

Das Chemical Genomics Centre

„Aufklärung biologischer Prozesse mit wirkstoffartigen Molekülen als Sonden“ lautet kurz gefasst das Forschungsprogramm des Chemical Genomics Centre in Dortmund.

Entstanden aus einer Initiative der Max-Planck-Gesellschaft und Unternehmen der Wirkstoffindustrie, kooperieren hier Forschergruppen aus Max-Planck-Instituten mit Expertise in Chemie und Biologie und neu eingerichteten Nachwuchsgruppen.

◆ Biologische Phänomene können heute zunehmend auf molekularer Ebene untersucht werden. Viele Fragen aus der Genomforschung beispielsweise können nur in interdisziplinärer Kooperation an der Grenzfläche von Chemie und Biologie aufgegriffen und bearbeitet werden. Dabei rückt ein Forschungsansatz in den Mittelpunkt des Interesses, der zellbiologische Untersuchungen mit wirkstoffartigen Molekülen als modulierende Liganden ermöglicht. So hat der Naturstoff Brefeldin das Studium von Transportvorgängen in Zellen ermöglicht; das Alkaloid Colchicin die Modulierung der Zellteilung. Diese und andere prominente Beispiele für Molekülsonden hatten einen großen Einfluss auf ganze Arbeitsgebiete der Biologie.

Die chemischen Genomik studiert nun Genprodukte mit chemischen und biologischen Methoden. Das Auffinden von Molekülsonden ist dabei ein besonderer Schwerpunkt. Mit der Synthese von Verbindungsbibliotheken und biologischen Assays werden heute Wirkstoffmoleküle gesucht, die als solche Molekülsonden dienen können.

Die chemische Genomik erfordert, dass chemische und biologische Expertise zusammengeführt und gebündelt werden. Auch wenn Teilaspekte dieses Forschungsgebiets bereits in kleineren Kooperationen bearbeitet werden, fehlte in Deutschland und Europa doch lange ein gezieltes Programm zur Untersu-

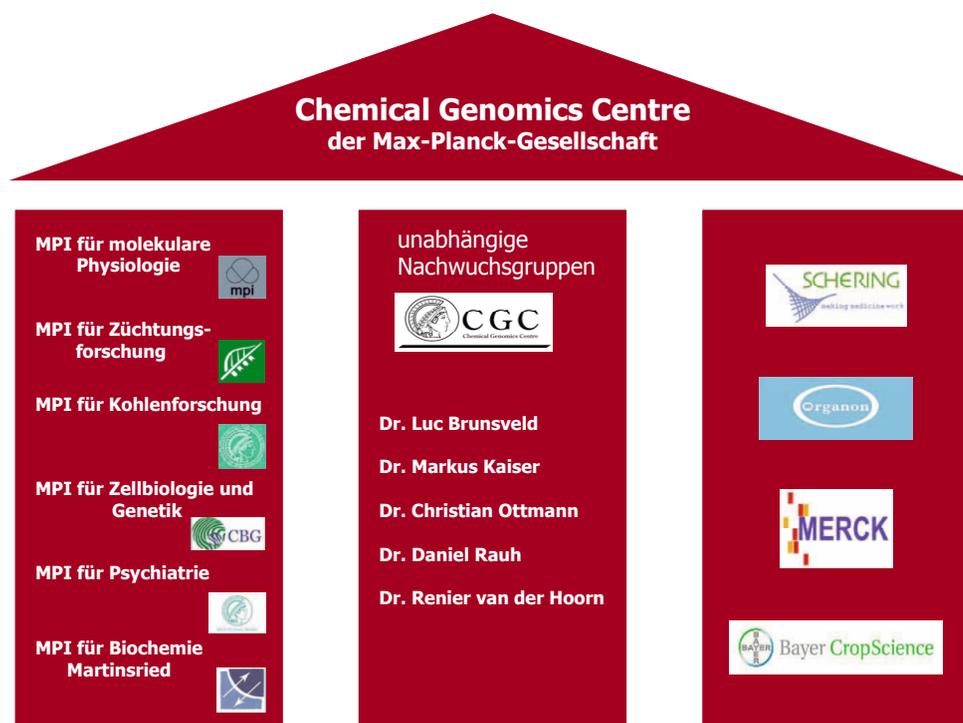
chung biologischer Phänomene mit modulierenden Liganden. Die Max-Planck-Gesellschaft hat diese Problematik aufgegriffen und unter der Federführung von Herbert Waldmann das Chemical Genomics Centre gegründet (Abbildung 1).

Das Chemical Genomics Centre

◆ Mehrere Max-Planck-Forschungsgruppen aus der Chemie und Biologie arbeiten im Chemical Genomics Centre (CGC) eng zusammen, unter anderem die Gruppen von Herbert Waldmann, Roger Goody und Alfred Wittinghofer (alle MPI für molekule

Physiologie, Dortmund), und die Gruppe von Alois Fürstner (MPI für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr). Weiterhin sind das MPI für Züchtungsforschung, Köln (George Coupland, Paul Schulze-Lefert), das MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden (Marino Zerial), das MPI für Psychiatrie, München (Felix Hausch), und das MPI für Biochemie, Martinsried (Thomas Mayer) beteiligt. Wichtig ist der interdisziplinäre Ansatz der Zusammenarbeit; die Expertise der jeweiligen Arbeitsgruppe wird genutzt, um ein gemeinsames Ziel zusammen zu erreichen. Ein Beispiel für Forschung in-

Abb. 1. Im Chemical Genomics Centre arbeiten Max-Planck-Institute mit Unternehmen und unabhängigen Nachwuchsforschungsgruppen eng zusammen.



nerhalb des Chemical Genomics Centre zeigt Abbildung 2.

Darüber hinaus sind auch die Firmen Merck (Darmstadt), Organon, Schering und BayerCropScience am Chemical Genomics Centre beteiligt. Diese enge Zusammenarbeit der Max-Planck-Gesellschaft mit forschenden Unternehmen in den Life Sciences eröffnet einerseits Forschungsmöglichkeiten, die ein akademisches Umfeld normalerweise nicht bietet. Andererseits können die Firmen auf diese Weise an Grundlagenforschung in Gebieten teilhaben, bei denen noch Innovationsdefizite bestehen, die aber für spätere Anwendungen hochrelevant sind. Die Beteiligung der Unternehmen sichert auch die Fokussierung des Chemical Genomics Centre auf den Forschungsfeldern Gesundheit, Pflanzenschutz und Ernährung.

Eine Plattform für Talente

◆ Nachwuchsförderung ist ein weiteres wichtiges Anliegen des Chemical Genomics Centre. Die Max-Planck-Gesellschaft und die beteiligten Unternehmen haben zusammen unabhängige Nachwuchsgruppen eingerichtet, in denen junge Chemiker und Biologen fünf Jahre gefördert werden sowie eigenständige und unabhängige Forschung betreiben (Abbildung 3). Im folgenden werden die Arbeitsgebiete der Nachwuchsgruppen vorgestellt.

Luc Brunsveld und seine Mitarbeiter beschäftigen sich mit der chemischen Biologie von Protein-Protein-Wechselwirkungen. Im Fokus steht dabei die Wechselwirkung zwischen Kernrezeptoren (im Zellkern lokalisiert) und ihren Cofaktoren. Screeningverfahren für diese Wech-

selwirkung sind aufgebaut worden, z. B. Fluoreszenzpolarisation und On-Bead-Screening. Sie dienen dazu, kleine Modulatoren zu finden, um die biologische Funktion dieser wichtigen Klasse von Proteinen weiter zu erforschen. Mit der Pharmaindustrie bestehen hier Kooperationen z. B. bei der Proteinkristallographie und der computerunterstützten Chemie.

In der Arbeitsgruppe von Markus Kaiser werden Wirkstoffsonden synthetisiert, die auf Naturstoffen mit bekannten Wirkprinzipien basieren. Ziel der Synthesen ist die Entwicklung von Molekülen zur Modulation von Enzymaktivitäten, insbesondere zur chemischen Regulation von Proteolysesystemen der Proteinqualitätskontrolle und der pflanzlichen Immunabwehr. Evaluiert werden die Modulatoren sowohl durch In-vitro als auch In-vivo-Screens. Externe Kooperationen mit strukturellen Arbeitsgruppen helfen, die Wechselwirkungen zwischen der Wirkstoffsonde und den Zielproteinen aufzuklären und damit die Modulatoren weiter zu optimieren.

Die Gruppe von Christian Ottmann beschäftigt sich mit Stabilisatoren für Protein-Protein-Wechselwirkungen. 14-3-3 Proteine z. B. sind Adapterproteine, die an der Regulation von mehreren hundert Zielproteinen durch direkte Bindung beteiligt sind, u. a. der Raf Kinase, der Zellzyklus-Phosphatase Cdc25, des proapoptischen Regulatorproteins BAD und von FOXO-Transkriptionsfaktoren. Die Stabilisierung solcher Proteinkomplexe ist zum einen für die Untersuchung von Signaltransduktions-Netzwerken von Bedeutung, zum anderen lassen sich therapeutisch nutzbare Effekte mit solchen Molekülen erreichen.

Die Arbeitsgruppe von Daniel Rauh beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung neuer Techniken zur Verfolgung der Funktionsweise von Proteinen mit chemischen Sonden in lebenden Zellen. Im Mittelpunkt stehen dabei die zeit- und raum aufgelöste Beschreibung von Aktivitätsverteilungen von Protein-Kinasen und Reduktasen innerhalb von Signaltransduktionskas-

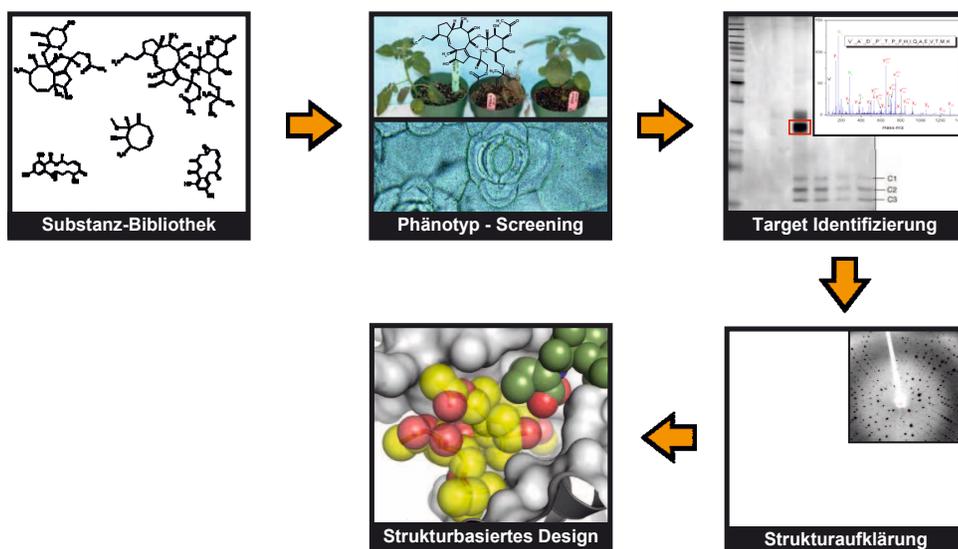


Abb. 2. Chemische Genomik am Beispiel des Protein-Protein-Wechselwirkungs-Stabilisators Fusicoccin. 1. Substanzbibliothek: Ausgehend von einer Reihe chemisch diverser Strukturen wird deren Effekt auf das Pflanzenwachstum untersucht. 2. Phänotypischer Screen: Einige der getesteten Substanzen führen zu einem auffälligen Phänotyp. Wie bei der mittleren Pflanze zu sehen, kommt es zu einem Vertrocknen der Blätter. Die morphologische Untersuchung der Pflanze weist die permanente und maximale Öffnung der Stomata (Spaltöffnungen) als Grund für den massiven Wasserverlust aus, der den Vertrocknungszustand der Pflanze hervorruft. Stomata sind essentielle Pflanzenorgane, die dem Gasaustausch dienen. Hierbei muss die Pflanze einen Kompromiss zwischen der für die Photosynthese notwendigen CO_2 -Aufnahme und der Gefahr des übermäßigen Wasserverlustes durch Transpiration eingehen. 3. Targetidentifizierung: Mit zweidimensionaler Gelelektrophorese und massenspektrometrischer Analyse wurde als zelluläres Target der Welke-induzierenden Verbindungen die Protonen-ATPase der pflanzlichen Plasmamembran identifiziert. 4. Strukturbiologie: Die Strukturbiologie liefert ein Verständnis der atomaren Wechselwirkung zwischen dem aktivem Agens und dem identifizierten Zielprotein. 5. Strukturbasiertes Design: Anhand der Kristallstrukturanalyse konnte die wirkaktive Substanz als ein Stabilisator von Protein-Protein-Wechselwirkungen identifiziert werden. Der gefundene sehr komplexe Naturstoff (durchsichtiges Kalottenmodell) stabilisiert die Protein-Protein-Wechselwirkung bestehend aus einem Adapterprotein (weiße Oberfläche) und der Protonen-ATPase (grüne Kalotten). Die Komplexstruktur aus Ligand und Protein dient als Startpunkt für das rationale Design neuer kleiner Moleküle mit optimierten Eigenschaften wie Größe, Affinität und Selektivität.



Abb. 3. Die Nachwuchsgruppenleiter Markus Kaiser, Daniel Rauh, Renier van der Hoorn, Christian Ottmann und Luc Brunsveld (v. l.) vor dem BioMedizinZentrum, Dortmund. Dort befinden sich die Labore des Chemical Genomics Centre.

kaden. Ein besseres Verständnis dieser molekularen Netzwerke ist für die Entwicklung neuer Therapeutika essentiell. Darüber hinaus beschäftigt sich die Gruppe mit der Aufklärung und dem Modellieren von Proteinstrukturen.

Renier van der Hoorn leitet eine weitere Forschergruppe, die sowohl in Dortmund als auch am Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln tätig ist. Innerhalb dieser „Plant Chemetics“-Gruppe arbeiten organische Chemiker und Pflanzen-Biochemiker zusammen, um Methoden zu entwickeln, mit denen die Aktivität von Enzymen in lebenden Organismen dargestellt werden kann. Diese Techniken kommen bei der Untersuchung der Interaktion zwischen *Pseudomonas*-Bakterien und der Wirtspflanze *Arabidopsis* zum Einsatz. *Pseudomonas*-Bakterien rufen Krankheiten in Pflanzen und Tieren hervor – wie genau, ist jedoch bisher nur im Ansatz verstanden.

Die Vielfalt meistern

◆ Die chemische Genomik mit ihrer Vielfalt an Aufgaben bedarf, wie bereits erwähnt, des Zusammenführens von Expertise aus Biologie, Chemie, Bio- und Cheminformatik und Technik (Automatisierung). Für die interdisziplinäre Forschung innerhalb des CGC sind auch der Aufbau eines gemeinsamen Substanz-

lagers und die Einrichtung einer gemeinsamen Datenbank essentiell.

Wichtig ist außerdem eine Verbesserung der kombinatorischen Chemie in Bezug auf die biologische Relevanz und die funktionelle und strukturelle Diversität der hergestellten Substanzbibliotheken. Dabei kommt besonders der Auswahl von Strukturmotiven sowie der Optimierung von Synthesemethoden eine besondere Bedeutung zu.

Für biologische Fragen ist u. a. die Automatisierung phänotypischer Screens, also von Testsystemen, in denen das gesamte Erscheinungsbild der untersuchten Zelle oder des Organismus beobachtet wird, von zentraler Bedeutung. Die Entwicklung von Biomarkern sowie die automatisierte Mustererkennung von unterschiedlichen Phänotypen durch bildanalytische Algorithmen und die eigentliche Targetidentifizierung sind weitere Kernbereiche der chemischen Genomik. Das Ziel ist ein Arsenal von kleinen wirkstoffähnlichen Molekülen, mit denen jede Proteinfunktion dynamisch moduliert und im Zusammenspiel aller Genprodukte auf zellulärer Ebene analysiert werden kann.

Resümee und Perspektiven

◆ Grundlage der chemischen Genomik sind hochspezifische Molekülsonden aus dem Substanzreservoir der Natur oder der kombinatorischen Chemie. Alternativ zu rein genetischen und molekularbiologischen Verfahren erlauben diese Substanzen die systemische Untersuchung ganzer Zellen und Organismen hinsichtlich der biologisch-medizinischen Funktion und Bedeutung der jeweilig adressierten Genprodukte. Ist der biologische Effekt ausreichend studiert und die therapeutische Relevanz validiert, kann die niedermolekulare Substanz als Leitstruktur zur Entwicklung von Wirkstoffen in Humanmedizin und Pflanzenschutz dienen.

Sabine Arndt
Koordinatorin

Chemical Genomics Centre
Sabine.Arndt@cgc.mpg.de
www.cgc.mpg.de