

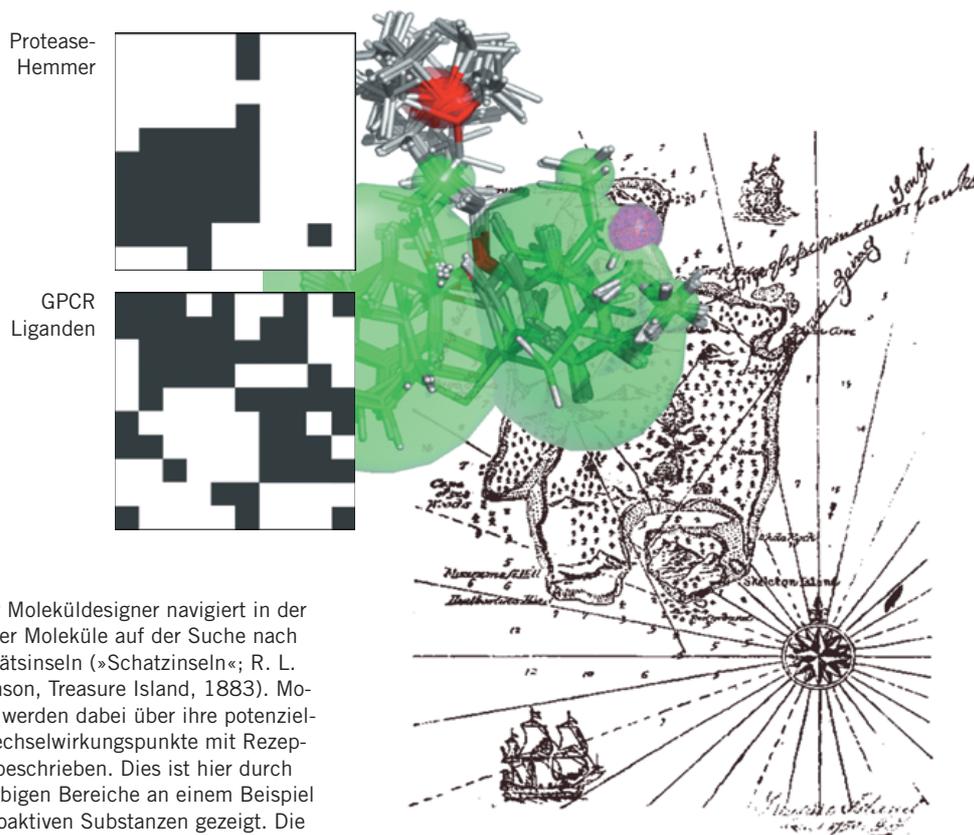
Ideenschmiede mit Praxisbezug

Fünf Jahre Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik

Eine Stiftungsprofessur ermöglicht die konzentrierte Forschung auf einem speziellen Fachgebiet und schafft den notwendigen Freiraum, Neues zu erproben. Insbesondere kann sie dazu dienen, Brücken zwischen Disziplinen zu errichten. Mit diesem Ziel wurde vor fünf Jahren die Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik an der Johann Wolfgang Goethe-Universität eingerichtet. Gefördert von dem in Frankfurt am Main ansässigen Beilstein-Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, wurde sie in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie unter der Federführung von Prof. Dr. Michael Göbel konzipiert. Nachdem die Förderperiode von fünf Jahren im März 2007 ausgelaufen war, ist die Stiftungsprofessur nahtlos in den ordentlichen Universitätsbetrieb übernommen worden. Dies gibt Anlass, ein Fazit zu ziehen.

Computerbasiertes Molekül- und Wirkstoffdesign

Aus der ursprünglichen Idee, erstmalig in Deutschland das Fach Chemieinformatik durch eine Stiftung in Forschung und Lehre zu etablieren, hat sich inzwischen eine vollständige universitäre Arbeitsgruppe entwickelt, deren zentrales Forschungsgebiet das computerbasierte Molekül- und Wirkstoffdesign ist. Hier stand zum einen die Entwicklung neuer Methoden und Software im Vordergrund, zum anderen die konkrete Anwendung der neuen Verfahren in der Wirkstoffforschung. Neben universitären Arbeitsgruppen am Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie konnten dafür mehrere Partner in der pharmazeutischen Industrie gewonnen werden. Diese Zusammenarbeit und die von der Industrie zusätzlich geförderten Drittmittelprojekte haben sich als äußerst fruchtbar erwiesen – sowohl inhaltlich als auch speziell für die Mitarbeiter der Stiftungsprofessur, die bereits während des Studiums und der Promotion Einblicke in die industrielle Praxis und Arbeitsweise gewinnen konnten. Dies ist unver-



Der Moleküldesigner navigiert in der Welt der Moleküle auf der Suche nach Aktivitätsinseln (»Schatzinseln«; R. L. Stevenson, *Treasure Island*, 1883). Moleküle werden dabei über ihre potenziellen Wechselwirkungspunkte mit Rezeptoren beschrieben. Dies ist hier durch die farbigen Bereiche an einem Beispiel von bioaktiven Substanzen gezeigt. Die entsprechende Software zur Berechnung der Molekülcodierung wurde von Mitarbeitern der Beilstein-Stiftungsprofessur entwickelt. Links ist eine grobe Karte des chemischen Raums gezeigt, der von zirka 6000 bekannten Wirkstoffen aufgespannt wird. Für diese Berechnung wurde eine sogenannte »selbstorganisierende Karte«, ein maschinelles Lernverfahren, verwendet. Einzelne Aktivitätsinseln sind in schwarz eingezeichnet. Diese enthalten viele Moleküle, die eine bestimmte pharmakologische Wirkung haben.

zichtbar für den nachhaltigen Erfolg in diesem stark anwendungsorientierten Forschungsgebiet.

Der Freiraum zu kreativen Denken hat zu zahlreichen innovativen Lösungen geführt. So haben wir beispielsweise in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dieter Steinhilber am Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität neue Wirkstoffkandidaten für die Bekämpfung von Entzündungsreaktionen gefunden und über die universitäre Verwertungsgesellschaft Innovectis GmbH bis zur Patentanmeldung geführt. Ebenso hat die Arbeitsgruppe neue Software für die bioinformatische Sequenz- und Genomanalyse und das Moleküldesign entwickelt, auf die zum

Teil im Internet frei zugänglich werden kann. Diese wird mittlerweile weltweit in Forschung und Lehre eingesetzt. Mehrere Absolventen der Professur sind für ihre Arbeiten mit Forschungspreisen ausgezeichnet worden. Gekrönt wurde die Stiftungsprofessur durch die Verleihung der Auszeichnung »Professor des Jahres 2006« in der Kategorie Medizin und Naturwissenschaften durch den UNICUM-Verlag. Diese und weitere Anerkennungen zeigen, dass interdisziplinäres Denken und Arbeiten durch entsprechende organisatorische Strukturen gefördert werden kann.

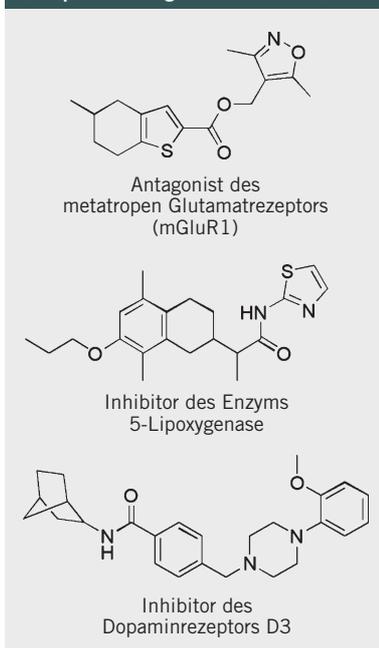
Ein zentrales Forschungsthema der Chemieinformatik ist die Frage, wie Moleküle aussehen müssen, um eine pharmakologische Wirkung zu haben. Bei der Abschätzung des Wirkstoffpotenzials einer chemischen Substanz und dem zielgerichteten Entwurf neuer Moleküle mit gewünschten Eigenschaften kann der Computer helfen. Methoden der »künstlichen Intelligenz« werden eingesetzt, um Rechner in die Lage zu versetzen, selbstständig Molekülvorschläge zu generieren.

Die Stiftungsprofessur entwickelte unterschiedliche Konzepte für

diese Aufgabe. Hierbei wird grundsätzlich zwischen ligandenbasierten und rezeptorbasierten Ansätzen unterschieden. Erstere verwenden die Strukturen bereits bekannter Wirkstoffe als »Wissensbasis« für die Entwicklung einer Vorhersagemethode für neue Leitstrukturen; letztere beziehen die räumliche Struktur der Liganden-Bindetasche des Rezeptormoleküls (zumeist ein Protein) mit ein. Ligandenbasierte Methoden bieten sich besonders dann als Methode der Wahl an, wenn die räumliche Struktur des Zielproteins (das so genannte »Target«) unbekannt ist, wie etwa bei G-Protein, gekoppelten Rezeptoren (GPCR). GPCR stellen derzeit neben den Enzymen die größte Klasse der in der Wirkstoffforschung bearbeiteten Targets dar, da sie unter anderem die Kommunikation von Zellen mit ihrer Umgebung und somit auch ein therapeutisches Eingreifen ermöglichen. GPCR werden beispielsweise

2 Eine Auswahl neuer pharmakologisch aktiver Substanzen, die mit den von der Beilstein-Stiftungsprofessur entwickelten virtuellen Screeningmethoden gefunden wurden. 1: Antagonist des metabotropen Glutamaterezeptors (mGluR1), 2: Inhibitor des Enzyms 5-Lipoxygenase, 3: Inhibitor des Dopaminrezeptors D3.

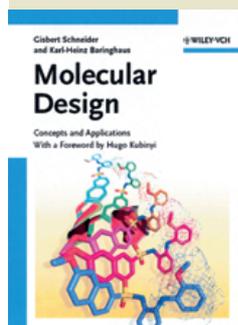
Neue pharmakologisch aktive Substanzen



Literatur:

- Schneider, G. und Baringhaus, K.-H. (2008), *Molecular Design – Concepts and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, New York.
- Renner, S., Hechenberger, M., Noeske, T., Böcker, A., Jatzke, C., Schmuker, M., Parsons, C. G., Weil, T. und Schneider, G. (2007), Scaffold-hopping by 3D-pharmacophores and neural network ensembles, *Angewandte Chemie International Edition* 46, S. 5336–5339.
- Böcker, A., Sasse, B. C., Nietert, M., Stark, H. und Schneider, G. (2007), GPCR-targeted library design: Novel dopamine D3 receptor antagonists, *ChemMedChem* 2, S. 1000–1005.
- Weisel, M., Proschak, E. und Schneider, G. (2007), PocketPicker: Analysis of ligand binding-sites with shape descriptors, *Chemistry Central Journal* 1, 7.
- Franke, L., Schwarz, O., Müller-Kuhrt, L., Hoernig, C., Fischer, L., George, S., Tanrikulu, Y., Schneider, P., Werz, O., Steinhilber, D. und Schneider, G. (2007), Identification of natural product-derived inhibitors of 5-lipoxygenase activity by ligand-based virtual screening, *Journal of Medicinal Chemistry* 50, S. 2640–2646.
- Noeske, T., Sasse, B. C., Stark, H., Parsons, C. G., Weil, T. und Schneider, G. (2006), Predicting compound selectivity by self-organizing maps: Cross-activities of metabotropic glutamate receptor antagonists, *ChemMedChem* 1, S. 1066–1068.
- Schneider, G. und Fechner, U. (2005) Computer-based de novo design of druglike molecules, *Nature Reviews in Drug Discovery* 4, S. 649–663.

Buchtip



Gisbert Schneider, Karl-Heinz Baringhaus **Molecular Design** Verlag Wiley-VCH, New York/Weinheim 2008, ISBN 978-3-527-31432-4, 49,90 Euro.

Molecular Design bietet eine Einführung in die Prinzipien und Methoden des computergestützten Entwurfs bioaktiver Moleküle. Das Buch wurde speziell für Einsteiger in die medizinische Chemie und Bioinformatik konzipiert. Der Leser wird schrittweise von den Grundlagen bis hin zur »hohen Kunst« des Moleküldesigns geführt. Zahlreiche praktische Anwendungsbeispiele mit vielen, durchgehend farbigen Illustrationen ergänzen dieses erste englischsprachige Lehrbuch zum Thema.

zur Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems sehr aktiv erforscht. Hierbei sind neue Ansätze, um innovative chemische Grundstrukturen potenzieller Liganden zu finden, unverzichtbar.

Chemische Simulation im Computer spart Kosten

Die Mitarbeiter der Stiftungsprofessur entwickelten zu diesem Zweck ein Konzept des »chemischen Raums«, das sie in verschiedenen Projekten in der Realität testeten. Die Idee ist dabei, eine »Landkarte« aller wirkstoffartigen Moleküle zu erstellen. Darin finden sich Aktivitätsinseln, also Bereiche, in denen Moleküle mit einer gewünschten pharmakologischen Eigenschaft besonders häufig auftreten 1. Die Karte erlaubt nun das Navigieren im chemischen Raum und ermöglicht den zielgerichteten Entwurf neuer Verbindungen, die auf den Aktivitätsinseln zu liegen kommen. So können Moleküle systematisch ausgewählt und auf ihre tatsächliche Bioaktivität hin im Labor getestet werden. Mit dieser Methode ist es in einer Kooperation mit dem in Frankfurt ansässigen Unternehmen Merz Pharmaceuticals unter ande-

rem gelungen, potenzielle Kandidaten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen zu finden, und zwar in Form neuer Antagonisten des metabotropen Glutamaterezeptors (ein GPCR, Subtypen mGluR1 und mGluR5).

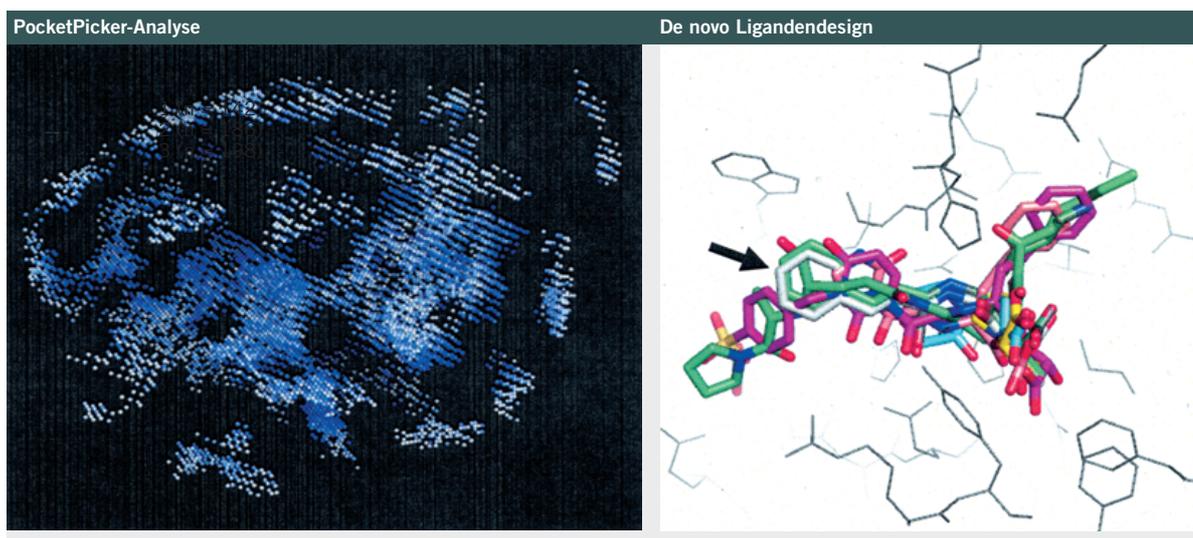
Darüber hinaus lassen sich potenzielle Nebenwirkungen von bekannten Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkandidaten gezielt und korrekt vorhersagen. Die Vorteile eines solchen »virtuellen Screenings« mithilfe des Computers sind offensichtlich: ein deutlich reduzierter Testaufwand im Labor und eine hohe Trefferrate 2. Zum Vergleich: Typischerweise werden in der frühen Phase der Wirkstofffindung moderne biochemische Hochdurchsatz-Testverfahren eingesetzt, die bis zu einer Million Substanzen pro Tag auf einen gewünschten Effekt hin untersuchen können. Die Kosten liegen dabei zwischen wenigen Cent und mehreren Euro pro Test bei einer Trefferrate von durchschnittlich etwa 0,1 Prozent (abhängig von Testverfahren und Target). Um den Faktor 10- bis 1000fach höhere Trefferraten können bei erfolgreichem virtuellem Screening erreicht werden, wobei nur ein

Bruchteil an Substanzen experimentell getestet werden muss. Die Chemieinformatik ergänzt auf diese Weise etablierte Verfahren.

Eine neu entwickelte strukturbasierte Methode zum Finden von neuen Wirkstoffkandidaten beruht darauf, potenzielle Liganden-Bindetaschen auf der Oberfläche der Wirkstofftargets ausfindig zu machen. Hierbei werden Oberflächen der makromolekularen Rezeptoren (Protein oder RNA) mit einem Computerverfahren **3** gerastert und gefundene Vertiefungen extrahiert. Diese »Taschen« werden an-

den Bioinformatiker, Chemiker und Biochemiker, Pharmazeuten und Informatiker beteiligt waren. Diese besondere Mischung von Köpfen mit unterschiedlichen individuellen Fertigkeiten und konzeptionellen Ansätzen schaffte eine anregende Atmosphäre, die zwischen Phasen des »kreativen Chaos« und zielorientierter Projektarbeit oszillierte. Selbstredend mussten zu Anfang auch Sprach- und Verständnisbarrieren wissenschaftlicher Art überwunden werden. Dies funktionierte, weil die Beteiligten mit gegenseitigem Respekt und Akzeptanz

beliebt ist die Veranstaltung »Moleküldesign«, die regelmäßig von der Stiftungsprofessur als zweiwöchiger Workshop angeboten wird. Hier kommen Studierende verschiedener naturwissenschaftlicher Disziplinen zusammen und bearbeiten in kleinen Gruppen eine aus der industriellen Praxis entnommene Aufgabe. Auf diese Weise wird nicht allein Fachwissen vermittelt, sondern die Teilnehmer erfahren auch »Teambuilding« hautnah und trainieren verschiedene »Soft Skills«, die sie für die erfolgreiche wissenschaftliche Projektarbeit benötigen.



3 Mithilfe einer neuen Rechenmethode (»PocketPicker«) können potenzielle Liganden-Bindetaschen in biologischen Makromolekülen (Proteine, RNA) systematisch erfasst und hinsichtlich ihrer Eignung für das strukturbasierte Wirkstoffdesign bewertet werden. Diese Analyse stellt eine wichtige Grundlage für die frühzeitige Auswahl geeigneter Wirkstofftargets dar und ermöglicht den rechnergestützten Entwurf potenzieller neuer Liganden (de novo Design). Das Beispiel zeigt die PocketPicker-Analyse des Enzyms Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (links), das bei der Regulierung des Blutdrucks von zentraler Bedeutung ist. Rechts sind einige vom Computer neu entworfene potenzielle ACE-Liganden gezeigt (bunt). Der bekannte ACE-Hemmer Lisinopril, ein Blutdruck senkender Wirkstoff, ist grau dargestellt und mit einem Pfeil markiert. Solche Strukturvorschläge des Computers helfen unter anderem bei der Synthesepaltung in der medizinischen Chemie.

schließlich beschrieben, beispielsweise, wie tief sie »vergraben« sind und welche Merkmale als potenzielle Wechselwirkungspunkte für das Einpassen von Liganden in die Tasche infrage kommen. Aufgrund der strukturellen und physikochemischen Beschreibung können die gefundenen Vertiefungen systematisch klassifiziert und gruppiert werden. Diese Analysemethode unterstützt das rechnerbasierte »Design« neuer Moleküle mit entsprechenden Algorithmen. Die Beilstein-Professur hat dafür verschiedene Verfahren erdacht und implementiert.

Kreatives, vernetzendes Denken

Bemerkenswert ist, dass bei der Entwicklung all dieser neuen Metho-

aufeinander zuzugingen. Die Beilstein-Stiftungsprofessur hat dabei den entscheidenden Fachbereiche übergreifenden organisatorischen Rahmen geliefert, der diese Zusammenarbeit ermöglichte und kreatives, vernetzendes Denken und Arbeiten außerhalb der traditionellen Disziplinen stimulierte.

Aber auch in der Lehre hat die Stiftungsprofessur Brücken geschlagen. So wurden neue Lehrveranstaltungen konzipiert und das Beilstein-Computerzentrum eingerichtet, das für alle Naturwissenschaftler am Standort Riedberg leicht erreichbar ist. Es ermöglicht die fachorientierte Ausbildung in einer modernen Hard- und Softwareumgebung und steht den Studierenden rund um die Uhr zur Verfügung. Besonders

Modell für praxisorientierte Forschung

Wie kann man die Leistung einer Stiftungsprofessur qualitativ messen? Zur Beurteilung der Ergebnisse von fünf Jahren Forschung und Lehre in der Chemie- und Bioinfor-

Links

Professur für Chemie- und Bioinformatik
(Beilstein Stiftungsprofessur):
www.modlab.de

Beilstein-Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften:
www.beilstein-institut.de

Fachgruppe Chemie-Information-Computer (CIC) der Gesellschaft Deutscher Chemiker:
www.gdch.de/strukturen/fg/cic.htm



4 Dieser symbolische »Beilstein« wurde anlässlich eines wissenschaftlichen Symposiums zum fünfjährigen Bestehen der Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik an der Johann Wolfgang Goethe-Universität von Beilstein-Vorstandsmitglied Dr. Martin Hicks an den Stelleninhaber Prof. Dr. Gisbert Schneider übergeben.

matik sind bei der Einrichtung der Stiftungsprofessur zunächst klare Kriterien und Rahmenbedingungen festgelegt worden. Jahresberichte an die Stifterin ergänzten den ebenfalls zu Beginn der Förderung erstellten Projektplan, der die Grundlage für Forschung und Lehre der Professur darstellte. Diese Maßnahmen haben – zusammen mit einer nach der Hälfte der Förderperiode durchgeführten externen Evaluation – dazu beigetragen, Entwicklungspotenziale zu erkennen und eine Risikoanalyse durchzuführen. Bereits über 60 Fachpublikationen und ein neues Lehrbuch sind unmit-

telbar aus der Arbeit der Stiftungsprofessur hervorgegangen. Auch dies ist ein messbares Ergebnis. Die Beilstein-Stiftungsprofessur für

Der Autor

Prof. Dr. Gisbert Schneider, 42, ist Inhaber der Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik. Er studierte Biochemie, Medizin und Informatik an der Freien Universität Berlin. Nach seiner Promotion zum Thema »evolutionäres Peptiddesign« arbeitete er als Post-Doktorand in Berlin, Stockholm und Cambridge (USA). 1996 kam Schneider erstmals nach Frankfurt, zunächst an das Max-Planck-Institut für Biophysik, wo er sich mit Proteinstrukturvorhersagen beschäftigte. 1997 erfolgte ein Wechsel zur Firma Hoffmann-La Roche AG in Basel, wo er im Rahmen der präklinischen Pharmaforschung den Bereich Chemieinformatik leitete. Während dieser Zeit habilitierte er sich an der Universität Freiburg für Biochemie und Bioinformatik. Seit 2002 forscht und lehrt der Spezialist für Wirkstoffdesign wieder in Frankfurt als ordentlicher Professor für Chemie- und Bioinformatik an der Goethe-Universität.
E-Mail: G.Schneider@chemie.uni-frankfurt.de;
Internet: www.org.chemie.uni-frankfurt.de/arbeitskreise/schneider

Chemieinformatik hat zweifellos Modellcharakter für ähnliche zukünftige Einrichtungen. Ein solcher »offener Think-Tank«, eine Ideenschmiede auf Zeit, kann ein Modell speziell für die praxisorientierte universitäre Forschung und Lehre sein. Ein derartiges Vorhaben gelingt jedoch nur, wenn alle beteiligten Institutionen und Personen dem Wunsch auch Taten folgen lassen. Großes persönliches Engagement einzelner Entscheidungsträger hat ebenso zum Gelingen der Beilstein-Professur beigetragen wie die Ansiedlung der Professur über die Fakultätsgrenzen hinweg – auch wenn dies ein bisweilen schmerzhafter Prozess war. Insbesondere haben jedoch die vorab festgelegten Richtlinien zum Auslauf der Förderung und die erforderlichen Maßnahmen für eine nahtlose Übernahme der Stiftungsprofessur in den ordentlichen Universitätsbetrieb den Grundstein 4 für die Nachhaltigkeit der Stiftung gelegt. ♦

Anzeige

KOMMEN SIE AUS DER RHEIN-MAIN-REGION UND SIND LIEBHABER VON KLASSISCHEN FAHRZEUGEN?

Dann ist der Oldtimer Club Ffm genau das Richtige für Sie. Unser Newsletter informiert Sie regelmäßig über Treffen und Ausfahrten in Ihrem Umkreis.

Genießen Sie den Austausch unter Gleichgesinnten.
Anmeldung mit einer Mail an: newsletter@oldtimerclub-frankfurt.de

OTC
OLDTIMER CLUB FFM

www.oldtimerclub-frankfurt.de



Abonnement FORSCHUNG FRANKFURT

FORSCHUNG FRANKFURT, das Wissenschaftsmagazin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, stellt dreimal im Jahr Forschungsaktivitäten der Universität Frankfurt vor. Es wendet sich an die wissenschaftlich interessierte Öffentlichkeit und die Mitglieder und Freunde der Universität innerhalb und außerhalb des Rhein-Main-Gebiets.

- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 15 Euro pro Jahr einschließlich Porto. Die Kündigung ist jeweils zum Jahresende möglich.
- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 10 Euro als Schüler- bzw. Studentenabo einschließlich Porto (Kopie des Schüler- bzw. Studen-tenausweise lege ich bei).

Name Vorname

Straße, Nr. PLZ, Wohnort

(nur für Universitätsangehörige:) Hauspost-Anschrift

Datum Unterschrift

Widerrufsrecht: Mir ist bekannt, dass ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen schriftlich bei der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Vertrieb FORSCHUNG FRANKFURT, widerrufen kann und zur Wahrung der Frist die rechtzeitige Absendung des Widerrufs genügt. Ich bestätige diesen Hinweis durch meine zweite Unterschrift.

Datum Unterschrift

- Ich bin damit einverstanden, dass die Abonnementsgebühren aufgrund der obigen Bestellung einmal jährlich von meinem Konto abgebucht werden.

Konto-Nr. Bankinstitut

Bankleitzahl Ort

Datum Unterschrift

- Ich zahle die Abonnementsgebühren nach Erhalt der Rechnung per Einzahlung oder Überweisung.

Bitte richten Sie Ihre Bestellung:
An den Präsidenten der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
»FORSCHUNG FRANKFURT«
Postfach 11 19 32, 60054 Frankfurt