

„PEPTIDE SETZT DER KÖRPER ALS BOTE FÜR SCHNELLE REAKTIONEN EIN. SIE SIND SEHR SPEZIFISCH UND HABEN KAUM NEBENWIRKUNGEN. DESHALB SIND SIE DIE WIRKSTOFFKANDIDATEN MEINER WAHL!“

Professor Dr. John Collins, Arbeitsgruppenleiter Gezielte Genproduktoptimierung

TURBO-EVOLUTION FÜR DIE WIRKSTOFFSUCHE

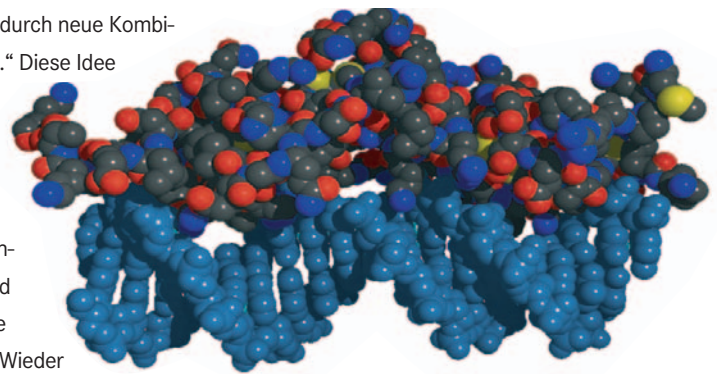
Infektionskrankheiten zu erforschen ist nie Selbstzweck. Wissenschaftler, die sich ansehen, welche grundlegenden Mechanismen hinter den Infektionen stehen, die Bakterien und Viren auslösen, sind letztlich Neugierige im Dienst der Medizin. Ihr Ziel ist die Entwicklung von Wirkstoffen, mit denen sich die Krankheiten entweder verhindern oder bekämpfen lassen. Das Problem: Auch wenn Wissenschaftler wissen, wo die Angriffspunkte bei einer Infektion liegen, müssen passende und wirksame Moleküle für diese Knackpunkte erst einmal gefunden werden. Dann können sie diese fit für den medizinischen Einsatz machen.

→ Peptid

Organisch-chemische Verbindung, die durch die Verknüpfung von bis zu 100 Aminosäurebausteinen entsteht. Die Aminosäuren werden in einer definierten Reihenfolge über eine Amidbindung aneinander gereiht – die so genannte Peptidbindung.

„Meine Idee war, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem Wirkstoffkandidaten gezielt aus einem Sammelsurium an Stoffen gefiltert werden können“, erzählt John Collins. „Gleichzeitig soll dieses Sammelsurium immer wieder in der Lage sein, neuartige Peptidketten durch neue Kombinationen der Genbauteile herzustellen.“ Diese Idee setzt John Collins seit Jahrzehnten konsequent für kleine Eiweißbausteine – so genannte **Peptide** – am HZI um. Diese winzigen Eiweißbausteine sind in unserem Körper allgegenwärtig. Einige wirken als **Hormone** und regeln etwa unseren Blutdruck, andere hemmen oder fördern Entzündungen. Wieder andere wirken gegen Bakterien oder Viren. Peptide sind also prinzipiell erst einmal hochaktive kleine Moleküle – und genau das, was Pharmakologen für neue Medikamente benötigen.

und 35 Aminosäuren). Ein einzelnes Peptid aus 26 Aminosäuren stellt also eine von theoretisch 20^{26} möglichen Strukturen dar – eine unfassbar große Zahl.

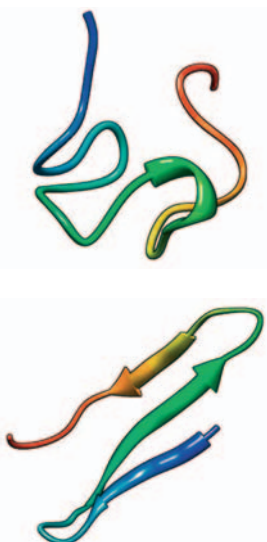


GENE ALS WERKZEUGE FÜR DIE MEDIKAMENTENSUCHE

Um neue Wirkstoffe zu entdecken, erweckt das Team um John Collins nun andere Kombinationen von diesen unzähligen theoretischen Möglichkeiten zum Leben, andere als bisher in den natürlichen Genen vorliegen. Die Wissenschaftler verändern die Reihenfolge der Gene und erzeugen so synthetische Peptide, die die Natur noch nicht ausprobiert hat. „Wir erzeugen also neue Gene und damit dann neue Peptide“, erklärt er. Und zwar im Milliardenmaßstab.

Der klassische Weg zu neuen Medikamenten führt über die Chemie. Chemiker haben Millionen hochaktiver kleiner Moleküle aus Pflanzen, Bakterien oder Pilzen entdeckt und charakterisiert. Sie sind die Basis für neue Leitsubstanzen, aus denen Chemiker mit Heizbädern, Trockeneis und einer Reihe von Chemikalien neue Wirkstoffe erzeugen. John Collins Werkzeuge dagegen sind Gene. Kleinen Eiweißmolekülen (also Peptide) können – mit 20 beliebig kombinierbaren Bausteinen – eine astronomische Zahl verschiedener linearer Ketten liefern. Ein Gen kodiert für eine Peptid-Variante (länge zwischen 26

Die willkürliche Produktion von Peptiden ist natürlich keine Kunst, aber John Collins hat eine Methode entwickelt,

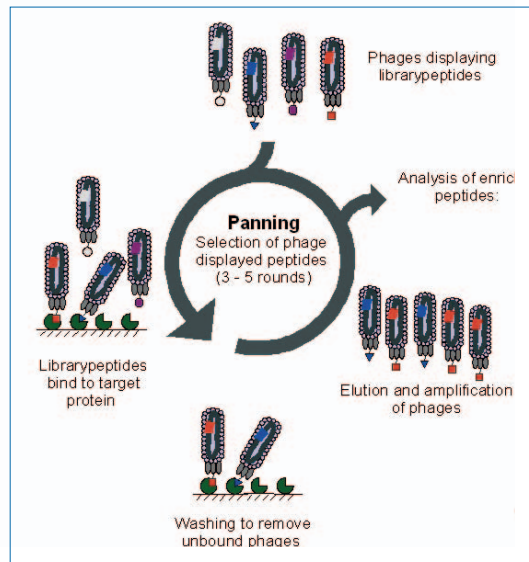
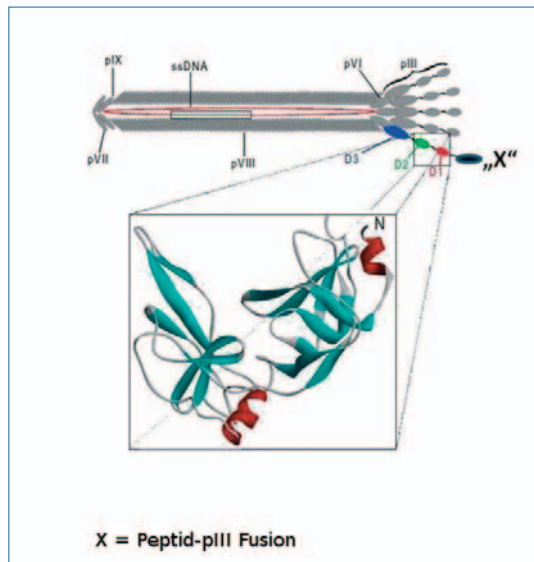
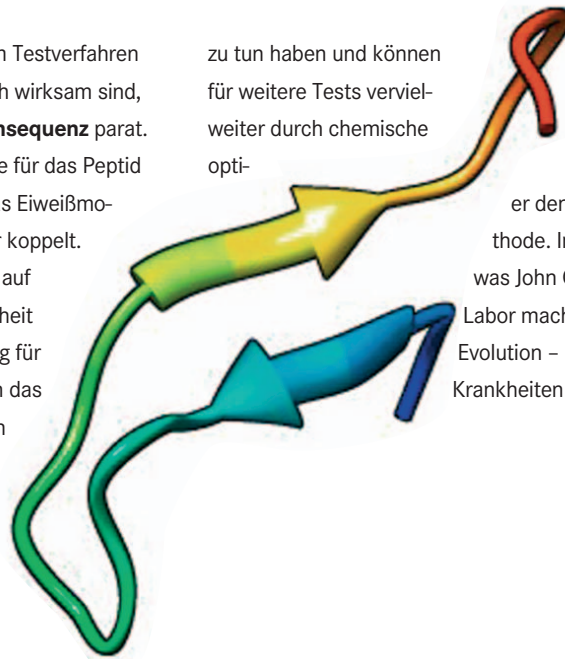
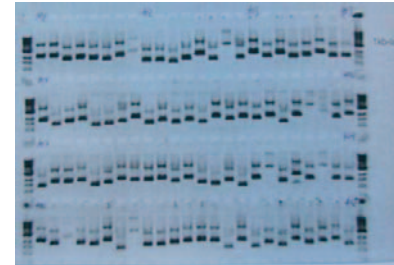


mit der er diese neuen Peptide in einem Testverfahren prüfen kann – und wenn sie medizinisch wirksam sind, hat er sofort die zugrunde liegende **Gene**sequenz parat. Er bindet die Gene

sequenz, die den Code für das Peptid enthält, fest an das Peptid, indem er das Eiweißmolekül und den Genabschnitt aneinander koppelt.

Wenn eines seiner künstlichen Peptide auf einen der Knackpunkte bei einer Krankheit reagiert, hat er die Produktionsanleitung für das Erfolgsmolekül gleich parat. „Durch das Auslese-Verfahren mit der angehängten Gen-Sequenz wissen wir gleich, mit welchem Peptid-Kandidaten wir es zu tun haben und können für weitere Tests vervielfachen und weiter durch chemische Optimierung ihn leicht fältigen oder Veränderungen vornehmen“, erläutert er den Vorteil der Methode. Im Prinzip ist das, was John Collins in seinem Labor macht, beschleunigte Evolution – mit dem Ziel, Krankheiten zu bekämpfen.

→ **Gene**sequenz
Reihenfolge der Desoxyribonukleinsäure-Abschnitte im Erbgut.



→ **Hormon**
Biochemische Botenstoffe mit sehr spezifischer Wirkung, die von hormonbildenden Drüsen nach äußeren Signalen ausgeschüttet werden. Sie geben Informationen innerhalb des Organismus weiter, indem sie an Rezeptoren des Zielgewebes binden. Beispiele: Schilddrüsenhormone, Adrenalin, die Sexualhormone Testosteron/Östrogen.



JOHN COLLINS

Der Engländer John Collins studierte an der Universität London und promovierte 1971 an der Universität Leicester in Genetik. Am UCSD, La Jolla, Kalifornien, war er in die Pionierarbeiten zum Klonen von Genen und den Transfer nach Europa involviert. Das Ziel: auf diesem Weg neue Medikamente wie Interferone und günstige halb-synthetische Penicilline entwickeln. Dieses Ziel verfolgte er bis 1974 an der Universität Kopenhagen, Dänemark und danach ab 1975 in Braunschweig an der GBF. Insbesondere die Entwicklung seiner Cosmid Cloning Technology führte zu seiner Auswahl als EMBO- und HUGO-Mitglied. Die Cosmid-Technologie war 15 Jahre lang die Hauptmethode, um große DNA-Fragmente zu isolieren und zu kartieren. Collins war Leiter der Genetik an der GBF (1979-1995) und Leiter der Zellbiologie und Genetik (1986-1995). Nach einem Sabbatical am Weizmann Institut, Israel, gründete er das Unternehmen Cosmix GmbH (1997), das er 2002 an ein US-Unternehmen verkaufte. 2004 ging er an die Universität Braunschweig zurück und arbeitete mit einer kleinen Arbeitsgruppe am HZI an der Entwicklung von Wirkstoffen gegen das Toxischer-Schock-Syndrom und gegen Hepatitis C.