Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung Schweizerischer Hochschuldozenten = Association Suisse des Professeurs d'Université

Herausgeber: Vereinigung Schweizerischer Hochschuldozenten

Band: 27 (2001)

Heft: 4

Artikel: Chemie als Wissenschaft : Pharmazeutische Chemie

Autor: Folkers, Gerd

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-894097

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.10.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Die Idee der Vergabe von speziellen Master Diplomen ist attraktiv im Bereich der Ausbildung nach 240-300 ECTS, z.B. während des Doktorats. AbsolventInnen können so zusätzliche Qualifikationen erwerben. Es ist abzusehen, dass in Zukunft von Universitäten eine Vielfalt von Sonderausbildungen (Weiterbildungsprogramme) angeboten werden.

Neue Formen des Studierens kommen auf: *"virtual campus"* oder *"distributed learning"* heissen die Schlagworte, die in den USA schon zum Alltag gehören. Ob Chemie jemals nur ab Web und mittels Simulatoren erlernt werden kann, wird die Zukunft zeigen. Auf jeden Fall sind in den nächsten 10 Jahren grosse Veränderungen bezüglich Universitätsbetrieb und Chemiestudium zu erwarten. Dies stellt eine grosse Herausforderung dar, nicht nur für die DozentInnen, vor allem für die Studierenden: Je mehr von durch persönlichen Austausch und Vorbild geprägter Ausbildung (Oxford, Cambridge Colleges) abgewichen wird, desto wichtiger werden Eigenmotivation, Selbstorganisation im Lernen und Kommunikationsfähigkeit einschliesslich Sozialkompetenz. Angesichts der gesellschaftlichen Bedeutung der Chemie sehe ich persönlich folgenden Weg in die Zukunft:

- Weniger Standorte für die Chemieausbildung, dafür komplementäre Ausbildungsgänge (Aufgabenteilung zwischen einzelnen Universitäten, Fachhochschulen)
- ausgeglichene Finanzierung der Standorte
- Topbetreuung und hoher Ausbildungsstandard von international akquirierten StudentInnen, Ausbildungssprache Englisch
- Durchlässigkeit im Sinne der transdisziplinären Situierung der Chemie.

Im Zeitalter kleiner Studentenzahlen müssen wir versuchen, vorab mit motivierten und begabten jungen Leuten das Maximum für die Chemie und die Gesellschaft zu erreichen.

Chemie als Wissenschaft - Pharmazeutische Chemie

Gerd Folkers

1) Kann man Links und Rechts durch Riechen unterscheiden?

Man kann. Und es ist dies ein sehr gutes Beispiel dafür, mit welchen chemischen Fragestellungen sich die Pharmazeutischen Wissenschaften befassen. Parfums sind komplexe Mischungen aus einzelnen Duftstoffen, die selbst wieder eine zum Teil recht komplizierte molekulare Struktur haben. Das heisst nicht unbedingt, dass sie besonders gross oder aus besonders „exotischen Atomen" aufgebaut wären. Ihre Komplexität ist bedingt durch ihren dreidimensionalen Bau, ihre molekulare Architektur.

Bereits fünf verschiedene Atome zu einem Molekül so zusammengefügt, dass eines den Mittelpunkt eines Tetraeders, die anderen vier dessen Ecken bilden – man experimentiere mit farbig markierten Strichhölzer und einer kleinen Wachskugel als Zentrum – führt zum verblüffenden Ergebnis, dass es zwei Möglichkeiten der Anordnung gibt, die nicht miteinander deckungsgleich sind und sich verhalten wie die linke Hand zur Rechten, vgl. Abb. 1 am Ende des Beitrags.

Diese Spiegelbildlichkeit der Duftmoleküle hat., als Fortsetzung der Geschichte, ihre Entsprechung im Organismus. Das organische Riechsystem verfügt über sogenannte Rezeptoren, grosse Proteine (Eiweisse) an der Oberfläche von Zellen, die das olfaktorische System auskleiden. Die Rezeptoren empfangen oder binden die Geruchsstoffe als einzelne Moleküle. Die Bindung muss man sich nach einer von Emil Fischer um die Jahrhundertwende geprägten Metapher wie die Wirkung eines Schlüssels (Duftstoffmolekül) in einem Schloss (Rezeptorprotein) vorstellen. Passt der Schlüssel, so lässt sich das Schloss öffnen. Passt der Duftstoff, so entsteht ein Signal. Dadurch, dass der Rezeptor seine Gestalt ändert löst er einen Dominoeffekt an Gestaltänderungen und biochemischen Reaktionen und gibt so die Botschaft des Duftmoleküls in das Innere der Riechzelle weiter. Von dort gelangt sie ins Gehirn und erzeugt die mit dem Geruch verbundenen Bilder und Gefühle.

Nach diesem Schema wirken auch die überwiegende Mehrheit unserer körpereigenen Botenstoffe, die Hormone. Sei es mit dem Ziel Zentralnervensystem, Gastrointestinaltrakt, Niere, ja selbst die Übertragung visueller Eindrücke, sicher nicht als Hormonwirkung zu titulieren, folgt diesem rezeptorvermittelten Informationstransport bei der Umwandlung eines Lichtquants in ein biologisches Signal. Aus dem geschilderten Prozess lässt sich ableiten, dass eine Beziehung zwischen der Struktur eines biologisch wirksamen Moleküls und seiner Wirkung bestehen muss. Die analytische Beschreibung dieser Beziehung zwischen Wirkstoffstruktur und biologischer Aktivität auf molekularer Ebene öffnet einen Weg zur rationalen (und rationellen) Schaffung von neuen Wirkstoffen, die wir auf vielen therapeutischen Gebieten, wie Infektionserkrankungen, Störungen des Immunssystems, Tumorerkrankungen etc. dringend benötigen. Der aus dieser Erkenntnis erwachsene Wirkstoff wird wie das Duftmolekül mit seiner Rezeptorstruktur interagieren und ein Signal freisetzen oder die Freisetzung eines Signals verhindern. Das ist (oder sollte es sein) die Essenz mit der sich die Pharmazeutische Chemie heute beschäftigt.

2) Struktur-Wirkungsbeziehungen – paradigmatische Interdisziplinarität

Pharmazeutische Chemie untersucht mittels experimenteller und theoretischer Methoden, wie diese Struktur-Wirkungskorrelation aufgelöst werden kann. Die gezielte Herstellung eines Wirkstoffmoleküls für eine Erkrankung eines individuellen Menschen ist heute noch nicht (bezahlbar) möglich. Aber eine gute Strecke Wegs ist zurückgelegt. - Die Auslegeordnung aller einzelnen beteiligten Elemente zeigt, warum hier von Interdisziplinarität die Rede ist: Ein Wirkstoffmolekül muss zunächst gefunden werden, dann braucht es analytische Charakterisierung, Synthese, Qualitätsbeschreibung, Grossproduktion, die Findung der Rezeptoren, ihre strukturelle Charakterisierung und Funktionsbeschreibung.

Die physiko-chemischen Parameter, die mathematische Modellierung, das Wirkstoffdesign, die Interaktion von Wirkstoff und Rezeptor müssen beschrieben werden, und ein Wirkstoffmolekül ist noch lange kein Arzneimittel. Die Pharmazeutischen Wissenschaften insgesamt befassen sich parallel mit der Formulierung des Wirkstoffs (Tablette, Injektionslösung, transdermales System, etc.), seiner Kinetik und seiner Verstoffwechslung in Körper, der Qualitätssicherung in Herstellung und in seiner Abgabe.

Die Symbiose von Informationstechnologie und Molekularbiologie, verbunden mit Robotik, hat in den letzten beiden Dekaden in der Suche nach neuen und bessere Wirkstoffen einen Paradigmenwechsel ausgelöst. Während für sehr viele der heute auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe noch ein „Serendipity" Prinzip gilt (etwa als „gesteuerter Zufall" zu übersetzen) nähern sich die im post-genomischen Zeitalter entwickelte Wirkstoffe schon oft dem Ideal der rationalen, wenig zufälligen Entwicklung. Dies gilt vor allem für moderne Antibiotika, wo die globale bedrohliche Resistenzproblematik eine rationale Entwicklung zu einzigen Hoffnung werden lässt.

Kombination von Robotik mit Informationstechnologie, Molekularbiologie und Zellbiologie hat sogenannte Hochdurchsatzsysteme (high-throughput systems for screening or synthesis HTS) generiert. In HTS-Systemen kann für bis zu 10^6 (in bestimmten Fällen sogar viel mehr) einzelne Substanzen am Tag überprüft werden, ob sie an einer Zelle eine biologische Wirkung entfalten würden oder nicht. Dies bedingt eine enorme logistische Leistung, die Millionen von einzelnen Substanzen, sauber und stabil, dabei automatisiert sehr schnell zugreifbar, an Lager hält. Ebenfalls eine enorme analytische Leistung, bei der Mischung von Wirkstoff (Ligand) und Rezeptor in Sekundenbuchteilen festzustellen, ob es zu einer Bindung kommt (Schlüssel im Schloss). Zu jeder Zeit führt ein Datenverarbeitungssystem nach, wo sich welcher Wirkstoff im Test befindet, welche Eigenschaften er hat und welche Bindungscharakteristika er im Test gegenüber dem Rezeptorprotein (target) zeigt.

1. Zwischenbemerkung: Nicht nur die Rezeptorproteine sind targets. Sehr viele der Arzneimittel entfalten ihre Wirksamkeit an Enzymen, den Stoffproduzenten oder –umwandlern im Organismus, einige wirken auch an Membranen, die unsere Zellen umschliessen, an Kanalproteinen, die Ionen von innen nach aussen oder umgekehrt transportieren oder an Pumpen, die unerwünschte Stoffe aus der Zelle eliminieren. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip gilt (cum grano salis) für alle diese Interaktionen. Rezeptoren und mit Ihnen die Steuerung der Kanäle sind aber die therapeutisch bedeutenden targets, weshalb ich den Fokus hier setze.

Die Wirkstoffe: Nach zigtausend von Interaktionen verschiedener potentieller Wirkstoffmoleküle mit ihren targets kommt es schliesslich zu einer messbarer Bindung. Es entsteht ein „hit". Die Datenbank enthält Struktur und chemische Eigenschaften und es beginnt die Entwicklung einer Leitsubstanz, die später womöglich erst nach vielen Jahren, in einen brauchbaren Wirkstoff mündet. Diese Vorgehensweise rückt zwei wichtige Fragen ins Zentrum derjenigen, die sich mit der pharmazeutischen Chemie befassen: Wie ähnlich sind sich die Moleküle in meiner „Sammlung" eigentlich und woher erhalte ich möglichst günstig weitere viele verschiedene potenzielle Wirkstoffmoleküle?

Es ist evident, dass es in einer Substanzbibliothek möglichst viele verschiedene Strukturen geben sollte, damit keine strukturelle Eigenschaft, die für die Wechselwirkung mit einem Zielprotein (target) wichtig ist, übersehen wird, so, wie es zum Öffnen eines unbekannten Schlosses viele verschiedene Schlüssel auszuprobieren gilt. Dieses klassische Bild vor Augen lässt aber auch den Dietrich und den passepartout als Möglichkeiten zu. Ersterer hat oft eine sehr einfache Bauart und öffnet trotzdem viele Schlösser, letzterer verfügt über alle essentiellen Schliessinformationen der Untergruppenschlüssel, ist aber nicht unbedingt komplizierter gebaut als sie.

Zurückübertragen in die Vielfalt der Wirkstoffe stellt sich die Frage, wie strukturelle Ähnlichkeit mit ähnlicher biologischer Wirkung korreliert ist. Die letzten Jahre der Forschung zeigen: Strukturelle Ähnlichkeit scheint weder notwendig noch hinreichend zu sein. Ein eingeführter Wirkstoff zur Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen erwies sich beispielsweise anfangs der Neunziger Jahre als potentielles HIV-Therapeutikum. Eine Sammlung von potentiellen Wirkstoffen kann also nur im biologischen Kontext auf den Grad ihrer Diversität untersucht werden. Insofern sind HTS-Experimente gleichzeitig Wirkstoffsuche und Qualitätsbeurteilung der Wirkstoffsammlung. Jedes Experiment erhöht das Wissen über die biologischen Eigenschaften der Wirkstoffe. Einmal getestet gegen Dopaminrezeptoren, im zweiten Experiment gegen „Kinasen" als ein anderes Target, werden sich die meisten Wirkstoffe als nicht-bindend, einige vielleicht als selektiv, andere als nicht-selektiv, also an beide targets bindend herausstellen. Diese Unterschiede lassen sich vielleicht auf strukturelle Merkmale abbilden.

Bei grossen Datenmengen werden in der sog. Structure-activity-relationship (SAR) -analyse Regressionsverfahren benützt, um mittels statistischer Werkzeuge wesentliche Strukturelemente in einem Molekül für bestimmte Wirkungen zu identifizieren. Innerhalb molekularer Strukturklassen erzielen die SAR-Verfahren beachtliche Erfolge, weil nur eine einzige Variation der sog. „pharmakophoren" Elemente vorgenommen wird. Durch die Erweiterung auf 3 D gelingt es, SAR, in der molekularer Eigenschaften als Projektionen auf die Oberfläche miteinander verglichen werden können, auch von einer Strukturklasse in eine andere zu wechseln und auf diese Weise eine dreidimensionale Verteilung von molekularen Eigenschaften im Raum zu etablieren, die alle zusammen als Mindestvoraussetzung einen optimalen Liganden ergeben würden. Solche Pharmakophormodelle sind rechnerisch wenig aufwendig und eignen sich besonders für erste Analysen in Verbindung mit Hochdurchsatzsystemen. Sie liefern nach vielen Experimenten in einer immer „intelligenteren" Datenbank molekulare Erklärungen für ein Schlüssel-Schloss-Verhalten eines bestimmten Wirkstoffs und seine strukturellen Variationsmöglichkeiten.

Dietriche oder passepartouts sind eigentlich gar nicht so gefragt. Es soll ja nur derjenige Rezeptor in seiner Signalgebung beeinflusst werden, der mit dem erkrankten Gewebe assoziiert ist, und durch dieses veränderte Signal das erkrankte Gewebe positiv beeinflusst. Als Beispiel sei die Blutdruckregulation genannt, bei der Wirkstoffe über die hochselektive Interaktion mit Rezeptoren, die die Gefässmuskulator steuern, wechselwirken und so für eine Weitstellung der Gefässe sorgen und den Blutdruck absenken.

Wechselwirkungen mit anderen Rezeptoren, mit anderen Funktionen, also die berühmt-berüchtigten Nebenwirkungen, wären unerwünscht, ja gefährlich.

Es bleibt als Eingangskriterium also nur die Verschiedenheit der chemischen Struktur. Zwei Wege stehen offen, um zu einer grossen Sammlung verschiedenartiger Strukturen zu gelangen. Einer, der neueste, sind die über Hochdurchsatzsynthesen (HTS) erzeugten Substanzbiblioteken. Der andere, traditionelle, ist die Naturstoffforschung. Während über HTS-Verfahren tausende von Substanzen parallel von Robotern innert Wochenfrist synthetisiert werden, zählen die bekannten Naturstoffe bisher etwa „nur" 150.000. Zwischen beiden „Bibliotheken" gibt es aber einen gewaltigen Qualitätsunterschied: Naturstoffe als Produkte einer biochemische Evolution haben millionenfache Optimierungsschritte hinter sich. Oft sind sie „gezielt" gegen Frassfeinde entwickelt worden oder spielen als hormonartige Substanzen eine grosse Rolle in der Interaktion von Herbivoren und deren Jägern, oder zum Erhalt der Population innerhalb komplexer biologischer Netzwerke. Neu synthetisierte Bibliotheken sind demgegenüber „blind". Es ist nur konsequent, dass ein weiteres faszinierendes Forschungsgebiet in der pharmazeutischen Chemie versucht, solche Bibliotheken „drug-like", wirkstoffähnlich, naturstoffähnlich zu machen. Komplizierter dreidimensionaler Bau, Händigkeit (chiralität) und Wasserlöslichkeit sind nur einige der Voraussetzungen. Die moderne organische Chemie hat jedoch Syntheserouten geschaffen, um die „drug-likeliness" von einigen wenigen Synthonen ausgehend in die entstehenden Moleküle „einzubauen" und solcherart die synthetischen Bibliotheken der natürlichen Bibliothek um ein kleinen Schritt zu nähern.

2. Zwischenbemerkung: Natürlich ist „drug-likeness" für einen menschlichen Organismus etwas anderes als für eine Katze, noch anders für ein Bakterium. Die Zielfunktion hier ist aber die Humantherapie mit Arzneimitteln. Durchaus in paracelsischem Sinne „Dosis facit venenum" lässt sich eine toxische Abwehrreaktion eines Pilzes gegen einen anderen Mikroorganismus oder der giftige Biss der Viper in ein kleines Säugetier für humantherapeutische Ziele optimieren. Penicillin gegen bakterielle Infektion oder die sog. ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sind gerade aus den beiden genannten natürlichen Prozessen abgeleitet. Natürlich sind zellulär getestete Wirkstoffe noch keine Arzneimittel. Nicht alle Menschen weltweit werden die gleiche Reaktion auf den Wirkstoff zeigen. Stoffwechselwege beispielsweise sind abhängig von genetischer Veranlagung und sozialer Interaktion, wie Ernährung, Hygiene, speziellem Brauchtum usw.. Rezeptoren sind in ihrer Dichte auf der Zelloberfläche reguliert. Auch dies mag interindividuell verschieden sein. Dies alles führt zu einer Zahl von „non-responders", die für jeden Wirkstoff verschieden ist. Das neue Gebiet der „functional genomics" wird dort weitere Aufklärung bringen. Eine Hochdurchsatzanalytik beschreibt dabei die Gesamtheit der molekularen Reaktionen der Zelle auf eine Wechselwirkung mit einem Arzneimittel.

Der Weg von dort bis hin zur „personal pill", einem für einen bestimmten Menschen entworfenen Wirkstoff, ist jedoch noch sehr weit und stellt vor allen Dinge die Frage nach dem Sinn. Die Erkenntnis der Komplexität der Arzneimittelwirkung nur schon in molekularen Bereich (nicht diskutiert werden und wurden Dinge wie der Placebo-Effekt) lässt dieses deterministische Verlangen nach den „personal pills" auf der Qualitätsebene der Schlagzeilen verbleiben, eher als in der Konkretisierung.

Die Targets: Wenn oben festgestellt wurde, dass die Diversität der Wirkstoffe nur im biologischen Kontext, sprich in der Interaktion mit ihren verschiedenen Zielproteinen, den targets, zu bewerten ist, erhebt sich die Frage, wie erhalten wir Kenntnis von den targets? Wie bei den Wirkstoffen bringt die Ko-evolution von IT, biophysikalischer Analytik, Molekular- und Zellbiologie (alles vertreten in der Genomforschung) den Fortschritt. Rezeptoren sind grosse Eiweissmoleküle. Aufgebaut als lineares Polymer aus in der Regel mehreren hundert Aminosäuren, ihren Grundbausteinen, ist ihre Kette in einer speziellen Architektur gefaltet, die komplementär zu der Architektur ihrer Liganden ist. Diese spezielle dreidimensionale Faltung stellt also eine Tasche innerhalb des Rezeptorproteins zu Verfügung, die in erster Näherung der geometrischen und elektronischen Oberfläche der Duftstoffe oder Hormone, etc, als Negativpassform entspricht, wie das von einem Schloss gegenüber dem Schlüssel zu erwarten gewesen wäre. Dieses Konzept eröffnet schon die erste Frage nach der Relevanz der Proteinarchitektur. Letztere ist abhängig von der Umgebung: Während sich die erwähnten Enzyme vorwiegend in wässeriger Umgebung aufhalten und als solche auch wasserlöslich isolierbar und analysierbar sind, haben Rezeptoren ihre Kette wie mit einer Nadel und Faden durch die Zellumhüllung, die Membran, „durchgenäht". Entfernt man also diese Membran, so bricht die Rezeptorarchitektur zusammen. Unsere bisherigen analytischen Verfahren sind aber darauf angewiesen, ihre Strukturinformation über einen Umweg aus wässerigen Lösungen zu beziehen. Es verwundert deshalb nicht, dass die jüngst (vor einigen Monaten) beschriebene Strukturanalyse eines membranintegralen Rezeptorproteins als sehnsüchtig erwartete Sensation aufgenommen wurde.

Das Standardverfahren zur Strukturanalyse der Zielproteine ist immer noch die Kristallstrukturanalyse durch Röntgendiffraktion. Eiweisse neigen, wie andere Moleküle auch, unter bestimmten Konzentrationsbedingungen zur Kristallisation. Wesentliche Eigenschaft eines Kristalls ist seine Symmetrie, also die regelmässige Anordnung seiner enthaltenen Moleküle. Bestrahlt man einen solchen Kristall mit Röntgenlicht (Röntgenlicht wegen der Auflösung) so lässt sich aus den Beugungsgesetzen das Muster der Atome im Kristall rekonstruieren und mit ihm die Molekülstruktur. Ohne auf Details einzugehen, versteht es sich, dass der Computer die Strukturlösung grosser Strukturen, wie die der Proteine, überhaupt erst möglich gemacht hat. Die zweite Voraussetzung aber ist eine ausreichende Menge sehr reinen Zielproteins. Ausreichend meint Mengen in Milligrammbereich. Aber zigtausendfach geringer ist die natürliche Konzentration der Zielproteine in den Geweben. Hier brachten Biotechnologie und Bioanalytik den Durchbruch. Klonierung und Expression von Zielproteinen (Massenproduktion von Schlössern) im Mikroorganismen oder Säugerzellen gehören heute zum „normalen" Handwerkzeug der pharmazeutischen Chemie. So entstehen die „assays", die Experimente, die in HTS-Verfahren die vielen Substanzen auf ihre biologischen Aktivität überprüfen.

Und so entstehen auch, in teilweise mühevoller Kleinarbeit, in nächster Zukunft aber in „Proteinkristallfabriken" (Berlin und Strassburg sind hier besonders zu nennen) die Proteinkristalle, die letztendlich Auskunft über die chemische Struktur und Eigenschaften der targets geben. Kernresonanzspektroskopie sowie moderne Verfahren der Mikroskopie sind ebenfalls in hochmolekulare Bereiche vorgestossen und erweitern die biophysikalische Analytik um wichtige Werkzeuge.

Man kennt zur Zeit etwa 10.000 Strukturen von Zielproteinen. Von ihnen sind sehr viele sehr ähnlich, so dass sie sich in vielleicht 800 Architekturen klassifizieren lassen. Die überwiegende Mehrzahl sind Enzyme, wenige Rezeptoren oder Kanäle. Alle diese Targetcharakterisierung setzt voraus , dass man die entscheidenden krankheitsrelevanten Zielproteine auch findet. War bis vor geraumer Zeit die sorgfältige Beobachtung, auch die zufallsbestimmte Testung von Substanzen an Tieren die Regel für eine Suche nach neuen Wirkstoffen, die in der Regel dann erst enthüllten, für welche Erkrankung sie bestimmt sein sollten, so ist heute in völliger Umkehrung dieses Prinzips die molekulare Definition der Erkrankung das Ziel und „Genomics" das Schlagwort dazu. Ohne dass hier letzte Kausalitäten diskutiert werden sollen, ist den meisten Erkrankungen eine molekulare Fehlregulation zu eigen. Zu wenig oder zu viel eines Hormons, eines Neurotransmitters, eines Immunmoleküls sorgen für ein Krankheitsphänomen. Man versucht die Fehlregulation, den biochemischen Mechanismus, zurückzuführen auf seine genetische Kausalität. Ist letzteres gelungen, lassen sich rekombinante Tiere erzeugen, die den dem humanen Krankheitsbild entsprechenden Defekt tragen. Diese Tiere sind die diagnostische und therapeutische Hoffnung, ein Verständnis für das Zielprotein und seine falsche Regulation auf molekularer Ebene erwerben zu können. Das wiederum ist die Voraussetzung für ein rationales Vorgehen bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe. Es erhebt sich die Frage, ob wir nicht aus all diesen riesigen Datensammlungen von Strukturen und ihren Wirkungen schon etwas lernen können.

3. Strukturbasierter Entwurf neuer Wirkstoffe – Die Synopse?

Die Idee, die Strukturwirkungskorrelation bzw. deren Erkenntnisse ganz praktisch anzuwenden, geht schon auf die griechischen Atomisten zurück und wird später von Lukrez heftig benutzt. Schrieb er doch in seinem Lehrgedicht *de rerum natura*:

**„...oder warum fliesst wunderbar rasch durch die Seihe der Wein ab,
aber das Baumöl tropft nur zaudernd hinab in die Kufe ?
Offenbar bildet sich Öl aus grösseren Urelementen
oder sie sind auch verhäkelt und mehr miteinander verflochten..."**

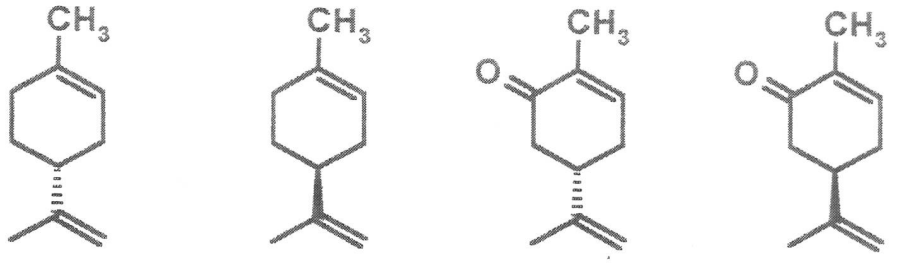
Natürlich fehlten zu dieser Zeit alle chemischen und technologischen Verfahren, um in einem weiteren Schritt seine Umsetzung zu erreichen. Jetzt, nach 2000 Jahren, haben wir diese Schwelle überwunden. Ein "hit" oder die spätere Leitstruktur, also die erste strukturelle Vorstellung eines neuen Wirkstoffs, der Rohling des späteren Schlüssels sozusagen, kann über graphische Simulationsverfahren mit der Struktur seines Zielproteins auf molekularer Ebene zusammengefügt werden (docking) und rational so lange variiert werden, bis eine optimale Passform (molecular design) erreicht ist.

Die äusserst wichtige Phase der Wechselwirkung eines Arzneistoffes mit seinem Zielprotein unterliegt damit dem rationalen Zugang und es erscheint heute kaum ein synthetisches Arzneimittel mehr auf dem Markt, welches mit dieser Art der Optimierungstrategie nicht Berührung gehabt hätte.

Welche Vorteile hat ein solcher Art optimierter Ligand, hat er Nachteile? Hier scheinen plötzlich die Grenzen des Fischer'schen Schlüssel-Schloss-Paradigmas auf. Biologische Schlösser sind nämlich adaptiv und Wirkstoffschlüssel in aller Regel flexibel. Reale Schlüssel können nämlich direkt ins Schlüsselloch gesteckt werden, während Wirkstoffe als biologische Schlüssel über den Magen-Darm-Trakt ins Blut resorbiert und zu dem Gewebe transportiert werden müssen, an dem sie wirken sollen. Sie sollten auch nicht unterwegs verloren gehen oder sich an anderen Schlössern versuchen, weder sollten sie zerbrechen noch sich zu lange aufhalten. Optimale Passform und gute Wechselwirkung mit dem Schloss durch elektrostatische Anziehungskräfte, Vorbedingungen für einen perfekten biologischen Schlüssel, den Liganden oder das Hormon oder den Duftstoff, können aber sehr negative Eigenschaften für ihren Transport haben.

Gruppen, die einem Wirkstoffmolekül gute Wasserlöslichkeit verleihen, behindern in der Regel seinen Transport durch die Membranen, oder auch seine feste Bindung im Schloss während der Wechselwirkungszeit. Scheint eine hohe Rigidität wünschenswert, damit sich wenigstens die Liganden nicht bewegen, wenn schon die Rezeptoren dazu in der Lage sind. So verhindert eine hohe Rigidität beispielsweise, dass Wirkstoffe während des Transports störende Molekülteile innerhalb ihrer Struktur „verbergen" und sie zur Interaktion mit dem Rezeptor wieder hervorholen können. Alle diese Elemente sind bei den hochwirksamen Naturstoffen realisiert. Viele Toxine, die meisten, sind rigide, aber gleichzeitig gut transportabel, sie sind chiral, untoxisch im eigenen Organismus und in geringen Konzentrationen wirksam, haben also genaueste Passform gepaart mit hoher Wechselwirkungskraft. Beispielhaft hier die Hautgifte der südamerikanische Baumsteigerfrösche, aus denen sich Herzmittel ableiten lassen. Diese „evolutionäre" Optimierung muss für synthetische Wirkstoffe aus Bibliotheken in einem integrativen Ansatz erfolgen, der sich „structure-based-design" (Struktur basierter Entwurf) nennt. In einem ständigen Wechselspiel von theoretischer Simulation der Interaktion von Wirkstof und Rezeptor sowie der experimentellen Verifikation über biologische Testung bis zum Tier und schliesslich am Menschen.

Es scheint mir müssig, in diesem Zusammenhang über die Synthese der so gefundenen Wirkstoffe zu schreiben. Mir fehlt die Expertise, und das Kapitel wird und wurde kompetent im vorliegenden Heft behandelt. Die Synthese ist jedoch in vielerlei Hinsicht das Kernelement, weil die Synthese eines Wirkstoffs nicht nur als solche erfolgreich sein muss, sie ist auch anspruchsvoll genug, eingedenk der oben formulierten Anforderungen; sie muss zudem die Produktion von sehr grossen Mengen (Tonnen!) hochaktiven Wirkstoffs unter akzeptablen ökonomischen und ökologischen Bedingungen gewährleisen.



(*R*)-(+)- Limonen Geruch: Orange

(*S*)-(-)- Zitrone

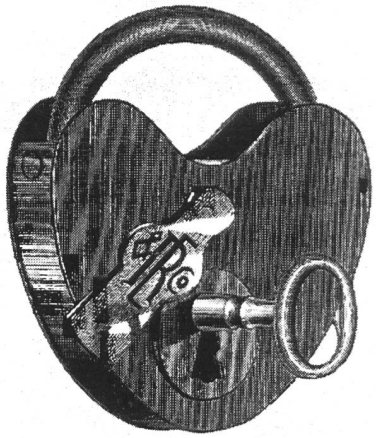
(*S*)-(+)- Carvon Kümmel

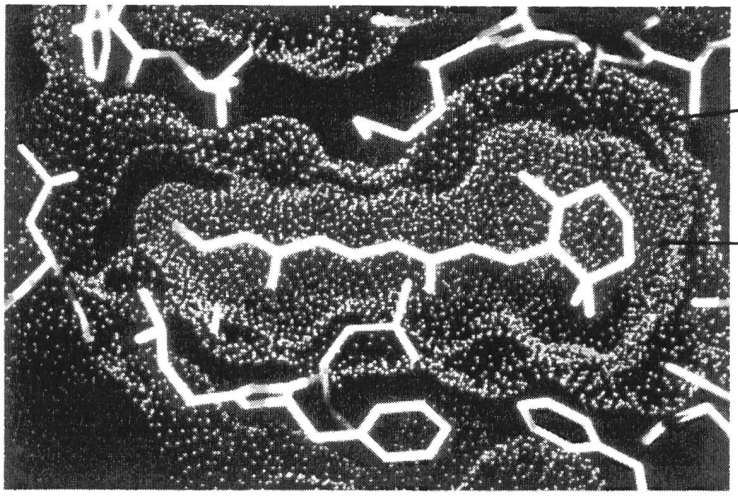
(*R*)-(-)- Pfefferminze

Die Stereoisomeren des Limonens und Carvons haben unterschiedliche Gerüche

"Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausüben zu können".

(E.Fischer 1894)





Vitamin A (blaue Punkteoberfläche) passt genau in seine Bindestelle im Rezeptor (gelbe Punkteoberfläche) (Dank an H. Kubinyi)