

Datenbanken liefern neue Wirkstoff-Kandidaten

Unbekannte Kombinationen aus dem Baukasten: Pharmaforscher testen Molekül-Bibliothek

Medikamente vom Spielplatz: Molekül-Bausteine in großen Datenbanken sind eine gute Quelle für neue Wirkstoffe. Das zeigt eine Forschungsgruppe um den Pharmazeutischen Chemiker Professor Dr. Peter Kolb in einer Studie, die soeben in der Online-Ausgabe des Wissenschaftsmagazins PNAS erschienen ist. Indem das Team eine Datenbank gezielt durchsuchte, fand es zahlreiche neue Bindungspartner für ein wohlbekanntes Protein.

Eine Dezillion - so groß ist die Menge aller denkbaren Moleküle, die als Medikamente in Frage kommen; eine Dezillion ist eine Zahl mit 60 Nullen. „Ein riesiger Spielplatz“ für Pharmazeuten sei das, befindet Peter Kolb, der Leitautor des Aufsatzes. „Viele Ecken dieses Raumes sind gut erforscht, während andere noch nicht untersucht sind oder bislang keine biologisch aktive chemische Substanz geliefert haben“, führt der Wissenschaftler aus, der Pharmazeutische Chemie an der Philipps-Universität lehrt.

Spezielle Datenbanken bilden leistungsstarke Werkzeuge, um den chemischen Raum zu erfassen. Das Team nutzte die frei verfügbare Molekül-Bibliothek „SCUBIDOOO“, die Kolbs Arbeitsgruppe selbst aufgebaut hat. „Die Datenbank enthält mehr als 20 Millionen hypothetische Verbindungen, die sich aus jeweils zwei bereits vorhandenen Bausteinen zusammensetzen“, sagt Kolbs Mitarbeiter Dr. Florent Chevillard. Davon berücksichtigte die Forschungsgruppe eine Teilmenge von 10.000 Verbindungen.

Taugen derartige Datenbanken, um neuartige und wirkungsvolle Bindungspartner von Proteinen zu gewinnen? Solche Bindungspartner kommen als Kandidaten für Wirkstoffe infrage, die das entsprechende Protein blockieren oder aktivieren. Die Autorinnen und Autoren wählten für ihre Studie ein Protein aus, für das bereits eine große Anzahl von Bindungspartnern bekannt ist; die Identifizierung wirklich neuer Partner ist daher umso anspruchsvoller.

Durch Computermodellierung fand die Marburger Arbeitsgruppe in enger Zusammenarbeit mit dem medizinal-chemischen Unternehmen Taros 240 Moleküle, von denen anzunehmen war, dass sie an das ausgewählte Protein binden können. „In nur zwei Wochen konnten wir 127 der selektierten Verbindungen durch chemische Synthese in unseren Labors herstellen“, betont Mitverfasser Dr. Dimitrios Tzalis, Gesellschafter-Geschäftsführer von Taros; anschließend prüfte die Arbeitsgruppe von Professor Dr. Jan Steyaert an der Universität Brüssel, ob die Moleküle in die Bindungstaschen des Proteins passen.

„Die Zeitspanne für Design und Kalkulation, Produktion und Test der ersten Charge betrug alles in allem nur sechs Wochen“, hebt Kolb hervor. Keine der Verbindungen war jemals zuvor als Bindungspartner des gewählten Proteins beschrieben, geschweige denn synthetisiert worden. „Dies wirft ein helles Licht auf den leicht zugänglichen Raum neuartiger Wirkstoffe, der sich direkt um die Ecke befindet“, konstatiert Kolb.

Dr. Peter Kolb ist Heisenberg-Professor für Pharmazeutische Chemie an der Philipps-Universität. Er forscht auch am mittelhessischen LOEWE-Zentrum DRUID und gehört dem Marburger „LOEWE“-

Zentrum für Synthetische Mikrobiologie an.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie das COST-Programm der Europäischen Union unterstützten die zugrundeliegenden Arbeiten finanziell.

Originalveröffentlichung: Florent Chevillard, Silvia Stotani & al.: Interrogating dense ligand chemical space with a forward-synthetic library, PNAS 2019