

Wirkstoffdesign

Gerhard Klebe

Wirkstoffdesign

Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen

3. Auflage

Gerhard Klebe
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Marburg
Marburg, Deutschland

ISBN 978-3-662-67208-2 ISBN 978-3-662-67209-9 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-67209-9>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 1996, 2009, 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Auf dem Titelbild sind die Bindetaschen der Proteinkinase mit vier Strukturen von Liganden dargestellt, die in einem iterativen Design von einem millimolaren Fragmenttreffer zu einem nanomolaren Liganden optimiert wurden. Details hierzu sind im hinteren Teil des Videos <https://sn.pub/BYvDuq> zu finden. In Hintergrund sind Raumstrukturen von Proteinen und Liganden skizziert, die das Universum aller möglicher Molekülstrukturen beschreiben. Im Wirkstoffdesign gilt es, für ein pharmakologisch relevantes Protein aus dem Chemischen Raum aller denkbaren Pharmamoleküle, die am besten geeignete Substanz herauszufischen, die die Funktion des Zielproteins optimal für eine Arzneistoff-Therapie beeinflusst.

Planung/Lektorat: Charlotte Hollingworth, Bettina Saglio

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Die Wissenschaft sucht nach einem Perpetuum mobile.
Sie hat es gefunden. Es ist sie selbst.

Victor Hugo

Vorwort und Danksagung

Die überarbeitete Fassung der 3. Auflage dieses Buchs entstand unter Mithilfe vieler Kollegen und ehemaliger Mitarbeiter. Zunächst möchte ich meinen beiden Mitautoren der ersten Auflage, Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Böhm (Roche, Basel) und Herrn Prof. Dr. Hugo Kubinyi (Universität Heidelberg) nochmals herzlich für die Überlassung ihrer ursprünglichen Textpassagen aus der ersten Fassung bedanken. In den 15 Jahren seit der Herausgabe der zweiten Auflage sind viele Arbeitsgebiete des Wirkstoffdesigns inhaltlich gereift und stellen heute einen integralen Bestandteil der weltweiten Wirkstoffforschung dar. Das Gebiet hat weiter massiv von der stetig wachsenden Computerleistung profitiert. Viele Verfahren wie das Virtuelle Screening oder das Durchkämmen riesiger Datenbanken sind immens schneller und umfassender geworden. Für einen Quantensprung in ihrer Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit muss allerdings noch ein besseres Verständnis der biophysikalischen Grundlagen der molekularen Erkennung in die Methoden einfließen. Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz haben viele Algorithmen auf ein höheres Leistungsniveau gehoben. Exemplarisch soll hier die Proteinstrukturvorhersage aus der Sequenz genannt werden. Sie hat inzwischen eine Zuverlässigkeit erreicht, die sie für Vorhersage neuer Raumstrukturen qualifiziert. Wirkliche Innovationen konnten auf dem Gebiet der experimentellen Strukturbestimmung beobachtet werden. Die Cryo-Elektronenmikroskopie ermöglicht uns Einblicke in riesige Biomoleküle wie Ionenkanäle oder die G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Diese Biomoleküle waren zwar seit Jahrzehnten Zielstrukturen für Arzneistoffe, doch für ein wirkliches Verständnis ihrer Wirkmechanismen fehlten die Strukturdaten. Heute zeigt sich umso mehr, dass Modelle dies nicht ersetzen konnten. Die Leitstruktursuche setzt zunehmend fragmentbasierte Methoden ein. Vergleicht man das heutige Design neuer Wirkstoffe mit den Arbeiten aus der Anfangszeit vor 40 Jahren, so trauen wir uns heute an viel schwierigere Zielstrukturen heran, z. B. die Modulation der Kommunikation von Proteinen mit kleinen Molekülen. So ist der eigentlich Fortschritt in der Bearbeitung immer komplexerer Wirkmechanismen zu suchen. Auch machen wir uns mehr Gedanken über den zeitlichen und energetischen Ablauf bei Bindungsvorgängen. Umso mehr stellte sich für den Autor eines Lehrbuchs die Frage, wie soll man dann noch einen Überblick über dieses ständig weiter wachsende Arbeitsgebiet vermitteln? Zwingend ist eine exemplarische Auswahl der zu berücksichtigenden Beispiele. Sie müssen repräsentativ für viele andere Arbeiten stehen, die ungenannt bleiben. Natürlich reizt es vor allem, die neuen Aspekte aufzugreifen und darzustellen. Dennoch darf nicht verloren gehen, wo die Ursprünge des Wirkstoffdesigns liegen. Nur so ist zu verstehen, wie sich das Gebiet entwickelt hat. Auch dürfen ältere Methoden, die noch immer ihren Stellenwert in der tagtäglichen Arbeit haben, nicht gänzlich unter den Tisch fallen. Daher ist das vorliegende Lehrbuch ein Kompromiss, Altes mit Neuem zu verbinden. Es versucht, die eigene Begeisterung und Faszination für dieses Forschungsgebiet an junge Wissenschaftler weiterzugeben. Wie gelingt dies besser als über ein Lehrbuch? Es kann Inhalte aus einem anderem Blickwinkel darstellen und Querbezüge zwischen einzelnen Aspekten aufzeigen, wie es in einer Originalarbeit oder einem Übersichtsartikel kaum gelingt, zumal solche Berichte oft nur für den Eingeweihten wirklich verständlich sind.

Zahlreiche Kollegen haben durch ihr kritisches Korrekturlesen verschiedener Passagen und Kapitel und durch viele Hinweise mit zum Gelingen dieser 3. Auflage beigetragen. Als Erstes möchte ich Herrn Dr. Peter Pullmann nennen, der mit großer Sorgfalt die letzte Fassung des Manuskripts Korrektur gelesen hat. In Marburg möchte ich mich vor allem für die fruchtbare Zusammenarbeit und die viele Diskussionen mit meinen beiden Kollegen Herrn Prof. Dr. Andreas Heine und Herrn Prof. Klaus Reuter ganz herzlich bedanken. In idealer Weise konnten wir uns über 20 Jahre gegenseitig ergänzen und die gemeinsame Erfahrung in Wissen und Konzepte übersetzen, die zum Teil auch in diesem Buch Eingang gefunden haben. Weiterhin danke ich meinen ehe-

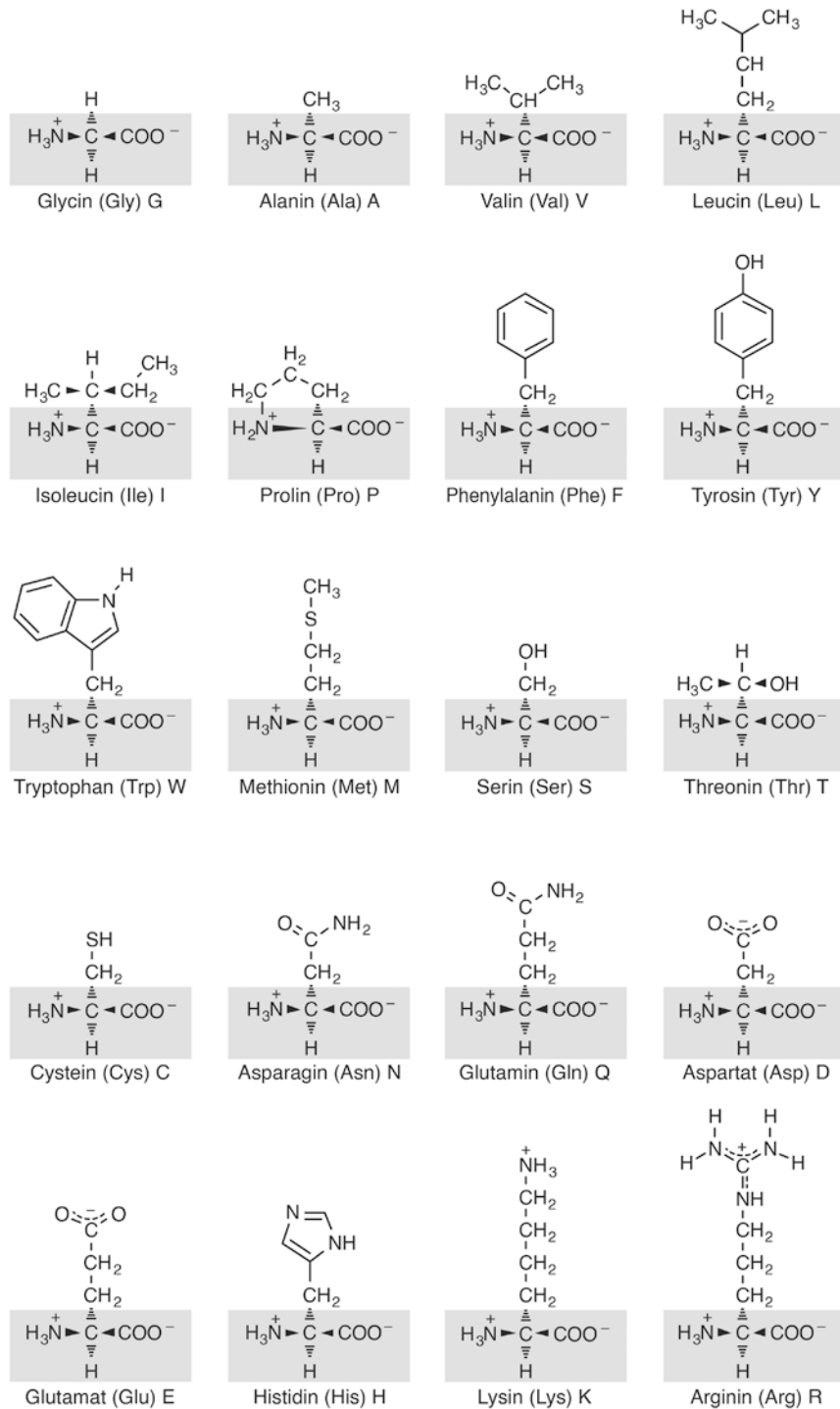
maligen Kollegen in Marburg, den Herren Dr. Daniel Hilger, Prof. Dr. Jens Kockskämper, Dr. Dzung Nguyen und Dr. Doro Vornicescu, für viele Hinweise und das Korrekturlesen einzelner Kapitel. Von außerhalb Marburgs gebührt Dank den Herren Prof. Dr. Paul Czodrowski (Mainz), Dr. Stefan Duhr (München), Prof. Dr. Oliver Ernst (Toronto, Kanada), Dr. Michael Hennig (Villingen, Schweiz), Dr. Wolfgang Jahnke (Basel, Schweiz), Dr. Gerhard Müller (München), Prof. Dr. Matthias Rarey (Hamburg), Dr. Ulrich Rant (München) und Prof. Dr. Daniel Wilson (Hamburg) für Hinweise und sorgfältiges Korrekturlesen.

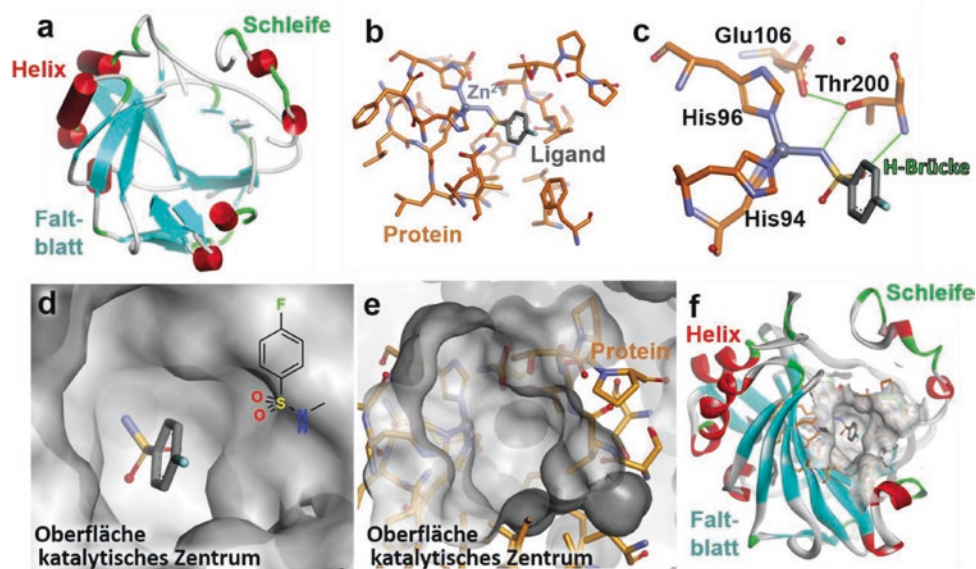
Herr Dr. Christoph Sager (Basel, Schweiz) hat dankenswerterweise die Programmierung und Bereitstellung der Videos zu den Abbildungen bei YouTube realisiert. Frau Dr. Angela Simeon gilt mein Dank für sorgfältiges Korrekturlesen der finalen Version dieses Buches. Dem Springer-Spektrum Verlag danke ich, vor allem Frau Bettina Saglio für ihre vorbildliche Betreuung bei der Erstellung dieses Buchs.

Gerhard Klebe

Frankfurt am Main
Frühjahr 2023

Strukturen, Dreibuchstaben- und Einbuchstabencodes der natürlichen Aminosäuren

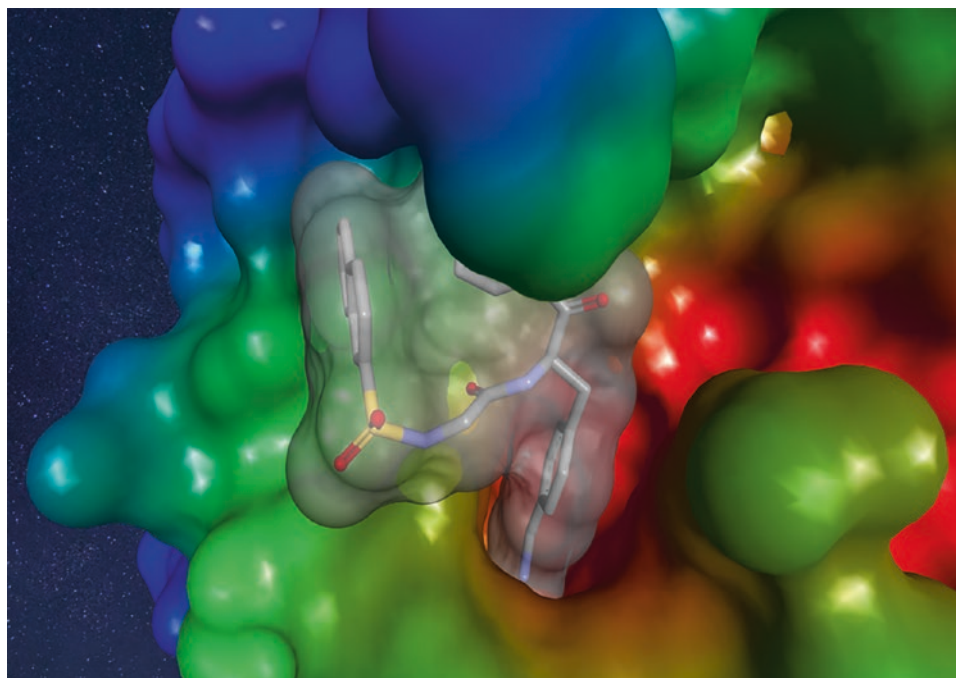




Diese Abbildung erklärt, wie die Proteinstrukturen zusammen mit den gebundenen Liganden in vielen Abbildungen dieses Buchs dargestellt sind (► <https://sn.pub/1FXpUi>).

(a) Das Protein wird schematisch durch den Verlauf seiner Hauptkette repräsentiert. Abschnitte der Polymerkette mit Faltblattstruktur (Pfeile) sind hellblau, helicale Segmente (Zylinder) in Rot und Schleifenbereiche in Grün hervorgehoben. (b) Die Aminosäurereste im aktiven Zentrum sind in einer Stäbchendarstellung gezeigt. Dabei werden, wenn nicht anders genannt, die Kohlenstoffatome des Proteins in Orange, die des Liganden in Grau, Sauerstoffatome in Rot, Stickstoffatome in Blau, Schwefelatome in Gelb, Phosphoratome in Orange, Fluoratome in türkis, Chloratome in Grün, Bromatome in Braun, Iodatome in Violett und Metallionen in Graublau wiedergegeben. Für Wasserstoffatome wählt man Weiß, doch werden sie meist aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. (c) Die Aminosäuren sind mit einem Dreibuchstaben-Code zusammen mit ihrer Position in der Sequenz (z. B. His 94) benannt. Wasserstoffbrücken zwischen dem Liganden (hier *p*-Fluorphenylsulfonamid) und den Aminosäuren des Proteins werden als dünne hellgrüne Linien angegeben. (d) Um die Bindetasche (Ausschnitt) ist als die lösungsmittelzugängliche Oberfläche berechnet worden (vgl. ► Abschn. 15.6) und als grauweiße Oberfläche angegeben. (e) Analoge Darstellung der Oberfläche, jetzt transparent zusammen mit den Aminosäureresten der Bindetasche. (f) Gesamtübersicht des Proteins (hier Carboanhydrase II, ► Abschn. 25.7) mit der angedeuteten Bindetasche des katalytischen Zentrums, das durch einen Inhibitor blockiert wird. Er bindet koordiniert an das Zinkion und bildet drei Wasserstoffbrücken zum Protein aus. Die Polymerkette ist hier als kontinuierliches Band dargestellt. Die Farbcodierung mit hellblauen, roten und grünen Abschnitten entspricht der in (a). Die Darstellungen wurden mit dem Programm Discovery Studio Visualizer V20.1.0.19295 von Dassault Systèmes Biovia Corp., Copyright 2019, angefertigt. Zusammen mit diesem Buch kann der Leser diese Abbildungen als Videos in Form bewegter Bilder über den angegebenen QR-Code auf ► <https://drugdesign.ch/>, über die Short URLs oder über die Springer Nature More Media App aufrufen. In der elektronischen Buchversion sind die Abbildungen direkt verlinkt und werden durch Anklicken aufgerufen.





Napap war einer der ersten hoch potenten Thrombininhibitoren und hat über viele Jahre als Leitstruktur für die Entwicklung von Hemmstoffen für Trypsin-ähnliche Serinproteasen gedient. Die Kunst im rationalen Wirkstoffdesign besteht darin, aus dem riesigen Universum aller denkbaren chemischen Verbindungen, die Richtige herauszufischen, die das betrachtete Zielprotein hochpotent und selektiv hemmt (siehe auch das Video). Der Inhibitor Napap ist hier atomcodiert mit einer durchscheinenden weißen Oberfläche gezeigt. Seine Bindestelle im Protein ist durch eine plastische Oberfläche dargestellt, die abhängig von der Tiefe der Einbuchtung der Bindestelle die Farbe von Blau über Grün nach Rot wechselt. Auf dem Einband dieses Buchs sind die Strukturen der Protein Kinase A mit vier Liganden dargestellt. Ausgehend von einem schwach bindenden millimolaren Fragment (rote Oberfläche) wurde über mehrere iterative Designcyclen dieser anfängliche Treffer zu einem nanomolaren Liganden (blaue Oberfläche) optimiert. In Hintergrund sind die Raumstrukturen von Proteinen und Liganden skizziert, die das Universum aller möglicher Molekülstrukturen symbolisieren. In diesem Buch wird erklärt, wie anhand der Strukturen von Liganden und Proteinen unter Einsatz von Computer-Modellierungen, potente Wirkstoffkandidaten entwickelt werden können (► <https://sn.pub/BYvDuq>).



Einführung

Wirkstoffdesign ist Wissenschaft und Technologie, aber auch Kunst zugleich. Eine Erfindung entsteht als Folge eines schöpferischen Akts. Eine Entdeckung ist das Aufspüren einer bereits bestehenden Realität. Design schließt beide Prozesse ein, betont aber den gezielten Entwurf, ausgehend von vorhandenem Wissen und den zur Verfügung stehenden Technologien. Die künstlerische Note fließt über die Kreativität und Intuition des praktizierenden Forschers mit ein.

Wirkstoffe sind alle Substanzen, die einen bestimmten Effekt hervorrufen, eine Wirkung auf einen Organismus ausüben. Im Kontext dieses Buchs sind es Stoffe, die eine biochemische oder pharmakologische Wirkung aufweisen. In den meisten Fällen sind es Arzneistoffe, die einen therapeutischen Effekt beim Menschen erzielen.

Der Gedanke des rationalen Entwurfs von Wirkstoffen ist nicht neu. Schon vor mehr als einem Jahrhundert wurden organische Verbindungen gezielt synthetisiert, um zu neuen Arzneimitteln zu gelangen. Dabei haben Wissenschaftler immer mit Modellen und Design-Hypothesen gearbeitet. In der Anfangszeit waren diese oft fehlerhaft oder sogar falsch. Mit einem zunehmenden Verständnis der molekularen Grundlagen wurden die Modelle und Hypothesen immer besser und zuverlässiger. Dennoch sind wir noch immer von dem Traum, einen fertigen Wirkstoff mit rationalen Konzepten am Reißbrett zu entwerfen, weit entfernt.

Beim künstlerischen Design, dem Entwurf eines Plakats oder eines Gebrauchsgegenstands, beim Ingenieurdesign, dem Entwurf eines Autos, eines Computers oder einer Maschine, ist das Ergebnis in aller Regel direkt vorhersagbar. Im Unterschied dazu ist das Wirkstoffdesign bis heute nicht exakt planbar. Zu vielfältig und auch bislang zu wenig verstanden sind die Konsequenzen auch nur kleinster struktureller Änderungen auf die biologischen Eigenschaften des Wirkstoffs und des Wirkorts.

Bis in unsere Zeit haben Naturwissenschaftler nach der Methode des *Versuchs und Irrtums* gearbeitet, um neue Arzneistoffe zu finden. Die dabei häufig empirisch abgeleiteten Regeln haben zu einer Wissensbasis für das rationale Design von Wirkstoffen geführt, die vom einzelnen Forscher mehr oder weniger erfolgreich in die Praxis umgesetzt werden. Heute stehen für die Wirkstoffsuche viele neue Methoden aus der Gentechnologie, Strukturbiochemie, Biophysik und Informatik zur Verfügung. Die Arbeiten der letzten Jahre haben vor allem dazu beigetragen, dass wir die molekularen Mechanismen der Wirkung vieler bekannter Arzneistoffe verstehen, auch wenn diese Substanzen vielfach zuvor mit einfacheren Methoden und teilweise per Zufall gefunden wurden. Dieses Buch versucht viele dieser Mechanismen vorzustellen.

Methodische Fortschritte in der experimentellen Strukturbestimmung erlauben heute die routinemäßige Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Proteinen, RNAs und DNAs sowie ihrer Ligandkomplexe. Wie auf vielen Abbildungen in diesem Buch gezeigt wird (s. allgemeine Erläuterung zum „Lesen“ dieser Abbildungen, siehe Seite X), leisten sie in Verbindung mit den über das Internet bereitgestellten und über QR-Codes bzw. verlinkten tinyURL-Codes abrufbaren Videos einen für den Leser ganz entscheidenden Beitrag, den gezielten Entwurf von Wirkstoffen zu verstehen. 3D-Strukturen bis hin zu atomarer Auflösung sind von über einer Million kleiner Moleküle und über 200.000 Proteinen, Nucleinsäuren und Protein-Ligand-Komplexen bekannt. Ihre Zahl nimmt ständig weiter zu. Methoden zur Vorhersage der Raumstrukturen kleiner Moleküle sind ausgereift. Semiempirische und quantenchemische Rechnungen an Wirkstoffen werden in der Routine eingesetzt. Die Sequenzierung des humanen Genoms ist abgeschlossen und wöchentlich kommen neue Genom-Daten von anderen Organismen hinzu.

Deutliche Fortschritte gibt es in jüngster Zeit in der Strukturvorhersage von Proteinen aus ihrer Aminosäuresequenz. Mit künstlicher Intelligenz werten Programme den enormen Datensatz experimenteller Strukturen aus. Noch fehlt eine vergleichbar mächtige und detailreiche Datenbasis, die den Aufbau von Wasserstrukturen im Inneren und an der Oberfläche um Biomolekül-Komplexe verrät. Auch die Vorhersagen

von Protonierungszuständen von Aminosäuren in Proteinen und funktionellen Gruppen von Liganden bzw. deren Änderungen während der Ligandbindung stehen noch am Anfang. Das Potenzial von RNA-Molekülen für die Arzneistofftherapie wird langsam erkannt. Konzepte für die strukturblogische Klassifizierung und die *De-novo*-Vorhersage von deren Raumstrukturen einschließlich ihrer Solvatstrukturen und Protonierungszuständen müssen noch entwickelt werden. Erst dann wird es unter Einsatz des maschinellen Lernens und der künstlichen Intelligenz möglich sein, ähnlich wie bei der Protein-Strukturvorhersage aus der Sequenz, mit Computeralgorithmen Lösungen für das Wirkstoffdesign bereitzustellen.

Das struktur- und computergestützte Design neuer Wirkstoffe ist aus der praktischen Arzneimittelforschung nicht mehr wegzudenken. Durch einen extremen Zuwachs an Rechenleistung unterstützen heute Computerprogramme die Suche, Modellierung und den gezielten Entwurf neuer Wirkstoffe. Die reine Steigerung des Durchsatzes ermöglicht diesen Techniken vielleicht ein erschöpfendes Design und ein umfassendes Filtern nach denkbaren Wirkstoff-Kandidaten. Um die Methodik allerdings auf eine höhere Stufe der Zuverlässigkeit und Relevanz zu heben, ist ein tieferes Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Zielstruktur unbedingt erforderlich. Welchen Einfluss nehmen die lokale Wasserstruktur und die wechselseitige Polarisierung der Bindungspartner auf die biologische Wirkung? Auch die alleinige Beschränkung auf Wechselwirkungen des Pharmakons mit den Resten in der Bindetasche einer einzelnen biologischen Zielstruktur wird der Komplexität der Arzneistoffwirkung nicht gerecht. Die Bindungskinetik und Verweildauer eines Wirkstoffs an seiner Zielstruktur sind genauso wichtig wie pharmakokinetische, toxikologische und metabolische Eigenschaften. Welche weiteren Zielstrukturen werden neben dem eigentlichen Target beeinflusst? Wie störend oder vielleicht sogar wie wichtig sind solche Nebenwirkungen? Wann kann einem Patienten eine individualisierte Therapie und Dosierung angeboten werden? Die Gensequenzierung jedes Einzelnen von uns ist heute mit einem finanziell erschwinglichen und zeitlich vertretbaren Aufwand möglich. Doch wie lässt sich dieses Wissen für eine personalisierte Medizin nutzen? Diese Fragen muss die zukünftige Wirkstoffforschung für den Patienten lösen ohne dabei den Kosten/Nutzen-Rahmen aus dem Auge zu verlieren.

Aber warum ist die Entwicklung eines neuen Arzneimittels immer noch so schwierig und ließ sich in den letzten 40 Jahren zeitlich kaum verkürzen? Die Kosten für ihre Entwicklung und Einführung sind stetig gestiegen und steigen weiter. Derzeit überdeckt die Spanne den riesigen Bereich zwischen 200–4000 Mio. US-\$. Nur große Pharmafirmen, vor allem solche im oberen Umsatz- und Gewinn-Segment, können sich einen solchen Aufwand noch leisten. Immer ist damit das Risiko eines Fehlschlags in den letzten Phasen der klinischen Prüfung oder einer Fehleinschätzung des therapeutischen Potenzials eines neuen Wirkstoffs verbunden. Häufig genug gibt es Rückschläge. Optimistisch stimmt die Beobachtung, dass sich die Wirkstoffforschung inzwischen an deutlich schwierigere Zielstrukturen heranwagt. Diese galten vor 10–20 Jahren noch als unerreichbar oder einfach nur als „*undruggable*“ (engl.: durch Wirkstoffe unbehandelbar). Hier sind das erfolgreiche Stören bzw. gezielte Verstärken von Protein-Protein-Kontaktflächen durch kleine Moleküle oder das Fischen überregulierter bzw. krankmachender Proteine für den gezielten proteolytischen Abbau zu nennen. Das körpereigene Immunsystem wird geschärft, um virusbefallene oder entartete Krebszellen gezielt auszusondern.

Dennoch darf eine entscheidende Hürde beim gezielten Eingriff mit Arzneistoffen in die Steuermechanismen biologischer Prozesse nicht vergessen werden: Um mit den natürlichen Liganden von Enzymen und Rezeptoren zu konkurrieren bzw. deren Eigenschaften zu imitieren, müssen sie ausreichende Treffsicherheit und Effizienz sowohl bezüglich des Wirkmechanismus als auch des aufzufindenden Wirkorts erreichen. Bei den körpereigenen Wirkstoffen verwendet unser Organismus unterschiedliche Prinzipien. Stoffe wie die körpereigenen Hormone wirken überwiegend systemisch, d. h. sie werden an einer Stelle des Organismus ausgeschüttet und über den Blutkreislauf zu einem oder mehreren ganz anderen Wirkorten transportiert. Erst dort entfalten

sie ihre Wirkung. Dies setzt eine hohe Spezifität und Selektivität der Wirkung voraus. Dagegen werden von unserem Körper auch Stoffe wie z. B. die Neurotransmitter an vielen Stellen für ganz unterschiedliche Aufgaben eingesetzt. Kontrolliert gelingt dies nur, wenn sie streng lokal eingesetzt werden. Unser Organismus nutzt dazu eine stark ausgeprägte räumliche Kompartimentierung aus. Ohne hohen Anspruch an die Selektivität werden Stoffe wie die Neurotransmitter nahe ihres Einsatzorts gebildet und nach Erfüllung ihrer Aufgabe wieder entfernt. Die Arzneimittelforschung möchte auch in diese Mechanismen korrigierend eingreifen, dazu aber möglichst oral-applizierbare Substanzen einsetzen. Ähnlich den Hormonen gelingt dies nur, wenn hierfür eine sehr hohe Spezifität und Selektivität erreicht wird. Zusätzlich müssen noch eine ausreichende Stabilität und Bioverfügbarkeit aus dem Magen-Darm-Trakt erfüllt werden. Die gezielte therapeutische Beeinflussung von Zielstrukturen, für die der Körper selbst nur relativ kleine und unselektive Liganden einsetzt, ist unter dieser Prämisse nur sehr schwieriger zu erreichen. Zwangsläufig müssen unsere Wirkstoffe größer werden, um die geforderte Selektivität der Bindung zu erfüllen. Es liegt auf der Hand, dass für solche Substanzen modifizierte Wirkprofile zu erwarten sind. All diese Aspekte öffnen enorme Perspektiven für die Wirkstoffentwicklung, machen sie aber dadurch auch heute nicht einfacher.

Den Weg zu neuen Arzneistoffen unter diesen schwierigen und sich stets verändernden Randbedingungen zu beschreiben, ist das Thema dieses Buchs. Designmethoden werden vorgestellt und Wirkstoffentwicklungen anhand bekannter Wirkmechanismen an herausgegriffenen Fallbeispielen exemplarisch präsentiert. Arzneimittelforschung ist ein multidisziplinäres Arbeitsgebiet, in dem Chemiker, Pharmazeuten, Mediziner, Technologen, Molekularbiologen, Biochemiker, Pharmakologen, Toxikologen und Kliniker zusammenarbeiten, um einer Substanz den Weg zum neuen Therapeutikum zu bereiten. Aus diesen Gründen findet die Arzneimittelentwicklung zum überwiegenden Teil in der Industrie statt. Nur hier existieren die finanziellen Voraussetzungen und vor allem die organisatorischen Strukturen, die für ein erfolgreiches Zusammenspiel aller Disziplinen erforderlich sind. Dort lässt sich die Forschung in der notwendigen Weise zielgerichtet kanalisieren. Die Grundlagen und zukunftsorientierten Innovationen der Arzneimittelforschung werden aber zunehmend, schon allein aus Kostengründen und einer kritischen Risikobewertung, im akademischen Bereich erarbeitet. Interessanterweise greifen mehr und mehr Forschungsinitiativen an Universitäten die Entwicklung von Arzneistoffen für Infektionskrankheiten, seltenen Erkrankungen oder Krankheitsbildern aus der Dritten Welt auf. Die zwangsläufig rein kommerziell orientierte Pharmaindustrie in den Industrieländern hat sich zunehmend aus diesen Gebieten zurückgezogen. Dies erscheint umso alarmierender, wenn man berücksichtigt, dass unsere gestiegene Lebensqualität und längere Lebenserwartung vor allem auf einen Siegeszug über die verheerenden Infektionskrankheiten zurückzuführen sind. Die gerade durchlebte Corona-Pandemie hat dies in aller Deutlichkeit wieder in Erinnerung gerufen.

Steigende Kosten der Forschung und Entwicklung, ein bereits bestehender hoher Therapiestandard in vielen Indikationsgebieten, ein deutlich verstärktes Sicherheitsbewusstsein und damit zunehmende Anforderungen von Seiten des Gesetzgebers haben dazu geführt, dass die Zahl der in die Therapie neu eingeführten Wirkstoffe (NCE, von engl. *new chemical entity*) in den letzten Jahrzehnten stetig abgenommen hat. Von den 70–100 NCEs in den Jahren 1960–1969, über 60–70 in den Jahren 1970–1979 bzw. durchschnittlich 50 in den Jahren 1980–1989, bis hin zu 40–45 in den 1990er-Jahren und den zwei Dekaden im neuen Jahrtausend. Trotzdem sind es neben Indikationsausweitungen bereits länger bekannter Präparate gerade die Neuentwicklungen, die deutliche Fortschritte in der Therapie gebracht haben.

In der Pharmaforschung wird oft von Paradigmenwechseln gesprochen. Dort betrifft dies die Anwendung neuer Technologien und Erkenntnisse. Hinsichtlich der Struktur des Marktes hat sich der Konzentrationsprozess durch Firmenübernahmen und Zusammenschlüsse zu riesigen *Big-Pharma*-Unternehmen deutlich abgeschwächt. Dies hat erfreulicherweise einer sehr dynamischen, kaum überschaubaren Szene von

kleinen Biotech- und Startup-Unternehmen mit hoher Flexibilität Platz gemacht, die unter Einsatz neuer, innovativer Strategien die Pharmaforschung beleben. Die großen Pharmariesen lagern risikoreiche Forschungskonzepte an diese kleinen Firmen aus und nehmen deren Dienste bis hin zur Entwicklung von klinischen Kandidaten in Anspruch. Zudem ändert sich die Verschreibungspraxis im gesamten Gesundheitsbereich. Früher war allein der Arzt, manchmal in Rücksprache mit dem Apotheker, für die Therapie verantwortlich. Heute beeinflussen Kostendruck, Negativlisten, Krankenkassen, die Einkaufsorganisationen der Kliniken bzw. Apotheken und das allgegenwärtige Internet bis hin zur öffentlichen Meinung die Therapie in einem immer größeren Ausmaß.

Das vorliegende Buch ist ein Lehrbuch über Arzneistoffforschung, Wirkprinzipien und den Weg hin zu neuen Wirkstoffen. Von den klassischen Lehrbüchern der Pharmazeutischen Chemie grenzt es sich ab, sowohl durch seinen Aufbau als auch durch seine Ziele. Die Grundlagen, Methoden, Erfolge und Hindernisse bei der Suche nach neuen Arzneimitteln sind das Thema. Nicht Gruppen von Arzneimitteln mit ihren Indikationsgebieten werden abgehandelt, sondern der Weg zum Wirkstoff und die strukturellen Voraussetzungen für seine Wirkung an einem bestimmten Zielprotein oder einer Familie von Zielstrukturen. Entsprechend seines Titels wendet sich das Buch an Studierende und Wissenschaftler den Fachrichtungen Chemie, Pharmazie, Biochemie, Biologie und Medizin, die an der Kunst des Entwurfs neuer Arzneistoffe unter Verwendung der Erkenntnisse über die strukturellen Grundlagen ihrer Wirkung am Wirkort interessiert sind.

Der erste Teil beginnt mit einer Einführung in die Geschichte der Arzneimittelforschung. Es folgt die Beschreibung des glücklichen Zufalls als einem kaum planbaren, aber stets höchst willkommenen Konzept der Wirkstoffforschung. Ausgesuchte Beispiele aus der klassischen Arzneimittelforschung werden exemplarisch vorgestellt. Eine Diskussion der Grundlagen der Arzneistoffwirkung, der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen und des Einflusses der dreidimensionalen Raumstruktur eines Arzneistoffs auf seine Wirkung runden diesen Teil ab.

Im zweiten Teil des Buches werden die Suche nach neuen Leitstrukturen und deren Optimierung auch unter Verwendung von Prodrug-Strategien vorgestellt. Neue Screening-Technologien, aber auch die systematische Abwandlung von Strukturen unter Verwendung von Regeln der Bioisosterie und eines peptidomimetischen Ansatzes werden diskutiert.

Der dritte Teil beschreibt experimentelle und theoretische Methoden, die die Grundlagen für eine rationale Wirkstoffforschung legen. Die kombinatorische Chemie eröffnet den Zugang zu einer Vielfalt an Testverbindungen. Die Gentechnologie stellt die Zielproteine in reiner Form dar und charakterisiert deren Eigenschaften und Funktionen auf molekularer Ebene, über den zellulären Verband bis hin zum Gesamtorganismus. Sie stellt das Brückenglied zum Verstehen einer Arzneistofftherapie im komplexen Gefüge einer Zelle und im systembiologischen Zusammenhang eines Organismus dar. Neue Techniken lassen die individuelle Gentherapie in den Bereich des Möglichen rücken. Die Raumstruktur von Proteinen und Protein-Ligand-Komplexen werden durch die Kristallographie, Elektronenmikroskopie und NMR-Spektroskopie zugänglich. Die grundsätzlichen Bauprinzipien von Biomolekülen werden immer besser verstanden und lassen sich zunehmend auf die Bindungsgeometrie von Wirkstoffen abbilden. Aber auch die Computermethoden einschließlich molekulardynamischer Simulationen und komplexer Konformationsanalysen schärfen unser Verständnis für einen gezielten Arzneistoffentwurf.

Der vierte Teil stellt Designtechniken zur Modellierung von Pharmakophor- und Rezeptormodellen vor und diskutiert den Einsatz von Methoden der quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR). Es werden Einblicke in die Beschreibung des Transports und der Verteilung von Wirkstoffen in biologischen Systemen gegeben und auf welche Parameter dabei Augenmerk gelegt werden muss. Ein weiteres Kapitel widmet sich den verschiedenen Verfahren des strukturbasierten Designs. Ein Fallbeispiel aus der Forschung des Autors schließt den ersten Teil dieses Buchs ab.

Der fünfte Teil dieses Buchs beschäftigt sich mit der Kernfrage des Arbeitsgebiets, wie Arzneistoffe ihre Wirkung an den ganz unterschiedlichen Zielstrukturen erreichen. Enzyme, Rezeptoren, Kanäle, Transporter und Oberflächenproteine werden kapitelweise in Familien von Zielproteinen eingeteilt. Über den Wirkmechanismus und die Raumstruktur dieser Proteine wird verdeutlicht, warum ein dort angreifender Arzneistoff eine bestimmte Geometrie und chemische Struktur aufweisen muss. Exemplarisch werden Erfolge des struktur- und computergestützten Entwurfs neuer Arzneistoffe in Kombination mit einer medizinisch-chemischen Optimierung vorgestellt, wobei wechselnd andere Aspekte ins Rampenlicht gerückt werden.

Bedingt durch das Konzept des Buches bleiben viele wichtige Arzneistoffe unberücksichtigt oder werden nur kurz erwähnt. Gleiches gilt für Rezeptortheorien, Pharmakokinetik und Metabolismus, die Grundlagen der Gentechnik und statistischer Methoden. Die biochemischen, molekularbiologischen und pharmakologischen Grundlagen der Wirkung von Arzneistoffen werden nur in dem Umfang erläutert, wie es für das Verständnis des Themas Wirkstoffdesign erforderlich ist. Andere Disziplinen, die für die weitere Entwicklung eines Arzneistoffs zum Arzneimittel für die Anwendung am Patienten relevant sind, wie die pharmazeutische Formulierung, die toxikologische und klinische Prüfung, sind nicht Thema dieses Buchs.

Die Auswahl der Beispiele aus einzelnen Therapiegebieten wurde subjektiv unter didaktischen Gesichtspunkten vorgenommen und beabsichtigt, anhand einzelner Fallstudien jeweils andere Facetten der Wirkstoffforschung in den Vordergrund zu rücken. Es wird versucht, eine ausgewogene Darstellung der Methoden des Wirkstoffdesigns und ihrer praktischen Anwendung zu präsentieren.

Der interessierte Leser muss dieses Buch nicht chronologisch vom ersten bis zum letzten Kapitel lesen. Ist er rein an Wirkstoffen und Wirkmechanismen interessiert, kann er auch mit ► Kap. 22 beginnen. Der stärker methodisch interessierte Leser oder Medizinische Chemiker, der etwas über die Grundlagen des Wirkstoffdesigns erfahren will, kann sich auf die ► Kap. 4 bis 21 konzentrieren.

Durch viele Querverweise im Text wird versucht, den Lesern zu helfen, die Passagen, die für das genauere Verständnis an einer bestimmten Stelle erforderlich sind, in anderen Abschnitten zu finden. Das nachfolgende Literaturverzeichnis zitiert besonders empfehlenswerte Monographien und, alphabetisch geordnet, Zeitschriften und Fortsetzungswerke zum Thema, die in den späteren Kapiteln nicht mehr einzeln erwähnt werden.

Weiterführende Literatur

Monographien

Mutschler Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie, gegründet von Ernst Mutschler, Autoren: Gerd Geisslinger, Sabine Menzel, Thomas Gudermann, Burkhard Hinz, Peter Ruth, 11. Auflage (2020), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 978-3-8047-3663-4 (ISBN)

Chemie für Studierende der Medizin und Biowissenschaften, Carsten Schmuck, Bernd Engels, Tanja Schirmeister, Reinhold Fink, Pearson Studium, 3. Auflage (2023)

Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Klaus Müller, Helge Prinz, Matthias Lehr, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (2022), ISBN-13: 9783804739253

D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H. J. Roth, Medizinische Chemie, Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (2010)

M. E. Wolff, Hrsg., Burger's Medicinal Chemistry, 5. Auflage, Band I, John Wiley & Sons, New York, 1995

T. L. Lemke und D. A. Williams, Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. Auflage, Williams & Wilkins, Baltimore, 2008

- L. Brunton, J. Lazo und K. Parker, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11. Auflage, McGraw-Hill, Europe, 2005
- H. Auterhoff, J. Knabe und H.-D. Höltje, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999
- H. J. Roth und H. Fenner, Pharmazeutische Chemie III. Arzneistoffe. Struktur – Bioreaktivität – Wirkungsbezogene Eigenschaften, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994
- R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995
- F. D. King, Hrsg., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 2. Auflage, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2003
- C. R. Ganellin und S. M. Roberts, Hrsg., Medicinal Chemistry. The Role of Organic Chemistry in Drug Research, 2. Auflage, Academic Press, London, 1993
- D. Lednicer, Hrsg., Chronicles of Drug Discovery, Vol. 3, American Chemical Society, Washington, DC, USA, 1993, und frühere Bände dieser Reihe
- C. G. Wermuth, N. Koga, H. König und B. W. Metcalf, Hrsg., Medicinal Chemistry for the 21st Century, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992
- P. Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Hrsg., A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers, Chur, Schweiz, 1991
- C. Hansch, P. G. Sammes und J. B. Taylor, Hrsg., Comprehensive Medicinal Chemistry, 6 Bände, Pergamon Press, Oxford, 1990
- R. A. Maxwell und S. B. Eckhardt, Drug Discovery. A Casebook and Analysis, Humana Press, Clifton, NJ, USA, 1990
- R. Mannhold, H. Kubinyi und G. Folkers, Hrsg., Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, Serie mit Gastherausgebern

Zeitschriften und Fortsetzungswerke

ACS Chemical Biology
ACS Medicinal Chemistry Letters
Annual Reports in Medicinal Chemistry
Chemistry & Biology
ChemMedChem
Drug Discovery Today
Drug News and Perspectives
Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progress in Drug Research
Journal of Computer-Aided Molecular Design
Journal of Medicinal Chemistry
Methods and Principles in Medicinal Chemistry Nature
Molecular Informatics (früher QSAR-Journal)
Nature Reviews Drug Discovery
Perspectives in Drug Discovery and Design
Pharmacon (früher: Pharmazie in unserer Zeit)
Reviews in Computational Chemistry
Science
Spektrum der Wissenschaft
Trends in Pharmacological Sciences

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen der Arzneimittelforschung

1	Arzneimittelforschung gestern, heute, morgen	3
1.1	Mit der Volksmedizin fing es an	5
1.2	Der Tierversuch als Grundlage der Arzneimittelforschung	7
1.3	Der Kampf gegen die Infektionskrankheiten	7
1.4	Biologische Konzepte in der Arzneimittelforschung	8
1.5	<i>In vitro</i> -Modelle und molekulare Testsysteme	9
1.6	Erfolge bei der Therapie psychischer Erkrankungen	10
1.7	Modelling und computergestütztes Design	11
1.8	Ergebnisse der Arzneimittelforschung und der Arzneimittelmarkt	13
1.9	Konfliktstoff Arzneimittel	15
1.10	Zusammenfassung	15
	Weiterführende Literatur	16
2	Am Anfang stand der glückliche Zufall	17
2.1	Acetanilid statt Naphthalin – ein neues, wertvolles Fiebermittel	18
2.2	Narkotika und Schlafmittel – reine Zufallsentdeckungen	19
2.3	Befruchtende Synergie: Farbstoffe und Arzneistoffe	20
2.4	Pilze töten Bakterien und helfen bei Synthesen	21
2.5	Die Entdeckung der halluzinogenen Wirkung des LSD	22
2.6	Der Syntheseweg bestimmt die Struktur des Wirkstoffs	22
2.7	Überraschende Umlagerungen führen zu Arzneistoffen	23
2.8	Eine lange Liste von Zufällen	24
2.9	Wo wären wir ohne den glücklichen Zufall?	24
2.10	Zusammenfassung	25
	Weiterführende Literatur	25
3	Beispiele der klassischen Arzneimittelforschung	27
3.1	Aspirin – eine unendliche Geschichte	28
3.2	Malaria – Erfolge und Misserfolge	31
3.3	Morphin-Analoga – ein Molekül wird zerschnitten	35
3.4	Cocain – Droge und wertvolle Leitstruktur	37
3.5	H ₂ -Antagonisten – Ulcustherapie ohne Operation	38
3.6	Zusammenfassung	42
	Weiterführende Literatur	42
4	Protein-Ligand-Wechselwirkungen als Grundlage der Arzneistoffwirkung	45
4.1	Das Schlüssel-Schloss-Prinzip	47
4.2	Die wichtige Rolle der Membranen	49
4.3	Die Bindungskonstante beschreibt die Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen	50
4.4	Wichtige Typen von Protein-Ligand-Wechselwirkungen	52
4.5	Die Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen	55
4.6	Wasser ist an allem schuld!	55
4.7	Thermodynamische Beiträge zur Ausbildung von Protein-Ligand-Komplexen	58

4.8	Wie groß ist der Beitrag einer Wasserstoffbrücke zur Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen?	61
4.9	Die Stärke hydrophober Protein-Ligand-Wechselwirkungen.....	65
4.10	Bindung und Beweglichkeit: Kompensation von Enthalpie und Entropie.....	66
4.11	Lektionen für das Wirkstoffdesign	70
4.12	Zusammenfassung	71
	Weiterführende Literatur.....	72
5	Optische Aktivität und biologische Wirkung	75
5.1	Louis Pasteur sortiert Kristalle.....	76
5.2	Die strukturelle Basis der optischen Aktivität.....	77
5.3	Isolierung, Synthese und Biosynthese von Enantiomeren	80
5.4	Lipasen trennen Racemate	82
5.5	Unterschiede in der Wirkstärke und Wirkqualität von Enantiomeren	85
5.6	Bild und Spiegelbild: Warum für den Rezeptor verschieden?	88
5.7	Ein Ausflug in die Welt der Antipoden	90
5.8	Zusammenfassung	91
	Weiterführende Literatur.....	91

II Die Suche nach der Leitstruktur

6	Die klassische Suche nach der Leitstruktur	95
6.1	Wie es anfang: Treffer durch Testen unter <i>in vivo</i> -Bedingungen.....	96
6.2	Leitstrukturen aus Inhaltsstoffen von Pflanzen.....	96
6.3	Leitstrukturen aus tierischen Giften und Inhaltsstoffen.....	98
6.4	Leitstrukturen aus Mikroorganismen.....	99
6.5	Farbstoffe und Zwischenprodukte führen zu neuen Arzneimitteln	100
6.6	Mimikry: Die Nachbildung endogener Liganden	101
6.7	Nebenwirkungen eröffnen neue Therapiemöglichkeiten	103
6.8	Von der klassischen Suche zum Durchmustern riesiger Substanzbestände	104
6.9	Zusammenfassung	104
	Weiterführende Literatur.....	105
7	Screening-Technologien zur Leitstruktursuche	107
7.1	Screening auf biologische Wirkung im HTS	108
7.2	Eine Farbreaktion zeigt Wirkung an.....	109
7.3	Schneller zu immer größeren Zahlen mit immer weniger Substanz.....	110
7.4	Von der Bindung zur Funktion: Tests an ganzen Zellen	111
7.5	Zurück zum Ganztiermodell: Screening an Fadenwürmern.....	112
7.6	Screening von virtuellen Substanzdatenbanken auf dem Computer	112
7.7	Die Biophysik hilft beim Screening	114
7.8	Screening mit der kernmagnetischen Resonanz.....	119
7.9	Kristallographisches Screening nach kleinen Molekülfragmenten	121
7.10	Liganden an der Leine kundschaften Proteinoberflächen aus	123
7.11	Zusammenfassung	126
	Weiterführende Literatur.....	127
8	Die Optimierung der Leitstruktur	129
8.1	Strategien der Wirkstoffoptimierung.....	130
8.2	Isosterer Ersatz von Atomen und Gruppen	131
8.3	Systematische Variation aromatischer Substituenten	132
8.4	Optimierung des Wirkspektrums und der Selektivität.....	132
8.5	Von Agonisten zu Antagonisten	134

8.6	Optimierung der Bioverfügbarkeit und der Wirkdauer	135
8.7	Variationen des räumlichen Pharmakophors.....	135
8.8	Optimierung auf Affinität, Bindungsenthalpie, Bindungsentropie und Bindungskinetik.....	136
8.9	Zusammenfassung	140
	Weiterführende Literatur.....	141
9	Der Entwurf von Prodrugs	143
9.1	Grundlagen des Arzneistoffmetabolismus	144
9.2	Ester sind ideale Prodrugs.....	145
9.3	Chemisch geschickt verpackt: vielfältige Prodrugkonzepte	148
9.4	Die L-Dopa-Therapie, ein elegantes Prodrug-Konzept	149
9.5	Drug Targeting, Trojanische Pferde und Pro-Prodrugs	150
9.6	Zusammenfassung	152
	Weiterführende Literatur.....	153
10	Peptidomimetika	155
10.1	Die therapeutische Bedeutung von Peptiden.....	156
10.2	Der Entwurf von Peptidomimetika	157
10.3	Erste Schritte der Abwandlung: Modifizierung der Seitenketten	158
10.4	Einen Schritt mutiger: Abwandlung der Hauptkette.....	159
10.5	Versteifung des Rückgrats durch Stabilisierung der Konformation	160
10.6	Peptidomimetika zum Blockieren von Protein-Protein-Wechselwirkungen.....	162
10.7	Mit dem Ala-Scan selektiven NK-Rezeptorantagonisten auf der Spur	164
10.8	CAVEAT: Ein Ideengenerator zum Entwurf von Peptidomimetika	166
10.9	Design von Peptidomimetika: Quo vadis?	167
10.10	Zusammenfassung	167
	Weiterführende Literatur.....	168

III Experimentelle und theoretische Methoden

11	Kombinatorik: Chemie mit großen Zahlen	171
11.1	Wie erzeugt die Natur chemische Vielfalt?	172
11.2	Die Proteinbiosynthese als Werkzeug zum Aufbau von Substanzbibliotheken	173
11.3	Organische Chemie einmal anders: Zufallsgesteuerte Synthesen von Verbindungsgemischen.....	173
11.4	Was beherbergt der Chemische Raum?.....	174
11.5	Substanzbibliotheken auf festem Trägermaterial: Vollständige Umsetzung und leichte Reinigung	175
11.6	Substanzbibliotheken am festen Träger erfordern ausgeklügelte Synthesestrategien.....	177
11.7	Welche Verbindung der kombinatorischen Festphasen-Bibliothek ist biologisch aktiv?	178
11.8	Kombinatorische Bibliotheken mit großer Diversität: Eine Herausforderung an die präparative Chemie.....	179
11.9	Nanomolare Liganden für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.....	179
11.10	Wirkstärker als Captopril: Ein Treffer in einer kombinatorischen Bibliothek von substituierten Pyrrolidinen.....	181
11.11	Parallel oder kombinatorisch, in Lösung oder auf dem festen Träger?	182
11.12	Das Protein sucht sich selbst einen Liganden: Click-Chemie und Dynamische Kombinatorische Chemie.....	183
11.13	Zusammenfassung	186
	Weiterführende Literatur.....	187

12	Gentechnologie in der Arzneimittelforschung	189
12.1	Geschichte und Grundlagen der Gentechnologie	190
12.2	Die Gentechnologie ist eine Schlüsseltechnologie für das Wirkstoffdesign	192
12.3	Genomprojekte entschlüsseln biologische Baupläne	193
12.4	Was beherbergt der biologische Raum aller humanen Proteine?	195
12.5	Knock-In, Knock-Out: Die Überprüfung therapeutischer Konzepte	197
12.6	Rekombinante Proteine für molekulare Testsysteme	198
12.7	Stummstellen von Genen durch RNA-Interferenz	199
12.8	PROTAC: Wie man therapeutisch nicht angreifbare Proteine in den gezielten Abbau zwingt	200
12.9	Proteomik und Metabolomik	202
12.10	Expressionsmuster auf dem Chip: Mikroarray-Technologie	204
12.11	SNPs und Polymorphismus oder: Was uns verschieden macht	205
12.12	Das persönliche Genom: Zugang zur individuellen Therapie?	206
12.13	Wenn genetische Unterschiede zur Krankheit werden	207
12.14	Epigenetik: Wie Lebensstil und Umwelt als Genaktivität Markierungen im Buch des Lebens setzen	208
12.15	Möglichkeiten und Grenzen der Gentherapie	211
12.16	Zusammenfassung	213
	Weiterführende Literatur	214
13	Experimentelle Methoden zur Strukturaufklärung	217
13.1	Kristalle: Ästhetisch nach außen, regelmäßig nach innen	218
13.2	Wie bei Tapeten: Symmetrien bestimmen das Packungsmuster	220
13.3	Kristallgitter beugen Röntgenstrahlen	221
13.4	Die Kristallstrukturbestimmung: Auswertung der Anordnung und Intensitäten der Röntgenreflexe	224
13.5	Streuvermögen und Auflösung bestimmen die Genauigkeit einer Kristallstruktur	225
13.6	Elektronenmikroskopie: Computertomographie an Einzelmolekülen und Beugung an zweidimensionalen Kristallen verraten die Struktur riesiger Makromoleküle	230
13.7	Strukturen in Lösung: Das Resonanzexperiment in der NMR-Spektroskopie	233
13.8	Vom Spektrum zur Struktur: Aus Abstandsmustern entsteht eine Raumstruktur	235
13.9	Wie relevant sind Strukturen im Kristall oder im NMR-Röhrchen für ein biologisches System?	236
13.10	Zusammenfassung	238
	Weiterführende Literatur	239
14	Beschreibung der Struktur von Biomolekülen	241
14.1	Die Amidbindung: Das Rückgrat der Proteine	242
14.2	Proteine falten im Raum zu α -Helices und β -Faltblättern	244
14.3	Von der Sekundärstruktur über Motiv und Domäne zur Tertiär- und Quartärstruktur	246
14.4	Sind die Faltungsstruktur und die biologische Funktion von Proteinen aneinander gekoppelt?	249
14.5	Proteasen erkennen und spalten ihre Substrate in maßgeschneiderten Taschen	250
14.6	Vom Substrat zum Inhibitor: Screening von Substratbibliotheken	251
14.7	Wenn Kristallstrukturen laufen lernen: Von der statischen Kristallstruktur zur Dynamik und Reaktivität	253
14.8	Verschiedene Lösungen zum gleichen Problem: Serinproteasen unterschiedlicher Faltung haben identische Funktion	255
14.9	Die DNA als Zielstruktur für Wirkstoffe	257
14.10	Zusammenfassung	259
	Weiterführende Literatur	260

15	Molecular Modelling	261
15.1	3D-Strukturmodelle werden in der Chemie seit Langem verwendet	262
15.2	Die Vorgehensweise beim Molecular Modelling.....	262
15.3	Wissensbasierte Ansätze	264
15.4	Kraftfeldmethoden	264
15.5	Quantenmechanische Rechenverfahren	266
15.6	Berechnung und Analyse von Moleküleigenschaften.....	268
15.7	Moleküldynamik: Die Simulation der Bewegung	269
15.8	Die Dynamik eines flexiblen Proteins in Wasser	271
15.9	Modell und Simulation: Wo liegt der Unterschied?	273
15.10	Zusammenfassung	274
	Weiterführende Literatur.....	275
16	Konformationsanalyse	277
16.1	Viele drehbare Bindungen erzeugen große konformative Vielfalt	279
16.2	Konformationen sind lokale Energieminima eines Moleküls	279
16.3	Wie kann man den Konformationsraum möglichst effektiv absuchen?	280
16.4	Muss man überall im Konformationsraum suchen?.....	280
16.5	Probleme bei der Suche nach Minima, die dem rezeptorgebundenen Zustand entsprechen	282
16.6	Effektive Suche nach relevanten Konformationen mit einem wissensbasierten Ansatz	283
16.7	Was ist der Nutzen einer Konformationssuche?	284
16.8	Zusammenfassung	284
	Weiterführende Literatur.....	284
IV	Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen und Design-Methoden	
17	Pharmakophorhypothesen, Molekülvergleiche und Datenbanksuchen	287
17.1	Der Pharmakophor verankert den Wirkstoff in der Bindetasche.....	288
17.2	Strukturelle Überlagerung von Wirkstoffmolekülen	289
17.3	Logische Operationen mit Molekülvolumina	291
17.4	Der Pharmakophor ändert seine Gestalt mit der Konformation	292
17.5	Systematische Konformationssuche und Pharmakophorvergleiche: Der <i>active analog approach</i>	294
17.6	Molekulare Erkennungseigenschaften bestimmen die Ähnlichkeit von Molekülen.....	295
17.7	Automatische Vergleiche und Überlagerungen anhand molekularer Erkennungseigenschaften	297
17.8	Starre Analoga kreieren die biologisch aktive Konformation ein	298
17.9	Falls starre Referenzen fehlen: Modellverbindungen legen die aktive Konformation fest	299
17.10	Das Protein definiert den Pharmakophor: Analyse der <i>hot spots</i> der Bindung	300
17.11	Suche nach Pharmakophormustern in Datenbanken liefert Ideen für neue Leitstrukturen	303
17.12	Zusammenfassung	304
	Weiterführende Literatur.....	305
18	Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen	307
18.1	Wie alles begann: Struktur-Wirkungsbeziehungen von Alkaloiden.....	308
18.2	Von Richet, Meyer und Overton zu Hammett und Hansch	309
18.3	Bestimmung und Berechnung der Lipophilie	309
18.4	Lipophilie und biologische Aktivität	310
18.5	Die Hansch-Analyse und das Free-Wilson-Modell	310

18.6	Struktur-Wirkungsbeziehungen an Molekülen im Raum.....	313
18.7	Strukturelle Überlagerungen als Voraussetzung für den relativen Vergleich von Molekülen.....	313
18.8	Bindungsaffinitäten als Substanzeigenschaft.....	313
18.9	Wie führt man eine CoMFA-Analyse durch?.....	315
18.10	Welche Felder dienen als Kriterien für die vergleichende Analyse?.....	317
18.11	3D-QSAR: Korrelation der molekularen Felder mit den biologischen Eigenschaften.....	317
18.12	Ergebnisse und grafische Auswertung einer vergleichenden Feldanalyse.....	318
18.13	Anwendungen, Grenzen und Erweiterungen der CoMFA-Methode.....	319
18.14	Ein Blick hinter die Kulissen: Vergleichende Feldanalyse von Carboanhydrase-Inhibitoren.....	321
18.15	Zusammenfassung.....	325
	Weiterführende Literatur.....	326
19	Von <i>in vitro</i> zu <i>in vivo</i>: Optimierung von ADME-Tox-Eigenschaften	327
19.1	Die Geschwindigkeitskonstanten des Substanztransports.....	328
19.2	Die Absorption organischer Verbindungen: Modelle und experimentelle Daten.....	330
19.3	Die Rolle der Wasserstoffbrücken.....	331
19.4	Verteilungsgleichgewichte von Säuren und Basen.....	332
19.5	Absorptionsprofile von Säuren und Basen.....	333
19.6	Wie lipophil soll ein Arzneistoff sein?.....	335
19.7	Computermodelle und Regeln zum Abschätzen von ADME-Parametern.....	336
19.8	Von der <i>in vitro</i> - zur <i>in vivo</i> -Wirkung.....	337
19.9	Kompartimentierung: Natürliche Liganden wirken oft unspezifisch.....	337
19.10	Spezifität und Selektivität der Arzneistoffwirkung.....	338
19.11	Von Mäusen und Menschen: Der Wert von Tiermodellen.....	340
19.12	Toxizität und Nebenwirkungen.....	342
19.13	Tierschutz und alternative Testmethoden.....	344
19.14	Zusammenfassung.....	345
	Weiterführende Literatur.....	346
20	Proteinmodellierung und strukturbasiertes Wirkstoffdesign	349
20.1	Pionierarbeiten zum strukturbasierten Wirkstoffdesign.....	350
20.2	Die Vorgehensweise beim strukturbasierten Wirkstoffdesign.....	352
20.3	Werkzeuge zum Suchen in Datenbanken experimentell aufgeklärter Proteinstrukturen.....	352
20.4	Vergleich von Proteinen anhand ihrer Bindetaschen.....	353
20.5	Hohe Sequenzhomologie macht den Modellbau einfach.....	353
20.6	Sekundärstrukturvorhersagen und Austauschwahrscheinlichkeiten erleichtern den Modellbau bei geringer Identität.....	355
20.7	Ligandendesign: Einlagern, Aufbauen, Verknüpfen.....	357
20.8	Einpassung von Liganden in die Bindetasche: Docking.....	358
20.9	Scoring-Funktionen: Bewerten einer konstruierten Bindungsgeometrie.....	359
20.10	<i>De novo</i> -Design: Von LUDI bis zur automatischen Konstruktion neuer Liganden.....	360
20.11	Kann man Protein-Liganden heute am Computer entwerfen?.....	361
20.12	Zusammenfassung.....	362
	Weiterführende Literatur.....	362
21	Ein Beispiel: Strukturbasiertes Design von Inhibitoren der tRNA-Guanin-Transglycosylase	365
21.1	Die Shigellen-Ruhr: Krankheitsbild und Therapieansätze.....	367
21.2	Unterdrücken der Pathogenitätsentwicklung auf molekularer Ebene.....	367
21.3	Startpunkt: Kristallstruktur der tRNA-Guanin-Transglycosylase.....	368
21.4	Ein Funktionsassay zur Bestimmung von Bindungskonstanten.....	371
21.5	LUDI findet erste Leitstrukturen.....	372

21.6	Überraschung: Eine gedrehte Amidbindung und ein Wasser.....	373
21.7	<i>Hot spot</i> -Analyse und virtuelles Screening liefern eine Flut neuer Synthesevorschläge	374
21.8	Vom Füllen einer hydrophoben Tasche und Zerstören eines Wassernetzwerks	375
21.9	Eine Salzbrücke: Endlich nanomolar	377
21.10	Überraschung: Das Enzym ist nur als Dimer funktional	382
21.11	Gezielte Mutagenese: Was das Dimer im Inneren zusammenhält	384
21.12	Wenn nichts anderes hilft: Chemisches Stochern in der Kontaktfläche	385
21.13	Da hilft nur der glückliche Zufall: Andere Kristallform – neues Dimer	385
21.14	Mit den rechten Spins der dynamischen Transformation auf der Spur	387
21.15	Wenn Schwefel zufällig oxidiert und in neuer Anordnung ein Fragment-Design startet	391
21.16	Ein Fragment öffnet eine transiente Tasche und suggeriert das Design Bakterien-spezifischer Hemmstoffe.....	394
21.17	Viele Wege zu einem smarten Antibiotikum gegen die Shigellen-Ruhr	396
21.18	Zusammenfassung	397
	Weiterführende Literatur.....	398

V Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen

22	Wie wirken Arzneistoffe: Angriffspunkte für eine Therapie	403
22.1	Das <i>druggable</i> Genom	404
22.2	Enzyme als Katalysatoren im Stoffwechselgeschehen.....	405
22.3	Wie bereiten Enzyme Substrate auf den Übergangszustand vor?	406
22.4	Enzyme und ihre Inhibitoren	408
22.5	Rezeptoren als Zielstrukturen für Arzneistoffe.....	409
22.6	Wirkstoffe regulieren Ionenkanäle, unsere extrem schnellen Schalter.....	411
22.7	Blockade von Transportern und Wasserkanälen	412
22.8	Wirkmechanismen – ein Kapitel ohne Ende	413
22.9	Resistenzen und ihre Ursachen	415
22.10	Kombinationen von Arzneimitteln	416
22.11	Zusammenfassung	417
	Weiterführende Literatur.....	417
23	Inhibitoren für Hydrolasen mit Acylenzym-Zwischenstufe	419
23.1	Serinabhängige Hydrolasen.....	420
23.2	Struktur und Funktion der Serinproteasen	420
23.3	Die S_1 -Tasche der Serinproteasen bestimmt ihre Spezifität	422
23.4	Auf der Suche nach niedermolekularen Thrombin-Inhibitoren.....	426
23.5	Der Entwurf niedermolekularer, oral wirksamer Elastase-Inhibitoren	433
23.6	Serinprotease-Hemmstoffe: Thrombin war nur ein erster Anfang	436
23.7	Serin, ein beliebtes Nucleophil in spaltenden Enzymen	440
23.8	Triaden in allen Variationen: Threonin als Nucleophil	445
23.9	Cysteinproteasen: Schwefel, der große Bruder des Sauerstoffs als Nucleophil in der Triade.....	446
23.10	Zusammenfassung	451
	Weiterführende Literatur.....	452
24	Aspartylprotease-Inhibitoren	453
24.1	Struktur und Funktion der Aspartylproteasen.....	454
24.2	Der Entwurf von Renin-Inhibitoren	457
24.3	Entwurf von substratanalogen HIV-Protease-Hemmern	462
24.4	Strukturbasierter Entwurf nichtpeptidischer HIV-Protease-Hemmer	466
24.5	Resistenzbildung gegenüber HIV-Protease-Hemmern.....	469

24.6	Ein basischer Stickstoff als Partner für die Aspartate der katalytischen Diade	470
24.7	Andere Zielstrukturen aus der Familie der Aspartylproteasen	474
24.8	Zusammenfassung	475
	Weiterführende Literatur.....	476
25	Inhibitoren von hydrolytisch spaltenden Metalloenzymen.....	477
25.1	Struktur der Zink-Metalloproteasen.....	478
25.2	Der Schlüssel zum Entwurf von Metalloprotease-Hemmern: Bindung an das Zinkion	480
25.3	Thermolysin: Der gezielte Entwurf von Enzym-Inhibitoren	482
25.4	Captopril, ein Metalloprotease-Hemmer zur Behandlung des Bluthochdrucks	483
25.5	Am Ende die Kristallstruktur von ACE: Muss eine Erfolgsstory neu geschrieben werden?	487
25.6	Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen: Ein Ansatz zur Behandlung von Krebs und rheumatischer Arthritis?	489
25.7	Carboanhydrasen: Katalysatoren einer simplen, aber essenziellen Reaktion	494
25.8	Ein Fall für zwei: Zink und Magnesium im katalytischen Zentrum von Phosphodiesterasen	497
25.9	Was Zink kann, schafft Eisen auch.....	499
25.10	Acetylgruppen-Abspaltung kondensiert Chromatin und reguliert Ablesen von Genabschnitten: Eine Chance für die Therapie?	501
25.11	Zusammenfassung	502
	Weiterführende Literatur.....	503
26	Hemmstoffe für Transferasen	505
26.1	Der Kinase-„Goldrausch“	507
26.2	Struktur von Proteinkinasen: Mehr als 530 Varianten mit gleichem Aufbau	507
26.3	Isosterie mit ATP und trotzdem Selektivität?	509
26.4	Glivec: Erfolgsstory sucht Nachahmer!.....	514
26.5	Der Selektivität und Spezifität auf der Spur: Die <i>bump & hole</i> -Methode.....	518
26.6	Metalle machen Kinaseinhibitoren selektiv.....	520
26.7	Phosphatasen schalten Proteine wieder aus.....	523
26.8	Inhibitoren der PTP-1B: Behandlung von Diabetes und Adipositas?	525
26.9	Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase.....	532
26.10	Hemmung des Transfers von Prenylankern	535
26.11	Zusammenfassung	539
	Weiterführende Literatur.....	540
27	Hemmstoffe für Oxidoreduktasen.....	543
27.1	Redoxreaktionen in biologischen Systemen verwenden Cofaktoren.....	544
27.2	Chemotherapeutika für Krebs und Bakterien: Hemmung der Dihydrofolatreduktase	548
27.3	Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase: Das wechselvolle Schicksal von Arzneistoffentwicklungen	552
27.4	Treffer auf ein bewegliches Ziel: Hemmstoffe für Aldose-Reduktase	557
27.5	Inhibitoren der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase.....	562
27.6	Die Familie der Cytochrom P450-Enzyme.....	565
27.7	Was schnelle und langsame Metabolisierer unterscheidet.....	569
27.8	Wo Glückshormone ein Ende finden: Hemmstoffe der Monoaminoxidase.....	570
27.9	Cyclooxygenase: Schlüsselenzym in der Schmerzempfindung	575
27.10	Zusammenfassung	582
	Weiterführende Literatur.....	584

28	Agonisten und Antagonisten für nucleäre Rezeptoren	585
28.1	Nucleäre Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren	586
28.2	Struktureller Aufbau der nucleären Rezeptoren	587
28.3	Steroidhormone: Wie sich kleine Unterschiede auf die Rezeptorbindung auswirken	589
28.4	Helix auf, Helix zu: So wird Agonist von Antagonist unterschieden.....	591
28.5	Agonisten und Antagonisten der Steroidhormon-Rezeptoren	593
28.6	Liganden der PPAR-Rezeptoren	596
28.7	Liganden nucleärer Rezeptoren aktivieren den Metabolismus	598
28.8	Zusammenfassung	600
	Weiterführende Literatur.....	601
29	Agonisten und Antagonisten von membranständigen Rezeptoren	603
29.1	Die Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.....	604
29.2	Rhodopsine liefern erste Modelle für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	607
29.3	Struktur des humanen β_2 -adrenergen Rezeptors	607
29.4	Wie kommuniziert ein GPCR mit seinen makromolekularen Protein-Partnern in der Zelle?	611
29.5	Peptidbindende Rezeptoren: Entwicklung von Angiotensin II-Antagonisten.....	614
29.6	Binden peptidische Agonisten und niedermolekulare Antagonisten an die gleiche Stelle im AT_1 -Rezeptor?	616
29.7	Von der Nase lernen: Wir riechen mit GPCRs	618
29.8	Rezeptortyrosinkinasen und Cytokinrezeptoren: Wo Insulin, EPO und Cytokine ihre Wirkung entfalten	620
29.9	Zusammenfassung	626
	Weiterführende Literatur.....	627
30	Liganden für Kanäle, Poren und Transporter	629
30.1	Spannungen und Ionengefälle bringen Zellen auf Trab.....	631
30.2	Wirkungsweise eines Kaliumkanals auf atomarer Ebene.....	632
30.3	Bindung unerwünscht: hERG-Kaliumkanal als Antitarget.....	636
30.4	Elektromechanische Steuerung spannungsabhängiger Ionenkanälen: Wie kleine Liganden einen hydrophoben Gürtel weiter oder enger schnallen lassen	638
30.5	Winzige Liganden steuern riesige Ionenkanäle	644
30.6	Liganden steuern als Agonisten oder Antagonisten die Funktion eines Ionenkanals	646
30.7	Bremskraftverstärker für GABA-gesteuerte Chloridkanäle.....	649
30.8	Wirkungsweise eines spannungsgesteuerten Chloridkanals.....	655
30.9	ATP-Hydrolyse treibt den Ionenfluss gegen Konzentrationsgradienten an	657
30.10	Transporter: Die Schleuser der Zellen	659
30.11	Membranpassage in Bakterien: Poren, Carrier und Kanalbildner	661
30.12	Aquaporine regulieren den zellulären Wasserhaushalt.....	663
30.13	Zusammenfassung	665
	Weiterführende Literatur.....	666
31	Liganden für Oberflächenrezeptoren	669
31.1	Die Familie der Integrinrezeptoren.....	670
31.2	Entwurf von Peptidomimetika als Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten	671
31.3	Selektine: Oberflächenrezeptoren, die Kohlenhydrate erkennen	675
31.4	Fusionshemmstoffe vereiteln die Virusinvasion.....	678
31.5	Neuraminidase-Hemmer verhindern das Abschnüren von ausknospenden Viren	680

31.6	Dem gemeinen Schnupfen einen Riegel vorschieben: Hemmstoffe für das Hüllprotein des Rhinovirus.....	686
31.7	MHC-Moleküle: Wo das zelluläre Immunsystem Peptidbruchstücke zur Schau stellt.....	690
31.8	Zusammenfassung	697
	Weiterführende Literatur.....	698
32	Biopharmaka: Peptide, Proteine, Nucleotide und Makrolide als Wirkstoffe	701
32.1	Die gentechnologische Produktion von Proteinen	702
32.2	Maßgeschneiderte Änderungen beim Insulin	703
32.3	Monoklonale Antikörper als Impfstoffe, Chemotherapeutika und Rezeptorantagonisten.....	704
32.4	Antisense-Oligonucleotide und mRNA als Arzneimittel?	710
32.5	Wenn der Schein trügt: Hemmung durch Nucleoside und Nucleotide als falsche Substrate.....	713
32.6	Molekulare Keile blockieren die Protein-Nucleotid-Erkennung	717
32.7	Makrolide: Wie aus mikrobiellen Kampfstoffen potente Cytostatika, Antimykotika, Immunsuppressiva oder Antibiotika werden.....	722
32.8	Zusammenfassung	730
	Weiterführende Literatur.....	732
	Serviceteil	
	Bildnachweise	734
	Stichwortverzeichnis	741