

Die Natur als Apotheke

Bakterien, Pflanzen und Tiere halten eine Fülle unbekannter Substanzen bereit, die für den Menschen nützlich sein könnten. **Herbert Waldmann** testet am **Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie** in Dortmund Naturstoffe auf ihre biologische Wirksamkeit und versucht, ihre Wirkung mit einfacher aufgebauten Molekülen zu imitieren.

TEXT CATARINA PIETSCHMANN

Die Evolution hat zahlreiche Arten mit Substanzen ausgestattet, mit denen sie beispielsweise kommunizieren, Partner anlocken oder Feinde abschrecken können. Einige davon haben sich auch als potente Wirkstoffe für den Menschen erwiesen, zum Beispiel Taxol, eine Substanz, die in der Rinde der Pazifischen Eibe entdeckt wurde. Die schmerzlindernde Wirkung von Salicylsäure aus der Rinde von Weiden war bereits den Germanen bekannt.

Der Nervenzellrezeptor-Blocker Atropin aus der Tollkirsche, das Opiat Morphin aus dem Schlafmohn und die Penicillin-Antibiotika verschiedener Pilze – die Liste kleiner Moleküle mit großer Wirkung ließe sich endlos verlängern. „Fast ein Drittel unserer Arzneimittel leitet sich noch heute von Naturstoffen ab, ein weiteres Drittel sind Proteine“, sagt Herbert Waldmann, Direktor der Abteilung Chemische Biologie am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.

In den 1990er-Jahren gelang es mittels der sogenannten kombinatorischen Chemie, automatisiert eine große Anzahl von chemischen Verbindungen zu synthetisieren. Substanzbibliotheken mit Hunderttausenden Verbindungen entstanden und wurden in Hochdurchsatz-Tests auf ihre pharmakologische Wirkung an Zellen getestet.

ZU WENIGE NADELN IM HEUHAUFEN

Das ernüchternde Ergebnis: Nur eine von hunderttausend Verbindungen besitzt eine biologische Wirkung. Das entspricht einer Trefferquote von gerade mal 0,001 Prozent. Nun könnte man einwenden, bei einer Million Ausgangsverbindungen hätte man immerhin schon zehn Treffer. „Leider ging diese Rechnung nicht auf“, sagt Waldmann. „Es bringt nichts, die Substanzbibliotheken immer weiter aufzustocken.“ In einem immer größer werdenden Heuhaufen sind also nicht automatisch auch mehr Nadeln.

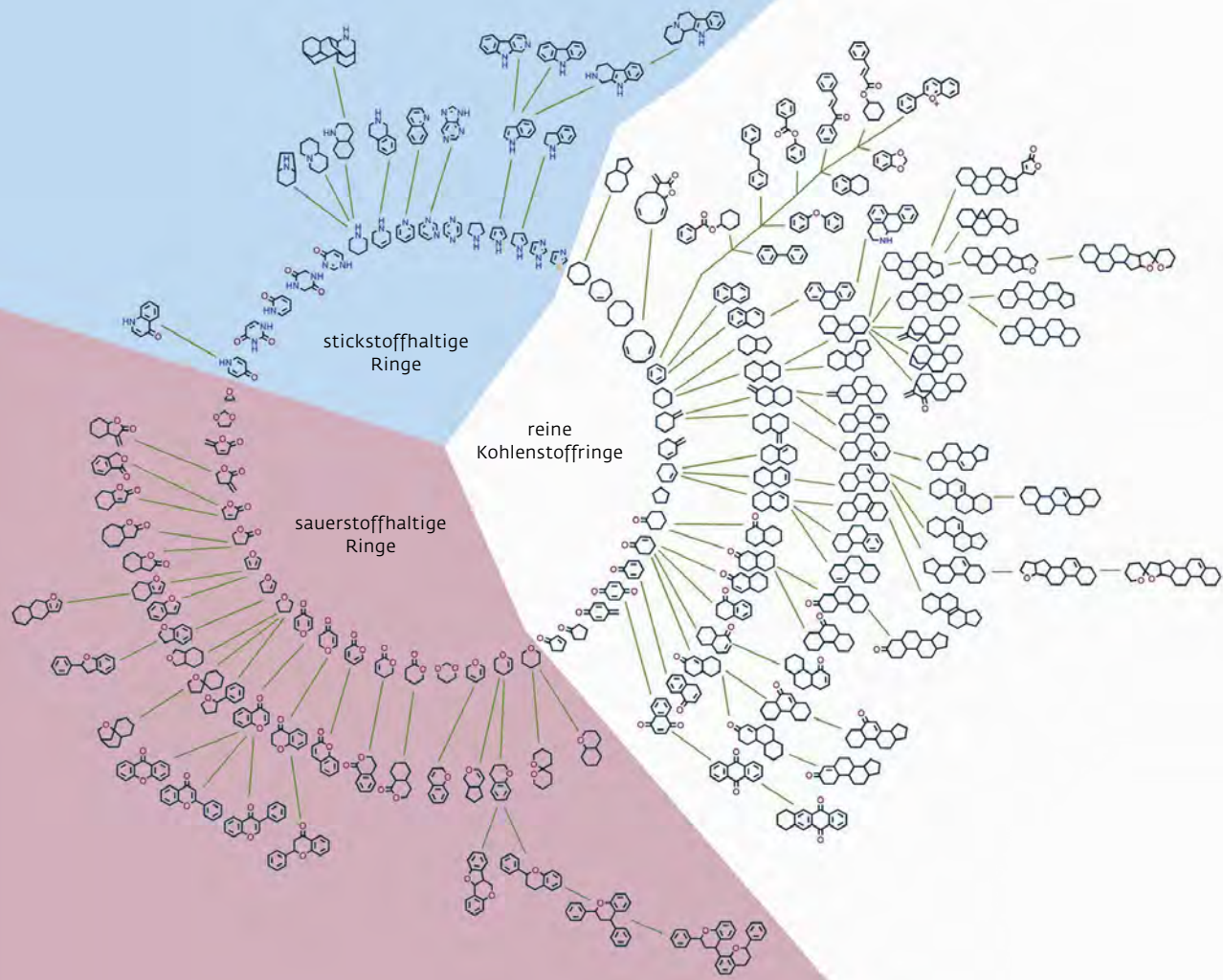
Die Synthese von komplexen Naturstoffen ist nach wie vor eine der spannendsten Aufgaben für Chemiker. Auch Waldmanns wissenschaftliche Karriere begann damit. „Doch diese Form der Wirkstoffforschung ist langsam. Außerdem sind die vielstufigen chemischen Synthesen oft nicht dafür geeignet, Substanzen in großen Mengen für die Industrie zu produzieren.“

Waldmann verfolgte deshalb einen anderen Ansatz. Anstatt wahllos chemische Verbindungen zu synthetisieren und zu testen, lässt er sich von den chemischen Strukturen leiten, die sich bereits als wirksam erwiesen haben. „Wir versuchen zu verstehen, was das Wesentliche an Naturstoffstrukturen ist, und nutzen diese Erkenntnisse zur Synthese neuer Verbindungen“, erklärt Waldmann.

Ein Medikament wirkt, weil sein Wirkstoff an das aktive Zentrum eines Proteins bindet und dadurch dessen Aktivität verändert oder ganz blockiert. Auffällig ist, dass die Natur nur einen bescheidenen Teil der theoretisch mög-

Schon in der Antike war der schmerzlindernde und fiebersenkende Effekt eines Extrakts aus Weidenrinde bekannt. Die Wirkung beruht auf dem darin enthaltenen Salicin, das im Körper in den eigentlichen Wirkstoff Salicylsäure umgewandelt wird. Sie ist die Leitstruktur für die noch wirksamere und nebenwirkungsärmere Acetylsalicylsäure (ASS) – den Wirkstoff des Aspirins.





Baum der Moleküle: Die chemische Struktur der außen liegenden Naturstoffe lässt sich schrittweise vereinfachen. So gelangt man entlang eines Astes zu einem Grundgerüst, das noch den Typ der ursprünglichen biologischen Aktivität besitzt, sich aber leichter chemisch synthetisieren lässt. Dieses Prinzip liegt dem Computerprogramm Scaffold Hunter zugrunde, das in Waldmanns Abteilung entwickelt wurde.

lichen Proteine nutzt: Aus den 20 in der Natur vorkommenden Aminosäuren könnten rein rechnerisch 10^{390} Proteine mit der Länge von 300 Aminosäuren zusammengesetzt werden. Aber selbst das Erbgut der höchstentwickelten Organismen enthält lediglich die Baupläne für maximal hunderttausend Proteine.

Ähnlich sparsam ging die Natur bei der Proteinfaltung vor. „Wahrscheinlich gibt es nicht mehr als einige Tausend Faltungstypen“, vermutet Waldmann. „Das ist auch sinnvoll, schließlich muss die Natur das Rad ja nicht mehrmals erfinden.“ Und so kommt es, dass eine Substanz aus Bakterien beim Menschen wirkt, weil sie in die Bindungstasche eines Proteins passt, die im Wesentlichen bereits der gemeinsame Vorfahr vor Jahrmillionen besaß.

Die in der Natur vorkommenden Wirkstoffmoleküle sind ebenfalls be-

grenzt. Meist bestehen sie aus bis zu neun miteinander verknüpften Ringsystemen. Über die Hälfte der Naturstoffe besitzt jedoch nur zwei bis vier Ringe. Mit diesem Format passen sie offenbar in die Bindungstaschen der allermeisten Proteine. Während deren grobe Form und Größe folglich nur in einem engen Rahmen variiert wird, ist das chemische „Innenfutter“ der Taschen sehr variabel. „Wie selektiv ein Wirkstoff bindet, hängt von den Seitenketten der Proteine und den funktionellen Gruppen der Naturstoffe ab.“

Waldmanns Strategie für die Wirkstoffsuche besteht darin, die chemischen Gerüste der Naturstoffe so weit zu reduzieren, dass eine Verbindung gerade noch wirksam ist. Dann nähert er sich der Wirksamkeit des Originals über den Anbau funktioneller Gruppen wieder an. Auf diese Weise muss

er sich nicht mit großen komplexen Molekülen herumschlagen und kann sich stattdessen auf kleinere, einfacher zu synthetisierende konzentrieren. „Was nützen die wirksamsten Naturstoffe, wenn aufgrund ihrer komplizierten Struktur nur ein paar Krümel davon herstellbar sind? Selbst wenn man damit die Menschheit retten könnte – wenn davon 100 Kilogramm nötig wären, wären sie trotzdem keine Hilfe“, so Waldmann.

Zuerst benötigte er eine Übersicht über die Vielfalt unterschiedlicher Strukturen von Naturstoffen. Eine Mammutaufgabe, die nicht ohne Computer zu lösen war. Waldmanns Team programmierte eine Software und analysierte alle bis zu diesem Zeitpunkt bekannten 190 000 Naturstoffe, reduzierte sie auf ihr chemisches Grundgerüst und sortierte sie nach Komplexität und strukturel-



Foto: Frank Vinken

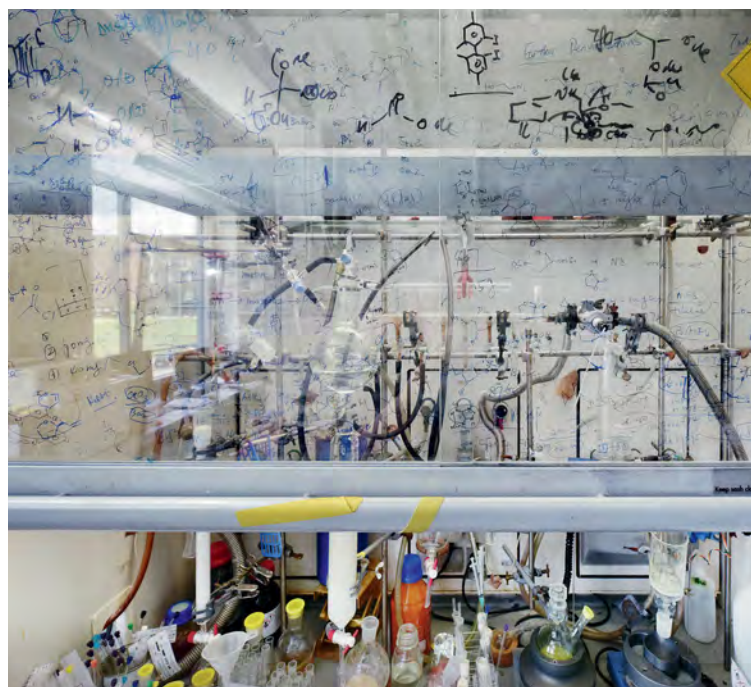
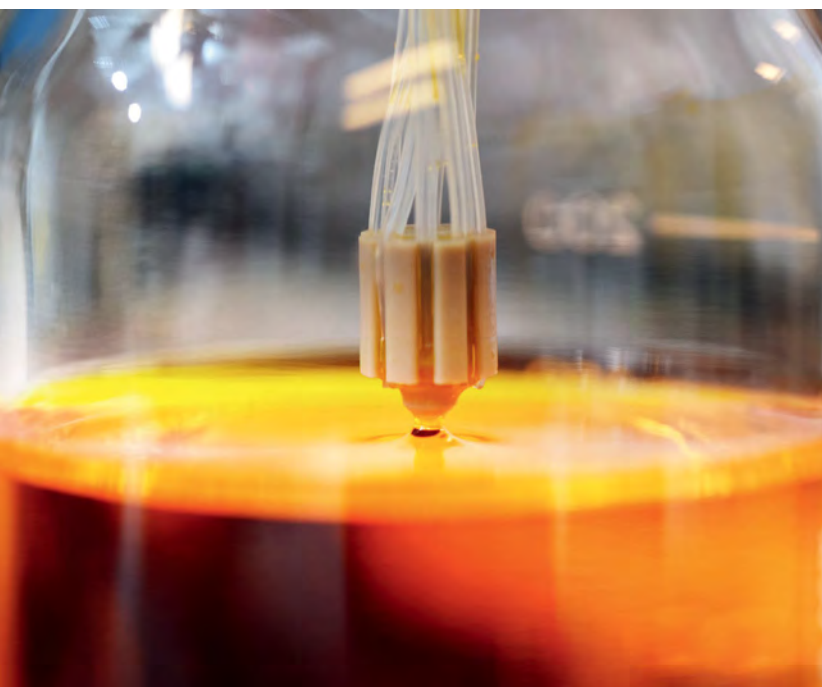
Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen: Herbert Waldmann nimmt die Natur als Vorbild und entwickelt aus natürlich vorkommenden Molekülen neue Substanzen für die Medizin. Diese sollen einfacher zu synthetisieren und wirksamer sein als ihre Vorbilder aus der Natur.

ler Verwandtschaft. Heraus kam eine baumartige Struktur: Auf den Ästen ganz außen sitzen die komplexesten, aber oft auch wirksamsten Verbindungen. Hin zum Stamm wird die Struktur einfacher und die biologische Aktivität schwächer. Den Stamm bilden die einfachen Ringe, aufgereiht nach Größe und in Sektoren unterteilt nach reinen Kohlenstoffringen sowie sauerstoff- und stickstoffhaltigen Ringen.

VON KOMPLEXEN ZU EINFACHEN MOLEKÜLEN

Scaffold Hunter, „Gerüstjäger“, nennt Waldmann das Programm, das er Wissenschaftlern und Pharmafirmen in aller Welt frei zur Verfügung stellt. Die Software enthält – sofern bekannt – die biologische Aktivität für darin gespeicherte Naturstoffe. Hat ein Forscher auf diese Weise einen Wirkstoff gefunden, der zu einem bestimmten Krankheitsbild passt, verfolgt er den Ast vom komplexen Original in Richtung Stamm. Dort gelangt er schließlich zu einer einfachen Verbindung, die er leichter synthetisieren und optimieren kann. Da eine solche Grundstruktur einfacher aufgebaut ist als ein Naturstoff, ist sie weniger selektiv und kann an verschiedene Proteine binden. Nun gilt es, den potenziellen Wirkstoff so anzupassen, dass er ausschließlich am Zielprotein bindet. Andernfalls könnte er schwere Nebenwirkungen bei einem Patienten auslösen und wäre als Medikament unbrauchbar.

Mit dieser Methode sind Waldmann und sein Team tatsächlich deutlich erfolgreicher: Statt bei 0,001 Prozent liegt



Links Zur Testung werden Flüssigkeiten mit einem Dispensiergerät auf Testplatten aufgebracht. Anstelle einer Testflüssigkeit wird hier ein oranger Farbstoff aus dem Vorratsgefäß des Geräts angesaugt. Auf diese Weise wird die Genauigkeit des Geräts bestimmt. Dieses kann dann geeicht werden.

Rechts Gläserne Abzugsschächte in den Labors verhindern, dass gasförmige Substanzen aus den Apparaturen entweichen. Auf die Frontscheiben der Abzüge kritzeln die Forscher manchmal chemische Formeln.

die Trefferquote nun bei rund einem Prozent. „Wenn wir von einer ausgewählten Substanzklasse 200 Varianten herstellen, stellen sich also im Durchschnitt zwei als brauchbar heraus. Nach der zweiten Optimierungsrunde haben wir dann meistens schon 20 bis 30 potente Moleküle“, erklärt Waldmann.

Interessant wird es dort, wo es Lücken im Strukturbaum der Naturstoffe gibt: Ist eine Substanz mit vier Ringen wirksam und eine mit zwei Ringen auch, müsste eine Verbindung mit drei Ringen ebenfalls biologisch aktiv sein. „Wir haben das getestet und in Zelltests bestätigt. Das Programm kann also auch die biologische Aktivität von Substanzen vorhersagen“, betont Waldmann.

Herbert Waldmanns Forschung wäre ohne umfangreiche Zelltests, sogenannte Screenings, kaum möglich. Mit der Gründung des Compound Managing and Screening Center (COMAS) am Dortmunder Max-Planck-Institut hat die Max-Planck-Gesellschaft ihre vorher verstreuten Substanzbibliotheken zusammengeführt. Inzwischen la-

gern hier über 250 000 chemische Verbindungen. Die meisten davon wurden von anderen Anbietern erworben, zehn Prozent davon jedoch stammen aus Max-Planck-Labors. Sie gibt es nirgendwo sonst auf der Welt. Jeder Max-Planck-Wissenschaftler kann das Center nutzen und Substanzen auf ihre Wirkung testen lassen.

SUBSTANZEN FÜR DIE KREBSFORSCHUNG

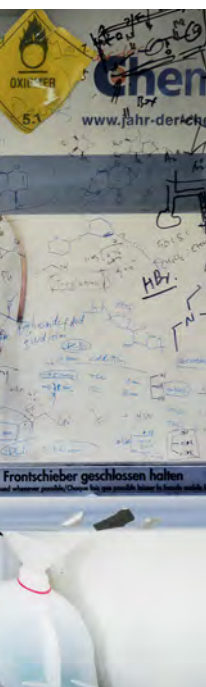
Ein Teil der exklusiven Proben stammt aus Waldmanns eigener Abteilung. Sein Team hat mithilfe des Scaffold Hunter eine eigene Bibliothek mit Substanzen synthetisiert, die sich an Naturstoffen orientiert. Die Wissenschaftler setzen sie vor allem für die Suche nach Krebswirkstoffen ein. Ausgangspunkt dafür ist zunächst eine biologische Hypothese.

Ein Beispiel: „Krebszellen benötigen große Mengen an Nährstoffen für ihr Wachstum. Wenn wir die Kanalproteine in der Zellmembran blockieren, durch

die zum Beispiel Zucker hineingelangt, könnten wir die Krebszellen aushungern. Also haben wir in unserer Bibliothek nach einem Hemmstoff dieser Membrankanäle gesucht – und sind fündig geworden.“ Als Nächstes optimierten die Forscher den Hemmstoff und übergaben ihn an das Lead Discovery Center gleich nebenan.

Das Lead Discovery Center wurde 2008 auf Initiative der Max-Planck-Gesellschaft gegründet, um die Lücke zwischen Grundlagenforschung und Industrie zu schließen. Die Wissenschaftler des Zentrums testen Wirksamkeit, Aufnahmefähigkeit und Verträglichkeit aussichtsreicher Wirkstoffkandidaten an Tieren und verbessern diese Eigenschaften gegebenenfalls. Verlaufen die Tests zufriedenstellend, kann ein Pharmaunternehmen die Lizenz für den Wirkstoff erwerben und die dann notwendigen klinischen Tests durchführen.

Nur die wenigsten Kandidaten durchlaufen das Lead Discovery Center erfolgreich. Englerin zum Beispiel, ein



Links Bei einer Temperatur wie der des menschlichen Körpers wachsen die Zellen in den flüssigkeitsgefüllten Vertiefungen der Schalen. So lässt sich an ihnen die Wirkung von Substanzen aus der Stoffbibliothek des Zentrums direkt testen.

Rechts Sonja Sievers leitet die Screening-Einheit des COMAS. Mithilfe einer modernen Roboteranlage kann sie eine Vielzahl chemischer Verbindungen auf ihre biochemischen und zellulären Effekte untersuchen.

pflanzlicher Naturstoff, der in Zelltests selektiv Nierenkrebszellen tötete, scheiterte im ersten Tierversuch. „Die Mäuse starben innerhalb von fünf Minuten, denn Englerin blockiert nicht nur einen Calciumkanal in den Tumorzellen, sondern auch im Lungengewebe. Dadurch kommt es dort zu massiven Wassereinlagerungen“, sagt Waldmann.

Ganz oben auf Waldmanns Agenda stehen seit Langem Substanzen, die den sogenannten Ras-Signalweg in Tumorzellen blockieren. Bereits Anfang der 1990er-Jahre, damals noch in Bonn, wurde er darauf aufmerksam. Eine Mutation führt dazu, dass Ras-Proteine, die über ihren Fettsäurerest in der Zellmembran verankert sind, Krebszellen das Signal zur Teilung geben. Bei einem Drittel aller Tumore sind mutierte Ras-Proteine im Spiel.

Waldmann beginnt, Wirkstoffe gegen sie zu entwickeln, und erreicht dabei „die natürliche Grenze des Chemikers“, wie er sagt. „Du hast ein Molekül synthetisiert – und jetzt? Kühlschrank auf, Substanz rein, Tür zu, nächstes Pro-

jekt?“ Waldmann reicht das nicht. Er sucht jemanden, der mehr darüber weiß, und wird fündig: Alfred Wittinghofer, damals Leiter der Strukturbiologie am Dortmunder Max-Planck-Institut, untersucht gemeinsam mit dem Zellbiologen Philippe Bastiaens – heute ebenfalls Direktor am Institut – die Wirkungsweise dieser Signalproteine.

ZUSAMMEN AUF DER SPUR VON RAS

„Wittinghofer war sozusagen ‚Mr. Ras‘. Und ich dachte, den rufst du mal an...“, erinnert sich Waldmann. Eine erfolgreiche Zusammenarbeit der beiden Wissenschaftler nimmt ihren Anfang. 1999 wird Waldmann selbst ans Max-Planck-Institut berufen, wo er nun die Abteilung Chemische Biologie leitet, wenige Jahre später kommt Bastiaens nach Dortmund. Die drei Abteilungen ergänzen sich fortan. Wittinghofer und Bastiaens finden heraus, wie Ras in der Zelle transportiert wird. Was die Forscher jetzt brauchen, ist ein Molekül, das die-

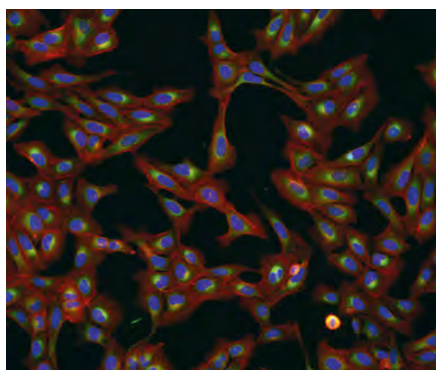
sen Transport verhindert. Hier kommt das COMAS ins Spiel. „Wir haben zusammen mit dem COMAS einen Zelltest entwickelt und unsere Bibliothek durchsucht. Die Treffer haben wir dann im Labor weiter optimiert.“

Einer dieser Treffer ist Deltarasin. Der Wirkstoff unterbricht den Ras-Transport und damit den Signalweg – aber leider nicht nur diesen, auch andere Abläufe werden gestört. Die Folge sind teils schwere Nebenwirkungen. Andere Kandidaten wiederum lösten weniger unerwünschte Wirkungen aus, waren aber nicht wirksam genug. Den Krebszellen gelingt es sogar, die Ras-Blockade wieder aufzuheben. Inzwischen entwickeln die Max-Planck-Wissenschaftler die vierte Generation von Blockern, die so fest an ihr Zielprotein andocken, dass die Krebszellen sie nicht wieder entfernen können.

Große Hoffnung setzt Waldmann in die Technik des sogenannten Cell Painting. Damit will er einen Zelltest entwickeln, mit dessen Hilfe er gleich nach der Synthese sagen kann: „Wir

Unten Beim Cell Painting werden Zellorganellen wie der Zellkern (blau), das endoplasmatische Retikulum (grün) oder das Zellskelett (rot) angefärbt. Wirkt eine Substanz auf eine dieser Organellen, lässt sich dies am veränderten Farbmuster ablesen.

Rechts Die Systemoperatorin Miriam Kunkel betreut die Substanzbibliothek des COMAS mit mehr als 250 000 verschiedenen Verbindungen. Temperaturen von minus 20 Grad Celsius stellen sicher, dass sich die Moleküle auch nach längerer Zeit chemisch möglichst wenig verändern.



wissen zwar noch nicht, was das Molekül kann – aber es hat in jedem Fall Potenzial!“

Als Nächstes möchte Waldmann über das hinausgehen, was die Natur kann. „Die Anzahl der in der Natur vorkommenden chemischen Grundstrukturen ist ja begrenzt. Bisher imitieren wir nur das, was die Natur uns vorge-macht hat. Wir werden also auch immer nur die Bioaktivität dieser Naturstoffe finden, aber nichts völlig Neues.“ Waldmann will daher die Molekülgerüste aus dem Scaffold Hunter virtuell in kleinere Fragmente zerlegen. „Und dann setzen wir diese so zusammen, wie die Natur es noch nie getan hat!“ So sollen Substanzen entstehen, die aussehen wie Naturstoffe – aber keine sind: Pseudo-Naturstoffe, „Natur 2.0“ also.

Aber kann das funktionieren? Waldmann nickt, zweimal waren sie bereits erfolgreich. Noch reicht das nicht für eine endgültige Aussage. Aber die Vorzeichen stehen gut, dass seine Wirkstoffbibliotheken schon bald mit neuen, vielversprechenden Substanzen aufgestockt werden können. ◀

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Mit einer Software können Wissenschaftler die chemische Struktur eines biologisch wirksamen Naturstoffs auf sein Grundgerüst reduzieren. Dieses lässt sich leichter im Labor nachbauen und gegebenenfalls optimieren.
- Durch die Kombination einzelner Strukturteile von Naturstoffen sollen künftig chemische Verbindungen mit völlig neuen Eigenschaften entstehen.
- Um das Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie herum haben sich in Dortmund verschiedene Institute angesiedelt, die potenzielle neue Wirkstoffe erforschen und ihnen den Weg in die Medizin ebnen.

GLOSSAR

Cell Painting: Dazu werden verschiedene Signalwege oder Zellorganellen mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert, sodass ein Muster aus verschiedenen Farben entsteht. Für Wirkstofftests werden die bunten Zellen auf mehrere Tests verteilt und Substanzen ausgesetzt, deren Effekt auf die Zellen bekannt ist. Diese Referenzsubstanzen verändern das Farbmuster auf charakteristische Weise. Die Wirkung eines neuen, unbekannten Moleküls lässt sich nun durch einen Farbvergleich ablesen.

COMAS: Das **C**ompound **M**anagement and **S**creening Center hat das Ziel, wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung der Max-Planck-Gesellschaft für die medizinische Forschung und die Entwicklung neuer therapeutischer Anwendungen zu nutzen. Jede Substanz der aktuell 250 000 Verbindungen umfassenden Bibliothek wird in barcodierten Röhrchen bei minus 20 Grad aufbewahrt. Winzige Mengen der Substanzen von wenigen milliardstel Litern (Nanolitern) reichen für die Tests aus. Substanzen, die ihr Potenzial in den Tests am COMAS bewiesen haben, werden an das Lead Discovery Center weitergegeben und dort für die medizinische Anwendung weiterentwickelt.

100 Jahre

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PHYSIK

Kurz und unterhaltsam präsentiert:

DAS JUBILÄUMSMAGAZIN wirft einen

Blick auf die Geschichte der Teilchenphysik,
die frühere und die aktuelle Forschung
sowie die Menschen, die am Institut
aktiv waren und sind.

mpp.mpg.de/magazin

100 Jahre
MAX-PLANCK-
INSTITUT
FÜR PHYSIK

Jubiläumsmagazin
per E-Mail bestellen:
magazin@mpp.mpg.de

