

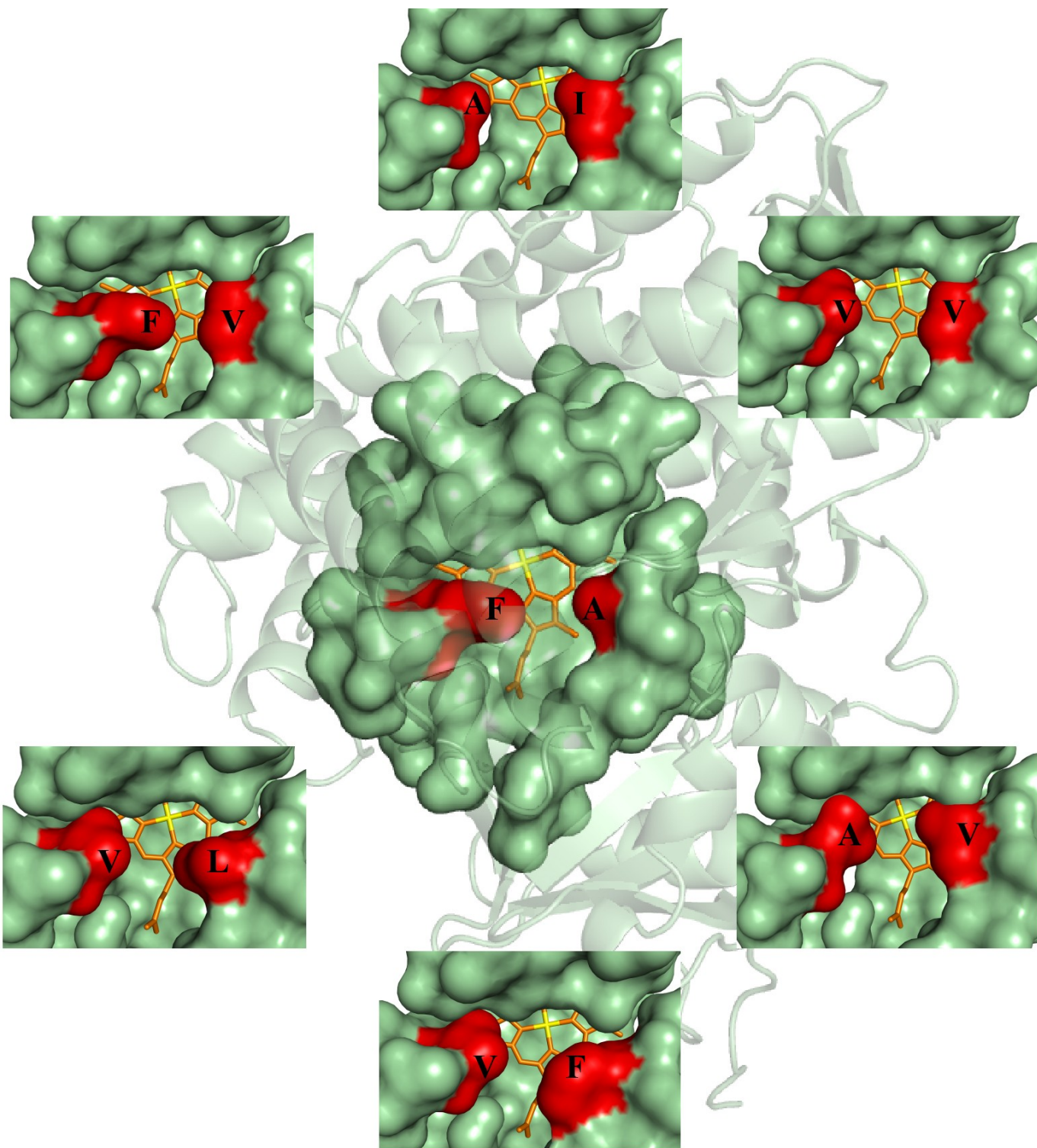
## Moleküldesign nach Maß und Bedarf

**Biomoleküle wie Peptide und Nukleinsäuren können heute relativ schnell und kostengünstig synthetisiert werden. Auch die Methoden zur gezielten Mutagenese in Mikroorganismen sind weit fortgeschritten. Zusammengenommen hat das dem Design neuer und dem Umgestalten bekannter Biomoleküle Auftrieb gegeben. Beides dient dazu, bestimmte Molekülfunktionen in der Forschung und in der industriellen Produktion von Wert- und Wirkstoffen zu nutzen. Auch die Medizin und die Umwelttechnologie sind wichtige Anwendungsgebiete für das Moleküldesign.**

Winzige sterische Veränderungen in der dreidimensionalen Struktur eines Moleküls können weitreichende Folgen für eine oder mehrere seiner Funktionen haben. Dabei wird die Gestalt von Biomolekülen nicht nur genetisch, sondern auch durch die Umgebung bestimmt. Das chemische Milieu und die physikalischen Bedingungen wie Druck und Temperatur sind wichtige Einflussgrößen. Aber auch andere Moleküle können die Struktur eines Biomoleküls beeinflussen, etwa um eine Funktion zu verstärken, abzuschwächen oder vollständig zu hemmen. Dabei kann das Zusammenspiel aller Einflüsse und Wechselwirkungen außerordentlich komplex sein.

Selbst, wenn für ein bestimmtes Molekül die Struktur und alle Umgebungsparameter bekannt sind, gibt es bei der Funktion noch Spielraum, da Biomoleküle eine gewisse Dynamik zeigen und sich die Bestandteile im Rahmen ihrer Freiheitsgrade bewegen. Die molekularen Schwingungen können so stark sein, dass sich bei Proteinen zum Beispiel Bindungstaschen öffnen oder schließen. Selbst, wenn ein Molekül „ordnungsgemäß“ in seiner 3D-Struktur bereit steht, heißt das also nicht zwangsläufig, dass ein potenzieller Bindungspartner in jedem Fall Kontakt aufnehmen kann.

Diese Zusammenhänge machen bereits klar, vor welchen Herausforderungen die Moleküldesigner stehen. Allein um die in der Natur vorkommenden Ist-Zustände eines Moleküls und seiner Wechselwirkungen zu beschreiben, muss eine enorme Datenmenge erfasst werden. Das geht nur mithilfe der modernen Bioinformatik, einem Feld, das seit Jahren kontinuierlich an Bedeutung gewinnt. Am Zentrum für Bioinformatik der Universität Tübingen zum Beispiel werden spezielle Programme entwickelt, um durch Modellierungen und Simulationen auf der Basis des bisherigen Wissens Wirkstoff-Moleküle zu finden beziehungsweise bekannte Wirkstoffe so zu modifizieren, dass sie speziellen Fragestellungen angepasst werden können. Dabei steht die Software-Plattform „BALL“ allen interessierten Wissenschaftlern kostenlos zur Verfügung. Die Tübinger Bioinformatiker gehen auch bereits erste Schritte in Richtung „Second Life“, um Experten an allen möglichen Standorten die gleichzeitige interaktive Arbeit an einem virtuellen 3D-Molekül zu ermöglichen.



Änderung des Zugangs zum katalytisch aktiven Häm (gelb) in einer bakteriellen Monooxygenase durch Mutation von zwei "Hotspots" (rot). Die Form der Bindungsstelle in sechs hochselektiven Mutanten unterscheidet sich von der Bindungsstelle des natürlich vorkommenden Enzyms (Mitte). Abb.: Seifert A, Vomund S, Grohmann K, Kriening S, Urlacher VB, Laschat S, Pleiss J: Rational design of a minimal and highly enriched CYP102A1 mutant library with improved regio-, stereo- and chemoselectivity. ChemBioChem. 2009. 10: 853-861. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Abgebildet mit Genehmigung.

© Wiley-VCH Verlag

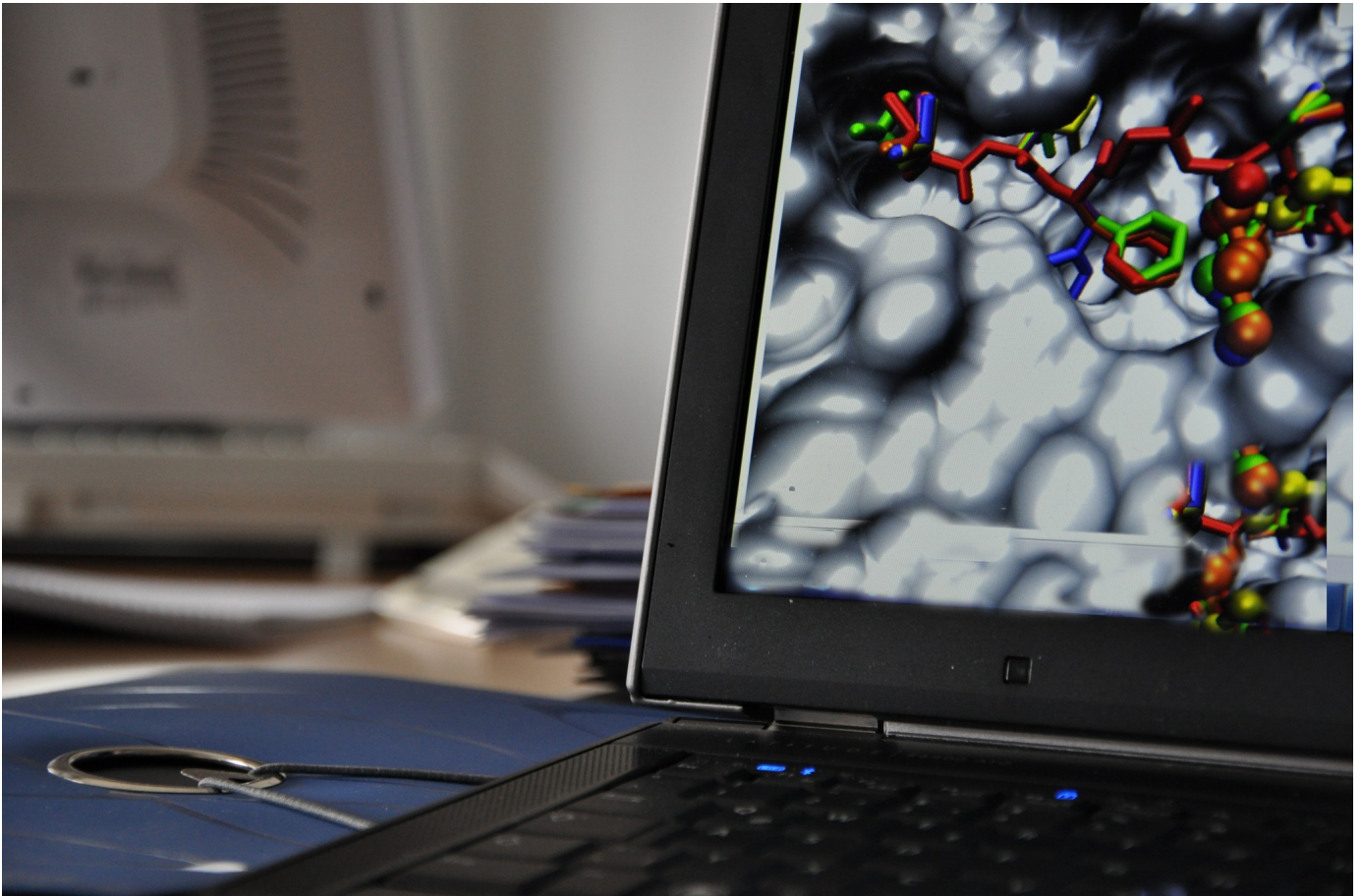
## „Virtual Screening“ senkt den Designaufwand beträchtlich

Auch beim Design neuer und optimierter Enzyme, die in der industriellen Produktion und bei der Produktion von Pharmaka als Biokatalysatoren eingesetzt werden, geht nichts ohne Computer. Am Institut für Technische Biochemie der Universität Stuttgart werden zum Beispiel

Substratbindungstaschen zuerst am Computer optimiert, um die Selektivität eines Enzyms für bestimmte Substrate zu erhöhen. Enzymveränderungen werden auch dann zunächst virtuell durchgespielt, wenn Enzyme gesucht sind, die hoch selektiv zum Beispiel nur ein Stereoisomer eines Produktes herstellen.

Speziell mit Makromolekülen befasst sich seit dem Jahr 2000 die Gruppe „Molecular and Cellular Modeling“ bei der Heidelberger EML Research gGmbH. Mit einem Schwerpunkt auf Proteinen entwickelt die Gruppe computergestützte Methoden, um biomolekulare Wechselwirkungen vorherzusagen und zu simulieren.

## Härtetest im Labor



Virtual Screening ist in den letzten Jahren eine wichtige Methode in der computerunterstützten Arzneimittelforschung geworden.

© BioRegio STERN

Ob medizinischer Wirkstoff oder Biokatalysator – alle virtuell für gut befundenen Moleküldesigns müssen sich im kleinen Maßstab im Labor bewähren, bevor sie tatsächlich in die Anwendung gehen. Dabei erleben die Wissenschaftler immer wieder Überraschungen. Nicht jedes neue oder geänderte Molekül übersteht den Härtetest im Labor. Funktioniert das Molekül mit seinen neuen Design-Merkmalen nicht wie gewünscht, geht es mit den neuen Erkenntnissen aus dem Labor wieder zurück ans virtuelle Reißbrett. Das Molekül wird weiter optimiert oder manchmal auch ganz verworfen. Das ist nicht so schlimm, wie es sich zunächst anhört, denn in der Regel steht den Wissenschaftlern eine größere Auswahl geeigneter Kandidaten zur Verfügung, die sie zuvor über Datenbank-Recherchen eingegrenzt haben.

In 3D-Datenbanken mit Strukturdaten kann gezielt nach Molekülen oder Molekülfragmenten gesucht

werden, die zu einer bestimmten Reaktionsstelle in einem Zielmolekül passen beziehungsweise komplementär dazu sind und die gewünschten sterischen und elektrochemischen Eigenschaften aufweisen. Mit dem zunehmenden Wissen über Moleküle und ihre Funktionsprinzipien nimmt das „Virtual Screening“ heute immer mehr an Bedeutung zu. Es grenzt die im Labor zu testende Menge etwa bei Wirkstoffmolekülen typischerweise auf 50 bis etwa 1.000 Kandidaten ein.

Die Strukturdaten stammen oft aus Analysen der Röntgenbeugungsmuster, die durch das Bestrahlen kristallisierter Moleküle gewonnen werden. Auf diesem Weg können die genauen Positionen der Atome bestimmt und Bindungslängen sowie -winkel abgeleitet werden, so dass sich ein sehr genaues Bild der Molekülstruktur ergibt. Manche Proteine lassen sich jedoch schlecht kristallisieren, deshalb werden auch andere Methoden zur Strukturaufklärung herangezogen. Eine Alternative und Ergänzung bietet die NMR-Spektroskopie – eine Spezialität der „NMR Core Facility“ an der Universität Konstanz. Das Kernspinresonanz-Spektroskop liefert vielfältige Informationen über die chemischen Verknüpfungen der vermessenen Moleküle und über die Wechselwirkungen mit ihrer molekularen Umwelt.

## De-novo-Moleküldesign – auf den Spuren der Evolution

Teilweise werden mathematische Algorithmen eingesetzt, um evolutionäre Entwicklungen nachzuahmen und so ein De-novo-Design von Biomolekülen, etwa für medizinische Wirkstoffe, zu ermöglichen. Dabei kommen sequenzielle Zyklen von zufälliger Mutagenese und Selektion zur Anwendung. Auch die Rekombination von Genen kann am Computer nachgestellt werden.

Beim nicht-evolutionären De-novo-Design wird ein Molekül nicht unbedingt Atom für Atom neu zusammengesetzt: Soweit möglich werden bereits bekannte, mehr oder weniger lange Strukturfragmente eingesetzt. Als Referenzstruktur dient bei medizinischen Wirkstoffen meist die Kristall-Struktur des Zielmoleküls. Das neue Molekül muss allerdings nicht nur räumlich dazu passen, sondern auch auf die gewünschte Weise mit der Zielstruktur wechselwirken.

Nicht immer steht das Moleküldesign im Dienste der Wirkstofffindung oder der Optimierung einer bestimmten Reaktion. Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. Dr. Willi Bannwarth am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Uni Freiburg befasst sich mit der Erweiterung des genetischen Codes, um nichtnatürliche Aminosäuren an spezifischen Positionen in ein Protein einzubauen. Eines der Ziele ist es, über die Reaktion dieser nichtnatürlichen Aminosäure mit einem Fluoreszenzfarbstoff den Ort der Expression und die Expressionseffizienz zu evaluieren.

## Kombinieren und probieren

Ein Verfahren, das schon seit Jahrzehnten im Dienste des Moleküldesigns steht und immer mehr verfeinert wurde, ist die Kombinatorische Chemie. Hierbei werden die chemischen Reste am Grundgerüst eines Moleküls variiert beziehungsweise neu kombiniert. Kern der Methode ist die Festphasensynthese, bei der das Ausgangsmolekül an ein Harz gebunden ist und in verschiedenen Lösungen jeweils einem Überschuss bestimmter Bindungspartner ausgesetzt wird. Je nach Protokoll entsteht so eine Vielzahl neuer Verbindungen, die in Substanzbibliotheken zusammengefasst werden. Unter den Verbindungen werden dann im Labor, teilweise mit Computerunterstützung, die Moleküle ausgewählt, die die gesuchten Eigenschaften aufweisen. Ein wichtiges Hilfsmittel beim Durchsuchen sehr großer Substanz-Bibliotheken ist das High-Throughput-Screening.

---

## Dossier

09.08.2010

Dr. Heike Lehmann

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

## Weitere Artikel in diesem Dossier



**30.01.2019**

candidum – Computerunterstütztes Enzym-Design

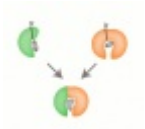
---



**09.01.2019**

HQS Quantum Simulations für industrielle Anwendungen der Quantenmechanik

---



**08.06.2015**

Neues Baukastenkonzept für maßgeschneiderte Proteine

---



**05.08.2013**