



Kristallstrukturanalyse hilft in der Pharmaforschung

Facettenreiche **Wirkung**

Kristalle verraten die räumliche Struktur chemischer Verbindungen: Mit ihrer Hilfe und mittels moderner Computertechniken entschlüsseln Pharmaforscher von Bayer HealthCare den molekularen Wirkungsmechanismus neuer Substanzen und entwickeln innovative Medikamente.

Das filigrane Gitterwerk schwebt mitten im Raum. Wenig später ändert sich seine Gestalt – die Oberfläche wird glatt und glänzend. Kugelige Erhebungen ragen nun heraus, andere weichen zurück in die Tiefe. Wer jedoch versucht, die schwebende, mehrere Kubikmeter große Figur zu berühren, der greift ins Leere. Hinter dem faszinierenden Schauspiel steckt kein moderner Magier, sondern der Wissenschaftler Dr. Alexander Hillisch, Abteilungsleiter der Medizinischen Chemie bei Bayer HealthCare (BHC) und verantwortlich für das Gebiet Computational Chemistry am Standort Wuppertal. Im 3D-Raum des Wuppertaler Forschungszentrums von Bayer HealthCare präsentiert Hillisch das

Ergebnis der Strukturaufklärung eines Proteinmoleküls. Spezielle Brillen lassen den Betrachter glauben, er sehe ein dreidimensionales Gebilde. Das Protein, das Hillisch in den Raum projiziert, ist die exakte dreidimensionale Abbildung des Faktors Xa (sprich „Zehn a“), an dem gerade in der Entwicklung befindliche Wirkstoff (s. a. research 18), der die Blutgerinnung hemmt, angedockt hat.

„Im Entwicklungsprozess von Rivaroxaban haben wir die Stufe, bei der die Proteinstrukturaufklärung eine wichtige Rolle spielt, zwar schon überschritten, aber in vielen Wirkstoff-Findungsprojekten geben uns heute räumliche Modelle wie dieses zu einem sehr frühen Zeitpunkt wertvolle Hinweise auf die

Struktur-Wirkungs-Beziehungen zwischen Zielmolekülen und neuartigen pharmakologisch aktiven Substanzen“, erklärt Hillisch die Bedeutung von Proteinstrukturen und seiner Abteilung. Dazu zählen nicht nur die Molekül-Designer. Bevor sie mit ihren Aufgaben beginnen können, müssen zunächst die Kristallographen ans Werk. Denn Kristalle verraten die räumliche Struktur chemischer Verbindungen und weisen so den Weg für weitere Optimierungsschritte bei der Medikamentenentwicklung.

Für die Lösung ihrer Aufgaben benötigen die Kristallographen neben Hochtechnologie auch Erfahrung und Fingerspitzengefühl. Und manchmal auch ein Quäntchen Glück. Denn ob und



Forschen in 3D (v. li.): Dr. Alexander Hillisch, Dr. Axel Harrenga und Dr. Tobias Marquardt vor der Computersimulation einer Molekülstruktur, die wertvolle Hinweise zur Entwicklung von neuen Wirkstoffen liefert. Dazu trägt auch der Transfer von Kristallen in spezielle Nährlösungen (Bild o.) bei.

wann sich die Moleküle einer gelösten Substanz zu einem regelmäßigen Kristallgitter anordnen, statt eine gestaltlose Masse zu bilden, lässt sich nicht vorhersagen. „Die Züchtung von Kristallen unterliegt nach wie vor dem Prinzip von Versuch und Irrtum“, so Dr. Axel Harrenga, Biochemiker bei Bayer HealthCare, der gemeinsam mit seinem Kollegen Dr. Tobias Marquardt sogenannte Co-Kristalle züchtet und analysiert. Ein komplexes Unterfangen, denn: „Kristalle bilden sich nur aus einer übersättigten Lösung, und zwar in einem bestimmten, für die Substanz charakteristischen Konzentrationsbereich“, erklärt Harrenga. An die Dimensionen von Rosenquarz oder Amethyst reichen die Proteinkristalle jedoch nicht heran. Groß im Sinne der Pharmaforscher sind Gebilde mit einer durchschnittlichen Kantenlänge von 0,2 Millimetern, aufgebaut aus Billionen identischer Moleküle. Im idealen Kristallgitter ist der Abstand zwischen jedem dieser Moleküle immer gleich.

Und jedes ihrer Atome ist von seinen Pendanten in den benachbarten Molekülen ebenfalls gleich weit entfernt. Diese Abstände gilt es zu ermitteln, um die Molekülstruktur zu entschlüsseln. Mit Maßband und Zollstock haben die Messtechniken für den molekularen Bereich jedoch nichts gemein. Stattdessen nutzen die Forscher die Röntgenstrukturanalyse, um das Kristallgitter zu vermessen und ein Strukturmodell zu entwickeln. Röntgenstrahlen haben eine spezifische

Wellenlänge, die ungefähr den Abständen zwischen den einzelnen Atomen im Kristall entspricht. Deshalb eignen sich die Strahlen für die Strukturaufklärung. Treffen sie beim Durchgang durch den Kristall auf die Elektronen eines Atoms, werden sie abgelenkt. Dabei entstehen sogenannte Beugungsreflexe, die ein Detektor registriert.

Molekülstruktur als leuchtender Sternenhimmel

Das Ergebnis ist ein für die jeweilige Substanz spezifisches Beugungsmuster. Strukturformeln wie aus dem Chemie-Lehrbuch gibt dieses Muster jedoch nicht preis. Nicht-Experten sehen darin eher das Bild des Sternenhimmels. Erfahrene Strukturanalysierer wie die Forscher von Bayer HealthCare können aus dem vermeintlichen Gewirr von Lichtpunkten jedoch zweifelsfrei die dreidimensionale Molekülstruktur ermitteln. „Aus der Position der Reflexe ergibt sich die kristallographische Raumgruppe – so wird die genaue Anordnung der Moleküle im Kristall genannt. Die Intensität der Reflexe ist abhängig vom Inhalt des Kristalls, also den Proteinen und ihrer Struktur“, nennt Marquardt die zwei wesentlichen Deutungskriterien. Bei der Auswertung sind die Wissenschaftler jedoch auf die Unterstützung von Hochleistungscomputern angewiesen. Für ein brauchbares Strukturmodell sind bis zu eine Million Messpunkte erforderlich. Aus ihrer genauen Position und der jeweiligen

Intensität ermittelt der Rechner ein erstes Strukturmodell, das die Wissenschaftler dann auf Plausibilität prüfen.

Inzwischen haben Wissenschaftler weltweit die räumliche Struktur von mehr als 40.000 Proteinen entschlüsselt. Darunter befinden sich über 40 Prozent der für BHC interessanten Targetproteine. Die Wirkstoff-Proteinkomplexe liefern nach der Analyse ein dreidimensionales Bild der strukturellen Bindung zwischen einem Wirkstoff und dem Zielprotein im Organismus. Dieses Ergebnis ist eine wichtige Grundlage für die weitere Arbeit in der Wirkstoffforschung. Über den Schritt des Designs von Molekülen am Computerbildschirm kann ein Strukturmodell den Weg für weitere Optimierungsschritte im Syntheselabor weisen. Abteilungsleiter Hillisch: „Die Erkenntnisse aus Strukturaufklärung und ihre Interpretation am Computer haben zur Auffindung und Verbesserung der Eigenschaften einiger vielversprechender Substanzen in unserer Wirkstoffforschung geführt.“



www.dgkristall2.de

Die Deutsche Gesellschaft für Kristallographie bietet eine Broschüre zur Kristallographie zum Download.