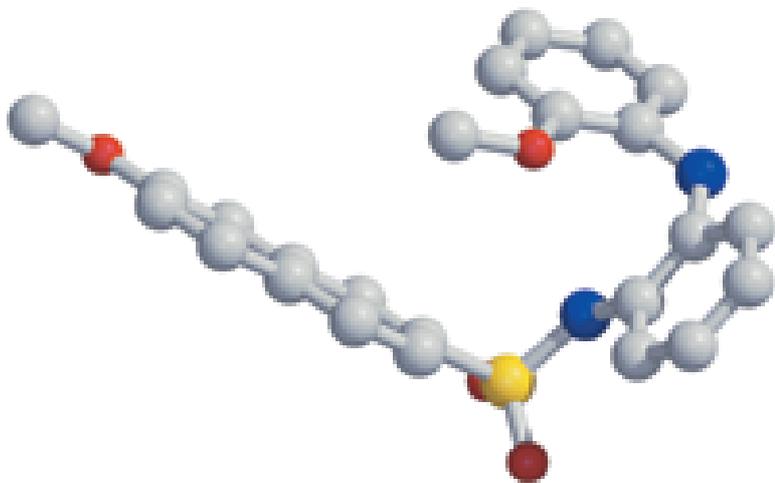




# Unterwegs in chemischen Räumen

Chemieinformatik und Moleküldesign



**1** Modell eines vom Computer vorgeschlagenen und biologisch aktiven Kaliumkanal-Blockers. Dieses Molekül wurde mit Methoden des rechnerbasierten Moleküldesigns und virtuellen Screeningverfahren entworfen<sup>2/</sup>.

Wie findet man einen neuen Wirkstoff? Die pharmazeutisch-chemische Forschung steht mit diesem Vorhaben vor einer scheinbar unlösbaren Aufgabe, denn der »chemische Raum« aller wirkstoffartigen Moleküle ist unvorstellbar groß. So wurde geschätzt, dass man prinzipiell aus  $10^{60}$  bis  $10^{100}$  verschiedenen Verbindungen die geeigneten Kandidaten auswählen kann. Zum Vergleich: Seit dem Urknall sollen »nur« etwa  $10^{18}$  Sekunden, etwa 14 Milliarden Jahre, vergangen sein. Dies bedeutet, dass der chemische Raum praktisch unendlich ist. Aus dieser Überlegung lassen sich zumindest zwei Schlussfolgerungen ziehen: Zum einen gibt es die begründete Hoffnung, dass ein Molekül mit der gewünschten Aktivität existiert, zum anderen stellt sich die Frage, wie

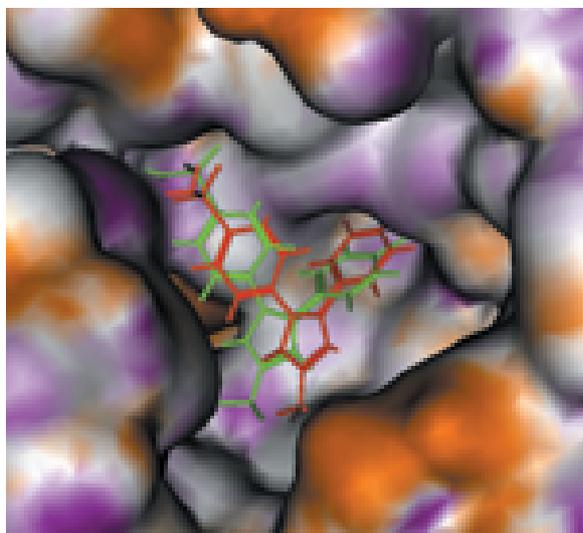
diese unvorstellbar große Zahl chemischer Verbindungen systematisch durchmustert werden kann? Doch die Situation ist nicht so hoffnungslos, wie sie auf den ersten Blick erscheint. Dies zeigt die erfolgreiche Entwicklung immer neuer Medikamente. Das Forschungsgebiet der Chemieinformatik befasst sich mit der Entwicklung von intelligenten Lösungsansätzen, die Chemikern bei dieser Suche nach den »Nadeln im riesigen Heuhaufen« helfen können.

Zwei sich gegenseitig ergänzende Strategien werden gegenwärtig bei der Wirkstofffindung eingesetzt: experimentelle Hochdurchsatzverfahren (high-throughput screening, HTS), die ausgewählte Verbindungen in biologischen und biochemischen Experimenten auf ihre Aktivität hin testen, und »virtuelles

Screening« (VS) mit Hilfe von speziellen Computerverfahren<sup>1/</sup>. Beide Konzepte beruhen überwiegend auf heuristischen Ansätzen, die auf eine vollständige Suche notwendigerweise verzichten. Mit Hilfe moderner vollautomatisierter HTS-Verfahren können bis zu 100 000 Substanzen pro Tag getestet werden. Die Möglichkeiten des VS sind ungleich größer, liefern allerdings auch nur Hypothesen, die der experimentellen Überprüfung bedürfen. Ein Argument für den Einsatz von virtuellen Screeningmethoden ist jedoch unschlagbar: Die Kosten liegen deutlich unter denjenigen, die für biochemisch-experimentelle Ansätze aufzuwenden sind. So wird verstärkt das Konzept verfolgt, zunächst rechnergestützt eine Vorauswahl an potenziellen Wirkstoffkandidaten zu bestimmen, die anschließend im HTS auf ihre tatsächliche biologische Aktivität hin überprüft werden. Zum einen werden auf diese Weise Kosten eingespart, zum anderen wird eine weitgehend »blinde« Suche zu einer »informierten« Suche. Gängige HTS-Verfahren finden etwa ein aktives Molekül pro 100 oder 1000 überprüften Verbindungen einer typischen Substanzsammlung großer Pharmaunternehmen. Durch den Einsatz von VS-Methoden kann diese Erfolgsrate aber oft deutlich erhöht werden. So sind bis zu zehn Prozent Treffer in so genannten »fokussierten Substanzbibliotheken«, also durch virtuelle Screeningverfahren spezifisch ausgewählte Molekülsammlungen, keine Seltenheit. Ein auf diese Weise gefundener Wirkstoffkandidat ist das in **1** gezeigte Molekül, ein Kaliumkanal-Blocker. Dieses Molekül wurde vollständig vom Computer entworfen<sup>2/</sup>.

Aber auch ein anderes Problem kann zumindest in Anfängen mit Computermodellen bearbeitet werden: die Frage, welche der »Treffer« für die pharmazeutische Entwicklung zu einem Arzneistoff weiterverfolgt werden sollten, denn nicht jedes bioaktive Molekül ist auch als Medikament geeignet. Die Vorhersage von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Substanz-

**2** Ein bekannter Inhibitor der Cyclooxygenase-2 wurde in die Bindetasche des Enzyms (PDB-code 1CX2) durch automatisches Docking eingepasst und kann nun hinsichtlich der Passgenauigkeit und Wechselwirkungsenergie bewertet werden (rote Struktur). Zum Vergleich ist die durch Röntgenstrukturanalyse gewonnene Konformation desselben Inhibitors in grün dargestellt. Die Bindetasche ist nach dem elektrostatischen Potenzial eingefärbt. Automatische Docking- und Bewertungsverfahren stellen ein sehr aktives Forschungsgebiet der Chemie- und Bioinformatik dar.



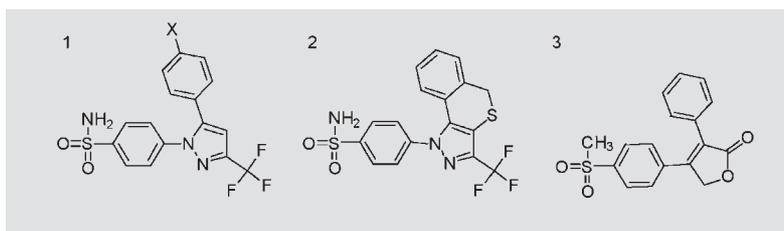
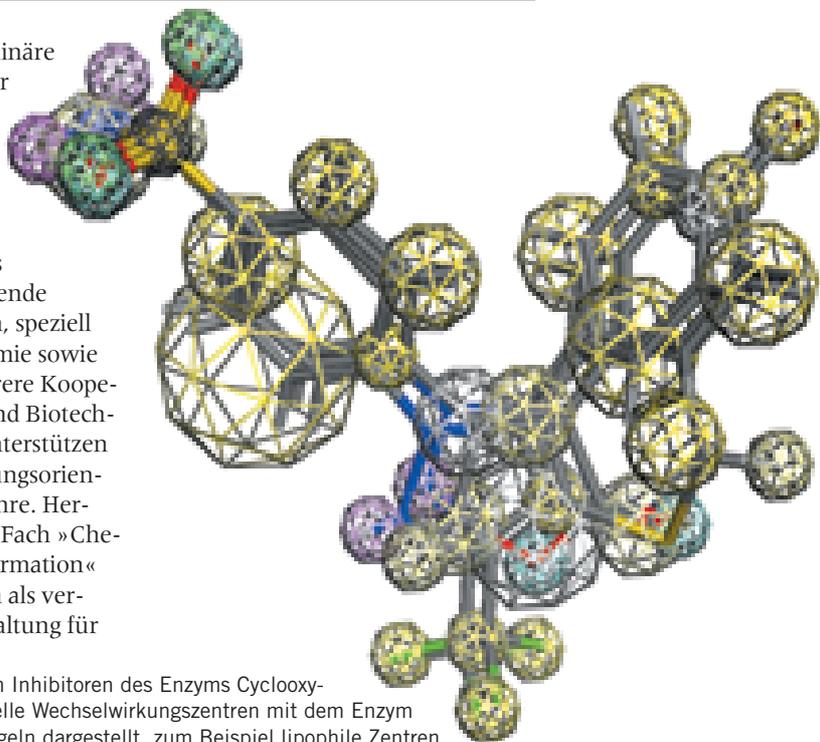
eigenschaften stellt für die sinnvolle Durchforstung des chemischen Raums einen weiteren, äußerst wichtigen Aspekt dar und kann medizinischen Chemikern wertvolle Hinweise für die Auswahl und Entwicklung einer chemischen Leitstruktur geben <sup>13/</sup>.

Ein vom Computer vorgeschlagenes Molekül kann mit Hilfe spezieller Software in die Bindetasche eines Rezeptor eingepasst werden («Docking»), um zu überprüfen, ob es ein geeigneter Kandidat für die Synthese und biologische Testung sein könnte **2**. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass ein brauchbares Modell der Bindetasche verfügbar ist. Ein Rezeptormodell wird meistens durch die Röntgenstrukturanalyse oder mit Methoden der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) erhalten. Beide Methoden sind an der Universität Frankfurt in verschiedenen Arbeitsgruppen fest etabliert und stellen eine wichtige Grundlage für das strukturbasierte Moleküldesign dar.

Am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie (OCCB) der Johann Wolfgang Goethe-Universität wurde im Jahr 2001 erstmalig die Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik besetzt, die durch eine großzügige Stiftung des Beilstein-Instituts zur Förderung der Chemischen Wissenschaften in Frankfurt ermöglicht wurde. Diese Professur – die erste mit dieser Widmung in Deutschland – hat sich zur Aufgabe gesetzt, neue Verfahren für den Entwurf von Molekülstrukturen («Moleküldesign») und die Erforschung des chemischen Raums mit Methoden des virtuellen Screenings zu entwickeln. Schwerpunkte liegen im »evolutionären Moleküldesign« und der Entwicklung und Anwendung maschineller Lernverfahren. Besonders verschiedene Typen künstlicher neuronaler Netze und verwandter Methoden kommen zum Einsatz, um schnelle Vorhersagen von Substanzeigenschaften zu

erhalten. Die interdisziplinäre Professur erfüllt mit ihrer inhaltlichen Ausrichtung eine Brückenfunktion zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen und ergänzt zugleich das Lehrangebot für Studierende der Naturwissenschaften, speziell der Chemie und Biochemie sowie der Bioinformatik. Mehrere Kooperationen mit Pharma- und Biotechnologieunternehmen unterstützen zusätzlich eine anwendungsorientierte Forschung und Lehre. Hervorzuheben ist, dass das Fach »Chemieinformatik und -information« bereits seit vielen Jahren als verpflichtende Lehrveranstaltung für

**3** Pharmakophormodell von Inhibitoren des Enzyms Cyclooxygenase-2 (COX-2). Potenzielle Wechselwirkungszentren mit dem Enzym sind durch farbige Gitterkugeln dargestellt, zum Beispiel lipophile Zentren und Wasserstoffbrückendonoren beziehungsweise -akzeptoren. Die Größe und Farbintensität der Kugeln ist proportional zu ihrer Gewichtung im Modell. Pharmakophorhypothesen werden mit Hilfe von bekannten Inhibitoren erstellt und können dann zum Durchsuchen großer Substanzsammlungen verwendet werden oder für den Entwurf neuartiger Verbindungen dienen.



**4** Drei bekannte Inhibitoren des Enzyms COX-2.

Studierende der Chemie in Frankfurt existiert und dieser Bereich nun verstärkt ausgebaut wird. In diesem Zusammenhang wurde im Februar 2003 ein neues Computerzentrum für die naturwissenschaftliche Ausbildung eingerichtet, ebenfalls gestiftet vom Beilstein-Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften.

#### Ein virtueller Molekülbaukasten

Für das virtuelle Screening ist es von grundlegender Bedeutung, die Wechselwirkung von einem niedermolekularen Liganden mit seinem

Rezeptor zu verstehen und in einer für den Rechner verständlichen Sprache zu beschreiben <sup>14/</sup>. Eine besondere Stellung nehmen dabei Pharmakophormodelle ein. Der Pharmakophor beschreibt die räumliche Anordnung funktioneller chemischer Gruppen im Liganden, die für eine Bindung an den Rezeptor erforderlich sind. Ein Beispiel dafür, wie aus bekannten Liganden ein Pharmakophormodell erstellt werden kann, ist in **3** gezeigt. Dieses Modell wurde aus drei verschiedenen Molekülen errechnet, die das membrangebundene Enzym Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibieren **4**.

#### Literatur

<sup>11/</sup> Böhm, H.-J., Schneider, G. (Hrsg.) (2000) *Virtual Screening for Bioactive Molecules*. Wiley-VCH, Weinheim/New York.

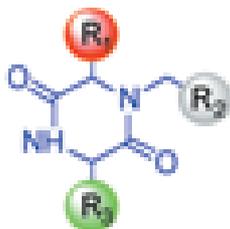
<sup>12/</sup> Schneider, G., Chomienne-Clement, O., Hilfinger, L., Kirsch, S., Böhm, H.-J., Schneider, P., Neidhart, W. (2000) *Virtual screening for*

bioactive molecules by evolutionary de novo design. *Angew. Chemie Int. Ed.* 39, 4130-4133.

<sup>13/</sup> Schneider, G., Böhm, H.-J. (2002) Virtual screening and fast automated docking methods. *Drug Discov. Today* 7, 64–70.

<sup>14/</sup> Böhm, H.-J., Schneider, G. (Hrsg.) (2003) *Protein-Ligand Interaction – From Molecular Recognition to Drug Design*. Wiley-VCH, Weinheim/New York.

<sup>15/</sup> Schneider, G. (2002) Trends in virtual combinatorial library design. *Curr. Med. Chem.* 9, 2095–2101.



Prinzip einer virtuellen kombinatorischen Molekülbibliothek. Ein chemisches Grundgerüst (scaffold; blau dargestellt) wird mit Hilfe lernfähiger Computerprogramme systematisch durch Hinzufügen verschiedener Molekülbausteine (building block; R1, R2, R3; als rote, graue und grüne Kugeln dargestellt) optimiert. Die Anzahl an virtuellen Molekülen, die so für einen Strukturvorschlag berücksichtigt werden kann, ist ungleich größer als bei der klassischen Suche in chemischen Datenbanken.

Auch der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (Aspirin®) hemmt COX-2, allerdings unspezifisch. Die spezifische Hemmung von COX-2 würde eine Nebenwirkung des Aspirins beseitigen, nämlich das Auftreten von Schädigungen der Magen- und Darmwand bei hohen Dosierungen. Mit geeigneten Pharmakophorhypothesen und anderen Vorhersagemethoden können nun Milliarden von Molekülen innerhalb kürzester Zeit virtuell auf ihre Überlappung mit den Pharmakophorpunkten überprüft werden und auf diese Weise neue Synthesevorschläge für den Chemiker erhalten werden.

Wie kann man die Vielfalt der virtuellen Moleküle noch weiter erhöhen? Einen Lösungsansatz bietet die virtuelle kombinatorische Synthese<sup>15/16</sup>. Die Idee ist dabei, einen oder mehrere chemische Grundgerüste mit Seitenketten so zu »dekorieren«, dass die Vorhersagen für diese vom Computer erzeugten Strukturvorschläge systematisch optimiert werden können. Am Anfang eines solchen Experiments ist die Vielfalt der Seitenketten groß, das heißt, es werden sehr unterschiedliche virtuelle Moleküle erzeugt. Im weiteren Verlauf des Optimierungsprozesses »lernt« der Computer–

gesteuert durch Verfahren des maschinellen Lernens –, an bestimmten Bereichen des Grundgerüsts nur ganz bestimmte Seitenketten zuzulassen. Die Vielfalt der Strukturvorschläge nimmt dabei immer weiter ab, bis schließlich hinsichtlich der vorhergesagten Moleküleigenschaften optimierte Vorschläge erhalten werden. Auf diese Weise ist es inzwischen möglich, in virtuellen chemischen Räumen zu suchen, die etwa  $10^{20}$  Verbindungen enthalten können. Die dafür notwendige Rechenleistung wird an der Universität durch leistungsfähige Computercluster zur Verfügung gestellt, doch auch mit einem Personalcomputer kann man bereits erfolgreich derartige Experimente durchführen. Die Frankfurter Chemieinformatik arbeitet in diese Richtung und auch an der Entwicklung neuer Algorithmen, die noch stärker als bisher chemisches Wissen für die virtuelle kombinatorische Synthese berücksichtigen, um zu leichter synthetisierbaren Molekülentwürfen zu kommen.

Es gibt eine Vielzahl von Synergien zwischen der Chemieinformatik und anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen. Die Chemieinformatik verwendet beispielsweise viele Methoden und Konzepte der Informatik, insbesondere Datenbanksysteme, Such- und Optimierungsalgorithmen und graphentheoretische Ansätze. Aber auch Aspekte der Visualisierung chemischer Information stellen ein aktuelles Forschungsthema dar. Die enge Zusammenarbeit zwischen Chemikern, Biologen und Informatikern ist für den Erfolg eines virtuellen Screeningprojekts eine notwendige Voraussetzung. Es gibt viel voneinander zu lernen, und die Möglichkeiten dafür sind an der Universität Frankfurt hervorragend. ♦

Der Autor

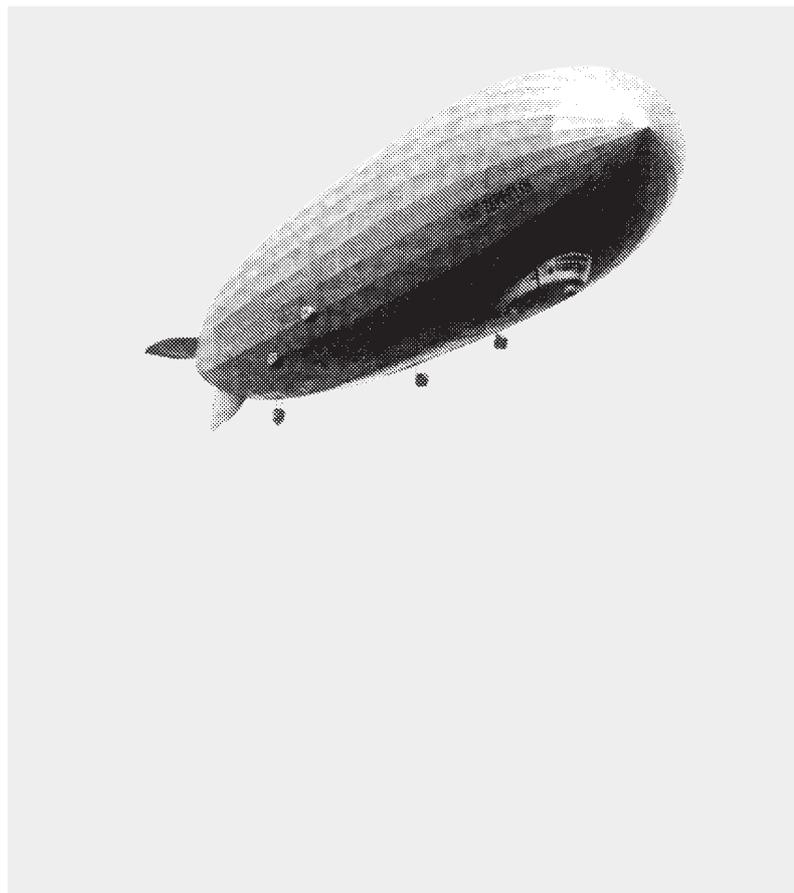
**Prof. Dr. Gisbert Schneider**, 38, ist Inhaber der Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik. Schwerpunkte seiner Forschung und Lehre liegen im rechnergestützten Entwurf bioaktiver Moleküle und der Entwicklung und Anwendung maschineller Lernverfahren in der Chemie- und Bioinformatik.

Link

Beilstein-Stiftungsprofessur:  
<http://www.modlab.de>

Center for Scientific Computing:  
<http://www.csc.uni-frankfurt.de>

Anzeige



**Graf Zeppelin hinterließ der Welt das Luftschiff.** Auch wenn Sie kein Erfinder sind: Sie können etwas Bleibendes für die Nachwelt schaffen. Mit einem Testament oder einer Stiftung zugunsten von UNICEF. Wir informieren Sie gern: UNICEF, Höninger Weg 104, 50969 Köln. [www.unicef.de](http://www.unicef.de)

**unicef**   
Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen

# Nicht alles, was »Fett« ist, macht dick

Fettsäuren – Botenstoffe von großem pharmazeutischen Interesse

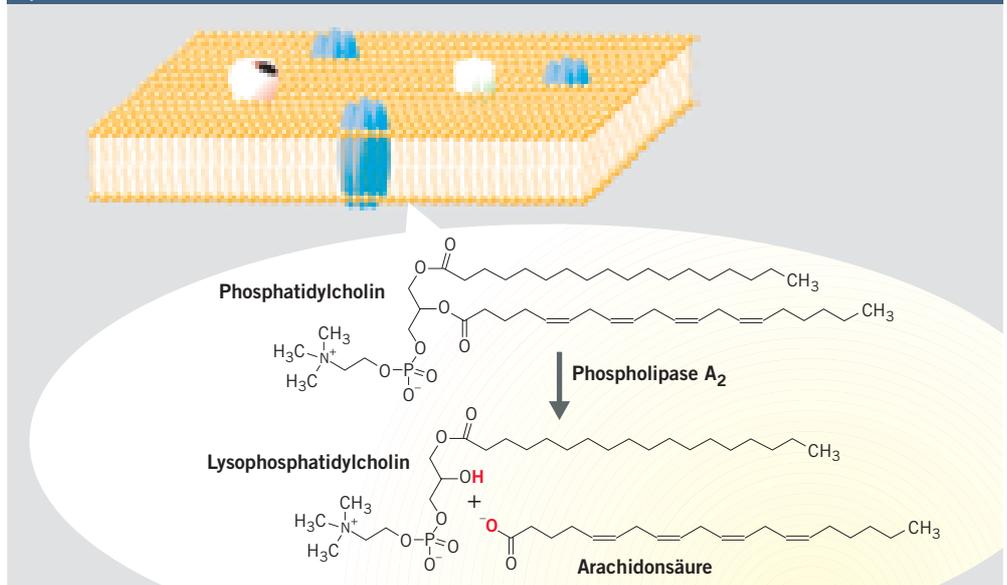
Lipide sind essentielle Strukturelemente von Zellen. Sie sind unter anderem Hauptbestandteil von Membranen, die einerseits verschiedene Kompartimente innerhalb der Zelle gegeneinander abgrenzen und andererseits die Zelle nach außen abschotten. Membranen regulieren den Transport von Ionen, kleinen polaren Molekülen sowie peptidartigen Botenstoffen, da sie für viele Bestandteile des Organismus nicht oder nur wenig durchlässig (permeabel) sind **1**. In den Membranen lokalisierte Membranproteine überprüfen dabei als biologische Schleusenwärter, welche Stoffe in die Zelle hinein oder aus ihr heraus transportiert werden sollen. Außerdem geben sie als Rezeptoren von Botenstoffen bestimmte Signale ins Innere der Zellen weiter.

Lipide dienen darüber hinaus auch als Reservoir für Fettsäuren, die die Zellen zur Energiegewinnung nutzen. Dazu werden diese zunächst mit Hilfe von Enzymen, den Lipasen beziehungsweise Phospholipasen, aus Phospholipiden freigesetzt und dann durch die so genannte  $\beta$ -Oxidation in Einheiten mit zwei Kohlenstoffatomen (Acetyl-CoA) zerlegt. Durch Oxidation zu Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasser (H<sub>2</sub>O) wird daraus Energie gewonnen und in Form von Adenosintriphosphat (ATP), der »Energiegewährung« der Zelle, gespeichert.

Neben ihrer Funktion als Energielieferanten dienen insbesondere ungesättigte Fettsäuren als Ausgangsstoffe für die Bildung verschiedener Botenstoffe <sup>1/1</sup>. Zu den ungesättigten Fettsäuren gehören zum Beispiel die Ölsäure, die Linol- und Linolensäure und die Arachidonsäure. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass jeweils zwei der Kohlenstoffatome innerhalb der Kette durch energiereiche Doppelbindungen miteinander verbunden sind. Viele ungesättigte Fettsäuren kann der Organismus nicht selbst bilden; sie müssen mit der Nahrung aufgenommen werden und werden daher als essentiell bezeichnet.

Durch den enzymatischen Einbau von Sauerstoff können Fettsäuren in Moleküle mit Hormonwirkung umgewandelt werden. Die Um-

Lipide als Bestandteile von Membranen



**1** Phospholipide wie Phosphatidylcholin lagern sich zu Lipiddoppelschichten zusammen, wobei der hydrophile Teil dem Wasser zugewandt, während der fettlösliche (lipophile) Anteil nach innen orientiert ist und eine lipophile Barriere ausbildet, die den Transport von polaren Molekülen durch die Membran verhindert. Polare Zellbestandteile wie Ionen können von Proteinen, die in die Membran eingelagert sind, transportiert werden. Phosphatidylcholin dient jedoch nicht nur als Membranbestandteil, sondern auch als Quelle für Fettsäuren wie der Arachidonsäure, die durch Phospholipasen freigesetzt werden kann (LTA<sub>4</sub> = Leukotrien A<sub>4</sub>, PGG<sub>2</sub> = Prostaglandin G<sub>2</sub>).

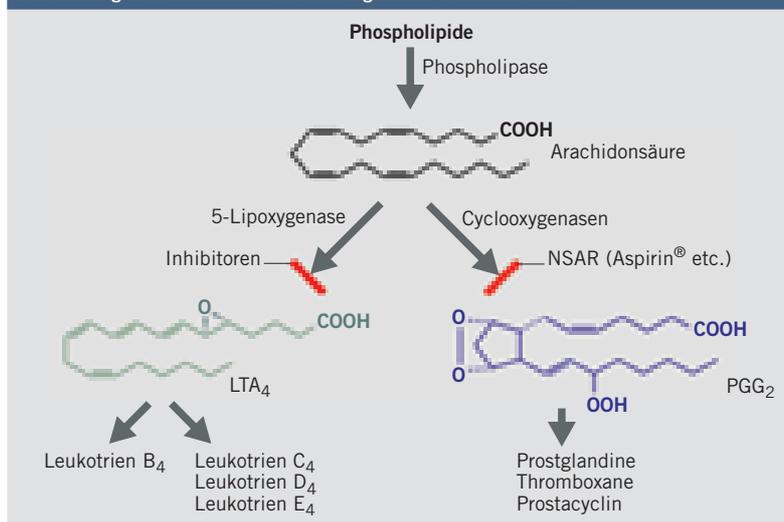
wandlung der Arachidonsäure, einer Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen und vier »ungesättigten« Doppelbindungen, in Prostaglandine und Leukotriene ist dabei von großem pharmazeutischen Interesse **2**.

## Prostaglandine

Prostaglandine sind Hormone, die lokal und in geringen Konzentrationen von bestimmten Zelltypen

freigesetzt werden und am Freisetzungsort ihre Wirkung entfalten. Ihre pharmakologisch, physiologisch und pathophysiologisch relevanten Eigenschaften und Funktionen sind sehr vielfältig und hängen vom Zell- beziehungsweise Gewebetyp ab **3**. Die für die ersten Reaktionsschritte bei der Bildung der Prostaglandine verantwortlichen Enzyme heißen Cyclooxygenasen.

Umwandlung der Arachidonsäure in Prostaglandine und Leukotriene



**2** Die aus Lipiden freigesetzte Arachidonsäure kann durch den Einbau von Sauerstoff mit Hilfe von 5-Lipoxygenase in Leukotriene und durch Cyclooxygenasen in Prostaglandine umgewandelt werden. Leukotriene und Prostaglandine stellen Mediatoren dar, die bei entzündlichen und allergischen Prozessen vermehrt gebildet und freigesetzt werden.