



# VOM COMPUTER INS LABOR

Mariana Spetea und Daniela Schuster ergänzten in einem Projekt virtuelle Screening-Methoden und Laborarbeit und identifizierten aus 52.000 Wirkstoffen drei potenzielle Opioid-Antagonisten.

**D**ie Ausschaltung von Schmerz ist zentrales Forschungsthema von Mariana Spetea und ihrem Team am Innsbrucker Institut für Pharmazie. Die Entwicklung von opioiden Schmerzmitteln wie Morphinderivaten und ihre Bindeeigenschaften an den mu-Opioid-Rezeptor – eine spezifische zelluläre Bindungsstelle im zentralen oder peripheren Nervengewebe – stehen dabei im Zentrum des Interesses der Pharmakologin. Daniela Schuster, ebenfalls Wissenschaftlerin am Institut für Pharmazie, arbeitet mit ihrem Team bereits seit einigen Jahren intensiv am virtuellen Wirkstoff-Screening. Im Rahmen einer PhD-Arbeit von Teresa Kaserer untersuchten die Pharmazeutinnen nun die Bindeeigenschaften verschiedener Substanzen am Opioid-Rezeptor, um neue Strukturen zu finden.

Wenn ein Opioid wirken soll, muss der Wirkstoff an den Opioid-Rezeptor binden. Bei der Wirkungsweise spielen Agonisten und Antagonisten eine Rolle: Bewirkt ein Agonist die Ausschaltung von Schmerz, hemmt ein Antagonist unerwünschte Nebenwirkungen des Opioids wie Sucht oder Verstopfung. „Für den mu-Opioid-Rezeptor stehen bereits sehr viele wirksame Strukturen als Agonisten zur Verfügung. Deshalb legten wir unseren Fokus auf neue Strukturen im Bereich der Antagonisten“, erklärt Spetea. Um die Wirkungsweise verschiedener Substanzen besser einschätzen zu können, griffen die Wissenschaftlerinnen auf die bereits vorhandene Kristallstruktur des Opioid-Rezeptors zurück. „Anhand dieser Struktur modellierten wir, wie sich die Bindeverhalten von Agonisten und Antagonisten am Rezeptor unterschei-

**MARIANA SPETEA & DANIELA SCHUSTER** suchen neue Wirkstoffe (v.li.).

den“, beschreibt Spetea die Vorgangsweise. Diese Daten fließen dann in das virtuelle Screening-Modell von Schuster. „Da die Kristallstruktur des Rezeptors unbeweglich ist, kann sie nur einen Teil der Wirklichkeit widerspiegeln. Hier eröffnete uns das virtuelle Screening, bei dem eine gewisse Flexibilität des Rezeptors und auch weitere Wirkstoff-Eigenschaften berücksichtigt werden, ganz neue Möglichkeiten“, ergänzt Schuster.

## 3 aus 52.000

Mit diesem Screening-Modell untersuchte Schusters Team 52.000 verschiedene Substanzen aus einer Wirkstoff-Datenbank im Hinblick auf ihre antagonistische Wirkung am mu-Opioid-Rezeptor: „Am Ende konnten wir 18 potenzielle Opioid-Liganden identifizieren.“ Die so ermittelte Vorauswahl unterzogen Spetea und ihr Team im Anschluss verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests im Labor. „So konnten wir schlussendlich drei Substanzen identifizieren, die großes Potenzial als mu-Opioid-Antagonisten zeigen. Ohne vorheriges virtuelles Screening wäre der Aufwand um ein Vielfaches höher gewesen“, betont sie. Von der Zusammenarbeit zwischen Computer- und Laborarbeit profitiert aber nicht nur eine Seite: „Die Test-Ergebnisse der 15 Substanzen, die zwar im virtuellen Screening Potenzial gezeigt haben, bei den Labor-Untersuchungen aber weniger gut abschnitten, helfen uns enorm, die Computer-Modelle zu verbessern. Negative Testergebnisse sucht man nämlich in der Literatur häufig vergeblich“, verdeutlicht Schuster.

Auch in Zukunft wollen die Wissenschaftlerinnen ihre Zusammenarbeit fortsetzen: „Als nächsten Schritt werden wir im Rahmen der Modellierung am Computer mögliche Modifizierungen testen und ihr Verhalten mit derzeit am Markt führenden Wirkstoffen abgleichen“, so Daniela Schuster. „Da die drei Wirkstoff-Kandidaten in den Tests eine sehr gute Aktivität am Rezeptor gezeigt haben und es sich hierbei um komplett neue Strukturen im Vergleich zu derzeit eingesetzten Antagonisten handelt, ist der weitere Weg sehr erfolgversprechend“, ist auch Mariana Spetea überzeugt. SR