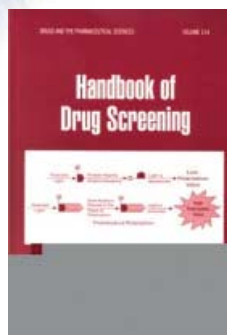




Handbook of Drug Screening



Herausgegeben
von Ramakrishna
Seethala und
Prabhavathi B.
Fernandes. Marcel
Dekker, Inc., New
York 2001. 648 S.,
Broschur 195.00
\$.—ISBN
0-8247-0562-9

Beim ersten Blick auf das vorliegende *Handbook of Drug Screening* mag der Leser argwöhnen, dass ein Handbuch doch eigentlich größer und dicker sein müsste, wenn es diesen Namen verdient. Doch ein Blick in das Inhaltsverzeichnis und in die Autorenliste macht deutlich: Das Buch wurde von Experten verfasst, von Wissenschaftlern aus verschiedenen Disziplinen, die sich alltäglich mit allen Aspekten der modernen, automatisierten Suche nach Wirkstoffen beschäftigen.

Dem sehr lesenswerten Vorwort – das quasi ein kommentiertes Inhaltsverzeichnis ist – folgt ein kurzes Einführungskapitel, das wesentliche Einflüsse in der Geschichte der Suche nach neuen Wirkstoffen zusammenfasst. Das folgende Kapitel beschreibt in einer Kurzübersicht die Möglichkeiten und Kriterien, die bei der Auswahl eines Assays bedacht werden sollten, der für die „Durchmusterung von Hunderttausenden von Substanzen in kurzer Zeit“ (ein Erklärungsversuch des englischen Begriffs „high throughput screening“ (HTS)) eingesetzt werden soll. Zusammengefasst lesen sich die Kriterien etwa so: Der Assay muss reproduzierbar, robust und automatisierbar sein sowie eine schnelle Erhebung und Handhabung großer Datenmengen ermögli-

chen. Darüber hinaus muss er preiswert sein, wofür die „Kosten pro Datenpunkt“ entscheidend sind. Damit unterscheidet sich ein HTS-Assay in seinen Anforderungen doch erheblich von anderen Assays!

Das folgende Kapitel ist den verschiedenen Arten von HTS-Assays gewidmet: die verfügbaren Techniken von homogenen (Zusammenpipettieren und Messen) und heterogenen Assays (mindestens ein Trennschritt vor der Messung ist erforderlich) sind aufgeführt. Auf die homogenen Assays wird anschließend in einem separaten Kapitel sehr detailliert eingegangen. Dies ist nur logisch, denn ein homogener Assay entspricht am besten dem bereits erwähnten Wunsch nach einem möglichst einfachen (und damit meist schnellen und billigen) Testsystem.

In zwei Kapiteln wird der Einsatz von Mikroorganismen, insbesondere von *Escherichia coli* und *Saccharomyces cerevisiae*, als Basis für Screeningssysteme beschrieben. Zur Gruppe der hier vorgestellten Techniken und Anwendungen zählt auch das „Yeast-two-Hybrid“-System, das eine neue Dimension in der Auffindung von Protein-Protein-Wechselwirkungen eröffnet hat. Vier der fünf folgenden Kapitel sind Zielmolekülen („targets“) gewidmet, auf die die pharmazeutische Industrie ihre Suche nach neuen niedermolekularen Wirkstoffen konzentriert: Enzymen, Ionenkanälen, Regulatoren der RNA-Transkription und membran gebundenen Rezeptoren. Gerade letztere gehören zurzeit immer noch zu den bevorzugtesten Zielmolekülen – kein Wunder, dass dieses Kapitel mit über 70 Seiten am umfangreichsten ist. Eingeschoben ist ein relativ kurzes Kapitel, in dem verschiedene Techniken für Assays in lebenden Zellen, die so genannten „funktionellen Assays“, behandelt werden. Solche Assays kommen im HTS unter anderem dann zum Einsatz, wenn die zugrunde liegende biologische Reaktion nicht aus Einzelkomponenten darstellbar ist. Auch die oft unterschätzte Frage, welche rekombinanten Techniken zur Überexpression der gewünschten Zielmoleküle in und auf Zellen ideal sind, wird gestreift.

Das letzte Drittel des Buches widmet sich in neun, je ca. 20 Seiten

langen Kapiteln Arbeitsgebieten, die sich um das „klassische HTS“ zur Wirkstoffsuche gruppieren lassen. In zwei Kapiteln werden die Techniken zur Untersuchung der Aufnahme, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung und möglichen (Leber)toxizität von potenziellen Arzneistoffen beschrieben. Fragen zur Entwicklung von Laborautomaten und zu ihrer Zusammenarbeit in der Assayautomatisierung sowie Chancen und Probleme der fortschreitenden Assayminiaturisierung werden in zwei weiteren Kapiteln diskutiert. Schließlich sind drei Kapitel der Frage gewidmet, wie sich die Entschlüsselung des menschlichen Genoms für die Suche nach neuen Zielmolekülen heranziehen lässt. Dabei wird deutlich, dass Techniken, die die Bestimmung der RNA-(Genomics) oder Protein-Expression (Proteomics) von Zellen und Organen z. B. in Tiermodellen oder nach Behandlung mit Substanzen vergleichen wollen, zahlreiche Anforderungen stellen, die den bereits besprochenen des HTS ähneln: Miniaturisierung zur Kostenersparnis, hohe Robustheit und die Notwendigkeit, große Datenmengen effektiv aufnehmen und verarbeiten zu können.

Bereits im 1. Kapitel ist klar zu erkennen: Das „Screening“ hat sich rasant entwickelt. Wie aktuell kann da ein Buch sein, das 2001 erschienen ist und dessen Literaturzitate nur Arbeiten bis 1998 berücksichtigen? Zwar werden alle allgemein etablierten Techniken vorgestellt, aber inzwischen sind neue Geräte oder Gerätevariationen auf den Markt gekommen und Anwendungsmöglichkeiten etablierter Geräte erweitert worden. Die Zukunft wird zeigen, ob die zahlreichen verschiedenen Geräte- und Assayplattformen nebeneinander bestehen bleiben werden und ob aufkommende neue Technologien den heute eingesetzten den Rang ablauen werden.

Das Buch nennt frei übersetzt drei Zielgruppen: Wissenschaftler, die ihre Karriere im „Screening“ suchen, die sich für die Techniken der modernen, automatisierten Wirkstoffsucheforschung interessieren und die einen Assay für ihr Zielmolekül suchen. Meiner Meinung nach werden alle diese Gruppen bestens bedient: Die Methoden sind in den entsprechenden

Kapiteln knapp, aber absolut ausreichend beschrieben, einschließlich der biologischen Grundlagen. Zahlreiche Schemata unterstützen die Beschreibungen. Es wimmelt (im positiven Sinn) an Anwendungsbeispielen, die sehr häufig noch durch experimentelle Daten belegt werden. Auch die für die Messungen erhältlichen Geräte sind aufgeführt und kurz beschrieben. Eine gewisse Redundanz an Information in den verschiedenen Kapiteln und ein Mangel an Querverweisen erschwert die Lektüre des Buches für den, der (nur) einen allgemeinen Überblick über das HTS erhalten möchte. Beides hat seine Ursache sicher darin, dass die Kapitel von verschiedenen Autoren erstellt wurden, um jedes Teilgebiet möglichst hochkarätig zu repräsentieren. Die Redundanz hat allerdings auch einen Vorteil für den Forscher, der die passende Antwort auf sein aktuelles Problem sucht: Er kann direkt im passenden Kapitel nachschlagen und wird dankbar sein, möglichst umfassende Informationen zu erhalten. Dies ist sicher auch das, was man von einem „Handbuch“ erwarten kann.

Reinhold Müller
Knoll GmbH, Ludwigshafen

BioNMR in Drug Research



Herausgegeben von Oliver Zerbe. Bd. 16 der Reihe „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“ (Hrsg.: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers). Wiley-VCH, Weinheim 2002. 484 S., geb. 149.00 €.—ISBN 3-527-30465-7

Das Buch gliedert sich in fünf Hauptabschnitte, in denen grundlegende Techniken und moderne NMR-spektroskopische Verfahren bis hin zu Strategien in der Wirkstoffentwicklung mithilfe der

NMR-Spektroskopie abgehandelt werden.

Im ersten Teil des Buches, „Basic Techniques“, finden sich Beiträge über aktuelle Methoden für die Expression isotopenangereicherter Proteine, Verfahren zur automatisierten Strukturberechnung und neue Verfahren zur Unterdrückung von Rauschen und zur Erzielung besserer Sensitivität in NMR-Spektren. Es ist sicherlich Ansichtssache, welcher dieser drei Berichte als am wichtigsten zu erachten ist. Alle drei sind jedenfalls sehr gut gelungen und mit vielen Literaturverweisen versehen, was Lesern, die mehr Details wissen möchten, sehr entgegenkommt. Der Beitrag zur Expression isotopenangereicherter Proteine ist meines Erachtens besonders informativ und für die Praxis recht wertvoll. Die wichtigsten Informationen zu den gebräuchlichen und auch zu den modernen Expressionssystemen finden sich in übersichtlicher Form in Tabellen, sodass eine schnelle Orientierung möglich ist. Dieser Beitrag trifft unmittelbar das zentrale Thema des Buches, da für die Wirkstoff-Forschung Methoden der Isotopenanreicherung besonders bedeutsam sind.

Im zweiten Teil des Buches erhält der Leser zunächst in gestraffter Form einen Überblick über die verschiedenen NMR-Strategien zur Zuordnung von Protein-NMR-Spektren und erfährt in den beiden folgenden Kapiteln wichtige Details zur NMR-spektroskopischen Untersuchung speziell membranassoziierter Peptide und Proteine sowie zur NMR-Analyse von Nucleinsäuren. Hier sind offenbar bewusst Schwerpunkte gesetzt worden, die auf die derzeit hochaktuellen Entwicklungen insbesondere bei der Untersuchung von Membranproteinen abzielen. Unter dem Motto „NMR-Experimente im Bereich des Wirkstoffdesigns“ ist sicherlich das Kapitel zur Untersuchung membranständiger Peptide und Proteine am spannendsten, da diese Klasse von Biomolekülen bei der Wirkstofffindung zurzeit noch die größten Probleme aufwirft, aber sicherlich die interessantesten Targets bietet.

Der dritte Teil, „Modern Spectroscopic Techniques“, nimmt den größten Platz ein. Dies ist verständlich, da gerade in den letzten Jahren eine Reihe von hochinteressanten neuen

Verfahren entwickelt worden ist. Das Buch wird damit dieser Entwicklung gerecht. „Cross Correlated Relaxation“, residuale dipolare Kopplungen, die Messung skalarer Kopplungen über Wasserstoffbrückenbindungen hinweg, das Konzept der „transversal relaxation optimised spectroscopy“ (TROSY) sowie die Messung von ^{15}N -Relaxationsparametern werden ausführlich abgehandelt. Zusätzlich findet sich in diesem Kapitel auch ein Absatz über die MAS-Festkörper-NMR-Spektroskopie von isotopenangereicherten biologischen Proben. Dies trägt der zunehmenden Verbreitung dieser Techniken in den letzten Jahren Rechnung.

Die beiden letzten Teile des Buchs, „Tools for Investigation of Drug-Receptor Complexes and for Ligand Screening“ und „Strategies for Drug Development Using NMR“, befassen sich mit NMR-Techniken zur Untersuchung von Wirkstoff-Rezeptor-Komplexen und mit Strategien für die Anwendung NMR-spektroskopischer Verfahren in der Wirkstoffentwicklung. Die Spannweite der Themen reicht von der Beschreibung von Verfahren zum automatischen Auffinden von Hits bis zu Konzepten wie der Shapes-Strategie, die das Auffinden von Leitstrukturen erleichtern. Insbesondere in diesem Teil des Buches sind Beispiele zu finden, wie NMR-spektroskopische Techniken für das Wirkstoffdesign eingesetzt werden können. Aber auch die Grundlagen der Beobachtung von schwach bindenden Liganden – eine der Stärken des Wirkstoffdesigns mithilfe der NMR-Spektroskopie – werden in dem sehr anschaulich und klar geschriebenen Beitrag „NMR of Weakly Binding Ligands“ erläutert. Den Abschluss des Buches bildet ein Kapitel, das sich mit der Anwendung NMR-basierter Wirkstoffdesigns auf sehr große Proteine beschäftigt. Grundlage der dort beschriebenen Verfahren ist das TROSY-Experiment, und so wird der Kreis zu den vorhergehenden theoretisch orientierten Kapiteln geschlossen.

Dem Herausgeber Oliver Zerbe ist es gelungen, eine Reihe von namhaften Autoren für dieses Buch zu gewinnen und so eine gewissermaßen höchst authentische „Berichterstattung“ zu gewährleisten. *BioNMR in Drug Research* ist nicht nur für Spezialisten im