

Zentrum für Bioinformatik Universität des Saarlandes sowie der  
Informatik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

## **Die Rolle der Bioinformatik im Wirkstoffentwurf**

A. Hildebrandt

### 1. Einleitung

Die erfolgreiche Entwicklung neuer Wirkstoffe für Human- und Tiermedizin ist eine der schwierigsten Herausforderungen der heutigen Wissenschaft. Sogar unter optimalen Bedingungen dauert es Jahre, einen einzelnen Wirkstoff zu entwickeln, wobei die Erfolgswahrscheinlichkeit extrem niedrig ist. Darüber hinaus ist der Prozess enorm teuer. Moderne Methoden aus der Bioinformatik sind in der Lage, den Prozess erheblich abzukürzen und billiger zu gestalten.

### 2. Bioinformatik

Die Bioinformatik beschäftigt sich allgemein mit dem Lösen biologischer Probleme am Computer. Einer größeren Öffentlichkeit bekannt wurde sie vor allem durch die erfolgreiche Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahre 2001. Und tatsächlich ist auch heute noch die Verarbeitung langer biologischer Zeichenketten, die so genannte stringbasierte Bioinformatik, einer der Grundpfeiler der bioinformatischen Forschung. Die hier entwickelten Verfahren, z.B. zum Vergleich von Protein- oder Genomsequenzen, zur Suche nach homologen Proteinen oder zur Sequenzierung sind zu unverzichtbaren Hilfsmitteln in den Lebenswissenschaften geworden.

Heutzutage beinhaltet die bioinformatische Forschung jedoch weit mehr als die oben erwähnten stringbasierten Ansätze. Ein weiterer zentraler Aspekt im Fokus vieler

Arbeitsgruppen ist z.B. die so genannte Systembiologie, bei der das Zusammenspiel vieler biologischer Komponenten im Organismus als Ganzem studiert wird. So wird im Rahmen metabolischer und regulatorischer Netzwerkanalysen versucht, die Interaktionen und regulatorischen Einflüsse verschiedener Proteine und Gene untereinander verständlich und letztlich simulierbar zu machen. Dies erlaubt einerseits wichtige Probleme der biologischen Grundlagenforschung anzugehen, andererseits jedoch auch konkrete Daten für angewandte Studien zu gewinnen, z.B. bei der Vorhersage von Nebenwirkungen neuer Medikamentenkandidaten oder beim Verständnis individueller Stoffwechselprozesse bei Krebspatienten. Auch bilden systembiologische Verfahren häufig den Ansatzpunkt für statistische Untersuchungen, z.B. zur minimal-invasiven Diagnostik anhand von Urin- oder Serumproben, zur Vorhersage von Krankheitsrisiken oder zur Entwicklung individualisierter Therapien.

Ein drittes Hauptthemenfeld der Bioinformatik, über welches ich im Weiteren reden möchte, ist die strukturbasierte Bioinformatik. Hier werden Vorhersagen über biologische Systeme durch die dreidimensionalen Strukturen und Interaktionen der beteiligten Moleküle ermöglicht. Eine besonders wichtige Anwendung, mit der wir uns schwerpunktmäßig beschäftigen, ist der computergestützte Wirkstoffentwurf.

### 3. Computergestützte Medikamentenentwicklung

Der Entwurf neuer Medikamente zur Behandlung bislang unheilbarer Krankheiten oder zur Erweiterung der therapeutischen Optionen gehört sicherlich zu den schwersten und wichtigsten Problemen der heutigen Wissenschaft. Die Entwicklung eines einzelnen Wirkstoffes erfordert dabei Investitionen in Höhe einiger hundert Millionen Dollar, dauert mehrere Jahre (oft genannt werden 7-15 Jahre, teilweise jedoch auch bis zu 30) und hat eine enorm niedrige Erfolgswahrscheinlichkeit: aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass weniger als 1 von 1000 Wirkstoffkandidaten, die die vorklinische Testphase erreichen, für Tests an menschlichen Kandidaten vorgeschlagen werden. Und obwohl die klinischen Tests bei weitem die teuerste Phase des Entwurfs darstellen, werden beinahe die Hälfte der Forschungs- und Entwicklungskosten in der pharmazeutischen Industrie in den

prä-klinischen Phasen aufgewandt, da der Anteil der klinisch getesteten Kandidaten verschwindend gering ist. Und selbst wenn ein Wirkstoff die klinische Testphase erreicht, ist die Erfolgswahrscheinlichkeit immer noch gering: nur ca. 0,12% der in Phase I klinisch getesteten Medikamente erlangt jemals die Marktreife.

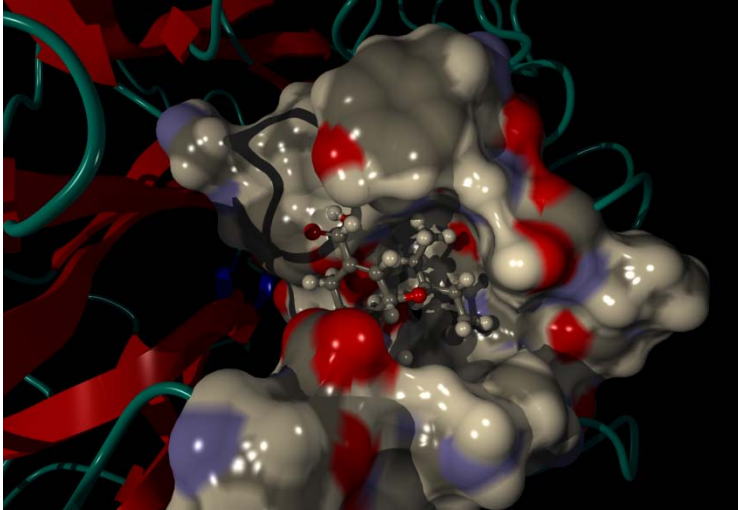
Ein wichtiger Ansatz zur Überwindung dieser Probleme liegt in der Entwicklung und konsequenten Anwendung rationaler computergestützter Prozesse in allen Phasen des Wirkstoffentwurfs. Einer der Grundpfeiler dieses computergestützten Entwurfs sind die Techniken, die gemeinhin als „molekulare Modellierung“ bekannt sind, d.h. die Verarbeitung, Visualisierung, Simulation und Manipulation drei-dimensionaler biomolekularer Datensätze. Typische Beispiele solcher Methoden beinhalten interaktive Verfahren, wie z.B. die molekularen Editierfähigkeiten, die in modernen Molekülviewern realisiert sind. Doch auch nicht-interaktive Verfahren, wie z.B. die Strukturvorhersage, das molekulare Docking oder das virtuelle Screening spielen eine erhebliche Rolle.

Die wichtige Rolle visueller Verfahren ergibt sich aus der Tatsache, dass biomolekulare Interaktionen zu einem großen Teil durch die drei-dimensionale geometrische Struktur der Interaktionspartner und des gebildeten Komplexes bestimmt werden. Diese zentrale Rolle wurde bereits von Emil Fischer (1852-1919) erkannt und in seinem berühmten „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ anschaulich gemacht, laut dem eine Interaktion zwischen einem Enzym und seinem Substrat nur dann möglich ist, wenn das Substrat wie ein Schlüssel in ein Schloss in der Oberfläche des Enzymes passt. Im Prinzip liegt diese Idee auch heute noch dem modernen Wirkstoffentwurf zugrunde: Proteine besitzen üblicherweise ein oder mehrere so genannter „aktiven Zentren“, in denen sie ihre Arbeit verrichten (z.B. der Auf- oder Abbau anderer Moleküle innerhalb der Zelle). Im Wirkstoffentwurf wird nun versucht, molekulare „Schlüssel“ zu finden, die in die „Schlösser“, die von den aktiven Zentren geformt werden, passen und dort „kleben bleiben“, so dass die eigentliche Arbeit des Zielmoleküls nicht verrichtet werden kann. Allerdings wissen wir heutzutage, dass sowohl „Schlüssel“ als auch „Schloss“ hochgradig flexibel sein können (beschrieben, z.B., in Koshlands „induced fit“ – Prinzip). Auch sind eine Vielzahl komplexer physikalischer Interaktionen an der molekularen Anziehung zwischen Schlüssel und Schloss, d.h., zwischen Wirkstoff und Zielmolekül beteiligt sind.

In nicht-interaktiven automatisierten Methoden wie z.B. dem molekularen Docking versucht man nun, Eigenschaften dieser Komplexe, wie z.B. die mögliche Bindungsstärke, aus physikalischen Prinzipien oder statistischen Analysen vorherzusagen. Doch trotz aller Fortschritte in den letzten Jahren ist eine rein automatisierte Methodik noch längst nicht realisierbar. Insbesondere die Vorhersage der Wechselwirkungsenergien sowie komplexer Lösemitteleffekte ist bis auf weiteres noch problematisch, so dass automatisch errechnete Ergebnisse üblicherweise in irgendeinem Stadium manuell inspiziert und oftmals modifiziert werden müssen.

Daher spielen auch heutzutage manuelle molekulare Modellierungsverfahren eine zentrale Rolle im Wirkstoffentwurf. Hierbei werden üblicherweise von einem interdisziplinären Team, das oft über den ganzen Globus verstreut ist, molekulare Strukturen visualisiert, diskutiert und modifiziert (z.B. können Atome oder Gruppen von Atomen bewegt werden oder Mutationen in die Struktur eingeführt werden). Eine akkurate Visualisierung der drei-dimensionalen Molekülstrukturen sowie ihrer physiko-chemischen Eigenschaften (Ladung, Hydrophobizität und viele mehr) kann nun dazu verwendet werden, Hypothesen über potentielle Bindungsmodi eines Wirkstoffkandidaten zu treffen. So können mögliche chemische Modifikationen vorgeschlagen werden, die den Kandidaten wirksamer gegen sein eigentliches Ziel und weniger wirksam gegen andere Moleküle werden lassen um Nebenwirkungen zu reduzieren.

In einer typischen Modellierungssitzung versucht ein Team pharmazeutischer Chemiker z.B., den genauen Bindungsmodus eines Wirkstoffkandidaten an ein bestimmtes Zielmolekül zu verstehen. Dazu wird die Bindungstasche des Ziels durch eine Oberfläche repräsentiert, die nach dem Elementtyp der darunter liegenden Atome eingefärbt wird. So können zugängliche und unzugängliche Regionen der Bindetasche direkt sichtbar gemacht und mögliche Interaktionen identifiziert werden. Der Wirkstoff wird üblicherweise durch eine Stab- oder Stab-und-Kugel – Darstellung repräsentiert, die die Positionen der einzelnen Atome und mögliche flexible Gruppen direkt verdeutlicht.



**Abbildung 1: Oseltamivir (Tamiflu) in der Bindetasche einer Neuraminidase – Bild generiert mit BALLView**

Kann auf diese Weise ein intuitiver und akkurater Eindruck der drei-dimensionalen Anordnung erzielt werden, können tatsächliche und mögliche Wechselwirkungen abgelesen werden. Ein genaues Verständnis des noch unbelegten Volumens in der Bindetasche kann darüber hinaus zu Ideen für potentielle chemische Modifikationen des Liganden führen, die das Volumen besser ausnutzen, mehr Interaktionen herstellen und eine höhere Spezifität besitzen.

Durch die konsequente Verwendung solcher und weiterer Modellierungsverfahren ist es bereits gelungen, den Entwicklungsprozess erheblich zu beschleunigen. Auch wurden einige Klassen von Wirkstoffen entdeckt, die beim konventionellen Screening im Labor wohl nicht aufgefallen wären. Und diese Entwicklung ist noch lange nicht an ihrem Ende angekommen: die rasanten Fortschritte in molekularer Simulation und Visualisierung sowie die Verknüpfung mit weiteren biologischen Datenquellen lassen große Fortschritte in der näheren Zukunft realistisch erscheinen. Auch die Tiermedizin wird von diesen Entwicklungen stark profitieren können – die molekulare Modellierung spielt aufgrund der niedrigeren Kosten der klinischen Phasen hier eine eher noch stärkere Rolle als in der Humanmedizin. Jeder weitere Fortschritt in der strukturbasierten Bioinformatik kann daher der Tiermedizin direkt zu Gute kommen.

## **KORRESPONDENZADRESSE**

Andreas Hildebrandt  
Zentrum für Bioinformatik  
Universität des Saarlandes  
Geb. E 2.1, Raum 1.16.1  
66123 Saarbrücken