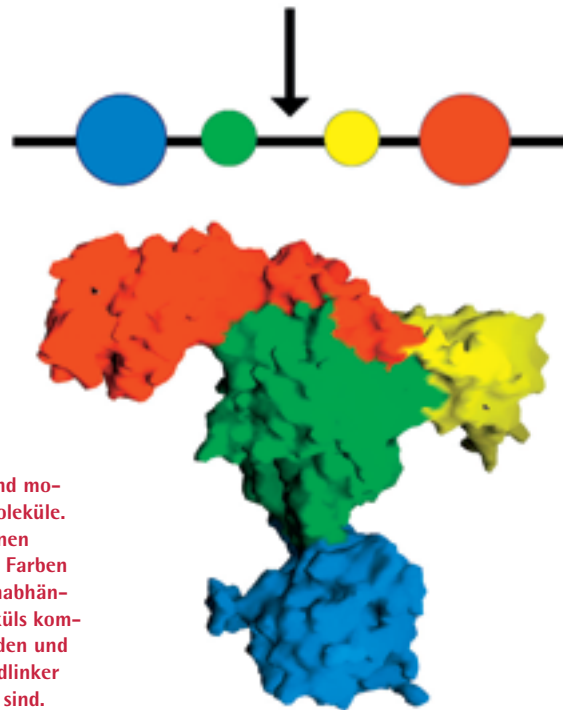


# Über alte Rezepturen zu neuen Arzneien

Bei der Suche nach Pharmaka orientiert man sich tunlichst an natürlichen Vorbildern – an Molekülen, die biochemische Prozesse in tierischen oder pflanzlichen Organismen steuern. Die Wissenschaftler um **HERBERT WALDMANN**, Direktor am Dortmunder **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE PHYSIOLOGIE**, lassen sich von solchen evolutionär bewährten Wirkstrukturen inspirieren und nehmen sie als „Vorlagen“ für die Entwicklung neuer Medikamente.



Die meisten Proteine sind modular aufgebaute Biomoleküle. Sie bestehen aus Domänen (durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet), die unabhängig vom Rest des Moleküls kompakte Anordnungen bilden und über so genannte Peptidlinker miteinander verbunden sind.

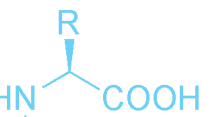
**W**ill ich neue biologisch oder medizinisch aktive Verbindungen entwickeln, muss ich im Weltall die Galaxie treffen, anstatt im intergalaktischen Raum herumzustochern.“ Der dies sagt, ist weder Mediziner noch Astronom, sondern von Haus aus organischer Chemiker und seit 1999 Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund. Und wenn er dies sagt, kritisiert Herbert Waldmann ein wesentliches Credo der Pharmaforschung der vergangenen zehn Jahre. Es lautet: Man synthetisiere per Roboter in kürzester Zeit – manchmal in nur wenigen Tagen – eine „Substanzbibliothek“.

Eine solche Substanzbibliothek kann mehr als eine Million verschiedener Stoffe enthalten, die alle mehr

oder weniger nach chemischer Machbarkeit entstehen. Mit ebenfalls computergesteuerten Hochdurchsatz-Screening-Systemen sucht man darin nach neuen medizinischen Wirkstoffen – Substanzen also, die beispielsweise einen Proteinrezeptor blockieren und dadurch den Blutdruck erhöhen oder senken. Sind die Bibliotheken nur genügend groß, wird man mit dieser Methode vergleichsweise schnell und kostengünstig neue Arzneimittel finden. So die Theorie. „In der Realität funktioniert dies allerdings nur selten“, sagt Waldmann. So sei kaum ein Medikament, das in den vergangenen Jahren neu auf den Markt kam, auf diese Weise entdeckt worden.

Tatsächlich scheint die Ausbeute an neuen Wirkstoffen – angesichts großer molekularbiologischer und technologischer Fortschritte – in den vergangenen zehn Jahren besonders mager. „Es hat sich schlicht gezeigt, dass die Moleküle aus herkömmlichen, kombinatorisch erzeugten Substanzbibliotheken nur selten biologisch relevant sind“, betont Waldmann. „Und genau das wollen wir ändern.“

Der Dortmunder Chemiker und seine Mitarbeiter haben deshalb vor wenigen Jahren angefangen, kleine Substanzbibliotheken zu synthetisieren, bei denen sie von biologisch aktiven Naturstoffen oder naturstoffähnlichen Molekülen ausgehen. Naturstoffe definieren die Forscher dabei als chemische Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht, die von lebenden Organismen produziert werden. Statt sich wie bei der herkömmlichen kombinatorischen Chemie auf das „Gesetz der großen Zahl“ zu verlassen, investieren die Wissenschaftler sowohl bei der Auswahl ihres Startmoleküls als auch bei der Reaktionssteuerung eine gehörige



Portion Gehirnschmalz: Sie ziehen keineswegs ausschließlich einfache chemische Reaktionen heran, die leicht automatisierbar sind, sondern entwickeln komplexe Umsetzungen, welche die Naturstoffsynthese an festen Trägern ermöglichen – eine in der modernen Wirkstoffforschung essenzielle Technologie.

## SPURENSUCHE IM CHEMISCHEN UNIVERSUM

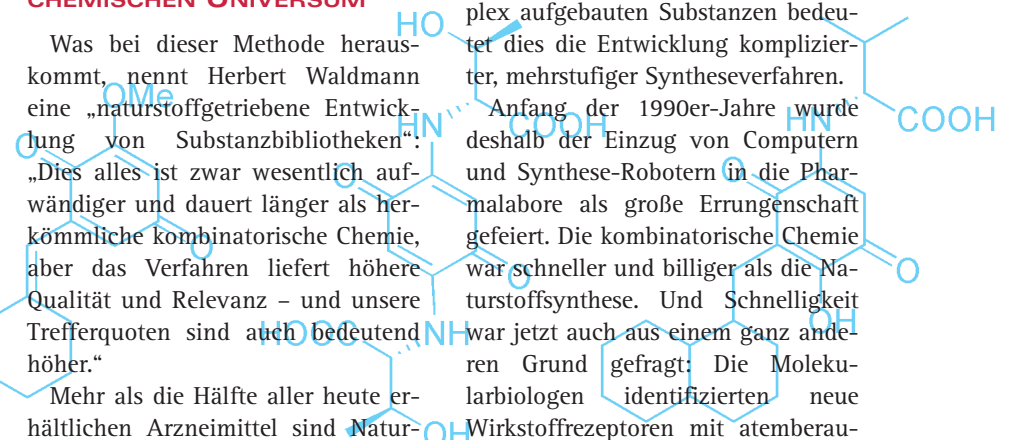
Was bei dieser Methode herauskommt, nennt Herbert Waldmann eine „naturstoffgetriebene Entwicklung von Substanzbibliotheken“. „Dies alles ist zwar wesentlich aufwändiger und dauert länger als herkömmliche kombinatorische Chemie, aber das Verfahren liefert höhere Qualität und Relevanz – und unsere Trefferquoten sind auch bedeutend höher.“

Mehr als die Hälfte aller heute erhältlichen Arzneimittel sind Naturstoffe, Naturstoffabkömmlinge oder durch Naturstoffe angeregte Entwicklungen; bei antibakteriellen Wirkstoffen und Medikamenten gegen Krebs trifft dies sogar auf etwa drei Viertel aller Präparate zu. Da liegt eine generelle „Rückbesinnung“ auf Naturstoffe bei der Arzneimittelentwicklung nahe. Allerdings war und ist die Suche nach neuen Wirkstoffen in der Natur kompliziert und langwierig. Üblicherweise stellen Forscher dazu zunächst Extrakte her – beispielsweise aus Pflanzenteilen –, ohne genau zu wissen, welche oder auch nur wie viele Stoffe darin enthalten sind. Ein so genanntes Drug Target (meist ein Proteinrezeptor) wird dann mit diesem Extrakt behandelt. Finden die Wissenschaftler dabei die gewünschte Aktivität, müssen sie das Extrakt in seine chemischen Bestandteile zerlegen und die aktive Verbindung identifizieren.

Hat sich ein Naturstoff als viel versprechender Kandidat für ein neues Medikament erwiesen, muss unter anderem sichergestellt werden, dass er patentierbar ist – eine Hürde, an der Naturstoffe zunehmend scheitern. Außerdem soll er sich in großen Mengen produzieren lassen. Bei den normalerweise komplex aufgebauten Substanzen bedeutet dies die Entwicklung komplizierter, mehrstufiger Syntheseverfahren.

Anfang der 1990er-Jahre wurde deshalb der Einzug von Computern und Synthese-Robotern in die Pharmalabore als große Errungenschaft gefeiert. Die kombinatorische Chemie war schneller und billiger als die Naturstoffsynthese. Und Schnelligkeit war jetzt auch aus einem ganz anderen Grund gefragt: Die Molekularbiologen identifizierten neue Wirkstoffrezeptoren mit atemberaubender Geschwindigkeit – da sollten die Chemiker mit der Synthese neuer Wirkstoffe nachziehen. Doch die

Auf dieser Seite blau unterlegt sind Verbindungen einer Bibliothek aus Nakijichinon-Analoga. Unter nur 80 Strukturen fanden die Forscher des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie mehrere „Treffer“.



FOTOS: FALK SIELAND / GRAFIKEN: MPI FÜR MOLEKULARE PHYSIOLOGIE



Klare Strategie: Im Gegensatz zur herkömmlichen kombinatorischen Chemie planen Herbert Waldmann und seine Mitarbeiter den Aufbau ihrer Bibliotheken gezielt.



Für die Naturstoffsynthese an festen Trägern entwickeln die Dortmunder Wissenschaftler neue, komplexe Verfahren.

neuen Roboter beherrschten nur vergleichsweise einfache chemische Umsetzungen und produzierten demnach relativ simple, kleine Moleküle. Diese repräsentierten folglich nur einen winzigen Teil des „chemischen Universums“: Darunter verstehen Experten einen multidimensionalen Strukturraum um ein Koordinatensystem aus chemischen Eigenschaften, in dem jedes Molekül – je nach Struktur und Eigenschaften – einen Punkt darstellt.

Wenig überraschend dürfte in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer Studie sein, für die Mitarbeiter der Firma Bayer Naturstoffe mit synthetisch hergestellten Substanzen verglichen und im Jahr 1999 veröffentlichten: Naturstoffe haben im Durchschnitt ein höheres Molekulargewicht, weniger Stickstoff-, Halogen- und Schwefel-, dafür aber mehr Sauerstoffatome. Außerdem haben sie einen anspruchsvolleren räumlichen Aufbau und besitzen beispielsweise mehr Ringstrukturen und chirale Zentren (zum Beispiel Kohlenstoffatome, die mit vier verschiedenen Atomen oder Atomgruppen verbunden sind).

Substanzbibliotheken, die möglichst viele Eigenschaften von Naturprodukten widerspiegeln, sollten biologisch eher relevant und damit medizinisch brauchbarer sein. Diese Annahme spornt Herbert Waldmann und seine Mitarbeiter an, bei der Entwicklung von kombinatorischen Bibliotheken neue Wege zu gehen. „Naturstoffe sind Substanzen, die

sich biologisch bereits bewährt haben“, betont Waldmann, „diese Tatsache sollte man unbedingt nutzen“. Schließlich produzieren Organismen Naturstoffe nicht ohne Grund. Im Gegenteil: Im Laufe der Evolution wurden diese ausgewählt und optimiert, um wichtige physiologische Aufgaben zu erfüllen – meist, indem sie gezielt mit bestimmten Proteinrezeptoren wechselwirken.

Genau die gleiche Aufgabe erfüllen Medikamente im menschlichen Körper. Sie lagern sich, im Idealfall selektiv, an Proteinbindungsstellen an und aktivieren oder blockieren auf diese Weise bestimmte Stoffwechselprozesse. Weil in diesem Sinne gleiche Wirkprinzipien dahinter stecken, ist es nicht verwunderlich, dass beispielsweise das von Schimmelpilzen produzierte Penicillin beim Menschen als Antibiotikum oder das in Pflanzen vorkommende Morphin als Schmerzmittel wirkt. Denn diese Substanzen treffen auch in anderen Organismen auf Proteine mit für sie passenden Bindungsstellen – und docken dort an.

**DIE NATUR SETZT AUF VIELSEITIGKEIT**

Die uralte Beobachtung, wonach viele Naturstoffe nicht nur ihre ursprünglichen Zielproteine, sondern auch menschliche Eiweiße binden, können Wissenschaftler inzwischen auch auf molekularer Ebene erklären. Sie fanden nämlich, dass die meisten Proteine modular aufgebaute Biomoleküle sind, die aus individuellen Domänen bestehen – aus räumlichen Einheiten, die unter anderem wie eine Kugel, eine Tonne oder eine Schleife aussehen. Während es beispielsweise mehrere hunderttausend verschiedene menschliche Proteine gibt, schätzen Forscher heute, dass lediglich rund tausend unterschiedliche Faltungstypen für Domänenfamilien existieren. Folglich kommen ähnliche Domänen in verschiedenen Eiweißen vor. „Wenn man Dinge macht, die man vielfach verwenden kann, ist dies effizient,“ kommentiert Waldmann. „Außerdem

gibt es gute Gründe, bestimmte räumliche Strukturen zu bevorzugen: Sie sind physikalisch besonders stabil.“ Interessanterweise können ähnliche Domänen aus ähnlichen Aminosäuresequenzen (den Grundbausteinen jedes Proteins) aufgebaut sein; zwingend notwendig ist dies aber nicht.

All dies eröffnet neue Möglichkeiten bei der Suche nach medizinischen Wirkstoffen. Kennen Forscher beispielsweise Inhibitoren (Gegenspieler) eines Proteins mit einer bestimmten Domäne, dann besteht zumindest ein begründeter Verdacht, dass sich damit – oder mit leicht veränderten Analoga – auch andere Proteine hemmen lassen, welche die gleiche oder eine sehr ähnliche Domäne enthalten. So untersuchten die Dortmunder Max-Planck-Forscher eine bestimmte Kinase namens Her-2/Neu-Rezeptor-Tyrosinkinase; dieses Enzym wird in mehr als einem Drittel aller primären Brust-, Eierstock- und Magentumore in ungewöhnlich hohen Mengen produziert. Bisher kennen die Wissenschaftler lediglich eine einzige Gruppe von Stoffen, so genannte Nakijichinone, die natürlich vorkommen und diese Kinase hemmen.

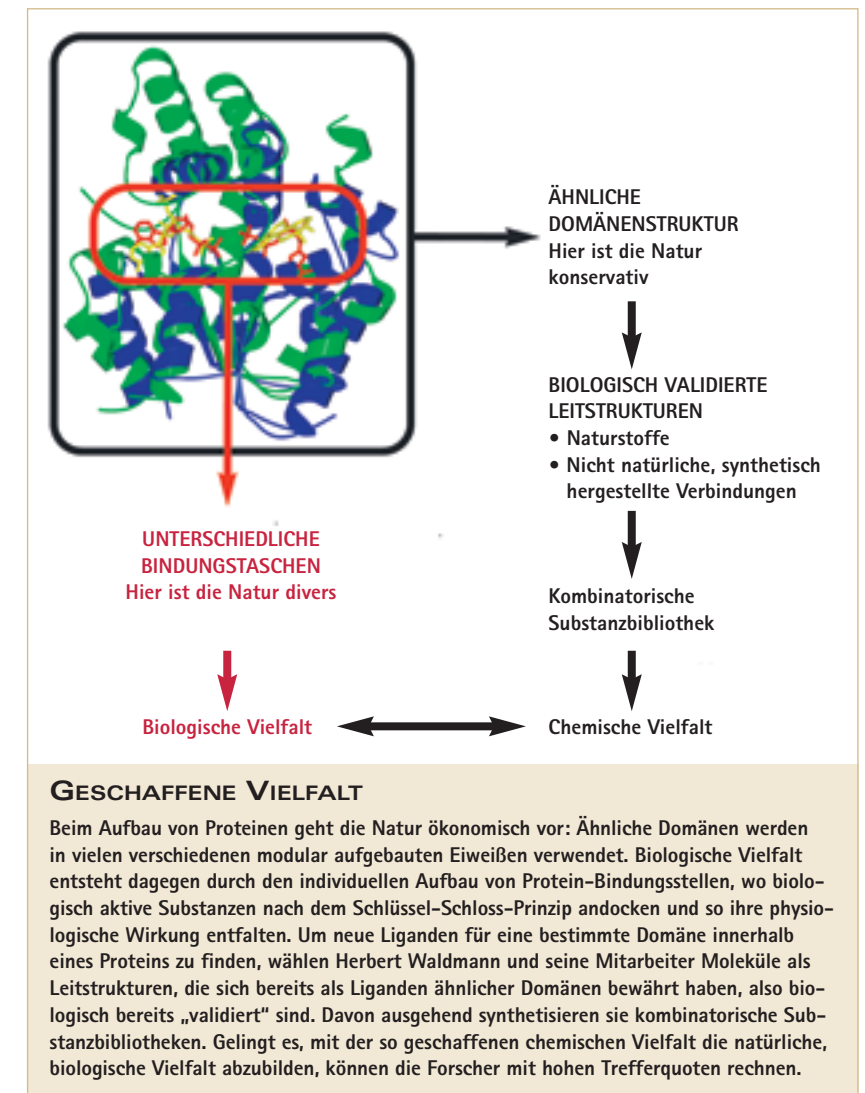
Mit dem Nakijichinon-Grundgerüst als Startpunkt synthetisierten die Forscher eine Substanzbibliothek aus etwa 80 Analoga und testeten dann, ob diese Verbindungen eine Gruppe weiterer, medizinisch ebenfalls relevanter Rezeptorkinasen hemmen, für die es noch keine geeigneten Inhibitoren gab. Das erstaunliche Ergebnis: Obwohl keiner der natürlich vorkommenden Nakijichinone die untersuchten Enzyme beeinflusste, gab es in der vergleichsweise winzigen Bibliothek gleich mehrere Analoga mit signifikanter Aktivität. Es gelang den Wissenschaftlern sogar, eine der Kinasen, die eine wichtige Rolle bei der Blutgefäßbildung und damit bei der Krebsentstehung spielt, selektiv zu hemmen. „Hätten wir lediglich Naturstoffe getestet, hätten wir diesen neuen Inhibitor nicht gefunden“,

sagt Herbert Waldmann. „Das heißt, man muss in der Tat Substanzbibliotheken aufbauen, auch wenn diese nicht allzu groß sein müssen.“

Während Waldmann und seine Mitarbeiter in diesem Fall aus bekannten Inhibitoren einer Kinase andere Kinasenliganden entwickelten, funktioniert die Methode auch, wenn es sich um Enzyme handelt, die unterschiedliche Reaktionen katalysieren – vorausgesetzt natürlich, sie besitzen gleiche Domänen. So nahmen die Dortmunder Forscher beispielsweise das Grundgerüst eines natürlich vorkommenden Phosphatase-Inhibitors und entwickelten daraus eine Substanzbibliothek mit etwa 250 Analoga. Darin fanden sie 10 Verbindungen, die eine Dehydrogenase oder eine Esterase hemmen. „Anhand von 3-D-Daten wussten wir, dass die Enzyme aus ähnlichen Domänen bestehen, obwohl sie unterschiedliche Reaktionen katalysieren. Insgesamt konnten wir bisher fünfmal zeigen, dass die Methode auch in solchen Fällen funktioniert“, sagt Waldmann.

Im Idealfall benötigen die Wissenschaftler also nur Informationen über die Domänenarchitektur eines Proteins, für das sie neue Liganden suchen, nicht aber über seine Funktion. Mit herkömmlichen Methoden sind diese Strukturdaten zwar alles andere als einfach zu ermitteln. „Fortschritte in der Bioinformatik sorgen aber dafür, dass wir immer mehr Proteindomänen allein aus der Aminosäuresequenz errechnen können“, sagt Herbert Waldmann.

Der Chemiker möchte die Bioinformatik auch für ein ganz anderes Projekt nutzen. Er ist überzeugt davon, dass die Natur nicht nur bei der Schaffung von Proteindomänen rationell vorging: „Wir vermuten, dass es unter kleinen Molekülen mit biologischer Aktivität ebenfalls Grundtypen gibt, dass Naturstoffe also mindestens teilweise nach konservativen Prinzipien aufgebaut sind.“ Per Computeranalyse will Waldmann nach solchen Grundtypen fahnden. „Nach heutigem Kenntnisstand weist



die überwiegende Mehrzahl aller Proteine nur rund tausend Faltungstypen auf. In Analogie dazu wollen wir die Frage beantworten, wie viele Grundstrukturen nötig sind, um zum Beispiel 90 Prozent aller Naturstoffe einzuordnen“, so der Forscher.

**CHEMIKER UND BIOLOGEN ALS BIBLIOTHEKARE**

Diese Strukturen wären dann ideale Ausgangspunkte für kombinatorische Bibliotheken, die – zumindest theoretisch – eine Fülle neuer biologisch aktiver Substanzen und vielleicht auch medizinischer Wirkstoffe liefern sollten. „Unser derzeitiges Ziel ist es, 20 verschiedene Bibliotheken mit je 500 Analoga um Naturstoff-Grundgerüste aufzubauen“, erklärt Waldmann. Die ers-

ten habe seine Arbeitsgruppe bereits synthetisiert.

Dass Chemiker und Biologen hin und wieder am Erfolg ihres Vorhabens zweifeln, kann den ambitionierten Chemiker nicht von seinen Plänen abhalten. „Wir werden mit unseren Bibliotheken nicht in der Lage sein, jedes biologische oder medizinische Problem zu lösen“, gibt Waldmann bereitwillig zu. Vielmehr werde es Systeme geben, bei denen man erfolgreich, andere, bei denen man nicht erfolgreich sein werde. „Spannend ist doch, wie das relative Zahlenverhältnis zwischen diesen beiden Fällen aussehen wird“, sagt der Wissenschaftler mit einem Schmunzeln, das keinen Zweifel zulässt, wie er die Sachlage einschätzt.

UTE HÄNSLER