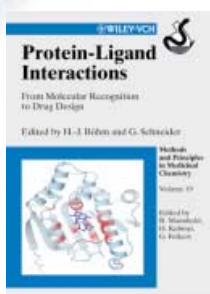




### Protein–Ligand Interactions



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.

DOI: 10.1002/ange.200385027

### 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