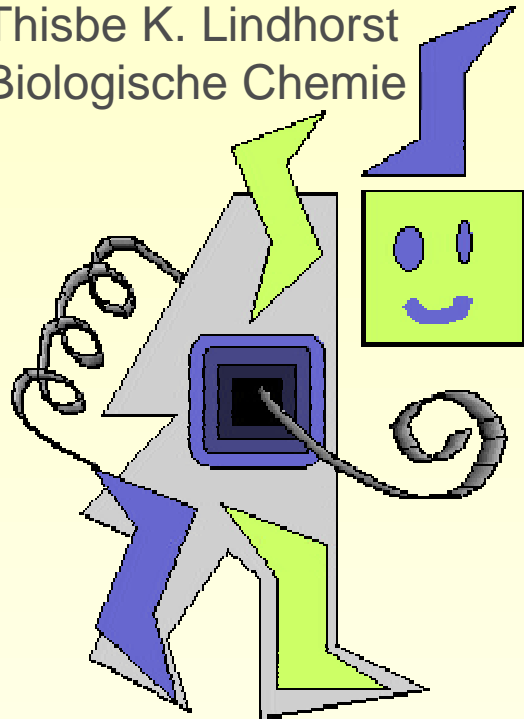


Thisbe K. Lindhorst
Biologische Chemie



Biologische Chemie

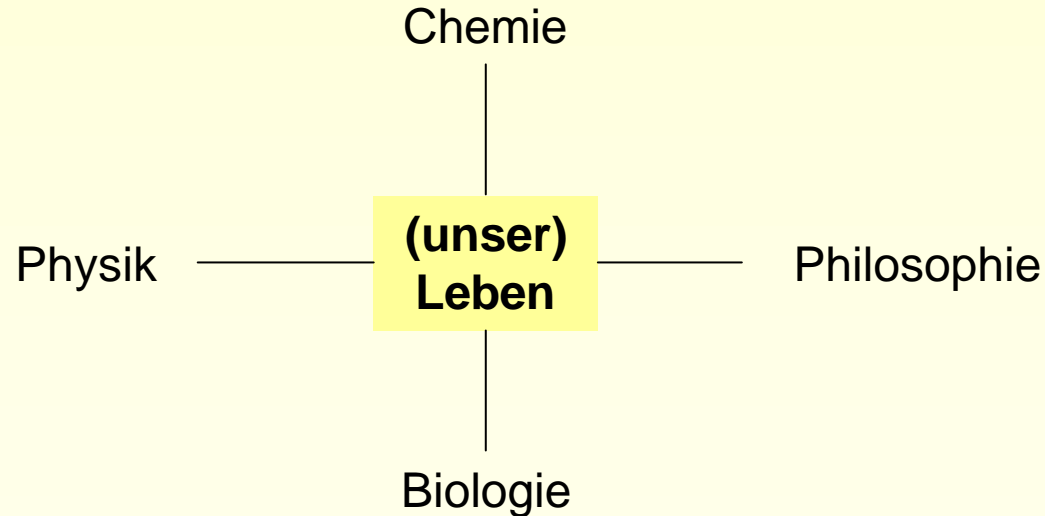
in der Vorlesung „Bioorganische Chemie“
im SS 2002 an der CAU Kiel
06276, 2 SWS

Einführung

Was ist „Biologische Chemie“?

Für das Thema „Biologische Chemie“ gibt es, wie für viele andere Gebiete der Chemie bzw. Natur-Wissenschaft ebenfalls, keine allgemeingültige Definition.
(Das ist auch nicht nötig.)

Biologische Chemie trägt in einem stark interdisziplinär geprägten Forschungsbereich dazu bei, die Geheimnisse des Lebens zu verstehen und zu nutzen. Sie beschäftigt sich mit dem Verständnis lebender Organismen auf molekularer Grundlage.



Motivation

- Sich wundern
 - Neugierde
- Wissenserweiterung
- Verbesserung von Lebensqualität (Medizin, Heilung)

Biologische Chemie

Chemie

(unser)
Leben

Biologie

Molekulare Grundlagen von

Stoffwechsel
Stoffwechselkontrolle
Informationsspeicherung
Denken, Lernen, Erinnern
Fühlen ...

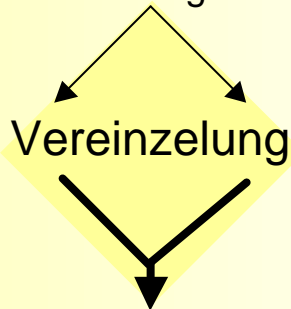
Überlegungen zum Thema „Biologische Chemie“ Wissenschaftshistorisches, -philosophisches, -politisches

Leitartikel

„Emil Fischer, the great organic chemist who made major contributions to carbohydrate chemistry, identified amino acids as the building blocks of proteins, and postulated the ‘lock-and-key’ principle of enzymology, * believed that the secrets of life can only be unravelled through the cooperation of chemistry and biology. Over time these two disciplines developed independently and were basically separated, both in academia and industry. *

... Aus dem Editorial von P. Gölitz und A. K. Schmidt in CEMBIOCHEM 2000 (1) No. 1, 3-4.

Philosophisch betrachtet, sehen wir am Anfang des 20. Jahrhunderts Chemie und Biologie noch ein gemeinsames Forschungsfeld bestimmen, dann:



Am Anfang des 21. Jahrhunderts besteht die Chance für ein neues Ganzes

* Überlegen Sie dazu: Was ist IHRE Position in dieser Diskussion?

Welche historischen naturwissenschaftlichen Leistungen kennen Sie und mit welchen Wissenschaftlernamen können Sie diese verknüpfen? Welche anderen Bilder/Metaphern kennen Sie, die wissenschaftliche Sachverhalte/Konzepte so einprägsam (wenn auch vereinfachend) beschreiben wie das Schlüssel-Schloß-Prinzip? Können Sie selbst ein Bild beitragen? Wie betreffen Sie die Einlassungen von Prof. Wess?

Lesen Sie dazu: Postgenom-Ära: Gute Chancen für eine Renaissance der Chemie



Auch nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms bleibt Wirkstoffforschung ein aufwändiges Unterfangen. Trotz gesteigerter Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Pharmaunternehmen stagniert die Zahl der neuen Wirkstoffe, die auf den Markt gelangen. Auch mit Hilfe der jüngeren chemischen Beiträge zur Wirkstoffforschung war es nicht möglich, Produktivität und Innovation zu steigern. Die kombinatorische Chemie beispielsweise liefert immer noch zu viele Substanzen ohne biologische Relevanz. Entsprechend hat sich die frühe Euphorie der kombinatorischen Chemiker in Luft aufgelöst.

Ähnliches spielt sich in der Genforschung ab. Das menschliche Genom ist entschlüsselt. Nur fehlt weitgehend der Schlüssel, um die Gene in ihrer Funktion wirklich zu begreifen, anstatt sie nur als Buchstabenkolonnen abzubilden – ganz zu schweigen von der unerforschten Komplexität auf der Ebene der Proteine, deren Wechselwirkungen Krankheiten maßgeblich beeinflussen. Die heute verfügbaren Wirkstoffziele belaufen sich auf knapp 300 der

immer wieder zitierten Zahl von 3000 bis 10000 potenziellen biologischen Angriffspunkte. So rasch, weil keine Lösung in Sicht sein, die Forschung nicht vor einer gewaltigen Herausforderung. Aus industrieller Sicht bedeutet dies eine Chance für Pharmaunternehmen, durch Innovationen wettbewerbsfähig zu bleiben. Wie kann eine Lösung aussehen?

Die Zukunft der Wirkstoffforschung wird davon abhängen, wie es gelingt, das Wissen von Chemie und Biologie in einem wissenschaftlichen Ansatz, einer „Chemischen Biologie“, zusammenzuführen. Chemiker und Biologen müssen gemeinsam und bei intensivem Wissensaustausch nach neuen Targets und Wirkstoffen suchen. Dieser Ansatz klingt nicht neu, die konsequente Umsetzung wäre jedoch ein Paradigmenwechsel. Es besteht immer noch eine Barriere zwischen Chemikern und Biologen. Beide Disziplinen hören für sich zu häufig „Silos“. Historisch gesehen haben sich Chemiker hauptsächlich mit Synthesen und Strukturen beschäftigt, Arbeiten zur biologischen Funktion waren nicht verbreitet. Biologen haben sich hauptsächlich mit Fragestellungen zur biologischen Funktion auseinandergesetzt. Die Herausforderung besteht heute darin, durch einen interdisziplinären Ansatz den chemischen und den biologischen Strukturraum zur Deckung zu bringen.

Der Brückenschlag zwischen Chemie und Biologie ist eine ausgezeichnete Chance für die Chemie, aus der Handlungserolle auszubrechen, in die sie, wie viele Chemiker beklagen, die Biologie zwingt. Chemisches Know-how allein vermag den Mangel an Molekülen, mit de-

nen sich biologische Mechanismen beeinflussen lassen, nicht beseitigen. Chemie kann so zum Treiber neuer biologischer Erkenntnisse werden – und umgekehrt. Das Ziel der Chemischen Biologie muss es sein, den biologischen Strukturraum so gut zu erkunden, dass es möglich ist, Wirkstoffe in Form kleiner Moleküle gezielt in diesen Raum hineinzusynthetisieren. Dazu braucht man hervorragende Synthetiker. Die Moleküle werden immer komplexer und diverser. Dies kann nur durch eine Technologie der Organischen Synthese bewältigt werden.

Dies alles ist nicht im Alleingang zu erreichen. Die Pharmaindustrie wütet sich, wo die entsprechende Forschung nicht zu ihren Kernkompetenzen gehört, auf externe Partner. Funktionsstüchtige „Netzwerke des Wissens“ werden deshalb in der Chemischen Biologie zu einer kritischen Größe. Fähigkeiten in Wissenschaftsmangement gehören neben interdisziplinärem Denken zum Baustein eines chemischen Biologen.

Um das Konzept der Chemischen Biologie aus dem Unternehmen hinauszugetragen, haben wir kürzlich in Kooperation mit der Universität Frankfurt die Aventus (i)lab-Workshops ins Leben gerufen. Die Workshops werden ein interdisziplinäres und internationales Forum für Postdocs, Doktoranden und Studenten sein, das angrenzende Wissenschaftler frühzeitig mit dem Konzept der Chemischen Biologie vertraut macht.

A. Wess

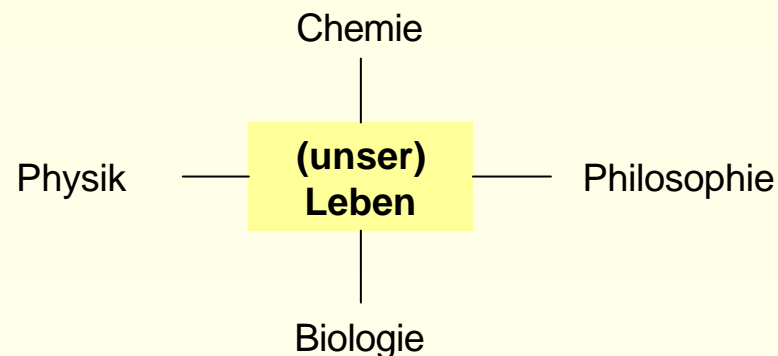
Prof. Dr. Günther Wess
Aventus Pharma

Biologische Chemie in den Life Sciences

Die Inhalte eines Spezialfaches „Biologische Chemie“ überlappen mit einer Vielzahl anderer Spezialgebiete (wobei auch allerlei Begriffsverwirrung entsteht, von der Sie sich nicht einschüchtern lassen sollten*), wie z.B. den folgenden:

| | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| Biochemie | Bioanorganische Chemie | Kombinatorische Chemie |
| Enzymologie | Bioinformatik | Toxikologie |
| Pharmazeutische Chemie | Molekularbiologie | Supramolekulare Chemie |
| Pharmakologie | Zellbiologie | Biotechnologie |
| Organische Chemie | Molekulare Medizin | Wirkstoffchemie |
| Bioanalytik | Medizinische Chemie | |
| Biophysik | | u.s.w. |

* Wenn Sie über Inhalte unsicher sind, denken Sie an das Schaubild:
- und: **denken Sie weiter !**



Studium der Biologischen Chemie in Deutschland und international

Derzeit gibt es an verschiedenen deutschen Universitäten neue Studiengänge und Vertiefungsfächer zur Biologischen Chemie. Das Internet bringt solche Infos leicht an den Tag.

In Erlangen wird „MOLECULAR SCIENCES“ und „MOLEKULARE MEDIZIN“ angeboten, in Heidelberg „MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE“, in Jena ein Wahlpflichtfach „BIOORGANISCHE CHEMIE“, in Bayreuth „UMWELT- UND BIOWISSENSCHAFTEN“ und „BIOPHYSIK“ in Würzburg „BIOMEDIZIN“ und in Lübeck „MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE“.

An der CAU kann man im Hauptstudium das Wahlpflichtfach „Medizinische Chemie“ belegen, die Vorlesung „Biologische Chemie“ steht damit im Zusammenhang.

AVENTIS widmet sich in der 'i] lab initiative' dem Thema „CHEMICAL BIOLOGY“ (vgl. Prof. Wess).

Die GDCh hat in einer Broschüre vom Mai 2001 „Empfehlungen für einen Studiengang BIOMEDIZINISCHE CHEMIE, Schwerpunkt Wirkstoff-Forschung“ herausgegeben.

In den U.S.A ist „Biological Chemistry“ bzw. „Chemical Biology“ breit vertreten. Die ACS (American Chemical Society) beherbergt eine Division of Medicinal Chemistry und eine Division of Biological Chemistry.

Biologische Chemie: was können wir lernen?
-from Molecular Structure towards Biology and vice versa-

Biologische Chemie befasst sich mit den molekularen Grundlagen des Lebens. Dabei steht die Chemie als die Lehre von den Molekülen und ihren Umwandlungen im Spannungsfeld zwischen dem Verständnis biologischer Systeme und ihrer Manipulation.

Typische Projekte gehen von einer biologischen Fragestellung oder einem medizinischen Problem aus, identifizieren die beteiligten Moleküle, oder einen bestimmten Rezeptor als 'target' und verfolgen dann die Beantwortung der Fragestellung mit Hilfe geeigneter Modellsysteme, synthetischer Liganden und intelligenter Assays.

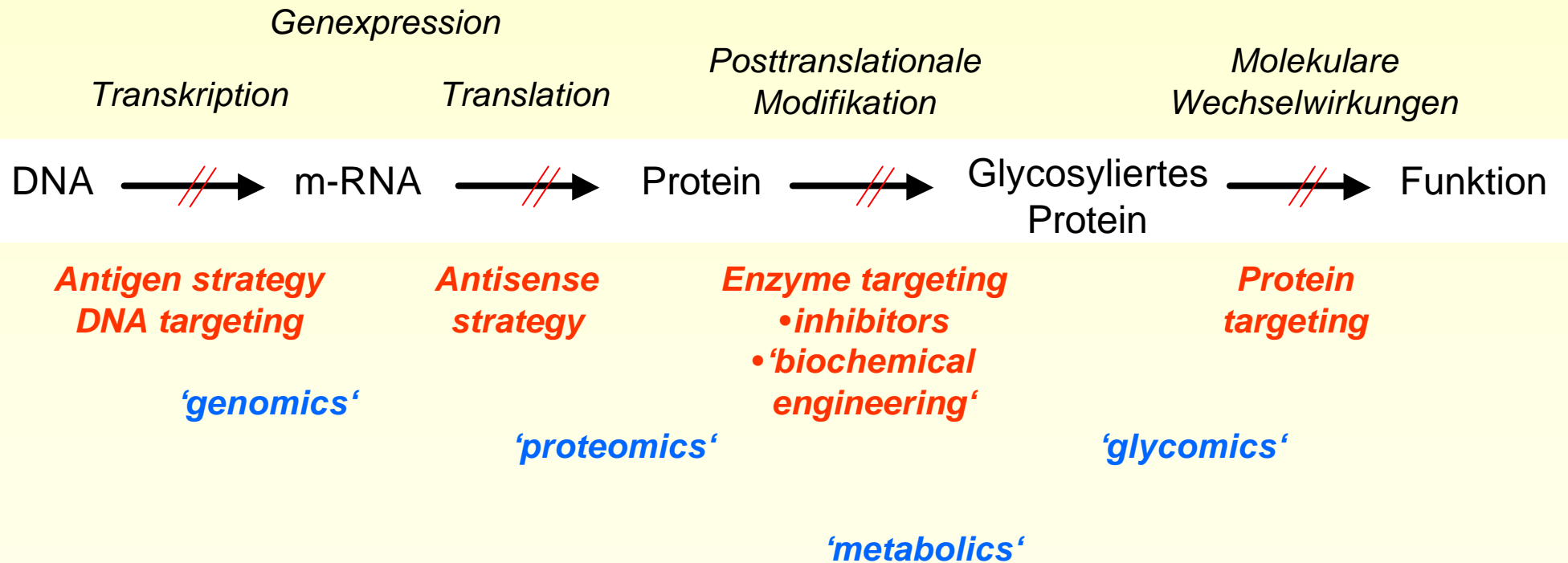
Dabei kann man von den Lösungen der Natur lernen, z.B. über Prozesskontrolle, Spezifität und Katalyse, über Evolution und durch das Verstehen von Synthese- und Wirkmechanismen.

Der Blick auf die Natur führt zu neuen Konzepten auf der Basis einer Synthese natürlicher und künstlicher Möglichkeiten. Beispiele findet man z.B. im Bereich der Supramolekularen Chemie, molekularer Wechselwirkung und molekularer Kommunikation, der biomimetischen Synthese und selbstordnender Systeme. Die Erzeugung natürlicher molekularer Vielfalt findet einen Widerpart in der Kombinatorischen Chemie.

Durch die Verbindung von Biologie und Chemie gewinnen wir Optionen für Kreativität. Denken Sie immer daran: SIE sind die Forscher und Erfinder, SIE sind die Akteure!

Ein THEMENKATALOG zur Biologischen Chemie

kann sich z.B. entlang des folgenden "zellbiologischen Funktionsstrahls" bewegen
(' Targets for Drug Strategies '):



Biologische Chemie: THEMENKATALOG

In einer zweistündigen Vorlesung kann das Thema „Biologische Chemie“ natürlich nicht abgegrast werden. Folgende Themenblöcke wurden als Eckpfeiler der Vorlesung ausgewählt:

Zellbiologie kurzgefasst
Molekulare Vielfalt
in der Natur

Liganden
Rezeptoren
Signalwege

Nukleinsäuren
RNAsen, Aptamere,
Ribozyme, PNA
Phage display, PCR,
Mimetika

Analytische
Methoden
Spektroskopie
Assays

Kombinatorische
Chemie
Festphasensynthese,
Multikomponentenreaktionen,
moderne Ansätze

Wirkstoffe
Wirkmechanismen
Wirkstoffdesign

Proteine
Enzyme
Inhibitoren, Modelle,
Evolution, Mutagenese,
Katalytische Antikörper

Medizinische
Chemie
Antibiotika
Antiadhäsiva
Drug targeting
Prodrugs
Krebstherapie

Molekulare
Wechselwirkungen
molekulare Erkennung

Kohlenhydrate
Glycomimetika
Lektine
Glycobiologie