Wirkstoff-Forschung:
Die Chemie auf der Jagd nach neuen Konzepten

Für Schülerinnen und Schüler ab Klassenstufe 9

Anja Becker und Rebekka Heimann

Wirkstoff-Forschung:
Die Chemie auf der Jagd nach neuen Konzepten

Dies ist das begleitende Skript zur digitalen Anleitung, in welcher ihr alle Texte und Versuchsvorschriften findet. Hier könnt ihr die Aufgaben beantworten und Notizen anfertigen. Im Glossar findet ihr Erklärungen der wichtigsten Begriffe.

1. Einführung

Aufgabe 1: Nennt Situationen, in denen ihr bisher mit Arzneimitteln in Kontakt gekommen seid.

_____

Aufgabe 2: Bearbeitet die Aufgabe mit Hilfe des Interviews. Kreuzt die richtige Antwort an.

a) Bei der Zielstruktur des neuen Wirkstoff-Prinzips in der Zelle handelt es sich…

- ○ … nicht um Proteine
- ☒ … um Protein-Protein-Wechselwirkungen.
- ○ … um Zelloberflächen-Rezeptoren und Enzyme.

b) Diese Zielstruktur…

- ○ … eignet sich dank ihrer Bindungsstellen sehr gut für kleine Wirkstoffmoleküle.
- ○ … kann bisher von Wirkstoffmolekülen noch nicht beeinflusst werden
- ☒ … eignet sich durch ihre Größe eher für große Wirkstoffmoleküle.

2. Das Wirkstoff-Prinzip

Aufgabe 3: Beschreibt eure Beobachtungen im Experiment „Der Weg in die Zelle“.

Iod-Kaliumiodid tritt durch die Folie hindurch, erkennbar an den gelbbraunen Schlieren auf der anderen Seite der Folie.
Iod-Stärke tritt nicht hindurch, erkennbar an keiner Farbänderung auf der anderen Seite der Folie.

Aufgabe 4: Ordnet die Materialien des Experiments den entsprechenden Zellbestandteilen zu.

Klassischer Wirkstoff	Präparateglas
Extrazellulärer Raum	Iod-Kaliumiodid
Neuer Wirkstoff	Einmachfolie
Zellmembran	Iod-Stärke
Intrazellulärer Raum	Becherglas

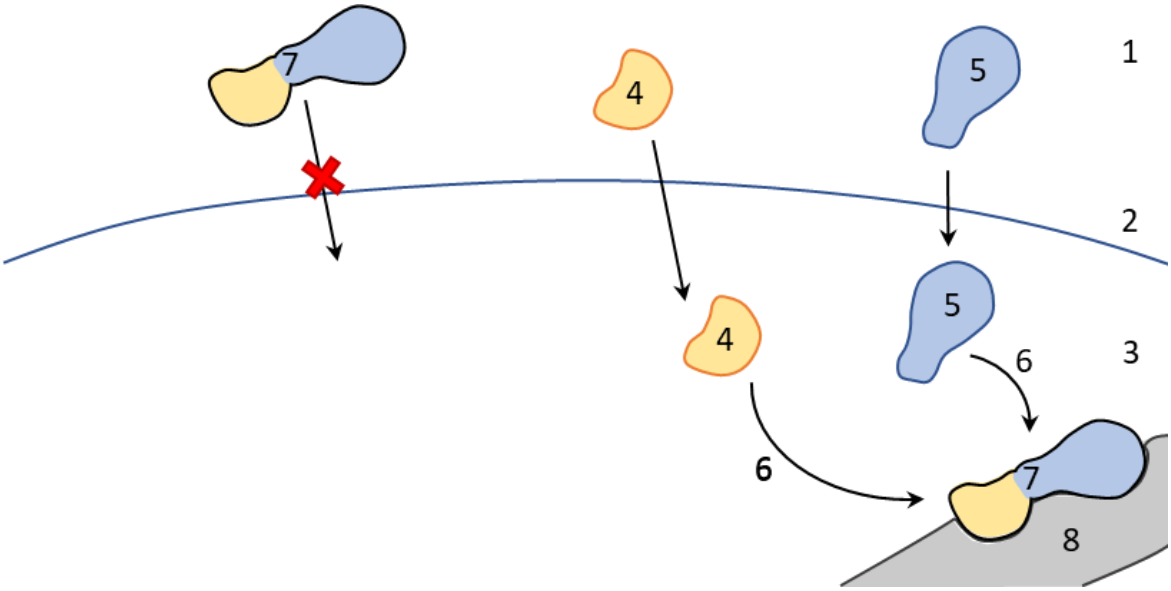
Aufgabe 5: Vergleicht die Wirkstoff-Prinzipien tabellarisch.

klassisches Wirkstoff-Prinzip	neues Wirkstoff-Prinzip
Kleine Wirkstoffmoleküle	Große Wirkstoffmoleküle
Können durch Membran hindurchtreten	Können nicht durch Membran hindurchtreten
Binden an Enzyme, Zellrezeptoren	Binden an Proteine; Bindungstasche

3. Herstellung des Wirkstoffes

Aufgabe 6: Überlegt und notiert, wie man ein großes Wirkstoffmolekül doch in die Zelle bekommen kann.

Aufgabe 7: Beschriftet das Teilchenbild der Vorgänge in der Zelle (1-8).



1	Extrazellulärer Raum	6	reagieren in der Bindungstasche zu
2	Zellmembran	7	Wirkstoffmolekül
3	Intrazellulärer Raum	8	Zielstruktur (im Proteinmolekül)
4	Molekül Ausgangsstoff 1		
5	Molekül Ausgangstoff 2		

Wie kann man also ein großes Wirkstoffmolekül in die Zelle bringen?

Indem man kleinere Moleküle verwendet, die erst in der Zelle zum großen Wirkstoffmolekül reagieren

Aufgabe 8: Plant ein Experiment, mit dem ihr das Prinzip "Aus 2 mach 1" darstellen könnt.

a) Macht eine Skizze von eurem Vorgehen.

b) Führt das Experiment durch.

Beobachtungen:

a) nach Wartezeit keine Veränderung, im Becherglas nach Hinzutropfen von Ausgangsstoff 2 Blaufärbung

b) nach Wartezeit keine Veränderung, im Becherglas nach Hinzutropfen von Ausgangsstoff 1 Blaufärbung

c) keine Verfärbung im Becherglas, Blaufärbung nur im Präparateglas

Schlussfolgerungen:

Ausgangsstoff 1 und 2 reagieren zum blauen Modellwirkstoff. Sie können im Gegensatz zum Wirkstoff die Membran passieren.

4. Die Wirkstoffentwicklung

Aufgabe 9: Ordnet mit Hilfe des Interviews die Phasen des chemischen Forschungsprozesses in die richtige Reihenfolge, indem ihr sie von 1 bis 7 nummeriert.

7 *In vivo* Test mit menschlichen Tumorzellen (Überprüfung der Wirksamkeit in der Zelle)

5 Qualitative/quantitative Analytik der Substanz

3 Theoretische Überlegung des Syntheseweges

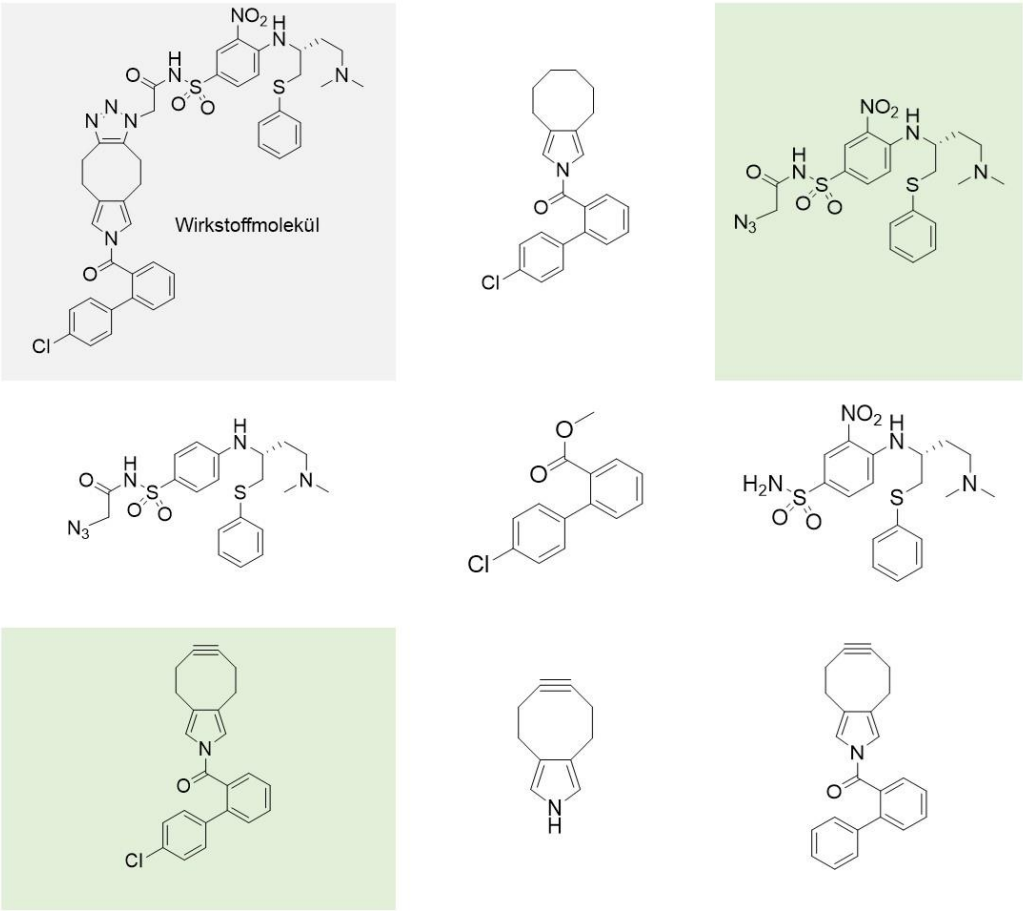
2 Modellierung des Wirkstoffmoleküls am Computer

1 Recherche chemischer und biologischer Grundlagen

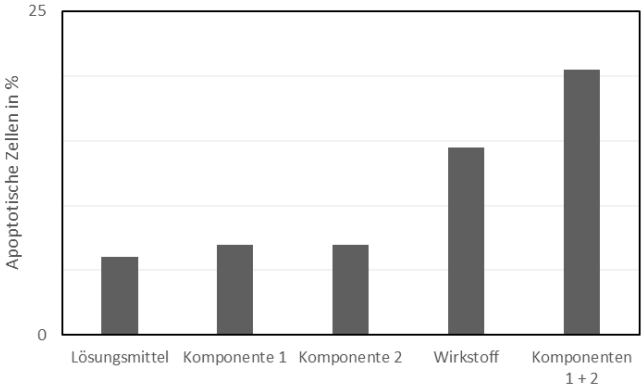
6 *In vitro* Test im Reagenzglas (Überprüfung Reaktivität an der Zielstruktur)

4 Mehrstufige Synthese der Reaktions-Komponenten und des Wirkstoffes

Aufgabe 10: Identifiziert die Moleküle der zwei richtigen Komponenten für den neuen Wirkstoff. Markiert diese.



Aufgabe 11: Gebt an, was die im Diagramm dargestellten Ergebnisse über die Wirksamkeit des getesteten, neuen Wirkstoffprinzips aussagen.



nach Lis et. al 2018

Wirkstoff bewirkt Erhöhung der Apoptoserate. Gabe der einzelnen Komponenten führt zu noch stärkerer Erhöhung. Wirkstoff kann in Zelle gelangen, jedoch relativ schlecht, Komponenten reagieren zu wirksamem Wirkstoff

Aufgabe 12: Vervollständigt mit Hilfe des Videos den Lückentext.

Organismus, Patienten, Nebenwirkungen, Zulassung, Wissenschaftler:innen, Wirksamkeit, Darreichungsform, unspezifisch, präklinische Phase, klinischen Phase, Zellkulturen, Jahre, Toxizität, Abbauprodukte, Dosis

Die erste Phase der Wirkstoff-Forschung ist die sogenannte präklinische Phase, die ihr schon im Abschnitt zur Wirkstoffentwicklung kennengelernt habt. Ist ein potentieller Wirkstoff gefunden, muss an Zellkulturen und in Tierversuchen überprüft werden, dass keine Toxizität (Giftigkeit) oder schwere Nebenwirkungen vorliegen. Dies passiert zum Beispiel, wenn die Substanz unspezifisch an vielen Stellen im Körper wirkt. Die Wirksamkeit muss außerdem hoch genug sein, um einen Effekt im Organismus zu erzielen, sie muss jedoch natürlich auch dosierbar sein. Gegen Ende dieser Phase wird die Darreichungsform entwickelt, die einen Einfluss auf die Wirksamkeit des Medikamentes hat. In der anschließenden klinischen Phase wird das Medikament am Menschen getestet. Zunächst wird bei Gesunden die Verträglichkeit untersucht und der Abbau im Körper kontrolliert, da die Abbauprodukte nicht lange im Körper verbleiben sollen. An Patienten werden anschließend die Wirksamkeit, die Dosis und Nebenwirkungen untersucht. Es folgt die Zulassung, wobei auch danach eventuelle langfristige Nebenwirkungen beobachtet werden.

An der Entwicklung sind vor allem Wissenschaftler:innen (zum Beispiel Chemiker:innen und Biolog:innen), aber auch Ärzt:innen beteiligt. Die Entwicklung eines Medikamentes ist sehr aufwändig und nimmt in der Regel 12-15 Jahre in Anspruch. Von etwa 10000 Substanzen, die zu Beginn der Forschung untersucht werden, schafft es in der Regel nur eine einzige zur Zulassung.

5. Zusammenfassung

Aufgabe 13: Erstellt eine kurze Pressemitteilung für eine Tageszeitung, in der ihr Professor Bergs Forschungsergebnisse der Öffentlichkeit vorstellt.

Beschreibt dabei die Idee und den bisherigen Fortschritt der Entwicklung des Wirkstoffes.

Kriterien:

- Überschrift, Datum
- Adressatenbezug
- Einleitung, Hauptteil, Schluss

Inhaltlich: Forschungen zu neuer Art von Wirkstoffen, die Protein-Protein-Wechselwirkung hemmen; Herstellung eines großen Wirkstoffmoleküls in der Zelle aus den Molekülen zweier Komponenten; Wirkstoff aus großen Molekülen kann Membran nur schlecht passieren, die Komponenten relativ gut; Wirksamkeit der Komponente in der Zelle konnte nachgewiesen werden

Aufgaben für die mündliche Abschlussbesprechung:

Aufgabe 14: Professor Berg sagt, dass es sich bei der entwickelten Substanz noch nicht um einen richtigen Wirkstoff handelt. Begründet diese Aussage, indem ihr seine Forschungen in den Prozess der Wirkstoff-Entwicklung einordnet.

Bisher nur Grundlagenforschung zu Beginn der präklinischen Phase
Von einem Wirkstoff wird erst in der späten präklinischen Phase gesprochen.
Hierzu müsste eine höhere Effektivität erreicht werden und Toxizität geprüft werden.

Aufgabe 15: Beurteilt folgende Aussage: „Ein Genie könnte über Nacht ein Medikament erfinden."

Nicht korrekt, da: Entwicklung mehrere Jahre dauert und in einer Nacht nicht möglich ist, ein großes Team aus verschiedenen Forscher:innen daran mitwirkt und die Entwicklung nicht die Arbeit eines einzelnen sein kann

(Idee als Grundlage kann allerdings durchaus von einer einzelnen Person stammen)

Glossar

Apoptose	programmierter Zelltod, der unter anderem in der Immunantwort ausgelöst werden kann; wird zum Teil in der Krebstherapie genutzt, um Krebszellen gezielt abzutöten
Arzneimittel	Stoff bzw. Stoffgemisch zur Anwendung im oder am menschlichen Körper; besitzt Eigenschaften zur Heilung, Linderung oder zur Verhütung von Krankheiten[1]
Krebs (Medizin)	krankhafte Veränderung des Gewebes, Zellen teilen sich sehr schnell und unkontrolliert, siedeln in gesundes Gewebe über
Proteine	= Eiweiße, bestehen meist aus sehr großen Molekülen, häufig ohne spezifische Bindungsstelle
Zellrezeptoren	spezielle Proteine; neben Enzymen mögliche Zielstruktur für körpereigene oder körperfremde Moleküle, z.B. Wirkstoffe; besitzen spezifische Bindungsstelle für kleine Moleküle
Wirkstoff	körpereigene oder -fremde Substanz, die in biologische Vorgänge eingreift oder als Arzneimittel wirkt[2]
Wirkstoff-Prinzip	Art und Weise, wie der Wirkstoff an die Zielstruktur bindet
Zielstruktur	molekulare Struktur, die mit dem Wirkstoff über Wechselwirkungen interagiert; häufig Proteine[3]

Notizen

[1] Vgl. Arzneimittelgesetz §1 Absatz 1
[2] https://www.duden.de/rechtschreibung/Wirkstoff, Stand (02.07.2019)
[3] Vgl. Wermuth et al (1998): Glossary of terms used in medicinical chemistry. IUPAC Recommendatios 1998