

# Das Chemical Genomics Centre

Prof. Dr. Herbert Waldmann, Prof. Dr. Rolf Breinbauer und Dr. Sabine Arndt  
Chemical Genomics Centre der Max-Planck-Gesellschaft, Dortmund

Die Max-Planck-Gesellschaft hat in Dortmund das Chemical Genomics Centre gegründet, ein wohl in Deutschland einmaliges Projekt (Anmerkung: es gibt noch eine große Chemical Genomics Facility am EMBL in Heidelberg), bei dem Forschergruppen aus verschiedenen Max-Planck-Instituten mit unterschiedlicher wissenschaftlicher Expertise in Chemie und Biologie und mehrere neueingrichtete Nachwuchsgruppen miteinander kooperieren. Ziel ist die Aufklärung biologischer Prozesse mit der Hilfe wirkstoffartiger Moleküle als Sonden. Außergewöhnlich ist neben der Interdisziplinarität der Forschungsausrichtung auch die enge Kooperation der Max-Planck-Gesellschaft mit Industriepartnern wie etwa Merck, Organon und Schering.

Bahnbrechende Entwicklungen in den Biowissenschaften während der zurückliegenden Jahre haben gezeigt, daß alle biologischen Vorgänge auf chemischen Prozessen beruhen und durch die Struktur der beteiligten Moleküle und deren Wechselwirkungen bestimmt werden. So wie sich die Dimension der Studienobjekte der Biologie verkleinert, wendet sich die Chemie zunehmend größeren Molekülen und molekularen Systemen zu. Als Folge der Angleichung von Art und Dimensionen der Gegenstände biologischer und chemischer Forschung durchdringen sich die beiden Wissenschaften zunehmend.

Insbesondere die Sequenzierung der Genome von Mensch, Maus, Ratte, Hefe, einer Vielzahl von Bakterien, der Bohne und vieler anderer Organismen schafft die Grundlage für ein umfassendes Verständnis von Zellen und Organismen. Um dieses zu erreichen, muß die biologische Forschung aber über die Ebene der genetischen Information hinausgehen und sich mit der Funktion, Modifikation und der Wechselwirkung von Proteinen und Modula-

toren ihrer Aktivität auseinandersetzen. Dabei rückt derzeit ein Forschungsansatz in den Blickpunkt, der sich wirkstoffartiger Moleküle als modulierender Liganden bedient, um zellbiologische Untersuchungen und zum Beispiel ein besseres Verständnis der Funktion bestimmter Gen-Produkte zu ermöglichen. Während solche Sondenmoleküle (wie etwa Brefeldin und Colchizin) lange aufgrund zufälliger Entdeckungen und Beobachtungen aufgefunden wurden, erlauben die erzielten Fortschritte in der Automatisierung und Parallelisierung der chemischen Synthese und von biologischen Screeningmethoden den systematischen Einsatz von Wirkstoffmolekülen zur Untersuchung biologischer Phänomene. Die „Chemische Genomik“ – also das Studium der Produkte von Genfamilien mit einer Kombination chemischer und biologischer Methoden – besitzt gegenüber etablierten genetischen Methoden entscheidende Vorteile.

So erfolgt die Wirkung von kleinen Molekülen sehr rasch, sie ist reversibel, wodurch

eine zeitlich kontrollierte Untersuchung der Proteinfunktion möglich ist, und der Effekt ist regulierbar. Darüber hinaus kann die Wirkung in der Entwicklung des Organismus zu jedem beliebigen Zeitpunkt ausgelöst werden, das heißt, sie ist konditional. Schließlich kann der Effekt von jedem, der Zugang zu der Substanz hat, wiederholt werden.

## Das Chemical Genomics Centre

Chemische Genomik erfordert, daß chemische und biologische Expertise zusammengefügt und gebündelt wird. Es haben zwar schon ausgewählte Arbeitsgruppen begonnen, Teilaspekte der chemischen Genomik zu bearbeiten, zum Teil in bilateralen Kooperationen. In Europa gab es aber bisher noch kein systematisches Programm zur Untersuchung biologischer Phänomene mit niedermolekularen, wirkstoffartigen Verbindungen.

Die Max-Planck-Gesellschaft hat diese Problematik erkannt und unter Federführung von Prof. Dr. H. Waldmann im Juli 2005 das Chemical Genomics Centre ins Leben gerufen (Abb. 2). Hier kooperieren derzeit Gruppen aus sechs verschiedenen Max-Planck-Instituten (MPI), dem MPI für molekulare Physiologie, Dortmund (R. Goody, A. Wittinghofer, H. Waldmann), dem MPI für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr (A. Fürstner), dem MPI für Züchtungsforschung, Köln (G. Coupland, P. Schulze-Lefert), dem MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden (M. Zerial), dem MPI für Psychiatrie, München (F. Holsboer) und dem MPI für Biochemie, Martinsried (T. Mayer). Die jeweilige Stärke und Expertise der einzelnen Partner kann am Chemical Genomics Centre vereint, Spitzenforscher aus den Bereichen Chemie und Biologie zusammengebracht werden.

Zusätzlich werden von der Max-Planck-Gesellschaft, zusammen mit den Firmen Merck KGaA (Darmstadt), Organon N.V. (Niederlande) und Schering AG (Berlin), am Chemical Genomics Centre in Dortmund wissenschaftliche Nachwuchsgruppen unterstützt. Mit Markus Kaiser („Synthese von Wirkstoffsonden“) und Renier van der Hoorn („Plant Chemetics“) haben bereits zwei junge Wissenschaftler ihre Arbeit am Chemical Genomics Centre aufgenommen, im April haben zudem die Forschungsgruppen von Luc Brunsfeld („Protein-Protein-Interaktion“) und Daniel Rauh („strukturbasiertes Design von Liganden zur Untersuchung der Aktivität von Zielproteinen an der lebenden Zelle“) begonnen. Weitere wissenschaftliche Nachwuchsgruppen werden folgen. Hervorzuheben ist hier auch die enge Zusammenarbeit der Max-Planck-Gesellschaft mit den pharmazeutischen Firmen, die Forschungsmöglichkeiten eröffnet, die in einem akademisch geprägten Umfeld normalerweise so nicht möglich sind. Die Firmen können hier Grundlagenforschung in Gebieten unterstützen, bei

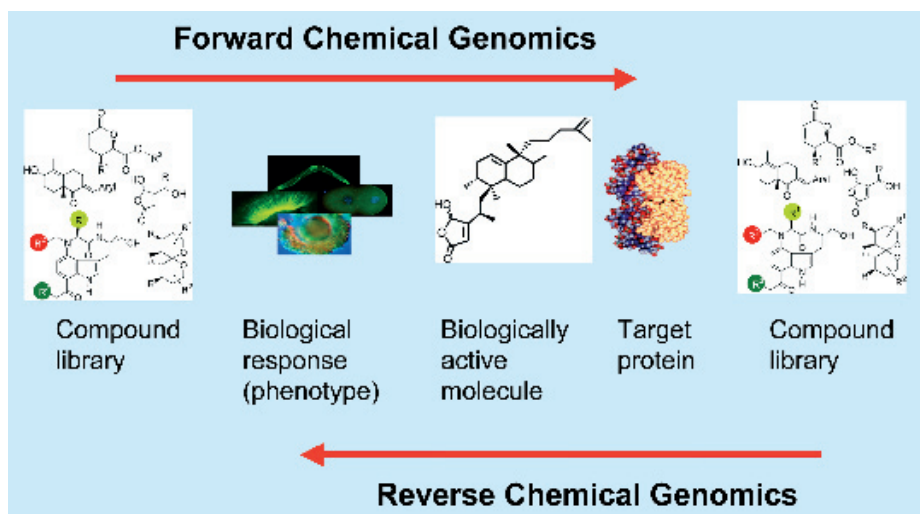


Abb. 1: Synthetisierte Substanzbibliotheken werden mit einer Vielzahl funktioneller Testsysteme auf ihre biologische Wirkung hin untersucht. Ist eine Leitstruktur identifiziert, kann sie als Ausgangspunkt zum Studium des Effektes und zur Identifizierung des entsprechenden Zielproteins dienen.

denen noch Innovationsdefizite bestehen, die aber für spätere Anwendungen relevant sind. Ihre Beteiligung sichert andererseits auch die Fokussierung des Chemical Genomics Centre auf wichtige Forschungsfelder in Gesundheit, Pflanzenschutz und Ernährung.

In der chemischen Genomik ist es entscheidend, die richtigen wirkstoffartigen Substanzen und Moleküle, also die Liganden zu identifizieren, die mit hoher Affinität spezifisch an eines oder wenige unter etwa 100.000 verschiedenen Proteinen binden. Moderne Methoden der organischen Synthese ermöglichen es, Zugang zu Substanzbibliotheken mit biologisch potentiell relevanten chemischen Verbindungen zu erlangen und sie in einer Vielzahl von Testsystemen auf ihre biologische Wirkung hin zu untersuchen. Bei diesen automatisierten Screening-Verfahren werden zum Beispiel mit optischen Methoden die Veränderung der Zellgestalt oder ganzer Organismen verfolgt (Abb. 3) oder mit Fluoreszenz-basierten Methoden Biomarker lokalisiert und quantifiziert. Werden Substanzen identifiziert, die dabei einen bestimmten, möglichst vordefinierten biologischen Effekt erzeugen, so dient die chemische Verbindung als Ausgangspunkt zum Studium des Effekts und zur Identifizierung des entsprechenden Zielproteins.

### Wissenschaftliche Herausforderungen

Die wissenschaftlichen Herausforderungen an die chemische Genomik sind vielfältig und bedürfen des gezielten Zusammenführens von Expertise aus der Biologie, Chemie, Bio- und Cheminformatik und Technologie (Automatisierung). Folgende Forschungsschwerpunkte sind entscheidend:

- Verbesserung der kombinatorischen Chemie in bezug auf die biologische Relevanz und funktionale und strukturelle Diversität der hergestellten Substanzbibliotheken, besonders gezieltere Auswahl von Strukturmotiven sowie Optimierung von Synthesemethoden.
- Automatisierung von phänotypischen Screens, also von Testsystemen, in denen das gesamte Erscheinungsbild der untersuchten Zelle oder des Organismus beob-

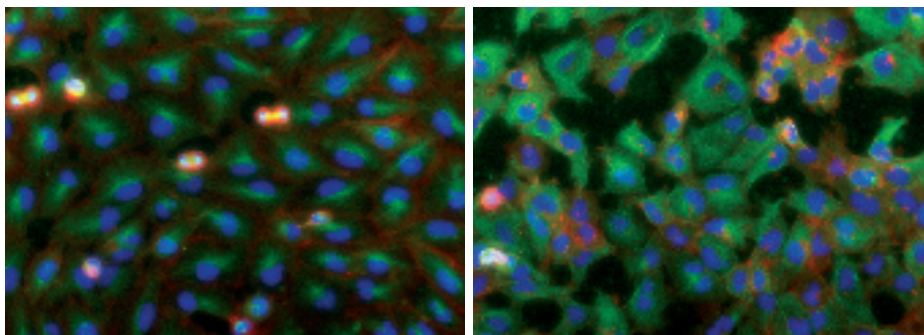


Abb. 3: Beispiel für ein phänotypisches Testsystem; An BSC-1-Zellen werden verschiedene Einheiten unterschiedlich eingefärbt (Tubulin (grün), Aktin (rot) und DNA (blau)). Links Kontrolle (DMSO); rechts nach Zugabe von Verbindung A, eine gestörte Tubulinstruktur ist zu erkennen.

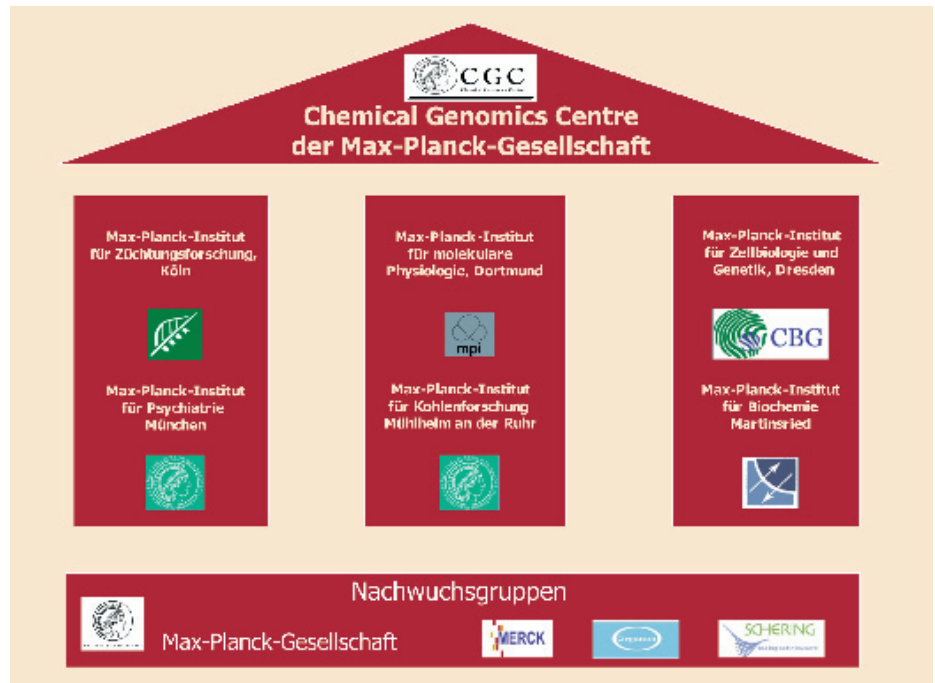


Abb. 2: Forscher aus sechs verschiedenen Max-Planck-Instituten und unabhängige Max-Planck-Nachwuchsgruppen kooperieren am Chemical Genomics Centre.

achtet wird, entscheidend hier auch die Handhabung von Untersuchungsobjekten, die Entwicklung von Biomarkern, sowie die automatische Mustererkennung von Phänotyp-Unterschieden durch Bildauswertesoftware.

- Entwicklung neuer Zelllinien und Identifizierung neuer Modellorganismen
- Parallelisierung und Automatisierung von Proteom- und Genanalyse (zuverlässige DNA-Chips vollständiger Genome, Protein- und Wirkstoff-Chips).
- Entwicklung von Molekülsonden, die individuelle Proteine oder Proteinklassen in der komplexen Umgebung einer Zelle adressieren.
- Verbesserung der Methoden zur Target-Identifizierung.

### Chancen und Perspektiven

Die Grundlage der Chemischen Genomik und Proteomik sind hochspezifische Molekülsonden, die aus dem Substanzreservoir

der Natur oder durch kombinatorische chemische Methoden gefunden werden können. Eine solche niedermolekulare Verbindung erweist sich dann als nützliches Werkzeug für grundlegende biologische und biomedizinische Untersuchungen. Alternativ zu rein genetischen und molekularbiologischen Verfahren erlauben diese Substanzen eine systemische Untersuchung von ganzen Zellen und Organismen, wie sie im Hinblick auf eine medizinische Relevanz der biologischen Studien wichtig ist. Wenn der biologische Effekt ausreichend studiert und für seine therapeutische Relevanz validiert ist, wird die niedermolekulare Substanz als hilfreiche Leitstruktur zur Entwicklung potentieller Medikamente dienen können.

### Korrespondenzadresse

Dr. Sabine Arndt  
 Chemical Genomics Centre  
 Tel./Fax: +49-(0)231-9742-6470/-6479  
 eMail: Sabine.Arndt@cgc.mpg.de

