Cernic, L. G. Domingos do Couto, H. R. N. Salgado, *Saudi Pharm. J.* **2017**, *25*, 934–938; b) D. Bajpai, V. K. Tyagi, *J. Oleo Sci.* **2007**, *56*, 327–340; c) N. Natalie, A. Michael, A. Rogers, in *Encyclopedia of Food Chemistry: Surfactants*, (Eds.: L. Melton, F. Shahidi, P. Varellis), Academic Press, 2016, pp. 2276–2282; d) K. Holmberg, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2019**, pp. 1–56.
- [7] a) K. R. Harrison, A. D. Kappell, P. J. McNamara, *Environ. Pollut.* **2020**, *257*, 113472; b) P. I. Hora, S. G. Pati, P. J. McNamara

- mara, W. A. Arnold, *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2020**, 7, 622–631.
- [8] a) M. K. Patel, A. Theiß, E. Worrell, *Resour. Conserv. Recycl.* **1999**, 25, 61–78; b) J. M. Villota-Paz, J. L. Osorio-Tejada, T. Morales-Pinzón, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2023**, 30, 34243–34254.
- [9] V. Wycisk, M.-C. Wagner, L. H. Urner, *ChemPlusChem.* **2023**, e202300386.
- [10] N. Kosaric, F. V. Sukan, in *Biosurfactants*, CRC Press, Boca Raton, **2014**.
- [11] a) *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1983**, 60, 1710–1713; b) P. Palfy, B. Marenčíková, *QIP Journal.* **2021**, 25, 101–119; c) S. Kim, J. Park, *Sustainability.* **2020**, 12, 4669.
- [12] C. A. Boulton, T. M. Lenton, N. Boers, *Nat. Clim. Change* **2022**, 12, 271–278.
- [13] R. Kumar, R. I. Barbhuiya, V. Bohra, J. W. C. Wong, A. Singh, G. Kaur, *Microbiol. Res.* **2023**, 272, 127386.
- [14] A. Gambardella, C. Machado, M. Yunga, J. Diaz, M. Serrano, J. R. Silverman, *RSC Sustain.* **2023**, 1, 584–591.
- [15] V. G. Zuin, I. Eilks, M. Elschami, K. Kümmerer, *Green Chem.* **2021**, 23, 1594–1608.
- [16] a) P. Martens, *BioScience.* **2023**, biad107, <https://doi.org/10.1093/biosci/biad1107>; b) J. Ankrum, *Nature.* **2018**, <https://doi.org/10.1038/d41586-41018-05823-41585>.
- [17] K. Wowk, L. McKinney, F. Muller-Karger, R. Moll, S. Avery, E. Escobar-Briones, D. Yoskowitz, R. McLaughlin, *Palgrave Commun.* **2017**, 3, 35.
- [18] A. Loewa, J. J. Feng, S. Hedtrich, *Nat. rev. Bioeng.* **2023**, 1, 545–559.
- [19] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, J. K. Savjani, *Int. Sch. Res. Notices* **2012**, 2012, 195727.
- [20] B. Y. Feng, B. K. Shoichet, *Nat. Protoc.* **2006**, 1, 550–553.
- [21] C. Qiu, F. Xia, J. Zhang, Q. Shi, Y. Meng, C. Wang, H. Pang, L. Gu, C. Xu, Q. Guo, J. Wang, *Research* **2023**, 6, 0148.
- [22] a) A. E. Speers, C. C. Wu, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3687–3714; b) J.-S. Behnke, L. H. Urner, *Anal. Bioanal. Chem.* **2023**, 415, 3897–3909.
- [23] a) E. Gulezian, C. Crivello, J. Bednenko, C. Zafra, Y. Zhang, P. Colussi, S. Hussain, *Trends Pharmacol. Sci.* **2021**, 42, 657–674; b) H. J. Lee, H. S. Lee, T. Youn, B. Byrne, P. S. Chae, *Chem.* **2022**, 8, 980–1013.
- [24] A. Ganesan, K. Barakat, *MOJ Bioequiv. Availab.* **2017**, 3, 56–58.
- [25] Z. Vinarov, V. Katev, D. Radeva, S. Tcholakova, N. D. Denkov, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2017**, 44, 677–686.
- [26] Y. Lu, E. Zhang, J. Yang, Z. Cao, *Nano Res.* **2018**, 11, 4985–4998.
- [27] C. G. Wermuth, in *The Practice of Medicinal Chemistry (Second Edition)* (Ed.: C. G. Wermuth), Academic Press, London, **2003**, pp. xiii–xiv.
- [28] S. Park, H.-S. Ryu, J.-K. Lee, S.-S. Park, S.-J. Kwong, W.-M. Whwang, S.-R. Yun, M.-H. Park, Y. Park, *World J. Clin. Cases* **2022**, 10, 2036–2044.
- [29] a) T. Ghafourian, A. Nakhodchi, W. Kaialy, in *Surfactants as Penetration Enhancers for Dermal and Transdermal Drug Delivery* (Eds.: N. Dragicevic, H. Maibach), Springer, Berlin, **2015**; b) K. C. Cheng, Z. S. Khoo, N. W. Lo, W. J. Tan, N. G. Chemmangattuvalappil, *Heliyon.* **2020**, 6, e03861.
- [30] M. S. Ostenfeld, M. Høyer-Hansen, L. Bastholm, N. Fehrenbacher, O. D. Olsen, L. Groth-Pedersen, P. Puustinen, T. Kirkegaard-Sørensen, J. Nylandsted, T. Farkas, M. Jäätelä, *Auto-phagy.* **2008**, 4, 487–499.
- [31] a) P. Pierrat, G. Laverny, G. Creusat, P. Wehrung, J.-M. Strub, A. VanDorselaer, F. Pons, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2344–2355; b) P. Pierrat, A. Casset, P. Didier, D. Kaereselidze, M. Lux, F. Pons, L. Lebeau, *ChemBioChem.* **2016**, 17, 1771–1783.
- [32] M. Liu, L. Huang, W. Zhang, X. Wang, Y. Geng, Y. Zhang, L. Wang, W. Zhang, Y.-J. Zhang, S. Xiao, Y. Bao, M. Xiong, J. Wang, *Nat. Nanotechnol.* **2022**, 17, 541–551.
- [33] J. P. Overington, B. Al-Lazikani, A. L. Hopkins, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 993–996.
- [34] P. S. Chae, S. G. F. Rasmussen, R. R. Rana, K. Gotfryd, R. Chandra, M. A. Goren, A. C. Kruse, S. Nurva, C. J. Loland, Y. Pierre, D. Drew, J.-L. Popot, D. Picot, B. G. Fox, L. Guan, U. Gether, B. Byrne, B. Kobilka, S. H. Gellman, *Nat. Methods.* **2010**, 7, 1003–1008.
- [35] a) L. H. Urner, I. Liko, H.-Y. Yen, K. K. Hoi, J. R. Bolla, J. Gault, F. G. Almeida, M.-P. Schweder, D. Shutin, S. Ehrmann, R. Haag, C. V. Robinson, K. Pagel, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 564; b) M. T. Agasid, L. Sørensen, L. H. Urner, J. Yan, C. V. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4085–4089; c) L. H. Urner, F. Junge, F. Fiorentino, T. J. El-Baba, D. Shutin, G. Nölte, R. Haag, C. V. Robinson, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202300159; d) C. A. Lutowski, T. J. El-Baba, J. D. Hinkle, I. Liko, J. L. Bennett, N. V. Kalmankar, A. Dolan, C. Kirschbaum, K. Greis, L. H. Urner, P. Kapoor, H.-Y. Yen, K. Pagel, C. Mullen, J. E. P. Syka, C. V. Robinson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 135, e202305694.
- [36] a) L. H. Urner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, 69, 102157; b) H.-Y. Yen, I. Liko, W. Song, P. Kapoor, F. Almeida, J. Toporowska, K. Gherbi, J. T. S. Hopper, S. J. Charlton, A. Politis, M. S. P. Sansom, A. Jazayeri, C. V. Robinson, *Nat. Chem.* **2022**, <https://doi.org/10.1038/s41557-41022-01041-41559>.
- [37] a) N. C. Ghose, D. Saha, A. Gupta, *J. Water Resource Prot.* **2009**, 4, 290–298; b) P. Verlicchi, A. Galletti, M. Petrovic, D. Barceló, *J. Hydrol.* **2010**, 389, 416–428; c) N. H. Tran, M. Reinhard, K. Y.-H. Gin, *Water Res.* **2018**, 133, 182–207; d) S. Top, M. Akgün, E. Kıpçak, M. S. Bilgili, *Water Res.* **2020**, 185, 116279; e) K. M. Aguilar-Pérez, J. I. Avilés-Castrillo, G. Ruiz-Pulido, D. I. Medina, R. Parra-Saldivar, H. M. N. Iqbal, *Sci. Total Environ.* **2021**, 779, 146465.
- [38] M. Laquaz, C. Dagot, C. Bazin, T. Bastide, M. Gaschet, M.-C. Ploy, Y. Perrodin, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2018**, 25, 9243–9253.
- [39] T. Chonava, F. Keck, J. Labanowski, B. Montuelle, F. Rimet, A. Bouchez, *Sci. Total Environ.* **2016**, 542, 965–975.
- [40] a) M. Petrović, S. Gonzalez, D. Barceló, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2003**, 22, 685–696; b) M. Clara, S. Scharf, C. Scheffknecht, O. Gans, *Water Res.* **2007**, 41, 4339–4348; c) S. A. Mousavi, F. Khodadoost, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2019**, 26, 26439–26448.
- [41] C. M. Ciamarro, B. F. Pereira, R. M. Da Silva Alves, J. R. T. Valim, D. L. Pitol, F. H. Caetano, *Microsc. Res.* **2015**, 3, 33–40.
- [42] P.-E. Hellberg, K. Bergström, K. Holmberg, *J. Surfactants Deterg.* **2000**, 3, 81–91.
- [43] C. B. B. Farias, F. C. G. Almeida, I. A. Silva, T. C. Souza, H. M. Meira, R. D. C. F. Soares da Silva, J. M. Luna, V. A. Santos, A. Converti, I. M. Banat, L. A. Sarubbo, *Electronic Journal of Biotechnology* **2021**, 51, 28–39.
- [44] a) M. Giagnorio, A. Amelio, H. Grüttner, A. Tiraferri, *J. Cleaner Prod.* **2017**, 154, 593–601; b) M. R. Chirani, E. Kowsari, T. Teymourian, S. Ramakrishna, *Sci. Total Environ.* **2021**, 796, 149013; c) A. Kumar, A. Kumar, V. Jain, A. Deovanshi, A. Lepcha, C. Das, K. Baudh, S. Srivastava, *Environmental Sustainability* **2021**, 4, 447–454; d) C.-W. Zheng, Y.-H. Luo, X. Long, H. Gu, J. Cheng, L. Zhang, Y. J. S. Lai, B. E. Rittmann, *Water Res.* **2023**, 236, 119944.
- [45] a) A. J. Lawler, V. Ricci, S. J. W. Busby, L. J. V. Piddock, *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, 68, 1551–1557; b) L. Amaral, A. Martins, G. Spengler, J. Molnar, *Front. Pharmacol.* **2013**, 4, 168; c) X.-Z. Li, P. Plésiat, H. Nikaido, *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, 28, 2.

- [46] T. Danevčič, A. Dragos, M. Spacapan, P. Stefanic, I. Dogsa, I. Madic-Mulec, *Front. Microbiol.* **2021**, *12*, 657407.
- [47] a) J. Blázquez, A. Couce, J. Rodríguez-Beltrán, A. Rodríguez-Rojas, *Curr. Opin. Microbiol.* **2012**, *15*, 561–569; b) M. Ceragiolli, M. Mols, R. Moezelaar, E. Ghelardi, S. Senesi, T. Abee, *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 3352–3360.
- [48] L. S. Short, V. Lee, R. Mamun, R. Malmberg, L. Li, M. I. Espinosa, K.-I. Abbu, J. Algie, A. Callaghan, P. Cenderawasih-Nere, V. Cullen, M. Gooden, M. Kanoun, A. Lawri, J. Maher, V. Malek, Z. Safdari, B. Shehadie, S.-Y. Shifa, I. Simpson, M. Towns, S. Valter, K. Venkatesan, I. T. Paulsen, *EBioMedicine* **2021**, *73*, 103653.
- [49] T. Lam, Y. Liu, F. Iuchi, Y. Huang, K. Du, Y. Dai, J. Wu, L. Lim, J. Goo, Y. Ishida, J. Liu, J. Xu, *iMeta* **2023**, *2*, e110.
- [50] J. M. Boyce, *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2023**, *12*, 32.
- [51] A. S. Inácio, N. S. Domingues, A. Nunes, P. T. Martins, M. J. Moreno, L. M. Estronca, R. Fernandes, A. J. M. Moreno, M. J. Borrengo, J. P. Gomes, W. L. C. Vaz, O. V. Vieira, *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *71*, 641–654.
- [52] a) R. Brahma, H. Raghuraman, *Current Protocols* **2022**, *2*, e452; b) H.-Y. Yen, A. Jazayeri, C. V. Robinson, *Pharmacol. Rev.* **2023**, *75*, 397–415.
- [53] a) J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239–1249; b) B. Raymond, *Evol. Appl.* **2019**, *12*, 1079–1091.
- [54] B. Plackett, *Nature* **2020**, *568*, 50–52.
- [55] A. R. Collaborators, *Lancet* **2022**, *399*, 629–655.
- [56] a) I. Ogulur, Y. Pat, T. Aydin, D. Yazici, B. Rückert, Y. Peng, J. Kim, U. Radzikowska, P. Westermann, M. Sokolowska, R. Dhiri, M. Akdis, K. Nadeau, C. A. Akdis, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2023**, *151*, 469–484; b) S. Birant, Y. Duran, T. Akkoc, F. Seyman, *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 66.
- [57] F. Malek, E. Ranjbari, M. Mirmohammadkhani, D. Pahlevan, *J. Occup. Med. Toxicol.* **2022**, *17*, 6.
- [58] G. D. Nielsen, J. B. Nielsen, K. E. Andersen, P. Grandjean, *Int. J. Occup. Environ. Health* **2000**, *6*, 138–142.
- [59] T. A. Siebert, S. Rugonyi, *Biophys. J.* **2008**, *95*, 4549–4559.
- [60] C. Horwitz, *S. Afr. Med. J.* **1972**, *46*, 1931.
- [61] a) G. F. Nieman, C. E. Bredenberg, *J. Appl. Physiol.* **1985**, *129*–136; b) K. Saito, K. Orimo, T. Kubo, M. Tamari, A. Yamada, K. Motomura, H. Sugiyama, R. Matsuoka, N. Nagano, Y. Hayashi, K. Arae, M. Hara, M. Ikutani, T. Fukuie, K. Sudo, A. Matsuda, Y. Ohya, S. Fujieda, H. Saito, S. Nakae, K. Matsumoto, A. C. Akdis, H. Morita, *Allergy* **2023**, *78*, 1878–1892.
- [62] K. N. V. Palmer, M. D. Camb, *Lancet* **1957**, *269*, 611–613.
- [63] U. Kragh-Hansen, M. le Maire, J.-P. Noel, T. Gulik-Krzywicki, J. V. Møller, *Biochemistry* **1993**, *32*, 1648–1656.
- [64] U. Kragh-Hansen, M. le Maire, J. V. Møller, *Biophys. J.* **1998**, *75*, 2932–2946.
- [65] J.-Y. Maillard, M. Pascoe, *Nat. Rev. Microbiol.* **2024**, *22*, 4–17.
- [66] a) M. Chen, S. Xie, *Thorac. Cancer* **2018**, *9*, 1575–1582; b) H. Hong, M. Ji, D. Lai, *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 738252.
- [67] C. D. M. Wijers, L. Pham, M. V. Douglass, E. P. Skaar, L. D. Palmer, M. J. Noto, *FMES Microbes* **2022**, *3*, xtac016, <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtac016>

Manuskript erhalten: 23. Februar 2024

Akzeptierte Fassung online: 15. April 2024

Endgültige Fassung online: 14. Mai 2024