

**PRESSEMITTEILUNG zur Vergabe der FIZ Chemie Preise 2009 am 9.11. in Goslar**

FIZ Chemie Preise 2009 gehen an Dr. José Batista und Frank Tristram / José Batista hat in seiner Dissertation ein mathematisches Verfahren entwickelt, mit dem man aus zufällig per Computer erzeugten Fragmenten von Molekülen Informationen über die zugrundeliegende Wirkstoffklasse gewinnt, die man dann zur rechnergestützten Suche nach neuen Arzneimitteln verwenden kann / Frank Tristram ist es in seiner Diplomarbeit gelungen, die räumliche Beweglichkeit der Hauptkette eines Proteins in seiner Wechselwirkung mit angestrebten Rezeptorproteinen in einem mathematischen Modell nachzubilden und den Vorgang dadurch simulierbar zu machen

Junge Forscher verbessern die Suche nach neuen Medikamenten durch computerbasierte Methoden

Berlin, 29. Oktober 2009 – Die FIZ Chemie Preise 2009 gehen an Dr. José Batista für seine bei Prof. Dr. Jürgen Bajorath an der Universität Bonn abgelegte Dissertation und an Frank Tristram für seine Diplomarbeit bei Dr. Wolfgang Wenzel am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Beide Wissenschaftler legten herausragende Forschungsarbeiten zu computergestützten Verfahren für die Entwicklung neuer Medikamente vor. Durch ihre Erkenntnisse, Algorithmen und Software wird die Suche nach Wirkstoffen gezielter möglich. Zudem lässt sich beim Entwurf neuer Arzneimittel durch die Arbeit von Tristram die Veränderung der Bindungswinkel des pharmazeutisch relevanten Proteins beim Andocken eines Liganden an das Rezeptorprotein am Computer simulieren. Die Medikamentenentwicklung wird durch die Erkenntnisse von Batista und Tristram kostengünstiger und schneller. Am Montag, 9. November 2009 werden die Auszeichnungen auf der 5. German Conference on Chemoinformatics in Goslar, Niedersachsen, vom Geschäftsführer des FIZ Chemie Berlin, Professor Dr. René Deplanque, überreicht. Die jungen Wissenschaftler haben dabei die Gelegenheit, ihre ausgezeichneten Arbeiten dem fachkundigen Publikum in Vorträgen vorzustellen.

Dr. José Batista, Gewinner des **FIZ Chemie Dissertationspreises**, erzeugt mit seiner Software MolBlaster aus Molekülstrukturen mathematische Gebilde (Graphen), die er in zufälliger Art und Weise in Teilstücke zerhackt. Die entstandenen Fragmente benutzt er, um in Chemie-, Pharma- und Patentdatenbanken nach ähnlichen Sequenzen zu suchen. Dann ordnet er das Suchergebnis durch statistische Bewertung der Treffergüte hierarchisch. Die Substanzen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit auf Erfolg schlägt der Diplominformatiker den Laborbiologen und Chemikern als Wirkstoffkandidaten für den Labortest vor.

Professor Bajorath zur Arbeit seines Provimenden: "Randomisierte Fragmentpopulationen waren bisher für Simulationen in diesem Bereich noch nicht erforscht. Durch den innovativen Ansatz, Molekülstrukturen beliebig aufzubrechen und sie mathematisch-statistisch zu untersuchen hat José Batista einen neuen Weg zur Wirkstoffsuche per Computer eröffnet. Er hat nachgewiesen, dass Fragmentprofile bei der Datenbanksuche sehr effizient als Messgröße für molekulare Ähnlichkeiten eingesetzt werden können und dass die erzielten Ergebnisse gleich gut oder besser sind als mit bisherigen Methoden".

Der junge Wissenschaftler hat in seiner Doktorarbeit herausgefunden, dass in den von seiner Software erzeugten Fragmenten die Information steckt, die für eine sinnvolle Wirkstoffsuche per Computer notwendig ist. Auf diesem Informationsgehalt aufbauend ermittelte er durch eine systematische Analyse, dass in Fragmentmengen, die aus großen Beständen aktiver Verbindungen erzeugt werden, häufig bestimmte Fragmentkombinationen auftreten. Er erkannte, dass diese Kombinationen für eine bestimmte Wirkstoffklasse typisch sind. Um diese elektronischen Fingerabdrücke (Fingerprints) aktiver Verbindungen sammeln und



ordnen zu können, definierte der junge Forscher eine neue Klassifikation; sogenannte Activity Class Characteristic Substructures (ACCS). Dann führten er und ein zweiter Doktorand in Datenbanken mit mehreren Millionen chemischen Verbindungen mit den von ihm definierten ACCS-Kombinationen statistische Analysen durch. Sie konnten zeigen, dass ACCS-Kombinationen bessere Signaturen aktiver Wirkstoffe sind als jeweils einzelne Substrukturen oder Fragmente. Die als Signaturen erkannten ACCS-Kombinationen codierte er als Mini-Fingerabdrücke bestimmter Wirkstoffklassen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Fingerprints bestehen ACCS-Fingerprints oft nur aus wenigen Bits (30 - 50). In systematischen Vergleichen wurde bewiesen, dass diese Aktivitätsklassen-spezifischen Mini-Fingerprints trotz ihrer geringen Größe genau so gute oder sogar bessere Ergebnisse erzielen als umfangreiche Fingerprints nach dem bisherigen Stand der Technik. Suchprogramme und Simulationen können damit schneller durchgeführt werden und brauchen weniger Rechenkapazität. Die neue Methode wurde bereits erfolgreich bei der Entdeckung eines neuen Wirkstoffes eingesetzt.

Frank Tristram, dem Gewinner des **FIZ Chemie Diplomarbeitspreises** 2009, ist es gelungen, die möglichen Veränderungen eines pharmazeutisch relevanten Proteins (Rezeptorprotein) beim Bindungsprozess an einen Wirkstoff in einem effizienten biochemischen Modell zu simulieren. Wirkstoffe beeinflussen die Aktivität ihrer Rezeptorproteine durch eine passgenaue Bindung an spezifische Bindungsstellen. Das neue Verfahren ermöglicht eine verbesserte Beschreibung der Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten, da die experimentell schon lange bekannte Beweglichkeit des komplexen Rezeptormoleküls nun auch beim Entwurf neuer Arzneimittel in der rechnergestützten Medikamentenentwicklung berücksichtigt werden kann.

Zur Diplomarbeit von Tristram erklärt sein Betreuer Dr. Wolfgang Wenzel: "Frank Tristram ist mit seinem Verfahren zur Modellierung der Hauptkettenbeweglichkeit ein wichtiger Durchbruch in der rechnergestützten Medikamentenentwicklung gelungen. Bislang wurde die Flexibilität eines Proteins in fast allen rechnergestützten Entwicklungsverfahren vernachlässigt, weil der numerische Aufwand zur Behandlung der Freiheitsgrade zu hoch ist und die Modelle zur Beschreibung der Energie der komplizierten Rezeptormoleküle zu ungenau sind. Der von Herrn Tristram entwickelte Kettenschlussalgorithmus ermöglicht erstmals, die Hauptkettenbeweglichkeit in einem akzeptablen Zeitraum zu behandeln. Damit wird der Einsatz des Verfahrens für Screening-Applikationen möglich, in denen nicht nur einige wenige, sondern tausende mögliche Wirkstoffe auf ihre Aktivität untersucht werden können.

Tristram hat die Funktionsfähigkeit seines Ansatzes an drei Beispielen bekannter Arzneimittel demonstriert. Die Wirkstoffe konnten in diesen Beispielen nicht an den Rezeptor binden, solange die Freiheitsgrade des Rezeptorproteins nicht in die Simulation einbezogen wurden. Unter Berücksichtigung der Rezeptorfreiheitsgrade, die eine andere Konformation der Bindungspartner erlaubte, wurde der Bindungsprozess in der Simulation möglich. Das Verfahren kann derzeit für Screening-Anwendungen mit kleinen Bibliotheken bis zu ca. 1000 Liganden angewendet werden. Gegenwärtig arbeitet Frank Tristram mit weiteren Forschern aus dem Team von Dr. Wenzel an der Weiterentwicklung des Verfahrens zur Beschreibung der allosterischen Bindung, in der die Bindung eines Wirkstoffes an einer Stelle des Proteins eine Funktionsänderung an einer ganz anderen Stelle nach sich zieht.

Persönliche Daten und Fakten zu den Gewinnern:



José Batista

Gewinner des FIZ Chemie Dissertationspreises 2009

Doktorvater: Professor Dr. Jürgen Bajorath, Lehrstuhl für Life Science Informatics, Bonn-Aachen International Center for Information Technology (B-IT) und LIMES Institut, Universität Bonn
<http://www.lifescienceinformatics.uni-bonn.de>

Titel der prämierten Doktorarbeit: "Analysis of Random Fragment Profiles for the Detection of Structure-Activity Relationships"

José Batista wurde 1978 im rheinland-pfälzischen Andernach geboren. 1997 legte er sein Abitur am Rhein-Gymnasium Sinzig ab. An der Universität Bonn studierte er Informatik mit Nebenfach Biologie. Seinem Abschluss als Diplominformtiker folgte ein dreijähriges Promotionsstudium in "Computational Life Sciences" am Lehrstuhl von Prof. Bajorath, das er mit der Auszeichnung "summa cum laude" mit seiner jetzt prämierten Doktorarbeit abschloss. Batista ist seit Oktober 2008 im Rahmen einer Kooperation zwischen der Universität Bonn und der JADO Technologies GmbH, Dresden, Mitarbeiter des sächsischen Unternehmens. Im Rahmen dieser Arbeit setzt er die von ihm entwickelten Verfahren und Werkzeuge zur Vorbereitung von Labortests für die Medikamentenentwicklung ein und führt die Erkenntnisse aus der pharmazeutischen Praxis in seine Forschungsarbeiten zurück.



Frank Tristram

Gewinner des FIZ Chemie Diplompreises 2009

Referent: Privatdozent Dr. Wolfgang Wenzel, Institut für Nanotechnologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
<http://www.kit.edu/>

Titel der prämierten Diplomarbeit: "Modellierung der Hauptkettenbeweglichkeit in der rechnergestützten Medikamentenentwicklung"

Frank Tristram kam im sächsischen Pirna zur Welt. Seine Gymnasialausbildung absolvierte er in Bergisch-Gladbach und Bensberg, Nordrhein-Westfalen (NRW), bevor er mit seinen Eltern nach Arnsberg zog und am dortigen Mariengymnasium 2003 sein Abitur ablegte. Bereits während der Schulzeit zeichnete sich sein großes mathematisches Talent ab: Vier Mal in Folge war Tristram beim Bundeswettbewerb Mathematik Jahrgangsbester aus NRW. Nach dem Abitur nahm er an der Universität Karlsruhe (TH) ein Physikstudium auf, das er mit der Note sehr gut für seine jetzt mit dem FIZ Chemie Preis prämierte Diplomarbeit abschloss. Die Idee für sein Diplomarbeitsthema entstand aus der Vorlesung "molekulare Biophysik" die sein späterer Betreuer an der Universität Karlsruhe hielt. Tristram musste sich zur Ausführung der Forschungsarbeiten zu seinen Kenntnissen in Physik- und Mathematik medizinisches Wissen, Biologie- und Chemie-Fachwissen aneignen.

Weitere Informationen

FIZ Chemie
Postfach 12 03 37
D-10593 Berlin
www.chemistry.de
E-Mail: info@fiz-chemie.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. René Deplanque

Geschäftsführer

Tel.: +49 (0)30 / 399 77- 200

Fax: +49 (0)30 / 399 77- 133

E-Mail: deplanque@fiz-chemie.de

Für die Presse:

Richard Huber

Tel.: +49 (0)30 / 399 77- 217

E-Mail: huber@fiz-chemie.de

Über FIZ Chemie Berlin

FIZ Chemie Berlin ist eine von Bund und Ländern geförderte gemeinnützige Einrichtung mit der primären Aufgabe, der Wissenschaft, Lehre und Industrie qualitativ hochwertige Informationsdienstleistungen im Bereich der allgemeinen Chemie, chemischen Technik und angrenzender Gebiete zur Verfügung zu stellen. Es ist nach der Qualitätsnorm DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert. FIZ Chemie unterhält Beziehungen zu Forschungs- und Informationseinrichtungen im In- und Ausland und hat Marketingabkommen mit Partnerorganisationen weltweit. Das Fachinformationszentrum engagiert sich für die Weiterentwicklung und Verknüpfung der nationalen und internationalen chemischen Fachinformation. FIZ Chemie ist ein Institut der wissenschaftlichen Infrastruktur in der Leibniz-Gemeinschaft (WGL)

Alle Aussagen in dieser Pressemitteilung, die nicht historischen Charakters sind, beziehen sich auf die Zukunft im Sinne des U.S. Sicherheitsgesetzes. Die vorausschauenden Aussagen sind Annahmen, die auf dem gegenwärtigen Informationsstand basieren und somit gewissen Unsicherheitsfaktoren unterliegen. Tatsächlich eingetretene Ergebnisse können von den vorausgesagten Ergebnissen durch vielfältige Faktoren wesentlich abweichen, hervorgerufen z. B. durch Veränderungen bezüglich Technologie, Produktentwicklung oder Produktion, Marktakzeptanz, Kosten oder Preise der Produkte von FIZ Chemie und Abhängigkeiten von Kooperationen und Partnern, Genehmigungsverfahren, Wettbewerb, geistigen Eigentums oder Patentschutz- und Copyrightrechten.