

# Strukturen

## Von der Proteinsequenz zum Medikament

Dr. Wolfgang Wenzel, Dr. Regine Hedderich,  
Institut für Nanotechnologie (INT),  
Forschungszentrum Karlsruhe (FZK)

**Proteine sind die nanoskaligen Maschinen aller Lebewesen. Kodiert durch das Genom werden in der Zelle fortwährend unterschiedliche Proteine synthetisiert, die dort eine Vielzahl von Funktionen ausüben und u.a. den gesamten Stoffwechsel umsetzen. Obschon Proteine mit einer Größe von nur 1–10 nm zu den kleinsten funktionalen Einheiten gehören, vollbringen sie unter milden physiologischen Bedingungen beeindruckende biochemische Leistungen. Um die Abläufe der biologischen Funktion einer Zelle bzw. eines Organismus zu verstehen, muss man die Funktionsweise der dort auftretenden Proteine kennen. Entscheidend hierfür ist, dass Proteine zumeist spontan eine spezifische „native“ dreidimensionale Anordnung einnehmen, in der sie biologisch aktiv sind. Erst die Kenntnis dieser Struktur erlaubt Rückschlüsse auf den Mechanismus des Proteins.**

Gegenwärtig sind über eine Million Proteinsequenzen unterschiedlichster Organismen, vom Korn bis zum Menschen, bekannt. Dem stehen derzeit nur etwa 40000 aufgeklärte Proteinstrukturen gegenüber. Das liegt daran, dass die experimentellen Methoden zur räumlichen Strukturbestimmung sehr aufwendig sind. So fehlen zurzeit noch die dreidimensionalen Strukturen für wichtige Proteinfamilien. Wünschenswert wären daher Simulationsmethoden, die den Rückschluss von der Sequenz auf die dreidimensionale Struktur erlauben.

Es gibt theoretische Modelle, mit denen man versucht, den Faltungsprozess von Proteinen auf dem Rechner nachzuvollziehen. Das Problem dabei ist, dass die Faltung Millisekunden bis Sekunden dauert, während die Simulationsmethoden auf der Femtosekunden Zeitskala ( $10^{-15}$ s) angesiedelt sind. Deshalb ist der Rechenaufwand selbst für kleine Proteine riesig. Am Institut für Nanotechnologie des Forschungszentrums Karlsruhe verfolgt man einen alternativen Ansatz, der auf die thermodynamische Hypothese [1] zurückgreift, für die C. Anfinsen 1972 den Nobelpreis erhielt. Es wird postuliert, dass Proteine im nativen Zustand mit ihrer Umgebung im thermodynamischen Gleichgewicht sind. Daraus folgt, dass das globale Minimum der freien Energie den nativen Zustand des Proteins bestimmt. Eine Berechnung der freien Energie hat den Vorteil, dass der detaillierte Verlauf des Faltungsprozesses nicht berücksichtigt werden muss.

Für das am FZK entwickelte Modell der freien Energie [2] konnte nachgewiesen werden, dass es für bestimmte Proteinfamilien die native dreidimensionale Struktur als globales Optimum der Potentialenergieoberfläche stabilisiert. Das verbleibende mathematische Problem besteht dann darin, das globale Optimum der Energie für alle möglichen Anordnungen der Atome des Proteins zu finden, ohne den ganzen Suchraum durchforsten zu müssen. Dies ist nicht einfach, denn



Abb. 2 Überlagerung der exp. (rot) und der vorhergesagten Struktur (blau) des bakteriellen Ribosomproteins L20

selbst kleine Proteine haben über 1040 unterschiedliche Konformationen. Die Entwicklung eines allgemein anwendbaren Optimierungsverfahrens [3] für stark zerklüftete Energielandschaften führte zur Erhöhung der Simulationsgeschwindigkeit um bis zu fünf Größenordnungen im Vergleich zu etablierten Techniken. Mit dem neuen Verfahren konnten Proteine



Dr. Wolfgang Wenzel promovierte 1989 an der Ohio State University in theoretischer Physik. 1993 kehrte er an den Fachbereich Physik der Universität Dortmund zurück, wo er 1997 im Fach Physik habilitierte. Seit 2001 beschäftigt er sich mit der Entwicklung und Anwendung quantitativer Simulationsverfahren in den Bereichen molekulare Elektronik und biomolekulare Strukturbestimmung am Institut für Nanotechnologie des Forschungszentrums Karlsruhe.



Dr. Regine Hedderich, Physikerin, hat auf dem Gebiet der theoretischen Festkörperphysik am Zentralinstitut für Festkörperphysik und Werkstofforschung in Dresden promoviert und in Jena habilitiert. 1990/91 war sie im CNRS im Hochfeldmagnetlabor in Grenoble und 1992/93 am ISTECL SRL in Tokyo. Seit 1999 leitet sie das Netzwerk NanoMat mit 28 Partnern aus Industrie und Wissenschaft ([www.nanomat.de](http://www.nanomat.de)).

mit bis zu 60 Aminosäuren reproduzierbar gefaltet werden. (Abb. 2).

Wenn die dreidimensionale Struktur der Proteine bekannt ist, kann man dies in vielen Fällen ausnutzen um Krankheiten zu heilen, an denen die Funktion dieses Proteins maßgeblich beteiligt ist. Für viele metabolisch aktive Proteine gibt es kleine molekulare Schalter, die Liganden, die in der Lage sind, die Aktivität des Proteins im Körper zu steuern (Abb. 3). Ist so ein Protein an einem Krankheitsbild

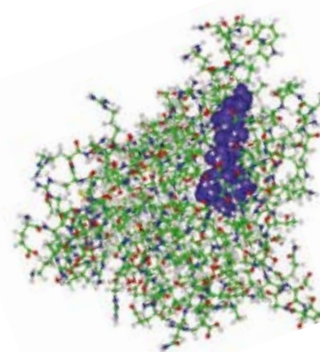


Abb. 3 Komplex zwischen Protein (grün) und molekularem Schalter (blau)

beteiligt, so kann man versuchen, diesen natürlichen Schalter gegen einen künstlichen auszutauschen und so wirksame Medikamente zu entwickeln.

Wie können nun theoretische Methoden bei der Suche nach solchen Aktivitätsregulatoren für Protein helfen? Ausgehend von der Proteinstruktur kann man rechnergestützte Selektionsverfahren entwickeln, um geeignete künstlichen Ligan-

den aus dem gesamten synthetischen Universum auszuwählen. Alle Moleküle, die Chemiker nasschemisch herstellen können, liegen inzwischen in chemischen Datenbanken vor. Die Theorie kann so einen geeigneten Startkandidaten vorschlagen, die so genannte Leitstruktur, der dann über einen etablierten Prozess in der pharmazeutischen Industrie zu einem Medikament entwickelt werden kann. Am INT wurde ein Verfahren entwickelt, dass diesen Suchprozess für über 250.000 Liganden in wenigen Tagen durchführen kann und dabei die Veränderungen des Liganden und des Proteins während der Bindung berücksichtigt. In enger Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie wollen wir mit diesem neuen hochgenauen Verfahren zur rechnergestützten Wirkstoffsuche beitragen. Schließlich stammen schon heute Dutzende von Medikamenten nicht mehr nur aus dem Labor, sondern sind am Rechner entstanden.

→ [wolfgang.wenzel@int.fzk.de](mailto:wolfgang.wenzel@int.fzk.de)  
→ [regine.hedderich@int.fzk.de](mailto:regine.hedderich@int.fzk.de)

**Zur Info:**  
Am 25. Mai 2007 findet die Veranstaltung „NanoMat 8. Szene“ im Forschungszentrum Karlsruhe statt.  
Mit dabei ist Nobelpreisträger Horst Störmer.

#### Literatur

- [1] C. Anfinsen, *Science*, 181, 223 (1973)
- [2] T. Herges, W. Wenzel, *Biophysical Journal* 87, 3100 (2004)
- [3] A. Schug, W. Wenzel, *Physical Rev. Letters* 82, 3003 (1999)
- [4] T. Herges, W. Wenzel, *Phys. Rev. Letters* 94, 018101 (2005)