

Von der Analytica 98:

Die „Kombinatorische Chemie“ setzt sich durch

Angenommen, Sie stünden vor einer verschlossenen Tür und müßten unter 100 Schlüsseln den richtigen herausuchen. Wie kämen sie am schnellsten hinein? Ganz einfach: Anstatt wahllos zu probieren, sortieren Sie die Schlüssel nach ähnlichen Formen und testen dann einen Repräsentanten aus jeder Gruppe. Paßt einer der Schlüssel ins Schloß, so findet sich unter den anderen Exemplaren dieser Gruppe auch eines, das die Tür öffnet. Ähnlich gehen Forscher seit einigen Jahren bei der Suche nach neuen Wirkstoffen für die Pharmaforschung vor: Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie synthetisieren sie zunächst eine Vielzahl in Frage kommender Verbindungen. Findet sich darunter eine geeignete Substanz oder „Leitstruktur“, so variieren Chemiker die Struktur dieses Moleküls solange, bis es seine Funktion optimal erfüllt.

Auf der diesjährigen Analytica diskutierten Forscher aus Europa und den Vereinigten Staaten über die technischen Herausforderungen dieses hochgradig automatisierten Forschungsansatzes während des Symposiums „Combinatorial and Parallel Chemistry“ auch neue Strategien für die Anwendung kombinatorischer Verfahren in der Pharmaforschung und der analytischen Chemie. Diese vergleichsweise neue Methode unterscheidet sich grundlegend von klassischen Synthesen, bei denen in wenigen Schritten ein vorher bekanntes Zielmolekül entsteht, beispielsweise eine Kette aus vier molekularen Bausteinen A, B, C und D. Statt dessen werden bei der kombinatorischen Chemie Varianten dieser Bausteine erzeugt, etwa B1, B2, B3, und in parallel ablaufenden Reaktionen mit dem ersten Baustein verknüpft. Die so entstandenen Moleküle AB1, AB2 und AB3 werden in nunmehr neun parallelen Synthesen um die Bausteine C1, C2 oder C3 erweitert. Auf diese Weise sind nach dem vierten Schritt bereits 81 Varianten entstanden - Chemiker sprechen von einer Substanzbibliothek. Der gesuchte Wirkstoff findet sich darin - aller Erfahrung nach - um so wahrscheinlicher, je verschiedenartiger die Moleküle sind.

Sinnvoll ist diese Vorgehensweise, die bereits in den sechziger Jahren von dem Münchener Chemiker Ivar Ugy propagiert wurde, erst, seitdem Roboter Synthe-

sen und Tests der biologischen Wirksamkeit innerhalb kürzester Zeit bewältigen können. Heute verfügen bereits viele renommierte Pharmafirmen über automatische Screening-Straßen oder sind dabei, sie aufzubauen.

Mit Hilfe von vollautomatischen Verfahren lassen sich täglich einige Tausend Verbindungen testen - 10 mal mehr, als mit bisher üblichen Verfahren. Angesichts der Tatsache, daß etwa fünfzigtausend Verbindungen geprüft werden müssen, bis sich eine geeignete Leitstruktur findet, ist die maschinelle Unterstützung unerlässlich.

In der Pharmaforschung ist die kombinatorische Chemie, deren industrielle Nutzung erst 1988 begann, mittlerweile ein anerkanntes Verfahren bei der Suche nach neuen Medikamenten, Tierarzneien und Pflanzenschutzmitteln. Bisher sind zwar noch keine Wirkstoffe aus der kombinatorischen Synthese auf dem Markt, aber einige befinden sich bereits in der klinischen Prüfung. Darüber hinaus hoffen Forscher, sich durch kombinatorische Methoden neue Therapiekonzepte zu erschließen. So ließe sich vielleicht herausfinden, an welchen Rezeptoren oder Ionenkanälen bestimmte Wirkstoffe angreifen müssen, um krankhafte Abläufe im Körper zu verhindern. Auch die Aufgaben neu entdeckter Gene ließe sich unter Umständen durch Probieren einer Vielzahl von Möglichkeiten ermitteln.

Große Erwartungen richten sich auch auf die Entwicklung neuer Katalysatoren. Sie bestehen im einfachsten Fall aus einem zentralen Metallatom, das von organischen Liganden umgeben ist. Der chemische Aufbau und die Orientierung dieser „Arme“ bestimmen darüber, wie wirksam der Katalysator eine Reaktion beschleunigt. Die kombinatorische Chemie könnte dabei helfen, unter den unglaublich vielen Varianten die am besten geeignete herauszufinden. Einen ersten Erfolg auf diesem Gebiet meldeten im Sommer vergangenen Jahres Wissenschaftler der Universität Boston. Es gelang ihnen, einen Katalysator herzustellen, der bei chiralen (zueinander spiegelbildlichen) Molekülen nur eine Variante entstehen läßt. Ohne diesen Katalysator würden beide Strukturen zu gleichen Teilen produziert. Dies ist in der Pharmakologie unerwünscht, da meist nur die eine Form therapeutisch wirksam ist, während die andere sogar toxisch sein kann.

P/up/cr

Anzeige

Reagenzien für die
virologische, bakteriologische und
mykologische Diagnostik

Vorwahl: (0 73 52)
Telefon: 34 00
30 44
Telefax: 48 34

LABOR
DR. KOCH - DR. MERK
88416 OCHSENHAUSEN

Kongreßpräsident:
Prof. Dr. med. M. Krieg

Düsseldorf
15. – 18. 11. 1998

Programmorschau

15.11.1998 Präsentation der Arbeitsgruppen der DGKC / DGLM

Eröffnungsveranstaltung mit Festvortrag

E. P. Fischer: Zahlen mit Qualitäten: Für einen neuen Umgang mit
Meßergebnissen und anderen Daten der Wissenschaft

16.11.1998 Plenarvortrag

H. zur Hausen: Virusvermittelte Mechanismen der Karzinogenese

Symposien

H. Reinauer / G. Assmann: Insulinresistenz: Pathobiochemie und molekulare Diagnostik

D. Meißner / J. D. Kruse-Jarres: Diagnostik ernährungsbedingter Mangelkrankungen

Workshops

L. Thomas / F. Dati: Diagnostische Highlights - oder nicht? Meßgrößen kritisch
beleuchtet

R. Haackel / W. Vogt: Laboratoriumsmedizinische Qualitätssicherung: Umfassende
und partielle Managementkonzepte

Mitgliederversammlung der DGLM

Poster-Party

17.11.1998 Plenarvortrag

H.-G. Joost: Leptin: Pathobiochemie, Nachweis und klinische
Bedeutung

Symposien

W. Guder / A. Hesse: Laboratoriumsmedizinische Diagnostik von Nephropathien:
Alte und neue Marker

H. Renz / H. Nüßlein: Systemische und organbezogene Autoimmunerkrankungen:
Eine laboratoriumsmedizinische Herausforderung

Workshops

O. Müller-Plathe / G. E. Hoffmann: Patientennahe Diagnostik (POCT) und Robotersysteme:
Wann ist was sinnvoll?

H. Wisse / O. Sonntag: Vernachlässigte Präanalytik: Fallstrick für die Befundung

Mitgliederversammlung der DGKC

Gesellschaftsabend

18.11.1998 Plenarvortrag

T. Deufel: Erbliche Krankheitsdispositionen und ihre Diagnostik

Symposien

W. Ehret / M. Trautmann: Krankenhausinfektionen: Epidemiologie und Surveillance,
Erreger und Prävention

T. O. Kleine / NN: Perspektiven moderner Liquordiagnostik

**Für Auskünfte und Anmeldung zuständig: MEDICA Deutsche Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen
Diagnostik e. V., Postfach 70 01 49, 70571 Stuttgart, Tel. 07 11 / 7 65 14 54, FAX: 07 11 / 76 69 92.**

Frühzeitige Zimmerreservierung erforderlich! Kontakt: Verkehrsverein der Stadt Düsseldorf e. V., Postfach 10 51 51,
40042 Düsseldorf, Tel. 02 11 / 17 20 20, FAX 02 11 / 16 10 71.