

Mannschaftswettbewerb Informatik 2008

„Lebensretter“

Die nebenstehende Meldung konnte man in medizinischen Fachkreisen vor wenigen Wochen lesen.

Damit ist im Medikamentenbereich eine echte Sensation gelungen. Bisher muss man durch eine Spritze oder einen Tropf ein solches Mittel geben. Mit Nebenwirkungen ist zu rechnen und die Wirksamkeit keineswegs sicher. Dabei sind blutgerinnungshemmende Mittel nach Operationen fast nie vermeidbar. Der Einsatz des Wirkstoffs bei Schlaganfällen und Herzinfarkterkrankungen ist in der Erprobung. Dieser Durchbruch in der Medikamentenentwicklung gelang nur unter Einbeziehung



Bild 1

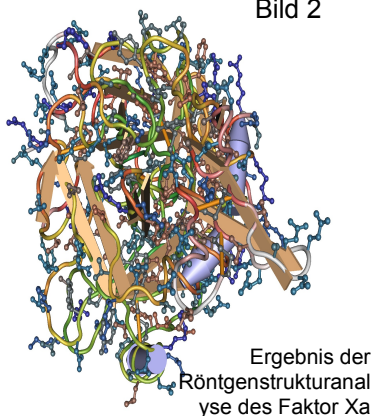


Bild 2

von Rechentechnik.

Prinzipiell wurde folgendes getan: Zuerst hat man untersucht, welche Faktoren die Gerinnung des Blutes und damit eine Thrombose (Blutgefäßverstopfung) verursachen können und wie diese Faktoren wirken. Als vielversprechenden Ansatz fand man, dass die Wirkung des Enzyms Serinproteinasen (Faktor Xa) zu blockieren war. Dazu musste eine neue Substanz synthetisiert werden. Im Experiment ermittelte man einige Substanzen, die geeignet schienen.

Durch Röntgenstrukturanalyse wurde der molekulare Aufbau von Faktor Xa (siehe Bild links)

und jener, der vielversprechenden Substanzen, ermittelt. Mit Hilfe von Screening-Software hat man anschließend untersucht, wie die Substanzen am Faktor Xa „andocken“ und ihn dadurch in seiner Funktion hemmen können. Das Bild rechts verdeutlicht diesen Vorgang prinzipiell.

Die Hemmung kann prinzipiell energetisch oder durch Bindung erfolgen. Um die wirksamste Substanz zu finden, musste auch ermittelt werden, welche Teile des Enzyms „blockiert“ werden müssen. Damit diese verschiedenen Stellen des Enzyms mit einer Substanz erreicht werden, ist deren Struktur im Aussehen vorbestimmt. Die Screening-Software „erfindet“ und „probiert“ diese Substanzen aus. Am Schluss des Aufgabenblattes ist ein Screenshot einer solchen Software zu sehen.

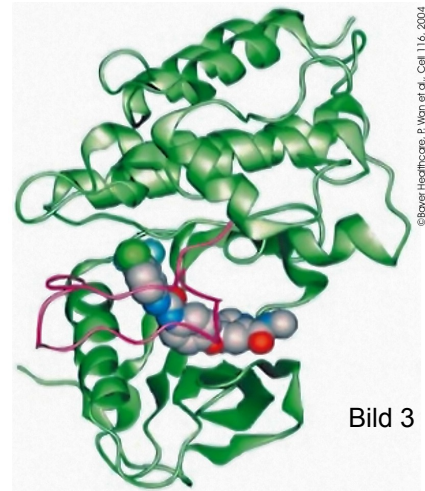
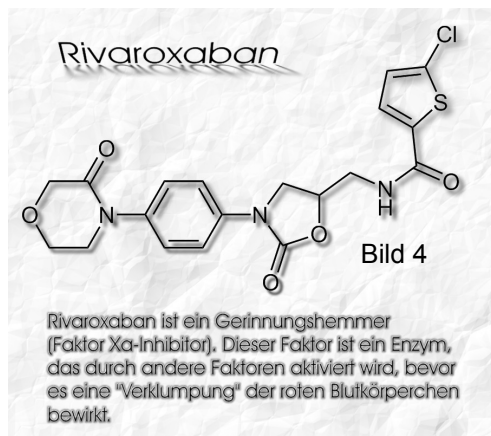


Bild 3

Wirkstoff Sorafenib (grau) blockiert Energiezufuhr des Enzyms Raf (grün)



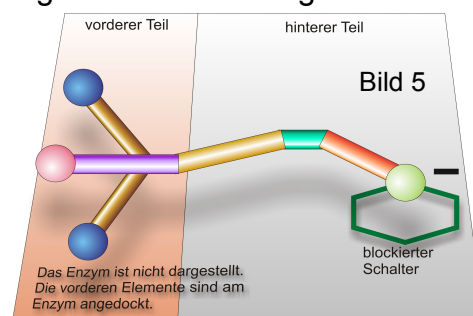
Die Synthese der gefundenen Substanzen, ihre Unbedenklichkeitsprüfung und die Ermittlung der tatsächlichen Wirksamkeit, fand dann im Labor-experiment statt. Für den konkreten Fall fand eine Forschergruppe eine Substanz, der man den Namen RIVAROXABAN gab. Aus dieser Substanz wurde dann das Medikament (siehe Ausriss oben) entwickelt.

Rivaroxaban blockiert den Faktor Xa durch Bindung mit Sauerstoffatomen und durch eine energetische Blockade des Enzymschalters durch die elektrische Ladung des Chloratoms.

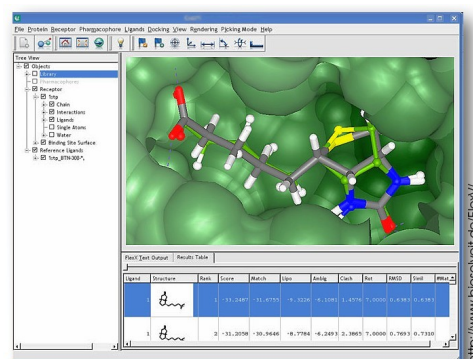
Arbeitsaufträge

- Von einer Substanz sei bekannt, dass sie gut an einem Enzym andockt. Für die Wirksamkeit als Medikament soll nun ein Schalter des Enzyms durch eine Ladung blockiert werden. Der entscheidende Faktor ist neben der freien Ladung die räumliche Nähe zum Enzymschalter. Der Einfachheit halber hat die Substanz die Form, wie in Bild 5. Der vordere Teil sei bekannt. Der hintere Teil muss in Länge und Winkel so gestaltet werden, dass sich eine optimale Lage für den Endpunkt ergibt.

Entwerfen Sie geeignete Algorithmen um Länge und Winkel solange zu ändern, bis die optimale Passform gefunden ist (das Bild 5 zeigt nur ein Beispiel). Bedenken Sie, dass die konstruktiven Elemente unterschiedliche Teillängen, Biegungen und/oder Winkel ergeben und gegebenenfalls mehrere Einzelteile aneinander gefügt werden müssen. Das letzte Element sollte eine freie Ladung haben.



- Entwerfen Sie einen Baukasten aus verschiedenen Elementen für eine vereinfachte Simulation.
- Entwickeln Sie ein Programm, das die virtuelle Konstruktion von Substanzen veranschaulicht!
- Stellen Sie Ihre Ergebnisse in einer Präsentation zusammen, die Ihr Gesamtkonzept deutlich macht und dabei die Kriterien für den Aufbau des Baukastens und den Konstruktionsalgorithmus mit seinen Bedingungen näher erklärt. Führen Sie abschließend Ihr Programm vor. (Vortragszeit: 10 Min.)



GUI screenshot eines Programmes zur virtuellen Konstruktion von chemischen Substanzen mit einer gezielten Wirkung auf Proteine.

Bild 6

Quelle

http://www.bayerhealthcare.com/html/pdf/Riva_280607_DE.pdf - zu Rivaroxaban
<http://de.wikipedia.org/wiki/Stuart-Prower-Faktor> - zum Xa-Faktor
<http://de.wikipedia.org/wiki/Rivaroxaban> - zu Rivaroxaban
<http://www.chemaxon.com/product/screen.html> - eine Screeningssoftware mit Beispielen (Mapper für Substanzen)
http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlsl/pk_journals.xml_article_pr?p_JournalId=2&p_RefId=1004673&p_IsPs=N&p_ispdf=N - Synthese und Wirkung von Rivaroxaban
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/index.shtml> - Strukturanalyse online