

## Planung statt glücklicher Fügung

**Mit der Chemical Biology Core Facility wurde in Heidelberg eine gemeinsame Serviceeinrichtung der Forschungseinrichtungen geschaffen, um niedermolekulare Moleküle als molekulare Werkzeuge und Wirkstoffkandidaten für biologisch wichtige Targets zu identifizieren. Computerprogramme helfen dabei, wirkstofftaugliche Substanzen zu entwickeln.**

Bei der Entdeckung neuer Arzneimittel spielte in der Vergangenheit der Zufall oft eine entscheidende Rolle - zum Teil ist das heute noch so. Man testete Tausende von Molekülen, zum Beispiel Produkte chemischer Synthesen oder Pflanzenextrakte, in biologischen Systemen auf möglicherweise interessante pharmakologische Wirkungen. Nicht selten kam dabei etwas ganz anderes heraus als wonach man suchte - wie bei Kolumbus, der den Weg nach Indien suchte und Amerika entdeckte. Im Englischen gibt es dafür das von dem Schriftsteller und Politiker Horace Walpole (1717-1797) geprägte Wort „Serendipity“ (etwa: glückliche Fügung, Zufallstreffer) nach einem persischen Märchen von drei Prinzen, die sich nach Serendip (persisch für das heutige Sri Lanka) aufmachen und nie dort ankommen, aber unterwegs die interessantesten Entdeckungen machen.

Große Anstrengungen werden unternommen, um bei dem Prozess der Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe fort von der Serendipity und hin zur rationalen Planung zu gelangen. Möglich wird dies, wenn die molekularen Mechanismen, die das Krankheitsbild verursachen, zumindest teilweise bekannt und die Zielmoleküle (Targets), an denen das Medikament angreifen soll, definiert sind. Gegen diese Targets werden dann Stoffbibliotheken, die Zehn- oder Hunderttausende von Molekülen umfassen können, gescreent. Das Prinzip Zufall ist bei diesem modernen Ansatz also keineswegs völlig verschwunden, aber die Chancen werden erhöht.

## Analyse der Bindungsstellen



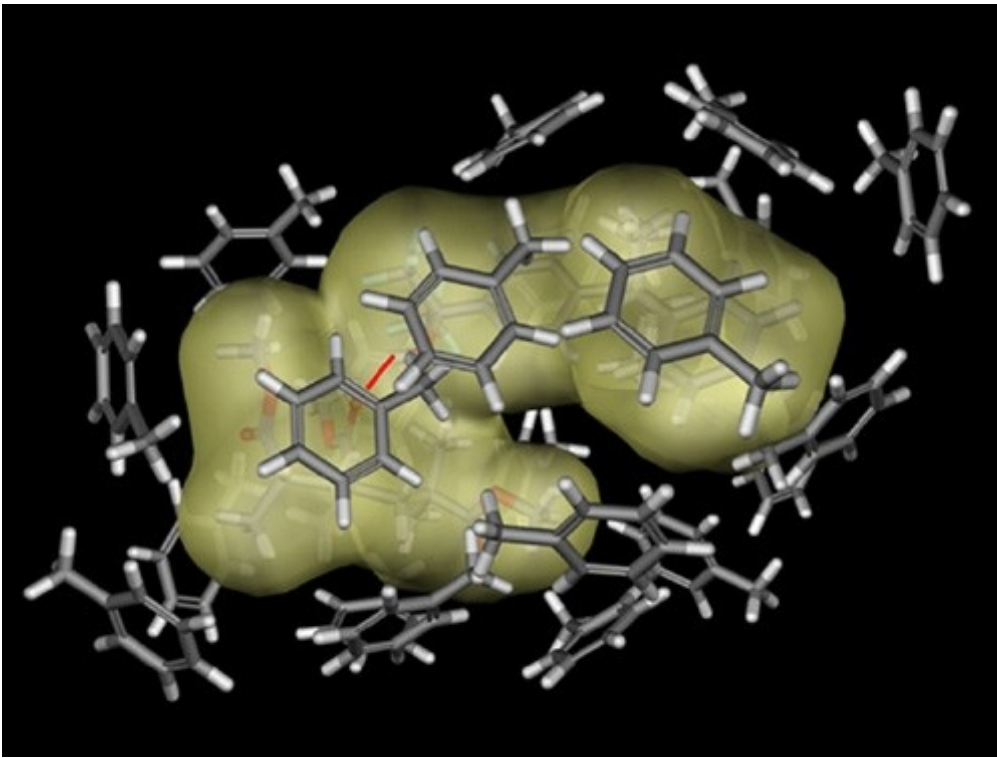
Reise nach Serendip

© The Metropolitan Museum of Art, New York

Targets für Arzneistoffe sind in der Regel Proteine: Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporter oder Signalproteine. Wenn der Chemiker ihre dreidimensionale Struktur kennt, kann er spezifische Bindungsstellen für die natürlichen Liganden identifizieren. Gesucht wird dann ein Arzneimittel, das mit einer höheren Bindungskapazität den natürlichen Liganden verdrängt und die biologische Aktivität (kompetitiv) inhibiert, aktiviert oder modifiziert. In anderen Fällen kann das Medikament auch an einer anderen (allosterischen) Bindungsstelle angreifen, dadurch die Faltung des Proteins oder Proteinkomplexes verändern und die biologische Aktivität beeinflussen.

Wenn die Bindungstasche für den Liganden bis in die atomare Dimension hinunter bekannt ist, können aus der Strukturdatenbank jene Moleküle selektioniert werden, die aufgrund ihrer Raumstruktur und Bindungseigenschaften als künstliche Liganden und Arzneimittelkandidaten in Frage kommen. Mehr noch: Man kann die chemischen Eigenschaften dieser Moleküle schrittweise verändern, um ihre Bindungsfähigkeit oder ihre pharmakologischen Eigenschaften (Verträglichkeit, Zugänglichkeit, Bioverfügbarkeit etc.) zu verbessern. Für diese als „molecular modeling“ bezeichneten Prozesse gibt es leistungsfähige Computerprogramme.

In die Computerberechnungen gehen die Zahl und Richtung der Wasserstoffbrücken ein sowie die Größe und Orientierung der durch die Aminosäurereste vorgegebenen lipophilen und hydrophilen Bereiche in der Andockstelle. Dabei werden für die potenziellen Liganden die unterschiedlichsten Orientierungen in allen drei Raumdimensionen zum Andocken ausprobiert. Man erzeugt dazu dreidimensionale farbige Strukturmodelle im Computer, die auf dem Bildschirm in alle Richtungen



Molecular modeling  
© TU Clausthal

interaktiv bewegt werden können.

Die für das Bindungsverhalten verantwortlichen chemischen Kräfte lassen sich quantenmechanisch genau berechnen, und so sollte es möglich sein, die optimale Molekülstruktur des gewünschten Wirkstoffs am Computer zu ermitteln - jedenfalls im Prinzip. In der Praxis kommt jeder Computer mit der Berechnung der Riesenzahl atomarer Interaktionen, die berücksichtigt werden müssten, schnell an die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit. Der Prozess des Moleküldesigns in silico ähnelt mehr der Wettervorhersage der Meteorologen: Man geht von bekannten Situationen als Modellsystemen aus und ändert sie nacheinander in kleinsten, gerade noch berechenbaren Schritten, um Verbesserungen zu erzielen.

## Die „Chemical Biology Core Facility“, Heidelberg

Wegen des großen und teuren Aufwandes waren das Screening kleiner Moleküle auf ihre chemische und biologische Wirksamkeit und das „molecular modeling“ lange Zeit weitgehend die Domäne der industriellen Forschung, besonders der Pharma-Industrie. Sie vor allem verfügte über entsprechend große Substanzbibliotheken. Erst in jüngerer Zeit setzen sich diese Methoden auch in akademischen Forschungseinrichtungen durch. Im Jahr 2004 gründeten das Europäische Molekularbiologische Laboratorium (EMBL) und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg eine gemeinsame Kooperationseinheit unter dem Namen „Small Molecule Screening Facility“. Sie hat die Aufgabe, Forschungsgruppen dieser Institutionen die Infrastruktur und Expertise zur Identifizierung und Erprobung niedermolekularer Moleküle, die als molekulare Werkzeuge („biotools“) und Wirkstoffe bei neuen, biologisch wichtigen Targets eingesetzt werden können, zur Verfügung zu stellen. Auch die Universität Heidelberg beteiligte sich an der am EMBL angesiedelten, in „Chemical Biology Core Facility“ umbenannten Serviceeinheit.

„Das Screening kleiner Moleküle hat sich neuerdings zunehmend von der Pharmaindustrie in die akademischen Laboratorien verlagert, nachdem die Methoden sich stärker den Bedürfnissen der



Dr. Joe Lewis

© Elara Pharmaceuticals

Grundlagenforschung angepasst haben. Für die am EMBL durchgeführten Forschungsarbeiten wird die chemische Biologie immer wichtiger", erklärte Dr. Joe Lewis, Leiter der Chemical Biology Core Facility (cit. EMBL&cetera, August 2007). Sie unterstützt die Wissenschaftler bei der Entwicklung von Screening-Assays gegen Moleküle aus der eigenen, inzwischen ca. 80.000 Verbindungen umfassenden Substanzbibliothek und begleitet und berät sie bei der Entwicklung von Verbindungen, die spezifisch auf die jeweiligen Targets zugeschnitten sind. Projekte zur chemischen Optimierung der Moleküle und der Entwicklung von „Hits“ (Treffern) zu „Leads“ (Leitsubstanzen) können in Kooperation mit Partnern der Chemical Biology Core Facility ebenfalls durchgeführt werden. Diese Partner sind renommierte, weltweit operierende Unternehmen im Bereich der Drug-Discovery-Chemie wie Tripos (St. Louis, MO), AMRI (Albany Molecular Research, Inc., Albany, NY), ChemBridge Corp. (San Diego, CA) und Enamine (Kiew, Ukraine).

Seit Ende 2009 gehört auch das Screening am Computer zu den von der Chemical Biology Core Facility angebotenen Dienstleistungen. Mit Hilfe des Computation Screening können die potenziell geeigneten Substanzen aus der Riesenzahl von Molekülen in den Substanzbibliotheken angereichert werden, was die Kosten der biologischen Tests für die Identifizierung und Entwicklung von Leitsubstanzen stark reduziert. Eine auch am EMBL verwendete Software für virtuelles Screening ist Surfex von Tripos, dem nach eigenen Angaben ersten Unternehmen, das Computer-Berechnungen und –Simulationen zur Untersuchung der Wirkstofftauglichkeit („druggability“) von Substanzen eingeführt hatte. [Anmerkung des Autors: 2008 wurde Tripos mit Pharsight, einem Software-Entwickler im Drug Discovery-Sektor, zu einem neuen Unternehmen, CertaraTM, zusammengeschlossen.]

Die Chemical Biology Core Facility bietet Heidelberger Forschern die Möglichkeit, niedermolekulare biologische Inhibitoren und Medikamentenkandidaten mit modernsten technologischen Methoden zu identifizieren und zu charakterisieren. Sie schafft damit auch die Basis für einen erfolgreichen Technologietransfer aus dem EMBL, dem DKFZ und der Universität Heidelberg in die wirtschaftliche Umsetzung. Ein hervorragendes Beispiel dafür ist ELARA Pharmaceuticals GmbH, ein Spin-off-Unternehmen aus dem EMBL, das 2006 von Joe Lewis und anderen Wissenschaftlern des EMBL gegründet worden ist.

---

## Fachbeitrag

09.08.2010

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

**Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers**



Moleküldesign nach Maß und Bedarf