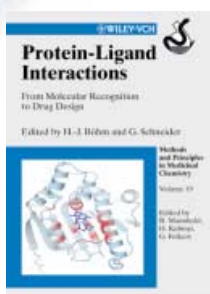




### Protein–Ligand Interactions



From Molecular Recognition to Drug Design. Herausgegeben von **Hans-Joachim Böhm** und **Gisbert Schneider**. (Band 19 der Serie „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“). Wiley-VCH, Weinheim 2003. 242 S., geb., 129.00 €.—ISBN 3-527-30521-1

Im Verständnis grundlegender Kräfte wie Van-der-Waals- oder elektrostatischer Wechselwirkungen, die für die nichtbindenden molekularen Wechselwirkungen maßgebend sind, wurden inzwischen bedeutende Fortschritte erzielt. Trotz allem bleibt das detaillierte Bild von Protein-Ligand-Wechselwirkungen noch relativ unvollständig. Beispielsweise ist die Korrelation zwischen experimentellen und vorhergesagten Bindungsaffinitäten oft schwach. Kleine Variationen in der Struktur eines Liganden führen oft zu überraschend drastischen Änderungen seines Bindungsmodus. Ein deutlich besseres Verständnis für das komplexe Zusammenspiel intermolekularer Kräfte ist daher nötig, um das rationale Wirkstoffdesign zu verbessern.

*Protein–Ligand Interactions* beschäftigt sich mit den Prinzipien der Protein-Ligand-Wechselwirkung in einer Reihe unterschiedlichster Kapitel, verfasst von Autoren aus Hochschule und Industrie. Die Beiträge beleuchten fundamentale Aspekte der molekularen Erkennung wie Wasserstoffbrücken, die Rolle von Wassermolekülen bei der Protein-Ligand-Wechselwirkung und

den Einfluss von Entropieeffekten. Außerdem wird auf experimentelle Techniken wie die isotherme Titrationsmikrokalorimetrie eingegangen, mit denen molekulare Wechselwirkungen untersucht werden können.

Das Buch umfasst neun ungefähr gleich gewichtete Kapitel. Kapitel 1 gibt einen Überblick über Methoden zur Vorhersage von Protein-Ligand-Wechselwirkungen im strukturbasierten Wirkstoffdesign. Danach folgen zwei Kapitel über grundlegende Ansätze zur Untersuchung molekularer Wechselwirkungen. Kapitel 2 beschreibt Modellsysteme wie Wirt-Gast-Komplexe, mit denen fundamentale Einflüsse auf nichtbindende Wechselwirkung untersucht werden können. Kapitel 3 ist experimentellen Techniken zum Studium der Thermodynamik von Protein-Ligand-Wechselwirkungen gewidmet. Das vierte Kapitel behandelt Aspekte des Pharmakophor-Modelings, das im Wirkstoffdesign mit oder ohne genaue Kenntnis der 3D-Proteinstruktur angewendet werden kann. Bei Membranproteinen erfordert der Mangel an Proteinstrukturen die Anwendung alternativer Methoden, um Details zu den Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung zu erhalten. Einige dieser Methoden werden in Kapitel 5 vorgestellt. Kapitel 6 befasst sich mit den Grundlagen von Wasserstoffbrücken, die besonders wichtig für die Selektivität von Liganden sind. Kapitel 7 illustriert das Design von Enzym-Inhibitoren am Beispiel von Thrombin. Kapitel 8 hat, wie Kapitel 2, keinen direkten Bezug zum Wirkstoffdesign, zeigt aber eindrucksvoll, dass Proteine, in diesem Fall Lipocaline, so optimiert werden können, dass sie unterschiedliche Liganden binden. Dabei werden vielfältige Daten erhalten, mit denen Protein-Ligand-Wechselwirkungen analysiert werden können. Abschließend bietet Kapitel 9 eine Beschreibung der Mikroarray-Technik zur Leitstrukturfindung.

Die Beiträge sind klar strukturiert und überwiegend gut geschrieben. Leider werden nicht immer Abbildungen verwendet, wenn sie zur Erläuterung hilfreich wären. Von einem Band aus der Serie „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“ hätte man erwartet, dass die Auswirkungen für das Wirkstoffdesign stärker betont werden.

Insbesondere wäre es von Vorteil gewesen, mehr detaillierte Fallstudien von Protein-Ligand-Wechselwirkungen vorzustellen. Einige Beispiele werden nur mit ein oder zwei Sätzen erwähnt, und ansonsten wird auf die entsprechende Literaturstelle verwiesen.

Das Buch gibt einen breiten Überblick über Protein-Ligand-Wechselwirkungen. Fundamentale Konzepte wie die Wasserstoffbrücke werden ebenso behandelt wie experimentelle und Computermethoden zur Analyse von Protein-Ligand-Wechselwirkungen. Somit ist das Buch eine wichtige Zusammenstellung von Beiträgen, die einen bedeutenden Anteil aktueller Forschungsgebiete zum Verständnis von Protein-Ligand-Wechselwirkungen abdecken. Es ist kein Lehrbuch über Protein-Ligand-Wechselwirkungen, bildet aber eine nützliche Lektüre für Wissenschaftler in der medizinischen Chemie, die einen Einstieg in das Thema Protein-Ligand-Wechselwirkung suchen.

Gerhard Hessler

Aventis Pharma Deutschland GmbH  
Computational Chemistry, Frankfurt a. M.

### Drug Bioavailability



Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability. Herausgegeben von **Han van de Waterbeemd**, **Hans Lennernäs** und **Per Artursson**. (Band 18 der Serie „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“).

Wiley-VCH, Weinheim 2003. XXIII + 579 S., geb., 149.00 €.—ISBN 3-527-30438-X

In den letzten Jahren wurde die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen zu einem wichtigen Thema nicht nur in der Arzneimittelentwicklung, sondern auch bereits bei der Wirkstofffindung. Dies folgte aus der Tatsache, dass die meisten

Arzneimittel im klinischen Test eher aufgrund von Absorptions-, Verteilungs-, Metabolismus-, Ausscheidungs-(ADME)- und toxikologischen Problemen als wegen fehlender Wirksamkeit versagten. Forschungen zur Steigerung der Erfolgsrate wurden von der Pharmaindustrie dahingehend unternommen, dass die Bereiche ADME und Toxikologie von Anfang an bei der Wirkstofffindung berücksichtigt werden.

Deshalb ist es keine Überraschung, dass die Zahl der Publikationen über die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen in letzter Zeit stetig ansteigt. Das vorliegende Buch ist das erste, das einen umfassenden Überblick über dieses Thema geben will. In den von anerkannten Experten verfassten Kapiteln wird das zentrale Thema Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen jeweils unter einem bestimmten Gesichtspunkt beleuchtet. Die Kapitel sind klar strukturiert, die Ausführungen sind nicht übermäßig detailliert, bilden aber einen idealen Ausgangspunkt, um sich mit den Themen intensiver zu befassen, zumal auf eine Fülle von weiterführender Literatur hingewiesen wird. Jedem Kapitel ist eine Liste mit Abkürzungen und Symbolen vorangestellt. Dies ist sehr hilfreich, denn in diesem interdisziplinären Forschungsgebiet stehen oft gleiche Abkürzungen für unterschiedliche Begriffe.

Das Buch ist in fünf Teile mit insgesamt 23 Kapiteln gegliedert. Im ersten Teil werden Untersuchungen der Membranpermeabilität vorgestellt und die orale Aufnahme behandelt. In sieben Kapiteln erhält der Leser einen Überblick über das gesamte Sortiment an experimentellen Techniken, einschließlich Messungen und Berechnungen physikochemischer Eigenschaften, In-vitro-Untersuchungen künstlicher Membranen (Caco-2 und Alternativen) und Zellkulturen sowie In-vivo-Studien an Tieren und Menschen.

Im zweiten Teil stehen die Arzneistoffauflösung und -löslichkeit im Mittelpunkt. Alle Faktoren, die die Löslichkeit im wässrigen Medium beeinflussen können, wie Kristallinität, Reinheit, Diffusion aus DMSO-Lösung, und ihre Auswirkungen in In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen werden diskutiert. Außerdem werden Techniken zur experimentellen Bestimmung und rechnergestützten Vorhersage der Wirkstofflöslichkeit in wässrigen Medien eingehend beschrieben.

Neben der passiven Diffusion, dem allgemeinsten Typ der Arzneistoffabsorption, spielt der aktive Transport eine wichtige Rolle. Transporter im Magen-Darm-Trakt und in der Leber können die Aufnahme und Ausscheidung von Arzneistoffen beeinflussen. Dieser Sachverhalt und die Effekte des Metabolismus in der Darmwand auf die Bioverfügbarkeit sind die Themen des dritten Teils.

Die Forschungen bei der Entwicklung von Modellsystemen zur Abschätzung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen zielen darauf ab, Verbindungen mit nachteiligen Eigenschaften möglichst früh in der Wirkstofffindung zu eliminieren. Idealerweise geschieht dies noch vor einer Synthese von Verbindungen. Viele In-silico-Modelle zur Voraussage der Absorption und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, sind bereits in der Arzneistoffentwicklung etabliert. Diese Modelle werden im vierten Teil vorgestellt. Außer der „rule-of-five“ ist die PSA („polar surface area“) der wichtigste Deskriptor zur Voraussage der Arzneistoffabsorption und wird deshalb detailliert dargestellt. Für Leser, die selbst Modelle entwickeln wollen, ist die umfangreiche Präsentation der Literaturdatensätze mit allen experimentellen Daten und Strukturen hilfreich. Überdies wird über rechnergestützte Verfahren zur Vorhersage der metabolischen Stabilität berichtet. Deskriptor-Modelle und phy-

siologische, mechanistische Gastrointestinal-Simulationen zur Vorhersage von Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung werden beschrieben. Ausführungen zu Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehung von P-Glycoprotein beschließen diesen Teil.

Der letzte Teil des Buchs beschäftigt sich mit der Arzneistoffentwicklung. Unter anderem werden die Prodrug-Methode, Wechselwirkungen zwischen Nahrungsmitteln und Arzneistoffen und moderne Strategien zur Wirkstofffreisetzung angesprochen.

Die von den Herausgebern sorgfältig ausgewählten Themen decken ein weites Gebiet ab. Hier muss festgestellt werden, dass einige Sachverhalte in unterschiedlichen Kapiteln wiederholt behandelt werden (z. B. PSA-Deskriptor und die Caco-2-Zellpermeabilität). Dies ist nicht unbedingt ein Nachteil, denn der Leser kann sich dadurch auf einzelne Kapitel konzentrieren, ohne andere Kapitel oder das ganze Buch vorher gelesen haben zu müssen. Das Thema Blut-Hirn-Schranke wird sehr knapp und oberflächlich abgehandelt und hätte durchaus ein separates Kapitel verdient gehabt.

Dennoch liegt hier ein ausgezeichnetes Buch vor, das sowohl für Lehrende als auch für Neulinge auf dem Gebiet, die es als Ausgangspunkt für tiefer gehende Studien in der entsprechenden Spezialliteratur nutzen können, geeignet ist. Erfahrene Forscher erhalten eine schnelle, prägnante Einführung und einen umfassenden Überblick über die zahlreichen Bereiche der Forschung zur Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen.

*Sven Grüneberg, Stefan Güssregen*  
Chemistry, Computational Chemistry  
Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt a. M.

DOI: 10.1002/ange.200385055