

Strukturbasierte Wirkstoffentdeckung

Prof. Dr. Dr. Christian Betzel

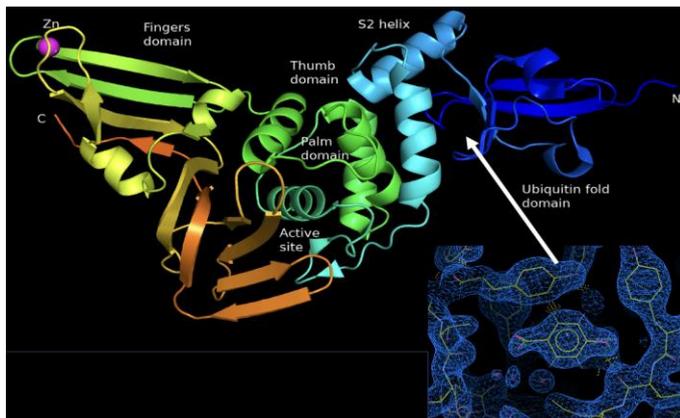
Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg

E-Mail: christian.betzel@uni-hamburg.de



Aufgrund der enormen Fortschritte in der medizinischen und pharmazeutischen Grundlagenforschung kann heute die Ursache der meisten Erkrankungen auf molekularer Ebene recht eindeutig identifiziert werden. Dies gilt auch für Infektionen die z.B. über Bakterien oder Viren verursacht werden. Auch hier kennt man die teilweise sehr komplexen molekularen Abläufe auf atomarer Ebene schon im Detail. Mit diesem Wissen können molekulare Targets identifiziert werden, die bei einer gezielten Blockade, Inhibierung der Aktivität, z.B. ein Bakterium abtöten oder die Vermehrung von Viren

unterbinden. Diese Vorgehensweise oder Forschungsdisziplin nennt man „Wirkstoffdesign“ oder englisch „Drug Design“. Es handelt sich um ein multidisziplinäres Arbeitsgebiet, bei dem Methoden aus der Biochemie, Molekularbiologie, Pharmazie und Strukturbiologie komplementär genutzt werden um Moleküle zu identifizieren und folgend zu optimieren, die möglichst wirkungsvoll und soweit möglich mit wenigen Nebenwirkungen ein aktives Zentrum eines Targetmoleküles blockieren. Die Methode der hochauflösenden Röntgenstrukturanalyse ist hierbei das „Arbeitspferd“. Über die Strukturanalyse zu atomarer Auflösung lassen sich nach dem Prinzip des Schlüssel (Wirkstoff)-Schloss (Target) Prinzips in ersten Arbeitsschritten



Die Abbildung zeigt die sogenannte Papain Like Protease des SARS-Corona-2 Virus, und hieraus vergrößert die Bindung eines Naturstoffes, der die Aktivität des Enzymes blockiert

möglichst passgenaue Wirkstoffe identifizieren, die dann weiter optimiert werden. Diese Suche und Optimierung wird nach Kenntnis einer Grundstruktur durch moderne Computerprogramme unterstützt. Von der ersten Identifizierung bis zur Anwendung ist es dennoch ein

weiter Weg. Dieser lässt sich heute effizienter durchschreiten, indem man sog. Hoch-Durchsatz-Absuchen von Molekülbibliotheken durchführt und hierbei auf Verbindungen (Compounds), die heute schon als Wirkstoff zur Behandlung

anderer Erkrankungen zugelassen sind. Man spricht in diesem Fall von Repurposing. Der Standort Hamburg mit den modernen und sehr intensiven Röntgenstrahlungsquellen am DESY, hier der Speicherring PETRA III, als auch der Europäische Röntgenlaser EuXFEL, liefern für die Wirkstoffentwicklung einzigartige und ideale Voraussetzungen. Die modernen Vorgehensweisen der strukturbasierten Wirkstoffentwicklung werden an Beispielen der Antibiotika- und Corona-Forschung erklärt und allgemeinverständlich vorgestellt.