

BAKTERIEN, VIREN, PARASITEN – INNOVATIVE STRATEGIEN GEGEN NEUE UND ALTE INFEKTIONSKRANKHEITEN

Mittwoch, 30.06.2021, 17:00 Uhr

Neueste Methoden der strukturbasierten Wirkstoffentwicklung, Beispiele & Aussichten

Prof. Dr. Christian Betzel

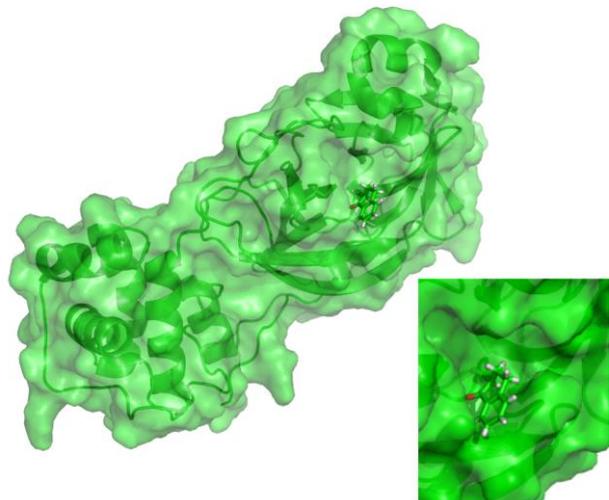
Universität Hamburg, Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Laboratorium für Strukturbiologie von Infektion und Entzündung, c/o DESY
E-Mail: Christian.Betzel@uni-hamburg.de



Erkrankungen jeglicher Art, wie z.B. Infektionskrankheiten, lassen sich überwiegend auf Funktionsstörungen eines Organismus zurückführen, und können heute nach genauer medizinischer Diagnose größtenteils auf Fehlfunktionen bestimmter Organe und dort ablaufender molekularer Vorgänge eingegrenzt werden. Aufgrund der Fortschritte in der medizinischen und pharmazeutischen Forschung lassen sich heute die meisten Krankheiten in der Regel gut behandeln.

Diagnostizierte „Fehlfunktionen“ werden hierbei überwiegend auf molekularer Ebene gezielt blockiert oder auch ergänzt, indem Wirkstoffe an ein ausgewähltes Protein binden, und in Folge die Aktivität dieses Proteins blockieren oder verstärken.

Während die Suche nach effektiven Wirkstoffen/Medikamenten bis zum Ende des letzten Jahrhunderts noch über eher zufallsorientiertes und langwieriges Hoch-Durchsatz-Absuchen von Molekülbibliotheken durchgeführt wurde, hat die pharmazeutische Forschung vor ca. 20 Jahren begonnen sich auf eine rationale und strukturbasierte Wirkstoffentwicklung zu fokussieren. Strukturbasiertes oder auch rationales Wirkstoffdesign nutzt Informationen über die atomare räumliche Struktur des



Die Abbildung zeigt die sogenannte Hauptprotease des SARS-Corona-2 Virus, und hieraus vergrößert das aktive Zentrum des Enzyms.

identifizierten Wirkstoffziels, welche überwiegend über die Methoden der Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt wird. Ist diese Struktur zu atomarer Auflösung bekannt, lassen sich zielgenau Wirkstoffe identifizieren und weiterentwickeln, die folgend dem Schlüssel-Schloss-Prinzip passgenau an das gewählte Target-Protein binden. In dann folgenden Arbeitsschritten müssen natürlich noch eine Vielzahl von Analysen durchgeführt werden, hier zur Stabilität der Verbindung, Verstoffwechslung und Toxizität, d.h. Nebenwirkungen, bevor ein Wirkstoff-Entwurf für weitere und klinische Studien vorgesehen wird. Insgesamt aber verkürzt strukturbasiertes Wirkstoffdesign die Entwicklung von neuen Medikamenten um viele Jahre, und reduziert die damit verbundenen Kosten erheblich.

Moderne Vorgehensweisen der strukturbasierten Wirkstoffentwicklung werden auch am Beispiel der aktuellen Corona-Forschung auf dem DESY Campus, bei der strukturbasiert nach Wirkstoffen gesucht wird um zukünftig auch Covid-19 Erkrankte gezielt behandeln zu können, erklärt und allgemein-verständlich vorgestellt.