

ANWENDUNG

Tierversuche am Computer

Maus hilft Maus

Dank dem Computer werden in der Schweiz Tausende von Versuchen am lebenden Tier überflüssig. Denn statt am Tier wird immer häufiger am Rechner experimentiert.

■ Von Ursula Günther/Bt

Noch ist die Maus vor Versuchen an ihrem Leib zwar nicht hundertprozentig sicher, doch die Computermouse erspart ihr einiges Leiden. Mit CADD (Computer Aided Drug Development) können schwach oder gar unwirksame Wirkstoffe erkannt und ausgeschieden werden, bevor am Tier experimentiert werden muss. Das Schweizerische Institut für Alternativen zu Tierversuchen (SIAT) forscht in Basel in dieser Richtung und entwickelt entsprechende Computerprogramme.

CADD wird von den Wissenschaftlern mit «Computergestützte Methoden zum rationalen Entwurf neuer Wirkstoffe» übersetzt, was nichts anderes heisst, als dass mit Hilfe des Computers in vielen Bereichen auf Tierversuche verzichtet werden soll. Angelo Vedani, Biophysiker und Leiter des SIAT, erklärt: «Während man früher einen neuen Wirkstoff – zum Beispiel für ein Medikament – im Labor herstellte und am Tier ausprobierte, werden heute die Basistests am Computer simuliert oder in vitro (im Reagenzglas) gemessen.» Dabei kann die Spreu vom Weizen getrennt werden, bevor Tierversuche angesagt sind. Auf einer Skala von «sehr gut» bis «schwach» rechnet der Computer die Eignung der Prüfsubstanz aus. Weitergefordert wird nur mit jener, die exzellente Noten mustert. Wirkstoffe, die Nebenwirkungen zeigen, giftig sind oder zu lange im Körper bleiben könnten, werden vom Computer rechtzeitig erkannt. Vedani: «Noch vor zwanzig Jahren mussten 10'000 Substanzen erprobt werden, um ein Medikament zu entwickeln. Heute reichen 100.» Wen wundert es da, dass es heute auf der ganzen Welt keinen Pharmakonzern mehr gibt, der nicht mit CADD arbeitet?

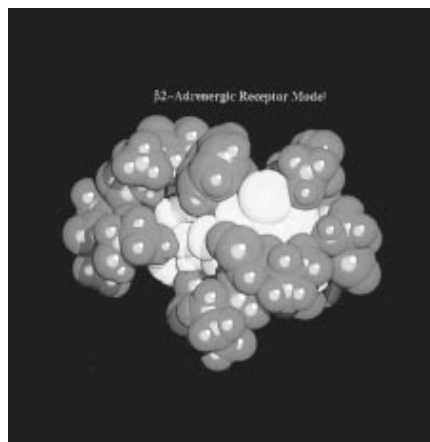
Jedem Schloss sein Schlüssel

Die Philosophie des CADD beruht auf einer Regel, die der Chemiker und Nobelpreisträger Emil Fischer bereits 1894 formuliert hatte. Seine unter dem Namen «Schloss-Schlüssel-Prinzip» bekannt gewordene Hypothese besagt, dass eine Substanz die passende Struktur haben muss, damit sie sich in den Rezeptor (Empfänger) einfügt – so, wie ein Schlüssel ins Schloss. In die Pharmakologie und Toxikologie übertra-

gen heisst dies, dass ein Wirkstoff zu seinem biologischen «Wirt» passen muss. Im Unterschied zum mechanischen Schloss-Schlüssel-System können sich «biologisches Schloss» und «biologischer Schlüssel» gegenseitig anpassen. Die daraus resultierende Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten bedingt den Einsatz leistungsfähiger Computer.

Die Zählung widerspenstiger Rezeptoren

Um beispielsweise Enzyme oder Antikörper am Computer simulieren zu können, muss ihre dreidimensionale Struktur bekannt sein. Die Strukturbestimmung setzt voraus, dass der Rezeptor (also das Schloss) in genügender Menge und Reinheit isoliert werden kann und in kristalliner Form vorliegt. Und letzteres ist die Krux der Wissenschaftler: Eine Unzahl der Rezeptoren weigert sich hartnäckig, sich kristallisieren zu lassen, klagt Vedani. Nur rund 800 von Abermillionen solcher «biologischer Schlösser» sind heute für die Computersimulation erfasst. Davon sind lediglich 200 für die biomedizinische Forschung und Entwicklung von Interesse.



Auf dem Computer erstelltes Modell eines Rezeptors und einem darin eingebetteten Wirkstoff (hell). Dank solchen Simulationen sind Tierversuche oft nicht mehr nötig.



Foto: Mathias Hofstetter

Das Schloss-Schlüssel-Prinzip geht davon aus, dass man für einen Schlüssel (eine zu testende Substanz) ein passendes Schloss (einen Rezeptor) sucht. Ist das für den Wirkstoff geeignete Schloss gefunden, werden die Daten der Testsubstanz eingespielen. Der Computer simuliert ihr Andocken an den Empfänger (das Schloss), visualisiert dies auf dem Bildschirm und liefert Daten über das Verhalten und die Auswirkungen des Wirkstoffes. In der visuellen Simulation am Bildschirm sieht der Biophysiker nicht zu verachtende Vorteile: «Dank seinem optischen Verständnis sind dem Menschen bildlich dargestellte Zusammenhänge und Reaktionen schneller verständlich als Zahlen.»

Am SIAT in Basel wird mit leistungsstarken DEC- und Silicon-Graphics-Computern gearbeitet. Wer auf seinem Macintosh oder PC mit CADD experimentieren möchte, wird enttäuscht sein. Zwar gibt es entsprechende Programme für die Darstellung und Manipulation von Molekülen, doch für die Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Rezeptor ist man auf leistungsfähigere Rechner angewiesen.

Alternativen zu Tierversuchen

Auch in den Zürcher Räumen der SIAT im Technopark sind Computer im Einsatz. Sie dienen jedoch primär der Auswertung von Daten, die mittels sogenannter In-vitro-Methoden – zum Beispiel mit Versuchen an Zellkulturen im Reagenzglas – erhoben werden. Der Biologe und Toxikologe Christoph A. Reinhardt leitet die SIAT-Forschungsgruppe «In Vitro Toxikologie». «Die wichtigsten Alternativen zu Versuchen am lebendigen Tier sind heute Zell-, Organ- und Gewebekulturen, Organschnitte sowie CADD», erklärt er.

Die Zauberformel, die Wissenschaftlern und Tierschützern als Wegweiser zu humanen Testmethoden dient, heisst «3R». Sie steht für Replace, Reduce und Refine, also Ersetzen, Vermindern und Verfeinern. Noch steht am Ende der Tests das Tier. Es wäre naiv zu glauben, dass dies in absehbarer Zeit ändern könnte. Aber immer leistungsfähigere Rechner und fortschrittliche Methoden wie CADD ersparen den Tieren unnötiges Leiden. ■