

**1** Das Bonn-Aachen International Center for Information Technology wurde 2002 in Bonn geschaffen und ist eine gemeinsame wissenschaftliche Einrichtung der Universität Bonn und der RWTH Aachen.



Die Struktur und biologische Aktivität von Verbindungen und deren Zielstrukturen im menschlichen Körper spielen bei der Wirkstoffentwicklung eine wichtige Rolle. Bonner Forscher entwickeln Computer-Methoden, mit deren Hilfe sich die Analysen vereinfachen lassen.

# Ähnlichkeiten von Molekülen

**?** Herr Prof. Dr. Bajorath, das Bonn-Aachen International Center for Information Technology (B-IT) ist eine noch relativ junge Einrichtung. Welche Aufgaben haben sie?

**Bajorath:** Das B-IT ist eine gemeinsame wissenschaftliche Einrichtung der Universität Bonn und der RWTH Aachen, die Ende 2002 geschaffen wurde und als Lehreinheit im Wesentlichen die Aufgabe hat, englischsprachige Masterstudiengänge in Life Science Informatics und Media Informatics durchzuführen.

**?** Sie persönlich leiten die Gruppe für Life Science Informatics. Was genau entwickeln Sie mit dem Team?

**Bajorath:** Wir entwickeln unterschiedliche Computermethoden zur Analyse von Struktur-Aktivitäts- und Struktur-Selektivitäts-Beziehungen und zur Wirkstoffidentifizierung. Um ein Beispiel zu nennen: Für die Computer-basierte Suche nach aktiven Molekülen werden Datenbanken in der Regel in theoretische chemische Räume projiziert, in denen

Distanzen zwischen Molekülen mit deren Ähnlichkeit korrelieren. Wir haben eine Klasse von so genannten Mapping-Algorithmen speziell für die Navigation hochdimensionaler chemischer Räume entwickelt. Bisher war dieses schwierig, und es wurde deshalb oft versucht, die Dimensionalität chemischer Referenzräume

zu reduzieren. Unsere Methoden werden dann häufig angewendet, um große molekulare Datenbanken mit mehreren Millionen Molekülen gezielt nach Verbindungen zu durchsuchen, die eine gewünschte biologische Aktivität aufweisen. Dieses geschieht oft auch in Kollaborationen mit der pharmazeutischen Industrie. So haben wir in den letzten Jahren zwölf solcher "Virtueller-Screening-Projekte" mit Partnern aus der Industrie durchgeführt und konnten dabei in zehn dieser Projekte neue aktive Moleküle identifizieren. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit liegt in der Entwicklung von Computermethoden für die Anwendung in der chemischen Biologie. Dabei geht es im Wesentlichen darum, kleine Moleküle zu identifizieren und zu optimieren, die selektiv für ausgewählte Mitglieder von Zielproteinfamilien sind und als molekulare Proben für Funktionsstudien verwendet werden können. In diesem Bereich kollaborieren wir eng mit der Arbeitsgruppe von Michael Famulok in Bonn.

**?** In einer Studie haben Sie unterschiedliche Hemmstoffe für eine Reihe von Enzymen untersucht. In welchem Kontext stehen diese Arbeiten und welche Ergebnisse haben sie geliefert?

**Bajorath:** Viele unserer Arbeiten beschäftigen sich mit der molekularen Ähnlichkeitsanalyse, also der Identifizierung zuneh-



„Wir möchten generelle Eigenschaften von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen synthetischer Moleküle und Wirkstoffkandidaten besser verstehen.“

**Prof. Dr. Jürgen Bajorath**

Leiter der Abteilung Life Science Informatics am Bonn-Aachen International Center for Information Technology

mend strukturdivergenter Verbindungen, die dennoch vergleichbare Aktivitätsprofile haben. Um die Erfolgchancen von Ähnlichkeitsmethoden abschätzen zu können, möchten wir generelle Eigenschaften von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen synthetischer Moleküle und Wirkstoffkandidaten besser verstehen. Deshalb haben wir in der angesprochenen Studie [1] bekannte Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme analysiert und deren chemische Strukturen, Bindungskonformationen und Inhibitionsstärken systematisch korreliert. Diese detaillierte Analyse experimenteller Daten hat gezeigt, dass die Natur vieler und häufig auch sehr unterschiedlicher Struktur-Aktivitäts-Beziehungen heterogen ist. Das bedeutet, dass viele Enzyme in der Lage sind, ein Spektrum unterschiedlicher Moleküle mit ähnlicher Stärke zu binden und dass dennoch kleine chemische Veränderungen dieser Moleküle oft große Auswirkungen, entweder positiv oder negativ, auf Bindungsstärke oder auch Selektivität haben. In einer sich daran anschließenden Studie [2], die sich derzeit im Druck befindet, haben wir diese qualitative Analy-

se auf eine quantitative Basis gestellt und eine Funktion entwickelt, die es uns erlaubt vorherzusagen, ob Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eher tolerant, restriktiv oder heterogen sind. Um ein numerisches Ergebnis zu berechnen, das Struktur-Aktivitätsbeziehungen entsprechend klassifiziert, benötigen wir lediglich die chemische Struktur mehrerer bekannter Inhibitoren und deren Wirksamkeiten.

**?** Welche Erkenntnisse für die Suche nach neuen Medikamenten haben Ihre Untersuchungen geliefert?

**Bajorath:** Ein wesentliches Fazit dieser Arbeiten ist, dass viele Enzyme in der Lage sind, unterschiedliche Klassen von Molekülen spezifisch zu binden. Dieses bedeutet letztendlich, dass in vielen Fällen die Aussicht besteht, neue Wirkstoffe zu identifizieren und auch zu optimieren. Das gilt nicht nur für aktuelle, sondern auch für etablierte pharmazeutische Zielproteine, für die bereits Medikamente entwickelt worden sind. Wir haben also die begründete Hoffnung, für viele unterschiedliche Zielproteine neue, chemisch diverse Wirk-



Weitere Informationen:  
[www.laborpraxis.de](http://www.laborpraxis.de)


InfoClick

227953

- Hintergründe zum Bonn-Aachen International Center for Information Technology
- Details zum Department of Life Science Informatics
- Mail-Kontakt zum Autor



Tel. +49 (XXX) XXXXXXX

stoffe finden und auch optimieren zu können. 

#### Referenzen:

- [1] Peltason, L.; Bajorath, J. Molecular Similarity Analysis Uncovers Heterogeneous Structure-Activity Relationships and Variable Activity Landscapes. *Chemistry & Biology* 14, 489-497, 2007.
- [2] Peltason, L.; Bajorath, J. SAR Index: Quantifying the Nature of Structure-Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, in press, 2007