



Schülerpraktikum „Drug Discovery“

Die Entdeckung neuer Arzneistoffe (Drug Discovery) zur Behandlung von Krankheiten, die gegenwärtig nicht oder nur schlecht behandelbar sind, ist Ziel der Forschung in der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie.

Der erste Schritt ist die Identifizierung eines „Targets“, das heißt eines Zielproteins, das bei der Krankheit eine wesentliche Rolle spielt. Daraufhin beginnt das Design von Wirkstoffmolekülen. Wenn man eine Kristallstruktur des Proteins („Foto“ des Moleküls mit Hilfe von Röntgenstrahlung erhalten) zur Verfügung hat, kann mit computergestützten Methoden ein passender Wirkstoff entwickelt werden (VERSUCH 1). Liegt keine Kristallstruktur vor, orientiert man sich an natürlichen Liganden und generiert nach deren Vorbild wiederum am Computer sogenannte Mimetika.

Im nächsten Schritt werden die virtuellen Wirkstoffe im Labor synthetisch hergestellt. (VERSUCH 2).

Die strukturelle Korrektheit und die Reinheit des potentiellen Wirkstoffs werden mit Hilfe von chromatographischen, spektroskopischen und spektrometrischen (HPLC, NMR, MS, IR) Methoden ermittelt. (VERSUCH 3).

Daraufhin werden die Verbindungen auf ihre biochemische Aktivität zunächst in vitro (im Reagenzglas) untersucht. Handelt es sich bei dem Target um ein Enzym, wird nun die Hemmung des Enzyms durch den Wirkstoff gemessen (VERSUCH 4).

Da im menschlichen Körper der Wirkstoff zunächst Zellmembranen passieren muss, um an das Target zu gelangen, werden im nächsten Schritt die Wirkstoffe auf Aktivität unter Verwendung von Zellen untersucht (VERSUCH 5).

Ist ein Wirkstoffmolekül gefunden, das auch im zellulären Versuch wirksam ist, wird es weiter untersucht: auf mögliche Nebenwirkungen und Toxizität. Nach dem es sich auch im Tierversuch als wirksam erwiesen hat, wird es zunächst an kleinen Patientengruppen untersucht. Das Ziel ist schließlich die Einführung in den Markt, die häufig erst nach zehn Jahren oder länger nach Entdeckung der Substanz erfolgt.

Am Beispiel eines neuen „Targets“ unserer Forschergruppe auf dem Gebiet der Herzkreislauferkrankungen, dem CYP11B2-Enzym, werden 5 Versuche innerhalb von 10 Tagen durchgeführt.

Versuche:

1. Molecular Modelling, Energieminimierung der Wechselwirkung Inhibitor – Enzym
2. Synthese eines Wirkstoffs zum Beispiel: Acetylsalicylsäure
3. Aufnahme und Interpretation von HPLC-Chromatogrammen, NMR- und IR-Spektren
4. Test des inhibitorischen Potentials am Enzym
5. Test des inhibitorischen Potentials in intakten Zellen