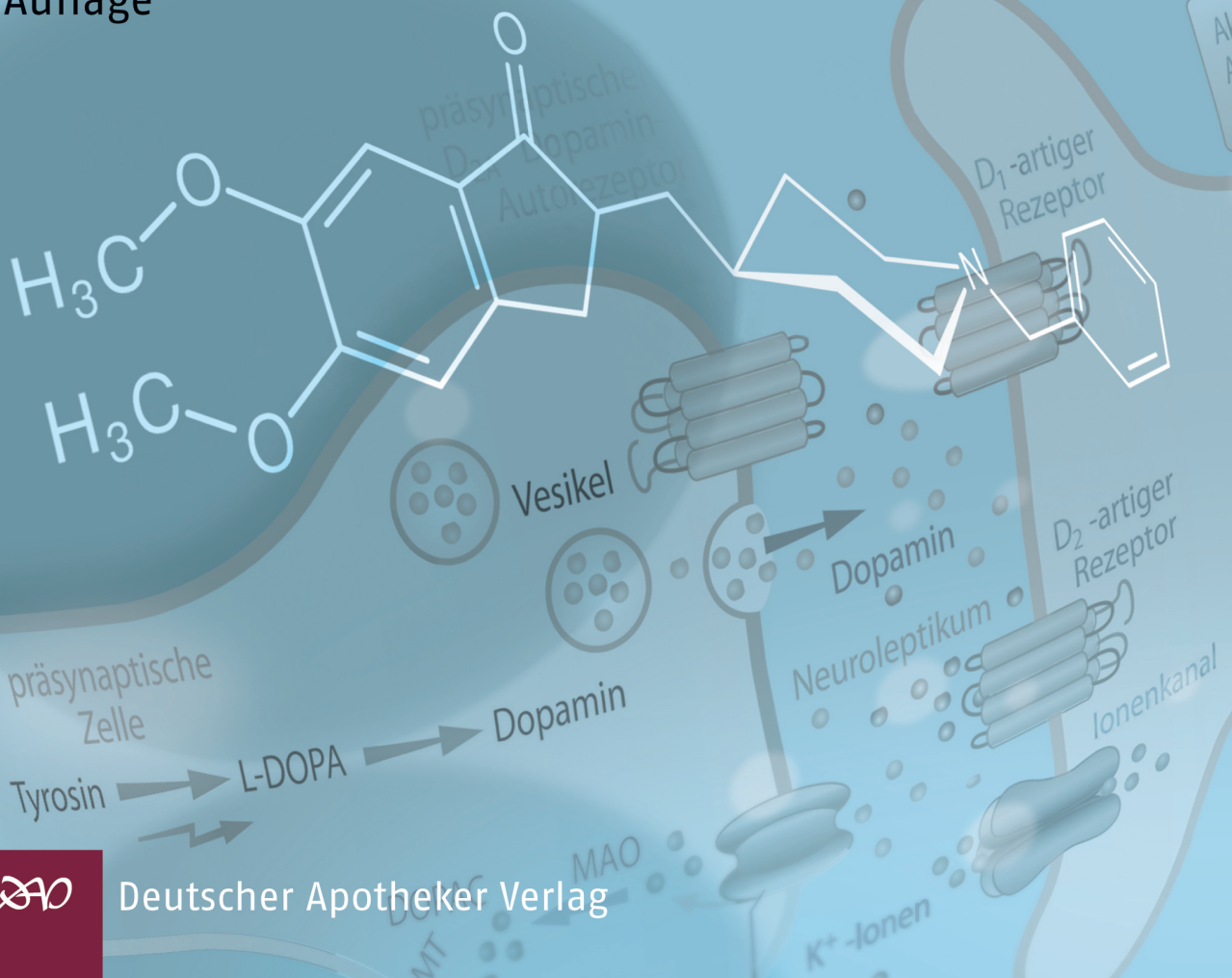


Steinhilber · Schubert-Zsilavec · Roth

MEDIZINISCHE CHEMIE

Targets · Arzneistoffe · Chemische Biologie

2. Auflage



Deutscher Apotheker Verlag



The background features a stylized illustration of a cell membrane. On the left, a vesicle labeled 'Dopamin' is shown releasing its contents into the synaptic cleft, labeled 'synaptischer Spalt'. A 'Neuroleptikum' is depicted as a molecule interacting with a 'D₂-artiger Rezeptor'. To the right, a 'Hemmer Adenyllylcyclase' is shown inhibiting the 'cAMP' pathway. Below the membrane, an 'Ionenkanal' is shown with the label 'Öffnung des Ionenkanals' indicating its state.

MEDIZINISCHE CHEMIE

Targets • Arzneistoffe • Chemische Biologie

Dieter Steinhilber, Frankfurt/M.

Manfred Schubert-Zsilavecz, Frankfurt/M.

Hermann Josef Roth, Tübingen/Karlsruhe

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

191 Tabellen und 748 Abbildungen



Deutscher Apotheker Verlag

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Dieter Steinhilber
Institut für Pharmazeutische Chemie
Marie-Curie-Str. 9
60439 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz
Institut für Pharmazeutische Chemie
Marie-Curie-Str. 9
60439 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Dr. h. c. Hermann J. Roth
Friedrich-Naumann-Str. 33
76187 Karlsruhe

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlage keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Warenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2010
ISBN 978-3-7692-5002-2

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2010 Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany
Satz: schreiberVIS, Seeheim
Druck + Bindung: Stürtz, Würzburg
Innengrafiken und Umschlag: Dr. Eltamash Israr für Agonist media, Frankfurt/M.

Widmung

Unseren fachlich kompetenten
und verständnisvollen Frauen gewidmet.

Danksagungen

Bei Herrn Dr. Carsten Siebert von ABDATA (Eschborn) möchten wir uns herzlich für die rasche und eingehende Überprüfung und Korrektur der Strukturformeln bedanken. Frau Sigrid Roth danken wir für die kritische Durchsicht und Überarbeitung von Texten und Abbildungen sowie für ihr unermüdliches Engagement bei der Disziplinierung der Autoren. Spezieller Dank gilt Frau Brigitte Welter für ihre Hilfe und

ihre tatkräftige Unterstützung bei der Literaturbeschaffung. Herrn Prof. Dr. Martin Schulz (ABDA) danken wir für die Überlassung pharmakokinetischer Daten, die im Anhang des Buches aufgeführt sind. Einen besonderen Dank schulden wir Herrn Dr. Eberhard Scholz vom Deutschen Apotheker Verlag für die geduldige, konstruktive Zusammenarbeit in allen Phasen der Entstehung des Buches.

Die Autoren

Vorwort zur 2. Auflage

Die Kenntnisse der molekularen Wirkmechanismen von Arzneistoffen haben sich in den letzten Jahren dramatisch erweitert. Aus diesem Anlass wurde das Buch wesentlich überarbeitet und durch zahlreiche neue Abbildungen zu dem besonderen Schwerpunkt Arzneistoff-Target-Wechselwirkungen bereichert. Stärker als bisher wurde auf den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und biopharmazeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe eingegangen. Die Wechselwirkungen der therapeutisch wichtigsten Arzneistoffe mit den Targets wurden in Form von

Bindungskonstanten o. Ä. tabellarisch dargestellt, sofern vergleichbare Daten in der Literatur vorhanden waren. Weiterhin war es uns ein Anliegen, den Aufbau der 13 Kapitel zu vereinheitlichen.

Wir hoffen, dass das Buch den Studierenden und Lehrenden in den Bereichen Pharmazeutische und Medizinische Chemie eine wertvolle Unterstützung bei der Bewältigung des mittlerweile sehr umfangreichen Arzneischatzes ist. Darüber hinaus dürfte es auch für die neue Fachrichtung Chemische Biologie von großem Interesse sein.

Frankfurt/M.
und Karlsruhe
Frühjahr 2010

Dieter Steinhilber
Manfred Schubert-Zsilavecz
Hermann J. Roth

Dozenten-Service

Dozenten und Studierende einer Hochschule oder einer vergleichbaren Einrichtung finden im Internet unter der Adresse www.online-plusbase.de im Bereich Dozentenservice alle Abbildungen dieses Buches zum Herunterladen zur Nutzung in ihren Lehrveranstaltungen bzw. Präsentationen.

Stuttgart, im Frühjahr 2010

Der Verlag

Vorwort zur 1. Auflage

Die Zunahme unserer Kenntnisse über die molekularen Mechanismen der Arzneistoffwirkung hat die Grundlagen der Medizinischen Chemie innerhalb der letzten Jahre erheblich verändert und erweitert. In besonderer Weise hat die Aufklärung des menschlichen Genoms zu dieser Entwicklung beigetragen und die Etablierung neuer Forschungsfelder wie „Genomics“ und „Proteomics“ ermöglicht. Die Erstauflage des vorliegenden Lehrbuches trägt dieser Entwicklung Rechnung und soll als Brücke zwischen der biomedizinischen Grundlagenforschung und der klinischen Anwendung von Arzneistoffen dienen.

Die IUPAC definiert Medizinische Chemie als eine auf der Chemie basierende Disziplin, die verschiedene Aspekte der biologischen, medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften einschließt. Sie befasst sich mit der Entdeckung, Entwicklung, Identifizierung und der Synthese biologisch aktiver Verbindungen, der Interpretation ihres Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene und dem Metabolismus der Wirkstoffe.

Während die klassischen Bereiche der Pharmazeutischen Chemie, besonders die Arzneistoffsynthese und -analytik lehrbuchmäßig breit abgedeckt sind, findet man bisher wenig über die molekularen Grundlagen der Arzneistoff-Wirkung. Um das bestehende Informationsdefizit auszugleichen, wird der aktuelle Kenntnisstand über Targets, Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Metabolismus und Interaktionen der verschiedenen Arzneistoffklassen in insgesamt 13 Kapiteln vermittelt. Unser besonderes Augenmerk gilt der ausführlichen Beschreibung von therapeu-

tisch relevanten Rezeptoren, Ionenkanälen und Enzymen sowie der Charakterisierung von Target-Arzneistoff-Interaktionen auf der Basis molekularbiologischer Daten und der Auswertung von Kristallstrukturanalysen sowie NMR- und Molecular-Modeling-Untersuchungen. Wegen des ansteigenden Erkenntniszuwachses wird es immer schwieriger, den Überblick zu behalten und die Spreu vom Weizen zu trennen, daher haben wir an den Schluss eines jeden Kapitels eine Synopse gestellt, die den Inhalt zusammenfasst und die Bedeutung des abgehandelten Themas unterstreicht.

Die in der sog. Orthomolekularen Medizin und der Anti-Aging-Medizin angepriesenen und verwendeten Stoffe gehören teilweise in den Bereich Medizinische Chemie. Aus diesem Grund haben wir die betreffenden Wirkstoffe mit einbezogen und kritisch beurteilt. Der Fortschritt in den Erkenntnissen der Zellbiologie, beispielsweise des Zusammenspiels von Signaltransduktion und Exprimierung von regulatorischen Peptiden, bringt es mit sich, dass oft, manchmal sogar gehäuft, unverständlich anmutende, jedoch international übliche Kürzel gebraucht werden müssen. Sie sind nicht nur in einem Abkürzungsverzeichnis aufgelistet, sondern werden dort auch definiert.

Um mit der Entwicklung neuer sowie der Verbesserung vorhandener Arzneistoffe Schritt zu halten, werden die Autoren den Leserinnen und Lesern im Internet unter www.Deutscher-Apotheker-Verlag.de/Medizinische_Chemie regelmäßig wichtige Informationen zu Arzneistoffen in der Pipeline zugänglich machen.

Frankfurt/M. und
Tübingen/Karlsruhe
im Frühjahr 2005

Dieter Steinhilber
Manfred Schubert-Zsilavecz
Hermann J. Roth

Inhalt

| | | | |
|--|------------|---|------------|
| Danksagungen | VI | 5 Hustenreflex und Bronchialfunktion | 193 |
| Vorwort zur 2. Auflage | VII | 5.1 Husten | 193 |
| Vorwort zur 1. Auflage | VIII | 5.2 Antitussiva | 194 |
| Abkürzungen und Glossar | XI | 5.3 Expektoranzien | 196 |
| | | 5.4 Wirkstoffe zur Behandlung des Atemnot- syndroms Frühgeborener | 198 |
| | | 5.5 Arzneistoffe zur Behandlung der Mukoviszidose | 199 |
| 1 Molekulare Grundlagen der Arzneistoffwirkung | 1 | 6 Herz und Kreislauf | 201 |
| 1.1 Targets von Arzneistoffen | 1 | 6.1 Antiarrhythmika | 201 |
| 1.2 Molekülstruktur und biologische Eigenschaften | 5 | 6.2 Positiv-inotrope Wirkstoffe | 207 |
| 1.3 Pharmakogenetik | 20 | 6.3 Antihypertensiv wirkende Stoffe | 214 |
| 1.4 Grundlagen der Arzneistoffentwicklung | 21 | 6.4 Koronartherapeutika | 254 |
| 2 Signaltransduktion | 27 | 6.5 Wirkstoffe zur Behandlung der erektilen Dysfunktion | 259 |
| 2.1 Allgemeine Grundlagen der Signal- transduktion | 27 | 6.6 Durchblutungsfördernde Arzneistoffe (Vasodilatoren) | 262 |
| 2.2 Membranständige Rezeptoren | 27 | 6.7 Blutgerinnung | 265 |
| 2.3 Nukleäre Rezeptoren | 36 | 7 Hormonale Steuerung und Regelkreise | 287 |
| 3 Neurotransmission | 41 | 7.1 Regulatoren der Calcium-Homöostase und der Knochendynamik | 287 |
| 3.1 Allgemeine Grundlagen der Neurotransmission | 41 | 7.2 Hormone der Schilddrüse | 297 |
| 3.2 Neurotransmitter und ihre Rezeptoren | 41 | 7.3 Sexualhormone | 301 |
| 3.3 Histamin-Rezeptor-Antagonisten | 54 | 7.4 Regulatorische Peptide | 318 |
| 3.4 Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Neuroleptika) | 62 | 8 Entzündung | 321 |
| 3.5 Wirkstoffe zur Erhöhung der Monoamin- Konzentration im synaptischen Spalt | 73 | 8.1 Zelluläre Regulation von Entzündungs- prozessen | 321 |
| 3.6 Psychodysleptika | 87 | 8.2 Glucocorticoide | 322 |
| 3.7 Arzneistoffe zur Akuttherapie der Migräne | 88 | 8.3 Basistherapeutika | 336 |
| 3.8 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten als Antiemetika | 93 | 8.4 Nichtsteroidale Antirheumatika | 341 |
| 3.9 Tranquillanzien/Anxiolytika und Hypnotika | 97 | 8.5 Nichtsteroidale Analgetika | 353 |
| 3.10 Wirkstoffe zur Modulation neuronaler exzitatorischer Zustände | 110 | 8.6 Gicht-Therapeutika | 357 |
| 3.11 Antiparkinson-Wirkstoffe und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen | 119 | 8.7 Bronchodilatatorische, bronchospasmolytische und antiasthmatische Wirkstoffe | 359 |
| 3.12 Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems | 130 | 8.8 Immunsuppressiva | 364 |
| 3.13 Parasympathikus | 137 | 8.9 Sonstige Wirkstoffe mit entzündungs- und pro- liferationshemmender Wirkung an der Haut | 369 |
| 3.14 Tabakabhängigkeit | 145 | 8.10 Wirkstoffe zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen | 375 |
| 3.15 Antidementiva | 146 | 9 Zellprotektion und Stoffwechselkatalyse | 377 |
| 3.16 Sympathikus | 152 | 9.1 Zellprotektiva | 377 |
| 3.17 Muskelrelaxanzien | 162 | 9.2 Vitamine | 389 |
| 4 Reizleitung und Schmerz | 171 | | |
| 4.1 Lokalanästhetika | 171 | | |
| 4.2 Anästhetika | 176 | | |
| 4.3 Opioid-Rezeptor-Liganden: Starke Analgetika | 180 | | |

| | | | | | |
|-----------|--|------------|---|---|------------|
| 9.3 | Mineralstoffe und Spurenelemente | 406 | 12.7 | Modulatoren der Sexualhormon-Wirkung und -Biosynthese | 497 |
| 9.4 | Orthomolekulare Wirkstoffe | 406 | 12.8. | Modulatoren der zellulären Signal- transduktion. | 503 |
| 10 | Glucose- und Lipidstoffwechsel | 411 | 12.9. | Modulatoren der Immunantwort | 511 |
| 10.1 | Biochemische Grundlagen der Insulinwirkung | 411 | 12.10 | Modulatoren des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels | 512 |
| 10.2 | Das metabolische Syndrom | 412 | 12.11 | Wirkstoffe zur photodynamischen Therapie von Tumoren | 513 |
| 10.3 | Insuline | 413 | 12.12 | Sonstige | 515 |
| 10.4 | Perorale Antidiabetika | 414 | 12.13 | Radioisotope | 515 |
| 10.5 | Lipidstoffwechsel | 425 | 12.14 | Zellprotektiva | 516 |
| 10.6 | Lipide und kardiovaskuläre Erkrankungen . . . | 426 | 13 | Infektionen | 519 |
| 10.7 | Lipidsenker | 427 | 13.1 | Wirkstoffe gegen bakterielle Infektionen (Antibiotika) | 519 |
| 11 | Verdauungssystem | 437 | 13.2 | Antimykobakterielle Wirkstoffe | 567 |
| 11.1 | Emetika | 437 | 13.3 | Antimykotika (Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen) | 574 |
| 11.2 | Antiemetika | 437 | 13.4 | Antiprotozoische Wirkstoffe | 586 |
| 11.3 | Arzneistoffe zur Therapie von Magensäure- assoziierten Erkrankungen | 440 | 13.5 | Anthelminthika | 594 |
| 11.4 | Laxanzien | 450 | 13.6 | Antivirale Wirkstoffe | 598 |
| 11.5 | Prokinetika | 454 | Anhang | 621 | |
| 11.6 | Antidiarrhoika | 454 | Therapeutische und toxische Serumkonzentrationen von Arzneistoffen | 621 | |
| 11.7 | Gallensäuren | 456 | Substrate, Induktoren und Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen | 655 | |
| 11.8 | Lipase-Hemmstoffe | 458 | Sachregister | 658 | |
| 12 | Zellproliferation und Neoplasien | 461 | Die Autoren | 703 | |
| 12.1 | Mechanismen der Krebsentstehung | 461 | | | |
| 12.2 | Induktion von Apoptose als Wirkmechanismus von Zytostatika | 463 | | | |
| 12.3 | Targets von Zytostatika | 466 | | | |
| 12.4 | Resistenzmechanismen bei Zytostatika | 467 | | | |
| 12.5 | Wirkstoffe mit Angriff am DNA-Stoffwechsel | 467 | | | |
| 12.6 | Mitose-Inhibitoren | 494 | | | |

Abkürzungen und Glossar

- AAC**, Aminoglykosid-*N*-Acetyltransferase; vermittelt Resistenz gegen Aminoglykoside durch *N*-Acetylierung der Wirkstoffe
- AADC**, Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase
- AAT**, Aspartat-Aminotransferase
- ABC-Transporter**, Proteinfamilie, welche eine **ATP-binding** Cassette aufweist, ein Vertreter dieser Proteinfamilie ist MDRI
- ACAT**, Acyl-CoA: Cholesterol-Acyltransferase; Enzym, welches Cholesterol in die entsprechenden Ester überführt
- ACE**, angiotensin converting enzyme
- tACE**, testikuläres ACE
- AChE**, Acetylcholinesterase
- mAChR**, muscarinischer Acetylcholin-Rezeptor
- nAChR**, neuronaler nicotischer Acetylcholin-Rezeptor
- AcpM**, mykobakterielles Acyl-Carrier-Protein
- AD**, Aldehyddehydrogenase
- ADHD**, attention deficit hyperactivity disorder
- ADHS**, Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom
- ADME**, Absorption, Distribution, Metabolisierung, Elimination von Wirkstoffen
- ADP**, Adenosindiphosphat
- AEA**, Anandamid, Arachidonylethanolamid
- AF-2-Domäne**, Domäne nukleärer Rezeptoren, welche Ligand-abhängige Aktivierung der Rezeptoren durch Interaktion mit Coaktivatoren vermittelt
- AIDS**, acquired immunodeficiency syndrome
- AKT**, alternative Bezeichnung für die Proteinkinase B
- Aktionspotenzial**, plötzliche Erhöhung des Membranpotenzials durch chemische oder physikalische Reize
- ALA**, 5-Aminolävulinsäure
- ALDH**, Aldehyddehydrogenase
- AMP**, Adenosinmonophosphat
- cAMP**, zyklisches Adenosinmonophosphat
- AMPA**, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
- ANG**, Angiotensin
- ANT**, Aminoglykosid-*O*-Nucleotidyltransferase; vermittelt Resistenz gegen Aminoglykoside durch Modifizierung der Wirkstoffe
- AP-1**, Transkriptionsfaktor, der die Expression vieler proinflammatorischer Gene steigert
- APH**, Aminoglykosid-*O*-Phosphorylase; vermittelt Resistenz gegen Aminoglykoside durch Phosphorylierung der Wirkstoffe
- APL**, akute promyeloische Leukämie
- Apoptose**, programmierter Zelltod
- APSAC**, anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex
- Aromatase**, an der Estrogensynthese beteiligtes Enzym der CYP-Familie
- AT III**, Antithrombin III
- ATE**, arterielle Thromboembolien
- ATP**, Adenosintriphosphat
- ATPase**, ATP-hydrolysierendes Enzym
- BChE**, Butyrylcholinesterase
- BDZ**, Benzodiazepine
- Bioassays**, In-vitro-Testsysteme, um die Wirkung von Arzneistoffen oder Mediatoren nachzuweisen
- Bioisosterer Ersatz**, Austausch bestimmter Substituenten oder Molekülgruppen gegen sterisch und elektronisch verwandte Gruppen unter Erhaltung der biologischen Aktivität
- BLT**, Leukotrien-B₄-Rezeptor
- BMI**, Body-Mass-Index
- BPF**, Bradykinin-potenzierender Faktor
- BPH**, benigne Prostata-Hyperplasie (siehe BPS, benignes Prostatasyndrom)
- BPS**, benignes Prostatasyndrom (neu für BPH, benigne Prostata-Hyperplasie)
- CA**, Carboanhydrase
- CAH**, Carboanhydrasehemmer
- CAR**, konstitutiver Androstan-Rezeptor, ein nukleärer Rezeptor
- Caspasen**, (Cystein-haltige Aspartasen); Proteasen, welche an der Ausführung von Apoptose-Signalen beteiligt sind.
- CAT**, Chloramphenicol-Acetyltransferase
- CB**, Cannabinoid-Rezeptor
- CCA**, calcium channel antagonist
- CDK**, cyclin dependent kinase
- CGRP**, calcitonin gene related peptide
- CINV**, chemotherapy induced nausea and vomiting

- CIP**, *Cahn-Ingold-Prelog*
- CMV**, Cytomegalie-Virus
- Codon**, Nucleotidsequenz bestehend aus drei Basen, die für eine Aminosäure codiert
- COMT**, Catechol-O-Methyl-Transferase
- COPD**, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
- COX**, Cyclooxygenase
- CP**, Cyclophosphamid
- CREB**, cAMP response element binding protein
- CSE**, Cholesterol-Biosynthese-Enzym-Hemmer = HMG-CoA-Hemmer
- CT**, Calcitonin
- CYP**, Cytochrom-P450-Enzym
- D**, Dopamin
- DAG**, Diacylglycerol
- DAT**, Dopamin-Transporter
- DDC**, Dopa-Decarboxylase, (Vitamin-B₆-abhängig)
- DHF**, Dihydrofolsäure
- DHP**, Dihydropyridine
- DHP-I**, Dehydropeptidase I
- DHT**, Dihydrotestosteron
- Distomer**, Bezeichnung für das Enantiomer eines Wirkstoffs mit der niedrigeren Affinität/Aktivität
- DMARDs**, disease-modifying antirheumatic drugs, alternative Bezeichnung für Basistherapeutika bei rheumatischen Erkrankungen
- DNA-Interkalation**, Einschieben planarer Wirkstoffe zwischen die Basen der DNA
- DOP**, δ = delta für deferens, da dieser Rezeptor zuerst im Vas deferens der Maus gefunden wurde, OP = Opioid
- DOPAC**, 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure
- DPP**, Dipeptid-Peptidase
- DR**, direct repeat
- EBV**, Epstein-Barr-Virus
- ECS**, Endocannabinoidsystem
- ED**, erektile Dysfunktion
- EDRF**, endothelium derived relaxing factor (entspricht NO, Stickstoffmonoxid)
- EGF**, epidermaler Wachstumsfaktor
- ENaC**, epithelialer Na⁺-Kanal
- Endorphine**, Oligopeptide als endogene Opioid-Liganden
- Enkephaline**, native Peptide, die als endogene Opioid-Liganden fungieren
- Enzyminduktion**, Induktion der Expression von Enzymen, meist Cytochrome, durch Arzneistoffe und andere Xenobiotika
- Epac**, Signaltransduktionsprotein
- EPMS**, extrapyramidal-motorische Symptome
- ERK**, extra cellular signal regulated protein kinase, Vertreter der MAPK, welcher an der Weiterleitung mitogener Signale in der Zelle beteiligt ist
- ET**, Endothelin
- Eutomer**, Bezeichnung für das Enantiomer eines Wirkstoffs mit der höheren Affinität/Aktivität
- FAD**, Flavinadeninucleotid
- FASI**, (mykobakterielle) Fettsäure-Synthetase I
- FASII**, (mykobakterielle) Fettsäure-Synthetase II
- FGF-2**, Fibrinstabilisierender Faktor
- FMN**, Flavinmononucleotid
- FPP-Synthase**, Farnesylpyrophosphat-Synthase
- FS**, Folsäure
- FSF**, Fibrinstabilisierender Faktor
- FSH**, Follikelstimulierendes Hormon
- FXR**, Farnesoid-Rezeptor
- GABA**, γ -Aminobuttersäure
- GABA-T**, GABA-Transaminase
- GAD**, Glutamatdecarboxylase
- GCR**, Glucocorticoid-Rezeptor
- G-CSF**, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
- GDP**, Guanosindiphosphat
- Genom**, Gesamtheit der Gene und der nicht kodierenden DNA eines Organismus
- GGPP-Synthase**, Geranylgeranylpyrophosphat-Synthase
- GHB**, γ -Hydroxybuttersäure
- GLP**, glucagon-like peptide
- GLUT**, Glucose-Transporter
- GlyR**, Glycin-Rezeptor
- GM-CSF**, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
- cGMP**, zyklisches Guanosinmonophosphat
- GnRH**, Gonadotropin-Releasing-Hormon
- GP**, G-Protein, GTP-bindendes Protein
- GPCR**, G-Protein-gekoppelter Rezeptor
- GPX**, Glutathion-Peroxidase
- GSH**, Glutathion

GTN, Glyceroltrinitrat

GTP, Guanosintriphosphat

h, human

HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV-Kombinationstherapie mit Protease- und Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Hämostase, physiologische Blutstillung

HBV, Hepatitis-B-Virus

HCT, Hydrochlorothiazid

HDL, high-density-Lipoprotein

HERG-Kanal, human Ether-A-Go-Go Related Gen (Ionenkanal)

5-HETE, 5-Hydroxyeicosatetraensäure

HIV, human immunodeficiency virus

HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA

HMV, Herzminutenvolumen

HMWH, high molecular weight heparin

HMWK, high molecular weight kininogen

5-HPETE, 5-Hydroxyperoxyeicosatetraensäure

HSP, Hitze-Schock-Protein; gehört zur Familie der Chaperone

HSV, Herpes-simplex-Virus

5-HT, 5-Hydroxytryptamin, Serotonin

HWZ, Halbwertszeit

Hydragoga, Wasserausscheidung fördernde Mittel

I, Inhibitor

ICT, intensivierte konventionelle Insulintherapie

iGluR, ionotroper Glutamat-Rezeptor

IL, Interleukin, von Leukozyten produzierte Cytokine

IMP, Inosinmonophosphat

IOD, intraokulärer Druck

IP₃, Inositol-1,4,5-trisphosphat

IP-Rezeptoren, Prostacyclin-Rezeptoren

IPSP, inhibitorisches postsynaptisches Membranpotenzial

IR, inverted repeat

IRDS, infant respiratory distress syndrome

IRS, Insulin-Rezeptor-Substrate; Proteine, die vom Insulinrezeptor an Tyrosinresten phosphoryliert werden

IS-2-MN, Isosorbid-2-mononitrat

IS-5-MN, Isosorbid-5-mononitrat

ISA, intrinsic sympathomimetic activity

ISDN, Isosorbiddinitrat

isosterer Ersatz, Austausch bestimmter Substituenten oder Molekülgruppen gegen sterisch und elektronisch verwandte Gruppen

KasA, mykobakterielle β -Ketoacyl-ACP-Synthase

KatG, mykobakterielle Katalase-Peroxidase

K_{ATP}-Kanal, ATP-abhängiger Kaliumkanal

kD, Kilodalton

Kir, Untereinheit von K_{ATP}-Kanälen

KK, Kallikrein

KOP, κ = kappa für Ketocyclazocin, OP = Opioid

LBP, Ligandbindungstasche

LCIC, ligand gated ion channels

LDL, low-density-lipoprotein

LH, Luteinisierungshormon

LH-RH, LH-Releasing-Hormon

LMWH, low molecular weight heparin

LPL, Lipoproteinlipase

LSD, Lysergsäurediethylamid (Lysergid)

LTA₄, Leukotrien A₄

LTD, long term depression

LTP, long term potentiation

LXR, Leber-X-Rezeptor, ein nukleärer Rezeptor

Macrogole, Polyethylenglykole

MAO, Monoaminoxidase

MAPK, Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Proteinkinasefamilie)

MAPKK, Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase, phosphoryliert die MAPK

MDMA, 3,4-Methylenedioxyamphetamin

MDR-Protein (P-Glykoprotein) multi drug resistance protein; aktives, ATP-abhängiges Transportprotein für viele Arzneistoffe und Xenobiotika

Mediatoren, chemische Signalmoleküle

MEK, Proteinkinase aus der Familie der MAPKK

Membranpotenzial, Potenzialdifferenz (Spannung) zwischen den beiden Seiten einer Membran

mGlu-R, metabotroper Glutamat-Rezeptor

MLS-Resistenz, Makrolid-Lincosamin-Streptogramin-Resistenz

Modifikationen, posttranslationale, chemische Veränderungen an Proteinen nach der Translation wie Glykosylierung, Phosphorylierung, Farnesylierung

MOP, μ = mü für Morphin, OP = Opioid

MP, Morbus Parkinson

MPTP, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

NA, Noradrenalin

NAD, Nicotinamid-adenin-dinucleotid

NADP, Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat

NADPH, Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat, reduzierte Form

NANC, nichtadrenerger und nichtcholinerges Neurotransmitter

NaSSA, Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva

NAT, N-Acetyltransferase

NET, Norepinephrin-Transporter, Noradrenalin-Transporter

NFAT, nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten; Transkriptionsfaktor, welcher die Transkription von Interleukin-2 (IL-2) in T-Lymphozyten steigert

NF κ B, Transkriptionsfaktor, der die Expression vieler proinflammatorischer Gene steigert

NK, Neurokinin

NMDA, N-Methyl-D-aspartat

NMDA-Rezeptoren, N-Methyl-D-aspartat-Rezeptoren

NMH, niedermolekulares Heparin

NNRTI, nichtnucleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren

NOP-Rezeptor, Nociceptin-/Orphanin-FQ-Rezeptor

NOS, NO-Synthase

iNOS, induzierbare NO-Synthase

Nozizeptoren, Endigungen dünner Nervenfasern, die auf mechanische, chemische oder thermische noxische Reize ansprechen

NPC1L1, Niemann-Pick C1 Like 1-Protein

NPH-Insulin, neutrales Protamin Hagedorn-Insulin

NPN, Nitroprussidnatrium

NPY, Neuropeptid Y

NRTI, nucleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren

NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAR)

NSAR, nichtsteroidales Antirheumatikum

NYHA, New York Heart Association

Onkogen, mutiertes Gen, dessen Genprodukt (Protein) die maligne Transformation von Zellen auslöst

Opioide, Wirkstoffe, die Bindungsaffinität zu den Opioid-Rezeptoren besitzen

OR, Opioid-Rezeptor

ORL-1-Rezeptor, identisch mit NOP-Rezeptor

Osteoblasten, differenzierte Phosphatase-reiche Mesenchymzellen, die eine Neubildung von Knochengewebe bewirken

Osteoklasten, mehrkernige Riesenzellen, die den Abbau von Knochenstrukturen veranlassen

p38, Proteinkinase aus der Familie der MAPK

rt-PA, humaner rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator

t-PA, biotechnisch hergestellter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator

PAA, partiell agonistische Aktivität

PAF, platelet-activating-factor

PAI-1, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Partialagonist, Rezeptoragonist, der eine geringere intrinsische Aktivität als der endogene Ligand aufweist

PAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit

PBP, Penicillin-bindendes Protein

PDE, Phosphodiesterase

PDGF, Blutplättchen-Wachstumsfaktor, platelet derived growth factor

PDK, phosphoinositide-dependent proteinkinase

PDT, photodynamische Therapie

PEMA, Phenylethylmalonsäurediamid

PETN, Pentaerythryltetranitrat

PG, Prostaglandin

P-gp, P-glycoprotein, P-GP, P-Glykoprotein

PHGPX, Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathion-Peroxidase

PI3K, Phosphatidylinositol-3-Kinase

PIP₂, Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat

PIP₃, Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat

PKA, Proteinkinase A

PKB, Proteinkinase B

PKC, Proteinkinase C

PKK, Präkallikrein (Fletcher Factor)

PL, Phospholipid

PLC, Phospholipase C, hydrolysiert PIP₂ in die beiden Botenstoffe DAG und IP₃

PMNL, polymorphkernige Leukozyten

posttranslationale Modifikationen, chemische Veränderungen an Proteinen nach der Translation wie Glykosylierung, Phosphorylierung und Farnesylierung

- PPAR**, Peroxisomen-Proliferator-Aktivierter-Rezeptor, ein nukleärer Rezeptor
- PPRE**, PPAR-Response-Element
- Prokinetika**, Beschleuniger der Darmmotilität
- Promotor**, DNA-Bereich, der die Transkription eines Gens steuert
- Proteom**, Gesamtheit der in einem Organismus exprimierten Proteine
- Protoonkogen**, Gen, welches durch entsprechende Mutation in ein Onkogen überführt wird
- PSE**, Penicillin-sensitives Enzym
- PTH**, Parathormon, Parathyrin
- PUFA**, (polyunsaturated fatty acid), mehrfach ungesättigte Fettsäure
- PUVA**, Psoriasisstherapie mit Psoralen und UV-A
- RAAS**, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Raf**, Proteinkinase und Effektorprotein, (**r**apidly growing fibrosarcoma or **r**at fibrosarcoma)
- RANKL**, Ligand für den receptor activator of NF κ B (RANK)
- Rap1**, Signaltransduktionsprotein
- Ras**, kleines, Membran-assoziiertes (nicht Rezeptor-assoziiertes) G-Protein, aktiviert die MAP-Kinasekaskade
- RAS**, Renin-Angiotensin-System
- REM**, rapid eye movements
- Responselement**, DNA-Sequenz, welche von Transkriptionsfaktoren erkannt wird
- Rezeptoragonist**, Ligand mit einer dem endogenen Liganden vergleichbaren intrinsischen Aktivität
- Rezeptorantagonist**, Ligand ohne intrinsische Aktivität
- Rezeptorisofomen**, Rezeptoren mit gleichem Liganden und hoher Ähnlichkeit, die z. B. durch unterschiedliches Spleißen entstehen
- Rezeptorsubtypen**, Rezeptoren mit gleichen Liganden, die i. d. R. von unterschiedlichen Genen kodiert werden
- RIMA**, reversible und selektive Inhibitoren der Monoaminoxidase
- RINV**, radiotherapy induced nausea and vomiting
- ROS**, reaktive Sauerstoffspezies; Bsp: Singuletsauerstoff, Superoxidanion-Radikal, OH-Radikal
- RSV**, respiratory syncytial virus
- RTK**, Rezeptor-Tyrosinkinase
- Ruhepotenzial**, bioelektrische Potenzialdifferenz zwischen Innen- und Außenseiten einer nicht stimulierten Zelle
- RXR**, Retinoid-X-Rezeptor
- SAM**, S-Adenosylmethionin
- SAP**, Surfactant-assoziiertes Protein
- SARA**, selektiver Aldosteron-Rezeptor-Antagonist
- SARM**, selektiver Androgen-Rezeptor-Modulator
- SERM**, selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator
- SERT**, Serotonin-Transporter
- SKAT**, Schwellkörperautoinjektionstherapie
- SNP**, single nucleotide polymorphism, Polymorphismus einzelner Basen im Genom
- SNRI**, Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- SOD**, Superoxid-Dismutase
- SOS**, (Son of Sevenless), Guanin-Nucleotid-Austauschfaktor; Protein, welches bei Ras den Austausch von GDP gegen GTP stimuliert
- Sp1**, Transkriptionsfaktor
- SR-A und -B**, Scavenger-Rezeptor A und B
- SRE**, Sterol-Response-Element
- SREBP**, Sterol-Regulator-Element-bindende-Proteine; Transkriptionsfaktoren, welche an Sterol-Response-Elemente in Genpromotoren binden
- SSNRI**, Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- SSRI**, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- SUR**, Untereinheit von K_{ATP}-Kanälen
- Surfactant**, **surface active agent**
- SXR/PXR**, Steroid- und Xenobiotika-Rezeptor (Pregnan-X-Rezeptor), ein nukleärer Rezeptor
- Syndrom X**, metabolisches Syndrom
- T₃**, Liothyronin
- T₄**, Levothyroxin
- Target**, Zielstruktur (z. B. Proteine, DNA, RNA), welche von Hormonen, Liganden oder Arzneistoffen erkannt und gebunden wird
- TCA**, trizyklische Antidepressiva
- TF₃**, Thrombozytenfaktor, Plättchenfaktor 3
- TFPI**, tissue factor pathway inhibitor
- TGF β** , Transforming-Growth-Factor- β
- THC**, Tetrahydrocannabinol
- THF**, Tetrahydrofolsäure
- TIA**, transitorische ischämische Attacke
- Tight Junctions**, Proteinstrukturen, welche den Interzellularraum benachbarter Zellen abdichten und somit den Durchtritt von Substanzen zwischen den Zellen erschweren
- TM1-TM12**, transmembranäre Helices

7TM, siebenfach transmembranäre Rezeptoren, alternative Bezeichnung für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

TNF α , Tumor-Nekrose-Faktor- α ; proinflammatorisches Cytokin

Topoisomerasen, Enzyme, welche die Windungszahl der DNA verändern

TOR, target of Rapamycin; Proteinkinase, welche durch Rapamycin gehemmt wird

α -TTP, α -Tocopherol-Transferprotein

TXA₂, Thromboxan A₂

UDP, Uridindiphosphat

UFH, unfraktioniertes Heparin

UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study

UTP, Uridintriphosphat

VD, vaskuläre Demenz

VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

VIP, Vasoaktives intestinales Peptid

VKOR, Vitamin-K-Epoxid-Reduktase

VLDL, very-low-density-lipoprotein

VTE, venöse Thromboembolien

VZV, Varicella-zoster-Virus

XRE-Sequenz, xenobiotic response element

Die Wirkung von Arzneistoffen beruht auf ihrer Wechselwirkung mit biologischen Strukturen. Grundlage dieser Wechselwirkung sind die komplementären physikalisch-chemischen Eigenschaften von Arzneistoff und der biologischen Zielstruktur, die auch als Target bezeichnet wird. Für das Zustandekommen der Arzneistoffwirkung ist die Zelle von besonderer Bedeutung, da diese die kleinste funktionelle Einheit des Organismus darstellt. Viele Arzneistoffe treten mit zellulären Proteinen in Wechselwirkung und interagieren mit deren Funktionen. Die Anzahl der im Organismus vorkommenden Proteine lässt sich über das Genom abschätzen. Die Größe des haploiden menschlichen Genoms beträgt etwa 2,9 Milliarden Basen. Es ist in 46 Chromosomen zu 48 bis 240 Millionen Basen organisiert. Man schätzt, dass beim Menschen insgesamt etwa 20 000 bis 25 000 Gene in Proteine übersetzt

werden, wobei eine Zelle im Schnitt ca. 10 000 verschiedene Gene exprimiert. Im menschlichen Organismus existieren weit über 100 verschiedene Zelltypen, die dadurch entstehen, dass unterschiedliche Gene in den jeweiligen Zelltypen aktiv sind, d. h. exprimiert werden. Die Anzahl der Proteine (Proteom), die aus den geschätzten 25 000 Genen gebildet werden ist allerdings beim Menschen deutlich höher, da durch alternatives Spleißen oder durch posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung, Ubiquitylierung oder Glykosylierung oder proteolytische Prozessierung aus einem Gen verschiedene Proteine mit unterschiedlichen Eigenschaften entstehen können. Man schätzt die Anzahl der Proteine, d. h. den Umfang des menschlichen Proteoms auf deutlich über 100 000.

Bis heute ist die genaue physiologische Funktion vieler Proteine noch nicht bekannt. Allerdings lassen sich anhand von Sequenzhomologien Rückschlüsse auf die physiologische Funktion bis dato unbekannter Proteine ziehen. ▶ In **Abbildung 1.1A** ist die Einteilung der vom humanen Genom kodierten Proteine anhand ihrer Funktion zusammengefasst (Lander, 2001; Venter, 2001). Die meisten Arzneistoffe interagieren mit Rezeptoren oder Enzymen.

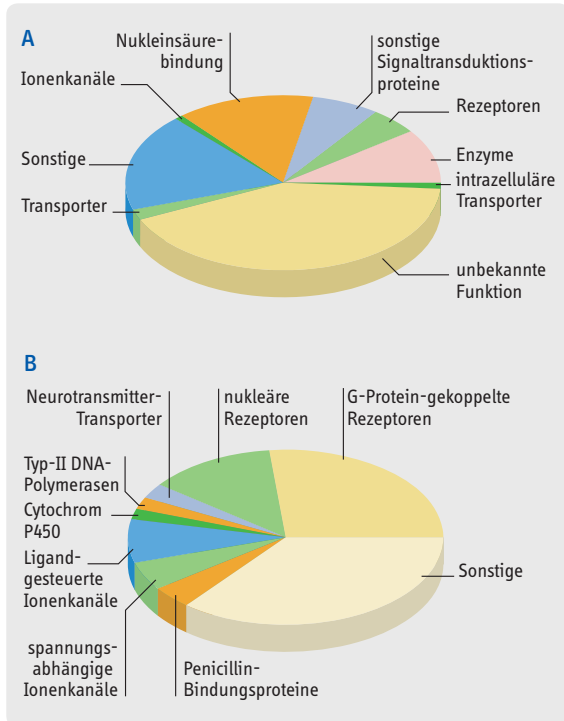


Abb. 1.1 A: Funktion der vom humanen Genom abgeleiteten Proteine. **B:** Funktion der als Arzneistofftargets dienenden Proteine (Overrington, 2006)

1.1 Targets von Arzneistoffen

Aus den oben genannten Zusammenhängen lassen sich wichtige Voraussetzungen für die Eigenschaften eines Arzneistoffs ableiten. Arzneistoffe müssen in der Lage sein, spezifisch mit bestimmten Molekülen wie Proteinen in Wechselwirkung zu treten, ohne dabei lebenswichtige Enzymsysteme zu beeinträchtigen. Bildlich kann man sich somit einen Arzneistoff als Schlüssel vorstellen, der nur in ein oder einige wenige Schlösser (Targets) von vielen möglichen passen darf. Bei Proteinen liegt die Anzahl der theoretisch möglichen Targets bei über 25 000 (s. o.).

Als biologische Targets (Zielstrukturen) für Arzneistoffe kommen Proteine, DNA, RNA und Membranlipide in Frage, wobei allerdings die Anzahl der Arzneistoffe, die direkt mit Lipiden, RNA oder DNA interagieren relativ gering ist. Die Wirkung der meisten Arzneistoffe

beruht auf ihrer Wechselwirkung mit Proteinen (v. a. Enzymen und Rezeptoren, ▶ [Abb. 1.1B](#)). In ▶ [Tabelle 1.1](#) sind die wichtigsten Wirkprinzipien von Arzneistoffen zusammengefasst.

1.1.1 Rezeptoren als Targets für Arzneistoffe

Voraussetzung für die Funktion und Existenz von vielzelligen Organismen ist, dass deren Stoffwechsel inter- und intrazellulär reguliert wird. Um den Stoffwechsel zu steuern, muss der Organismus in der Lage sein, Information in Form von chemischen Botenstoffen zu bilden und diese Information an Zielzellen oder Zielorgane weiter zu geben. Die Regulation von Stoffwechselprozessen stützt sich dabei auf die Biosynthese und die Freisetzung von Signalstoffen (Hormonen, Neurotransmittern und sonstige Mediatoren), so dass auf diese Weise ein chemisches Signal gebildet wird. Die chemische Struktur derartiger Signal- oder Botenstoffe ist sehr vielfältig und reicht von anorganischen Molekülen wie Stickstoffmonoxid (NO) über niedermolekulare Verbindungen wie den biogenen Aminen z. B. Noradrenalin und Dopamin, die als Neurotransmitter fungieren, bis hin zu Steroiden (Estrogen, Testosteron, Cortisol) und zu Peptiden und Proteinen (Bsp: Insulin, Wachstumshormon etc.). Die Weiterleitung der Signale dieser Botenstoffe an der Zelloberfläche oder in der Zelle erfolgt durch Rezeptoren.

Unter Rezeptoren im pharmakologischen Sinne versteht man Proteine, die in der Lage sind, Liganden, wie Hormone und andere chemische Signalstoffe des Orga-

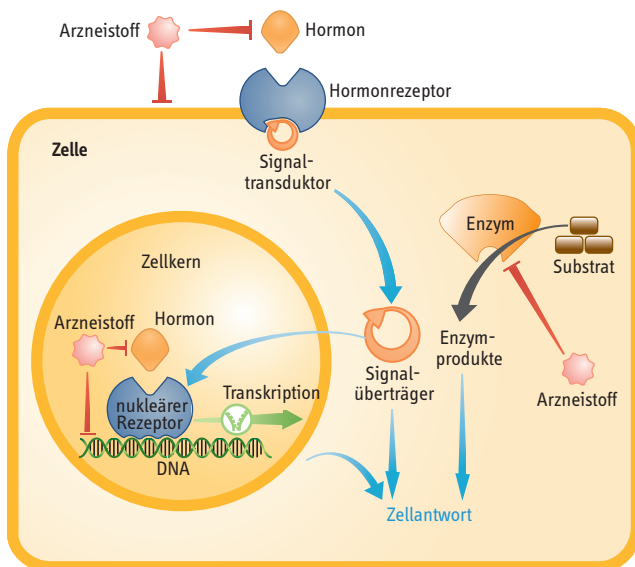


Abb. 1.2 Targets von Arzneistoffen

Tab. 1.1 Targets für Arzneistoffe

| Target | Wirkprinzip | Beispiele |
|-----------------------|----------------------|---|
| DNA | DNA-Crosslinker | Stickstofflostderivate (Zytostatika) |
| | DNA-Interkalator | Anthracycline (Zytostatika) |
| RNA | rRNA-Funktionshemmer | verschiedene Antibiotika: Aminoglykoside, Tetracycline, Oxazolidindione |
| Lipide | Oxidationsschutz | Vitamin E |
| Proteine: Enzyme | Enzymaktivatoren | Vitamine B ₁ , B ₂ , B ₆ und B ₁₂ |
| | Enzymhemmer | ACE-Hemmer, HIV-Proteasehemmer, Cyclooxygenasehemmer u. v. m. |
| Proteine: Rezeptoren | Rezeptoragonisten | β-Sympathomimetika, Insulin, Vitamine A und D |
| | Rezeptorantagonisten | β-Blocker, AT ₂ -Rezeptorantagonisten |
| Proteine: Ionenkanäle | Kanalblocker | Calciumantagonisten vom Nifedipintyp |
| Proteine: Transporter | Transporthemmer | Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen (Antidepressiva) |

nismus zu binden. Die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung führt dann zur Konformationsänderung des Rezeptors, wodurch ein Signal von der Zelloberfläche in das Zellinnere übertragen wird, da der Rezeptor nach Ligandbindung mit weiteren Proteinen im Zellinneren interagiert und das Signal dann an intrazelluläre Effektorproteine weitergeleitet wird (▶ [Abb. 1.2](#)). Stellt der Rezeptor einen Ionenkanal dar, so induziert die Ligandbindung die Öffnung des Ionenkanals, wodurch es zum Ein- bzw. Ausstrom von Ionen kommen kann und sich z. B. das Membranpotenzial ändert. Die strukturelle und funktionelle Charakterisierung der Rezeptoren erfolgt in ▶ [Kapitel 2](#).

Die Folgen der Rezeptoraktivierung führen zu weitreichenden bis dramatischen Änderungen des Zellstatus. Die ausgelösten Reaktionen auf zellulärer oder molekularer Ebene können sein:

- Zellteilung
- Proteinbiosynthese
- Öffnen von Ionenkanälen
- Schließen von Ionenkanälen
- Phosphorylierung
- Hydrolyse.

Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten

Die Aktivierung und die Antagonisierung biologischer Signalwege ist als Prinzip der Arzneistoffwirkung von besonderer Bedeutung. Bindet ein Arzneistoff an einen Rezeptor und löst er denselben Effekt wie der natürliche Ligand aus, dann handelt es sich um einen Rezeptor-Agonisten. Führt dagegen die Bindung des Arzneistoffs an den Rezeptor zu keiner Rezeptoraktivierung, so besitzt die Verbindung keine intrinsische Aktivität und man spricht von einem Rezeptor-Antagonisten. Abhängig von der Affinität des Antagonisten am jeweiligen Rezeptor kommt es folglich zu einer mehr oder weniger starken Blockade der endogenen Wirkung von Hormonen und anderen Signalstoffen. Besitzt ein Wirkstoff eine partielle intrinsische Aktivität, so handelt es sich um so genannte Partialagonisten bzw. -antagonisten, welche das endogene Hormonsignal entsprechend modulieren.

Rezeptorsubtypen

Wie oben erwähnt erfolgt die Auslösung eines Signals über die Bindung eines Agonisten wie eines Hormons oder Liganden an seinen Rezeptor. Bei der pharmakologischen und molekularbiologischen Charakterisierung vieler Rezeptoren hat sich herausgestellt, dass für einen bestimmten Liganden nicht nur ein Rezeptor existiert, sondern unter Umständen mehrere.

Durch die Existenz verschiedener Rezeptoren kann ein Hormonsignal mit unterschiedlichen Signaltransduktionswegen verknüpft sein, je nachdem ob z. B. ein bestimmter Rezeptor eines Botenstoffs einen Ionenkanal darstellt (z. B. 5-HT₃-Rezeptor für Serotonin), während die anderen Rezeptoren für denselben Liganden mit einem G-Protein gekoppelt sind. Andererseits wurden Rezeptorsubtypen für bestimmte Liganden identifiziert, die sich nicht in der Signaltransduktion unterscheiden und funktionell praktisch weitgehend redundant sind. Diese Rezeptoren werden meistens in verschiedenen Geweben und während verschiedener Entwicklungsstadien des Organismus exprimiert, so dass die Expression des Rezeptors aufgrund der Komplexität der Gewebeverteilung nicht mehr von einem einzigen Gen-Promotor gesteuert werden kann. Über die Duplizierung des Rezeptorgens und die damit verbundene Generierung eines zweiten Promotors wurde in diesem Fall während der Evolution eine Flexibilisierung der Expression des Gens erreicht.

Die Anzahl der Rezeptoren für einen bestimmten Botenstoff kann ferner noch durch das Auftreten verschiedener Isoformen erhöht werden. Diese Isoformen können z. B. durch Zelltyp-spezifisches, alternatives Spleißen entstehen, was dazu führt, dass ganz bestimmte funktionelle

Domänen im Rezeptor hinzugefügt bzw. entfernt werden, so dass die Rezeptoreigenschaften ganz genau an die Funktion in den jeweiligen Geweben angepasst werden können.

Entwicklung Rezeptorsubtyp-selektiver Wirkstoffe

Die Tatsache, dass es verschiedene Rezeptorsubtypen für eine bestimmte Signalsubstanz oder ein bestimmtes Hormon gibt, eröffnet die Möglichkeit, durch chemische Abwandlung Wirkstoffe zu entwickeln, die bevorzugt an einen Rezeptorsubtyp binden und somit nur einen Teil des Wirkungsspektrums des natürlichen Liganden besitzen. Überträgt man dies auf das Schlüssel-Schloss-Modell, so entspricht der natürliche Ligand dem Generalschlüssel, der in sämtliche Schlösser einer bestimmten Schließanlage passt, während Subtyp-selektive Wirkstoffe nur in ganz bestimmte Schlösser passen. ▶ **Abbildung 1.3** verdeutlicht das Prinzip der Subtyp-Selektivität am Beispiel von Adrenalin-Rezeptor-Agonisten (Sympathomimetika). Durch die Präferenz für β_2 -Rezeptoren bewirken Fenoterol und Terbutalin die Erschlaffung der Bronchialmuskulatur während andere Adrenalinwirkungen bei therapeutischen Konzentrationen dieser Verbindungen von untergeordneter Bedeutung sind, so dass sich diese Wirkstoffe zur Therapie der Bronchokonstriktion bei asthmatischen Anfällen verwenden lassen. Aktivierung von α_1 -Rezeptoren verursacht eine Blutdruckerhöhung, so dass α_1 -selektive Agonisten bei Hypotonie einsetzbar sind.

1.1.2 Enzyme als Targets

Enzyme katalysieren die Umwandlung von Molekülen (Substrate) in entsprechende Produkte. Die von Enzymen katalysierten Reaktionen reichen von Hydrolysen

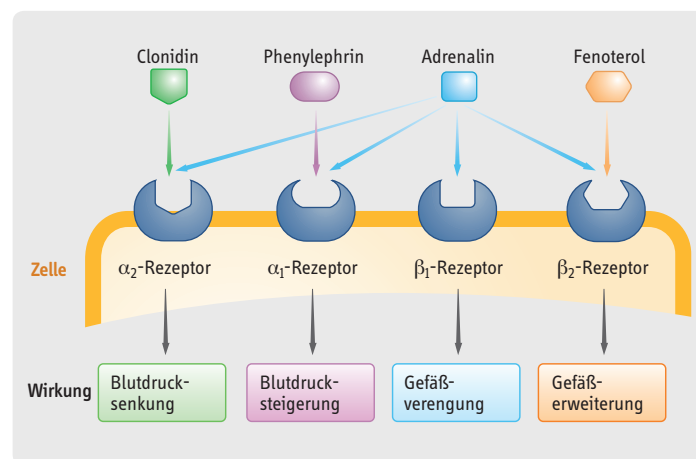


Abb. 1.3 Rezeptorsubtyp-Selektivität von Arzneistoffen am Beispiel von Adrenozeptor-Agonisten

und Redoxreaktionen bis zu Veresterungen wie Phosphorylierungen. Diese enzymatischen Reaktionen bilden die Grundlage physiologischer Vorgänge und dienen z. B. der Biosynthese und dem Abbau von Aminosäuren, Kohlehydraten und Lipiden. Enzyme katalysieren weiterhin Reaktionen des Energiestoffwechsels und sind an der Bildung von Mediatoren (Hormonen, Neurotransmittern etc.) beteiligt, die chemische Steuerungssignale darstellen und zahlreiche physiologische Prozesse regulieren. Die Biosynthese und der Abbau von Mediatoren, die u. a. an der Regulation des Blutdrucks, der Zellteilung und der Steuerung von Immun- und Entzündungsreaktionen beteiligt sind, haben für die Arzneistoffentwicklung eine große Bedeutung. Die entsprechenden Enzyme stellen wichtige Targets für die Arzneistoffentwicklung dar. Charakteristische Beispiele enthält ▶ **Tabelle 1.2**. Von besonderem Interesse für die Arzneistoffentwicklung im Bereich der Infektionskrankheiten sind Enzyme, welche an der Biosynthese von Zellbestandteilen mitwirken, die in dieser Form im Wirtsorganismus (Mensch) nicht vorkommen. Ein Beispiel hierfür ist die Transpeptidase, die am Aufbau der bakteriellen Zellwand beteiligt ist und die sehr selektiv durch β -Lactamantibiotika wie Penicilline oder Cephalosporine gehemmt wird. Ein weiteres Beispiel ist die Wirkstoffklasse der Azol-Antimykotika, welche die Ergosterol-Biosynthese in Pilzen hemmt und somit für die Therapie von Pilzinfektionen eingesetzt wird.

Allgemein lässt sich die Aktivität von Enzyminhibitoren über die IC_{50} -Werte charakterisieren. Diese geben an, bei welcher Konzentration des Wirkstoffs eine 50%ige Hemmung des Enzyms erreicht wird. Zu beachten ist allerdings, dass die IC_{50} -Werte stark von den Versuchsbedingungen (wie der verwendeten Substratkonzentration) abhängen und daher keine Absolutwerte darstellen. Bei der Beurteilung der Wirkungsstärke von Inhibitoren sind daher streng genommen nur IC_{50} -Werte vergleichbar,

die mit Hilfe von In-vitro-Bioassays unter denselben Versuchsbedingungen ermittelt werden.

1.1.3 Sonstige Targets

Die Zellmembran stellt eine sehr effiziente Barriere für polare Verbindungen dar. So ist die Durchlässigkeit der Zellmembran für Ionen, Peptide, DNA, RNA und polare niedermolekulare Verbindungen wie Aminosäuren äußerst gering. Aufgrund der geringen Durchlässigkeit für Ionen kann die Zelle hohe Konzentrationsgradienten entlang der Membran aufbauen und die Durchlässigkeit der Membran für bestimmte Ionen über Ionenkanäle steuern. Entsprechend der Präferenz dieser Kanäle für bestimmte Ionen unterscheidet man Natrium- von Kalium-, Calcium- und Chlorid-Ionenkanälen. Der gezielte Einstrom von Ionen durch Öffnen entsprechender Kanäle dient häufig als Signal für bestimmte physiologische Prozesse. In Nervenzellen erfolgt die Reizleitung durch die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle durch die mit dem Natriumeinstrom verbundene Depolarisation. Die Hemmung dieser spannungsabhängigen Natriumkanäle durch Lokalanästhetika (▶ **Kap. 4.2**) führt folglich zur Unterbrechung der Reizleitung und somit zur Anästhesie (▶ **Tab. 1.3**).

L-Typ-Calciumkanäle vermitteln einen spannungsabhängigen Calciumeinstrom in Zellen. Die Aktivierung dieser Calciumkanäle und der damit verbundene zelluläre Calciumeinstrom führt u. a. zur Gefäßkontraktion. Calciumkanalblocker wie Nifedipin, Verapamil oder Diltiazem bewirken daher eine Gefäßerweiterung und reduzieren somit den peripheren Gefäßwiderstand und den Blutdruck.

Neben den Arzneistoffen, die ihre Wirkung über die Interaktion mit Proteinen wie Enzymen, Rezeptoren und Ionenkanälen entfalten, gibt es Wirkstoffe, die aufgrund

Tab. 1.2 Enzyme als Targets für Arzneistoffe (Auswahl)

| Enzym | Substrat | Produkt | Funktion/Effekte der Produkte (Bsp.) | Arzneistoffklasse | Indikation der Hemmstoffe |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Cyclooxygenase | Arachidonsäure | Prostaglandine | proinflammatorisch | COX-Inhibitoren | entzündliche Erkrankungen |
| Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) | Angiotensin I | Angiotensin II | vasokonstriktorisch | ACE-Inhibitoren | Bluthochdruck |
| Xanthinoxidase | Hypoxanthin, Xanthin | Harnsäure | – | Urikostatika | Gicht |
| bakterielle Transpeptidase | D-Ala-D-Ala-Peptide | quervernetzte Peptidkette | Aufbau der Bakterienzellwand | β -Lactamantibiotika | bakterielle Infektionen |
| Lanosteroldemethylase von Pilzen | Lanosterol | 1,4-Desmethyl-lanosterol | Zellmembranbaustein bei Pilzen | Azol-Antimykotika | Pilzinfektionen |

Tab. 1.3 Sonstige Targets (Beispiele)

| Target | Beispiel | Funktion | Effekte | Arzneistoffklasse |
|-------------|--|---|---|-----------------------------|
| Ionenkanäle | spannungsabhängige Natriumkanäle | neuronale Reizleitung | Hemmer: anästhetisch | Lokalanästhetika |
| | L-Typ-Calciumkanal | u.a. Gefäßkonstriktion | Hemmer: vasodilatatorisch | Calciumantagonisten |
| Transporter | Serotonin- und Noradrenalintransporter | Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme | Hemmer: antidepressiv | Antidepressiva |
| Membranen | Membranlipide | Oxidationsschutz | Hemmung der nichtenzymatischen Lipidoxidation | Vitamin E, Tocopherolacetat |
| DNA | DNA-Polymerase | DNA-Replikation | Hemmer: zytostatisch | DNA-Alkylanzien |

ihrer chemischen Eigenschaften direkt mit DNA oder Lipiden reagieren bzw. in Wechselwirkung treten. Vitamin E ist eine lipophile Verbindung mit Radikalfängereigenschaften. Sie reichert sich in Zellmembranen und in Lipoproteinpartikeln (VLDL, LDL) des Bluts an und schützt diese vor Oxidation durch reaktive Sauerstoffspezies.

Alkylierende Verbindungen wie *N*-Lost-Derivate reagieren mit Nucleophilen wie DNA und bilden entsprechende kovalent verbundene Addukte. Verbindungen mit mehreren reaktiven Zentren führen zur Quervernetzung von DNA. Diese DNA-Schädigung stört die Replikation der DNA und induziert die **Apoptose** (programmierter Zelltod). Da speziell stark proliferierende Zellen durch die Alkylanzien geschädigt werden, setzt man diese Verbindungen in der Tumorthherapie ein.

1.2 Molekülstruktur und biologische Eigenschaften

Wie erwähnt, beruht die Wirkung von Arzneistoffen auf ihrer Interaktion mit biologischen Strukturen, wobei v. a. Proteinen die größte Bedeutung zukommt. Die Art und Spezifität dieser Interaktion wird durch die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe bestimmt. Sie determinieren nicht nur die pharmakologische Wirkung (Pharmakodynamik), die auf der Wechselwirkung des Arzneistoffs mit bestimmten Targets beruht, sondern sind auch für die Aufnahme (**A**bsorption), Verteilung (**D**istribution), Biotransformation (**M**etabolisierung) und Ausscheidung (**E**limination) einer Verbindung im Organismus (Pharmakokinetik) von grundlegender Bedeutung (► Abb. 1.4). Dies lässt sich am Beispiel der peroralen Einnahme eines Pharmakons leicht darstellen. Nach der Einnahme des Arzneimittels wird der Wirkstoff aus der Arzneiform freigesetzt, dann in den Organismus

aufgenommen (absorbiert) und verteilt. Die Verteilung des Wirkstoffs wird von der Speicherung, der Metabolisierung und der Ausscheidung bestimmt.

Proteine wie Insulin, das Wachstumshormon und Erythropoetin sind bei peroraler Einnahme unwirksam, da sie als Makromoleküle aus proteinogenen Aminosäuren bereits im Verdauungstrakt durch Proteasen in die entsprechenden Aminosäuren zerlegt werden. Daher müssen solche Arzneistoffe injiziert werden, was ihre Verteilung im Blutkreislauf bzw. im Gewebe ermöglicht. Da Peptide die Zellmembranen nicht passieren können, er-

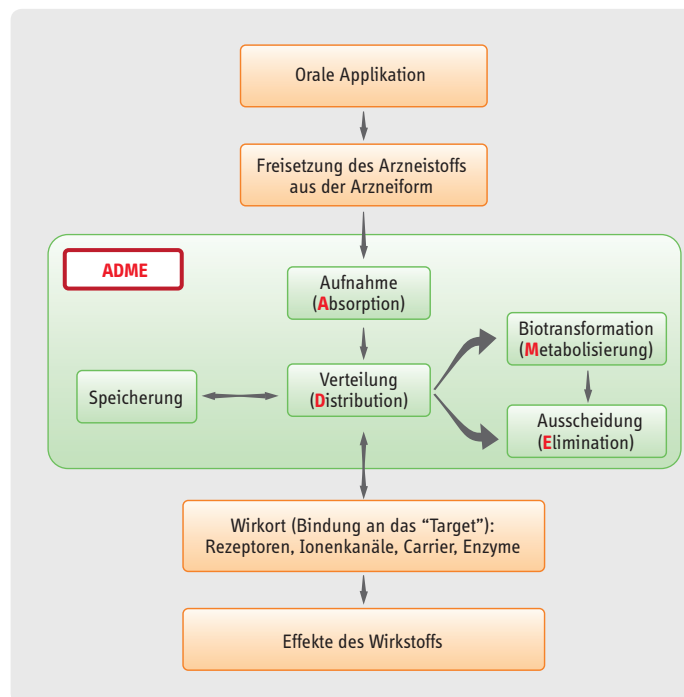


Abb. 1.4 Vorgänge, die nach peroraler Einnahme eines Arzneimittels ablaufen; dabei spielen pharmakokinetische Parameter wie Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination (ADME) eine entscheidende Rolle.

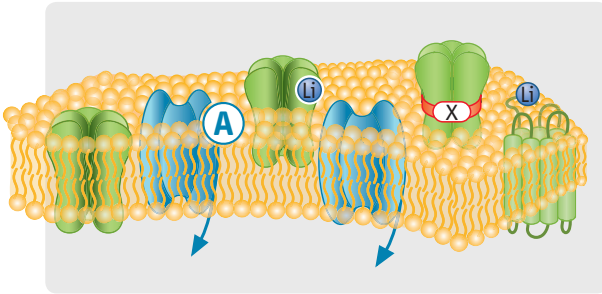


Abb. 1.5 Aufbau von Membranen mit eingelagerten Proteinen (Rezeptoren, Ionenkanäle usw.). A = aktiver Transport, Li = Ligand, X = geschlossener Ionenkanal

folgt die Vermittlung der Wirkung von peptidischen Mediatoren wie Insulin durch die spezifische Wechselwirkung mit den entsprechenden Rezeptoren auf der Zelloberfläche, welche das Signal dann durch eine Konformationsänderung in das Zellinnere weiterleiten.

Die Aufnahme niedermolekularer Arzneistoffe hängt im wesentlichen von ihrer Polarität ab. Extrem polare Verbindungen wie Mannitol und Sorbitol können nicht oder nur unwesentlich die Zellmembran passieren und werden daher nicht von der Zelle aufgenommen. Sehr polare Arzneistoffe weisen daher in der Regel eine niedrige perorale Bioverfügbarkeit auf, da diese Verbindungen nicht vom Darm in den Blutkreislauf gelangen. So verbleiben Sorbitol und Mannitol im Darm und wirken dort aufgrund ihrer osmotischen Eigenschaften als Laxans. Werden beide Verbindungen infundiert, so werden sie über die Nieren ausgeschieden und wirken harntreibend (diuretisch). Ausnahmen vom Polaritätsprinzip liegen dann vor, wenn eine Substanz von einem Transportprotein gebunden und passiv oder aktiv durch die Zellmembran transportiert wird. Glucose besitzt z. B. eine ähnliche Polarität wie Sorbitol, wird aber im Gegensatz zu Sorbitol praktisch vollständig aus dem Darm durch Transportproteine resorbiert.

Niedermolekulare Verbindungen mit geringer oraler Bioverfügbarkeit und geringer Membrangängigkeit können aber wie die o. g. Peptide nach parenteraler Gabe pharmakologisch aktiv sein, wenn ihre Wirkung auf der Interaktion mit extrazellulären Biomolekülen oder auf der Bindung an Targets auf der Zelloberfläche (z. B. Rezeptoren) beruht.

1.2.1 Transport von Arzneistoffen durch biologische Membranen

Damit Arzneistoffe nach oraler Einnahme in den Blutkreislauf aufgenommen werden können, müssen sie in der Lage sein, Membranen zu passieren. Ferner müssen

Arzneistoffe, deren Wirkung auf der Interaktion mit intrazellulären Targets wie Enzymen oder nukleären (intrazellulären) Rezeptoren beruht, in der Lage sein, die Zellmembran zu passieren bevor sie an ihr eigentliches Target binden können. Arzneistoffe, die ihre Wirkung im Gehirn (ZNS) entfalten, müssen ferner befähigt sein, die Blut-Hirn-Schranke (blood brain barrier) zu passieren. Die Blut-Hirn-Schranke wird durch eine über sogenannte Tight Junctions besonders abgedichtete Endothelzellschicht auf der Innenseite der Blutgefäße im Gehirn gebildet und verhindert den Übertritt vieler meist polarerer Verbindungen vom Blutkreislauf in das Gehirn auf interzellulären Wegen. Daher ist eine ausreichende Lipophilie Voraussetzung für die Gehirngängigkeit einer Verbindung bzw. eines Arzneistoffs.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die Membrangängigkeit einer Substanz von entscheidender Bedeutung ist für die

- Bioverfügbarkeit nach peroraler Applikation
- pharmakologische Wirkung bei Arzneistoffen mit intrazellulären Targets
- die Passage der Blut-Hirn-Schranke als Voraussetzung für die ZNS-Aktivität eines Arzneistoffs.

Die Voraussetzungen für die Membrangängigkeit von Arzneistoffen und anderen Verbindungen (Xenobiotika, Pestizide, Lösemittel usw.) ergeben sich aus dem Aufbau von Zellmembranen (> **Abb. 1.5**). Diese bestehen aus einer Lipiddoppelschicht, die im wesentlichen aus Phospholipiden wie Phosphatidylcholin gebildet wird. Die hydrophile Komponente des Phosphatidylcholin-Moleküls ist dabei den wässrigen Phasen auf der Außen- und Innenseite der Membran zugewandt, während die lipophilen Enden im Innern der Membran eine Lipiddoppelschicht ausbilden. Die Membranfluidität wird durch eingelagertes Cholesterol beeinflusst. Ferner sind in die Membran zahlreiche Proteine wie Transporter, Ionenkanäle und Rezeptoren eingelagert, die den Transport von Verbindungen und Ionen bzw. die Weiterleitung von Hormonsignalen durch die Membran steuern. Der Transport von Substanzen durch Membranen lässt sich in verschiedene Mechanismen unterteilen (> **Abb. 1.6**):

- rein passive Diffusion
- Carrier-vermittelter, passiver Transport
- aktiver Transport (einwärts oder auswärts)
- korpuskuläre Absorption (Phagozytose, Pinozytose).

Passive Diffusion

Bei den meisten Pharmaka erfolgt der Membrantransport durch passive Diffusion. Darunter versteht man die Wanderung eines in Wasser und Lipiden löslichen Stoff-

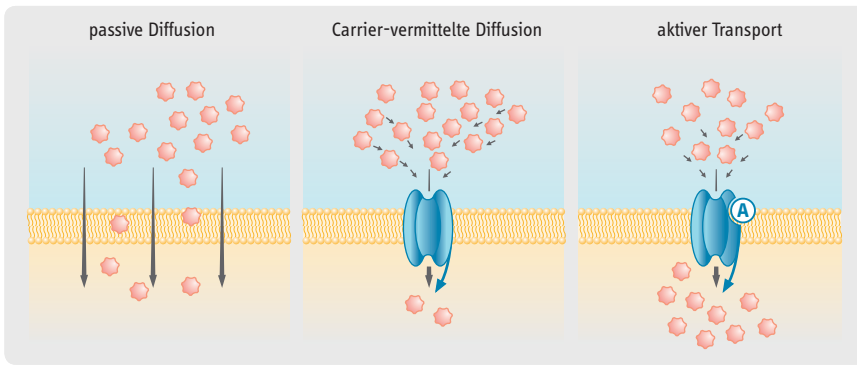


Abb.1.6 Transportmechanismen durch Membranen. A = aktiver Transport

fes durch eine Membran. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt dabei vom Konzentrationsgefälle der Substanz zwischen beiden Seiten der Membran und dem Diffusionskoeffizienten der Verbindung ab. Der Diffusionskoeffizient einer Substanz ist wiederum eine Funktion des Lipid/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Je höher die Lipophilie einer Verbindung ist, desto schneller diffundiert sie durch die lipophile Membran. Daraus ergibt sich, dass Membranen für Ionen und geladene bzw. polare Moleküle nur schlecht durchlässig sind (> **Abb.1.7**) und dass bei niedermolekularen Arzneistoffen die Polarität ein entscheidender Parameter für die Membrangängigkeit darstellt. Zu beachten ist, dass die Polarität basischer und saurer Arzneistoffe vom pH-Wert der wässrigen Phase abhängt, und dass jeweils nur die undissoziierte Form in nennenswertem Umfang die Membran passieren kann.

Carrier-vermittelter, passiver Transport

Werden Substanzen von Transportproteinen erkannt, gebunden und entlang einem Konzentrationsgefälle durch die Membran transportiert, so handelt es sich um einen Carrier-vermittelten, passiven Transport, bei dem der Konzentrationsgradient zwischen dem Extra- und Intra-zellulärraum die treibende Kraft darstellt. Der Transport erfolgt substanzspezifisch, ist sättigbar und kann durch Inhibitoren des Carrierproteins gehemmt werden.

Aktiver Transport

Der aktive Transport unterscheidet sich vom passiven Transport dadurch, dass eine Substanz unter Energieverbrauch, meist ATP-Hydrolyse, entgegen dem Konzentrationsgefälle transportiert werden kann. Aktive Transportprozesse sind sättigbar, substanzspezifisch und gegebenenfalls durch geeignete Inhibitoren hemmbar.

Aminosäuren, Zucker und viele andere, meist polare niedermolekulare Bestandteile von Zellen werden durch aktive Transportprozesse aufgenommen. Die aktive Aufnahme von Levodopa durch einen entsprechenden Transporter lässt sich z. B. bei der Parkinsontherapie ausnutzen. Dagegen wird die Wirkung von Zytostatika durch das MDR-Protein (**M**ulti-**D**rug-**R**esistance-Protein) reduziert, da dieser Transporter die Zytostatika aktiv aus den Zellen ausschleust, so dass keine therapeutisch relevanten Konzentrationen des Zytostatikums im Zellinnern mehr erreicht werden.

Korpuskuläre Absorption (Pinozytose, Phagozytose, Endozytose)

Unter korpuskulärer Absorption versteht man die Aufnahme von Feststoffpartikeln wie Mikroorganismen (Phagozytose), von Flüssigkeitströpfchen (Pinozytose) und von anderen makromolekularen Strukturen (Endozytose). Der Aufnahmeprozess besteht aus der Einstülpung

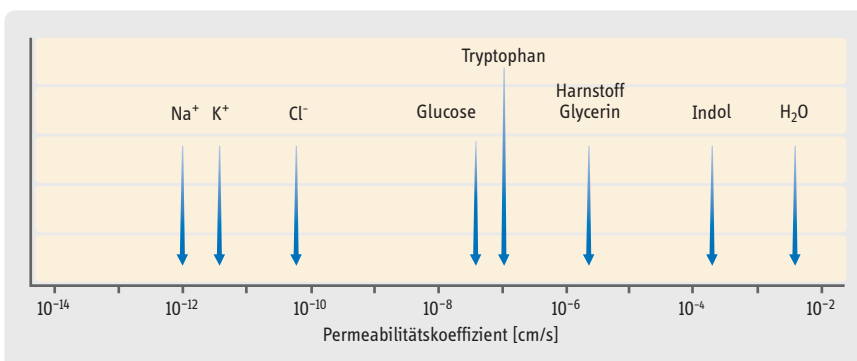


Abb.1.7 Durchlässigkeit von Membranen für Moleküle und Ionen

der Membran und dem vesikulären Einschluss des extrazellulären Materials. Diese Prozesse laufen meist rezeptorvermittelt ab. Beispiele für rezeptorvermittelte Endozytoseprozesse sind die LDL-Rezeptor-vermittelte Aufnahme von LDL (Low-Density-Lipoprotein) und die zelluläre Eisenaufnahme über Transferrin. Für die zelluläre Aufnahme der meisten Pharmaka sind diese Prozesse ohne Bedeutung.

Lipophilie

Mit Ausnahme von Verbindungen, die über aktive Transportmechanismen aufgenommen werden, hängt die Absorption eines Wirkstoffs nach peroraler Gabe ganz wesentlich von seiner Lipophilie ab. Als Maß für die Lipophilie eines Arzneistoffs wird dessen Verteilung zwischen Octanol und Wasser herangezogen, die vom **Verteilungskoeffizient P** (engl. Partition Coefficient) beschrieben wird. Für undissoziierte Verbindungen lässt sich P aus dem Quotienten der Konzentration des Wirkstoffs in 1-Octanol und der Konzentration in Wasser bestimmen. Bei Verbindungen, die teilweise ionisiert vorliegen, lässt sich P unter Berücksichtigung des Dissoziationsgrads α nach folgender Formel berechnen:

$$P = \frac{[\text{Arzneistoff}]_{\text{Octanol}}}{[\text{Arzneistoff}]_{\text{Wasser}} (1 - \alpha)}$$

Da die Geschwindigkeit der Wanderung von kleinen organischen Molekülen durch das Gewebe proportional zum Logarithmus von P ist, wird die Verteilung von Arzneistoffen zwischen 1-Octanol und Wasser meistens mit Hilfe des log P-Wertes beschrieben. Verbindungen mit einem log P-Wert < 0 sind besser in Wasser löslich, Wirkstoffe mit einem log P > 0 dagegen besser in 1-Octanol.

Bei ionisierbaren Verbindungen besitzt der **Distributionskoeffizient D** eine größere Aussagekraft, da wegen der Ladung eine deutlich bessere Wasserlöslichkeit vorliegt als von der neutralen Form zu erwarten wäre. Der Distributionskoeffizient D lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

$$D = \frac{[\text{ionisierter und nichtionisierter Arzneistoff}]_{\text{Octanol}}}{[\text{ionisierter und nichtionisierter Arzneistoff}]_{\text{Wasser}}}$$

Dabei löst sich der ionisierte Anteil des Arzneistoffs viel besser in Wasser als der nichtionisierte. Ferner ist der Anteil an ionisiertem Arzneistoff eine Funktion des pK_s - und des pH-Werts. Der Anteil des ionisierten Wirkstoffs bei einem bestimmten pH-Wert lässt sich mit der Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnen. Bei einem sauren

Arzneistoff mit einem pK_s -Wert von 4,5 ergibt sich bei einem pH-Wert von 7,5 ein Verhältnis von dissoziierter (ionischer) und nichtdissoziierter Form (Säure) von 1000:1. Wird der pH-Wert auf 6,5 gesenkt, dann reduziert sich das Verhältnis auf 100:1. Da das Verhältnis von dissoziiertem und nichtdissoziiertem Wirkstoff pH-abhängig ist, gilt dies auch für den Distributionskoeffizienten D.

$$pH = pK_s + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{Säure}]}$$

Henderson-Hasselbalch-Gleichung

Lipinski Rule of Five

Für das Design von Wirkstoffen mit geeignetem pharmakokinetischen Profil schlug Lipinski die „rule of five“ als Faustregel vor, um zu Wirkstoffen mit guter peroraler Bioverfügbarkeit und gutem Verteilungsverhalten zu gelangen. Die Regel besagt, dass Wirkstoffe, die zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllen schlecht bioverfügbar sind oder schlechte Verteilungseigenschaften besitzen:

- eine Molekülmasse > 500
- ein log P-Wert > 5
- mehr als 5 H-Brücken-Donatoren
- mehr als 10 H-Brücken-Akzeptoren.

Die Bezeichnung „rule of five“ resultiert daraus, dass die Zahl 5 oder deren Produkte (10 bzw. 500) in jeder Bedingung vorkommen. Von dieser Regel ausgenommen sind Verbindungen, die einen aktiven Transportmechanismus nutzen wie bestimmte Antibiotika, Herzglykoside oder Vitamine.

1.2.2 Prinzipien der molekularen Erkennung

Die Wirkung der meisten Arzneistoffe beruht auf der Wechselwirkung mit Proteinen wie Enzymen oder Rezeptoren. Das Spektrum pharmakologischer Effekte eines Arzneistoffs beruht auf der Spezifität der Wechselwirkung mit den exprimierten Proteinen, d. h. spezifische Wirkstoffe weisen eine hohe Affinität zu einer Bindungsstelle eines bestimmten Proteins und eine ausreichende Selektivität auf. Betrachtet man die Arzneistoff-Protein-Wechselwirkung vor dem Hintergrund des menschlichen Genoms bzw. Proteoms, so muss ein Arzneistoff in der Lage sein, spezifisch an eines oder wenige Proteine der mehr als 25 000 verschiedenen Proteine in pharmakologisch relevanten Konzentrationen zu binden. Ist die Affinität für das Target zu gering, ist das Molekül wirkungslos, bindet der Arzneistoff dagegen zu unspezifisch und erkennt zahlreiche Targets, dann ist mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen.

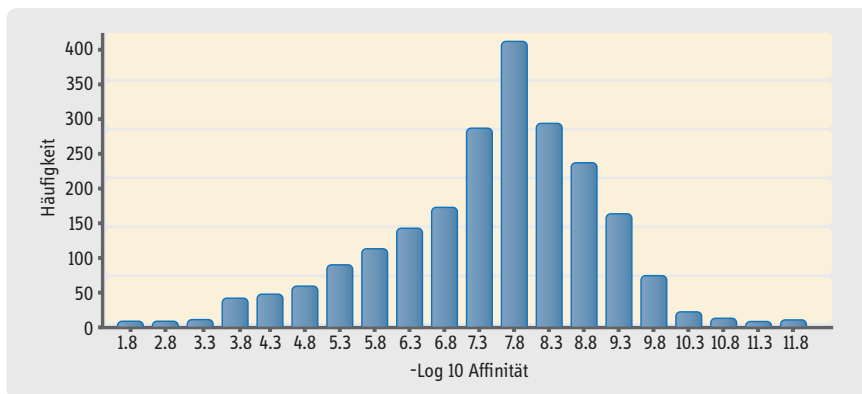


Abb. 1.8 Häufigkeitsverteilung der Affinitäten von niedermolekularen Arzneistoffen (Overington et al., 2006)

Die Spezifität und Affinität von Protein-Arzneistoff-Wechselwirkungen bei denen die Proteine als Targets und der Arzneistoff als Ligand betrachtet werden, beruhen auf der dreidimensionalen Struktur und den damit verbundenen chemisch-physikalischen Eigenschaften der Interaktionspartner. Die Eigenschaften eines Arzneistoffs ergeben sich aus den im Molekül vorhandenen funktionellen Gruppen und deren räumlicher Anordnung zueinander, die des Proteins aus der Aminosäuresequenz, d. h. der Primärstruktur und der daraus abgeleiteten 3D-Struktur (Tertiärstruktur) des gefalteten Proteins. Eine wichtige Voraussetzung für die hochaffine Bindung eines Liganden an ein Protein ist, dass der Wirkstoff die richtige Größe und Gestalt aufweist, damit er optimal in die Bindungstasche am Protein hineinpasst, ähnlich wie bei einem Schlüssel und dem dazu passenden Schloss. Überträgt man das Schlüssel-Schloss-Prinzip auf die Bindung von Wirkstoffen an ihre Targets, so ist dabei zu beachten, dass weder Arzneistoffe noch Proteine im Gegensatz zu Schlüsseln und Schlössern völlig starre Gebilde sind, sondern als Folge der Wechselwirkung Konformationsänderungen durchlaufen können. Dieser Anpassungsvorgang wird auch als „induced fit“ bezeichnet. Die Affinitäten der meisten Wirkstoffe für ihre Targets liegen im submikromolaren Bereich ([Abb. 1.8](#)).

Die Bindung von Wirkstoffen an Proteine beruht auf der Wechselwirkung funktioneller Gruppen des Wirkstoffs einerseits und den funktionellen Gruppen der Aminosäuren der Bindungsstelle des Proteins andererseits. Die nicht kovalenten Bindungen bzw. Wechselwirkungen lassen sich einteilen in:

- Wasserstoffbrücken
- ionische Wechselwirkungen
- hydrophobe Wechselwirkungen
- Kation- π -Elektronen-Wechselwirkungen ([Abb. 1.9](#)).

Voraussetzung für die Wechselwirkung von Ligand und Protein ist die Komplementarität der Bindungspartner.

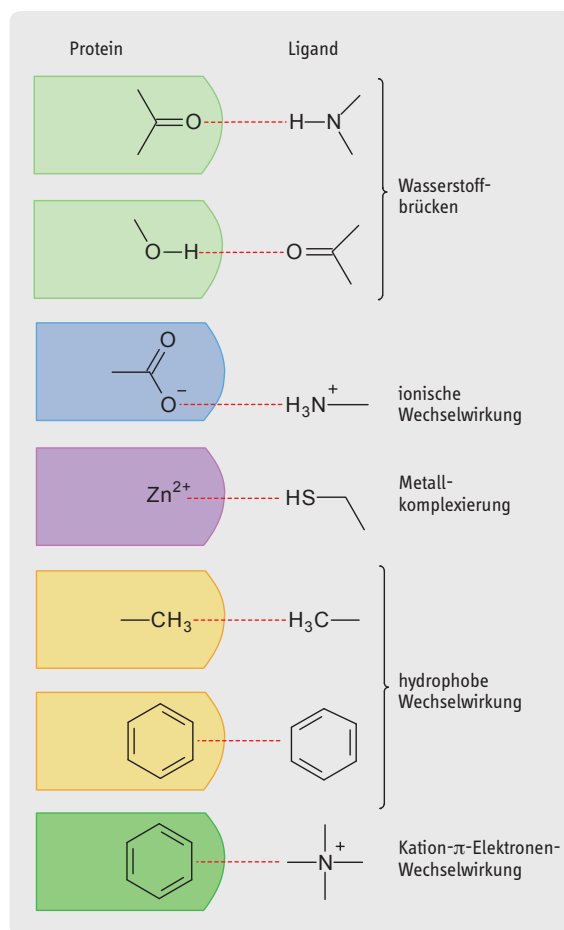


Abb. 1.9 Protein-Ligand-Wechselwirkungen

Damit eine H-Brücke ausgebildet werden kann, muss ein Wasserstoffdonor mit einem Wasserstoffakzeptor in Wechselwirkung treten, bei ionischen Wechselwirkungen müssen beide Bindungspartner entgegengesetzte Ladungen aufweisen, hydrophobe Wechselwirkungen treten nur dann auf, wenn Ligand und Protein an der Bindungsstelle hydrophobe Reste tragen ([Abb. 1.9](#)).

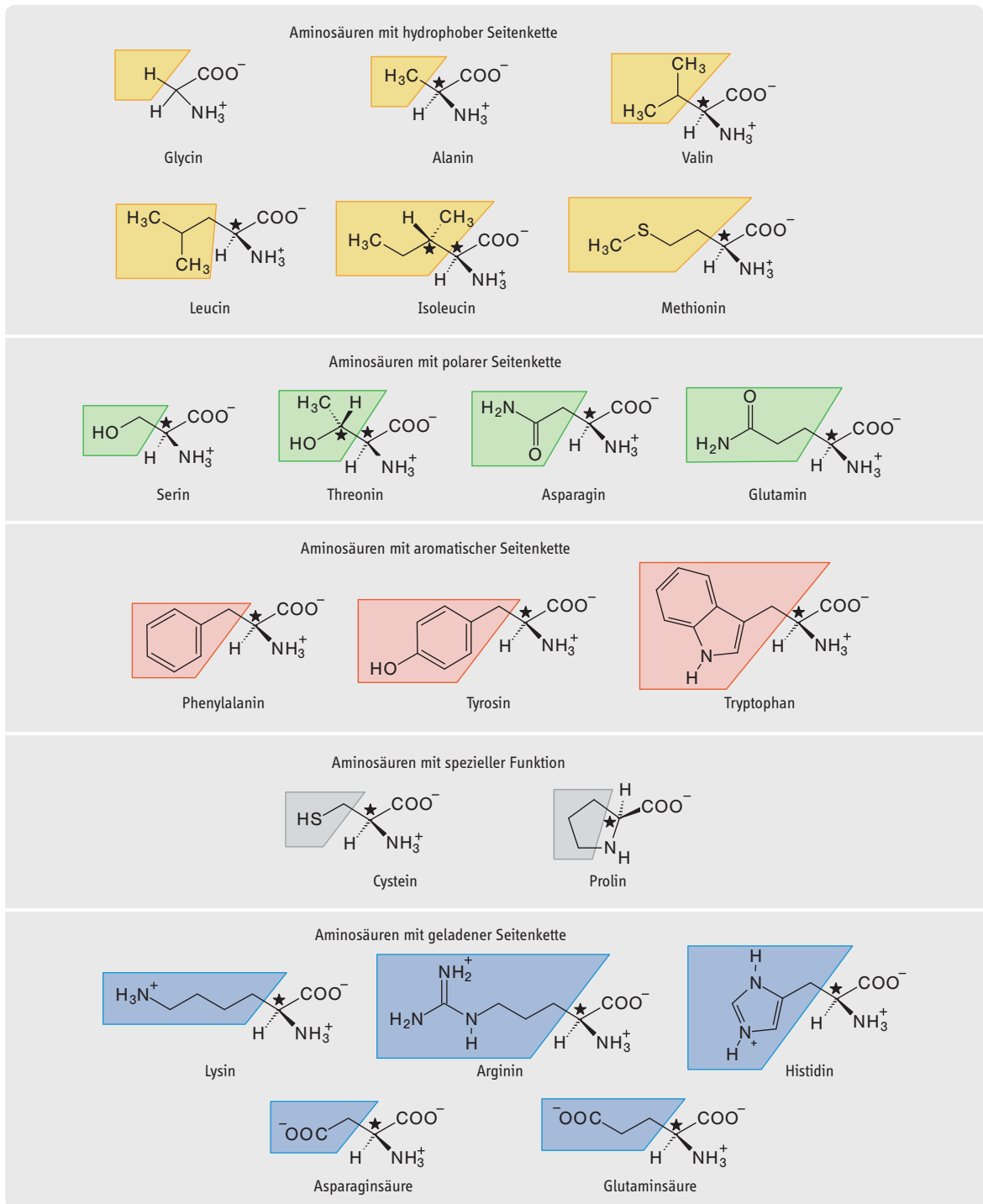


Abb. 1.10 Einteilung der Aminosäuren

Bei Proteinen sind sehr häufig die funktionellen Gruppen der Seitenketten bestimmter Aminosäuren an der Bindung von Arzneistoffen beteiligt. Lysin und Arginin können aufgrund ihrer positiven Ladung ionische Wechselwirkungen mit negativ geladenen funktionellen Grup-

pen der Wirkstoffe eingehen, negativ geladene Aminosäuren wie Glutaminsäure oder Asparaginsäure dagegen mit positiv geladenen funktionellen Gruppen ([Abb. 1.10](#)). Die pK_s -Werte der Seitenketten sind in [Tabelle 1.4](#) zusammengefasst. Lipophile Aminosäuren wie Leucin,

Tab. 1.4 Übersicht der Aminosäuren

| Aminosäure | Abk. | Code | pK _s -Wert der Seitenkette | Häufigkeit (%) |
|----------------|------|------|---------------------------------------|----------------|
| Alanin | Ala | A | – | 9,0 |
| Arginin | Arg | R | 12,5 | 4,7 |
| Asparagin | Asn | N | – | 4,4 |
| Asparaginsäure | Asp | D | 3,9 | 5,5 |
| Cystein | Cys | C | 8,3 | 2,8 |
| Glutamin | Gln | Q | – | 3,9 |
| Glutaminsäure | Glu | E | 4,1 | 6,2 |
| Glycin | Gly | G | – | 7,5 |
| Histidin | His | H | 6,0 | 2,1 |
| Isoleucin | Ile | I | – | 4,6 |
| Leucin | Leu | L | – | 7,5 |
| Lysin | Lys | K | 10,8 | 7,0 |
| Methionin | Met | M | – | 1,7 |
| Phenylalanin | Phe | F | – | 3,5 |
| Prolin | Pro | P | – | 4,6 |
| Serin | Ser | S | – | 7,1 |
| Threonin | Thr | T | – | 6,0 |
| Tryptophan | Trp | W | – | 1,1 |
| Tyrosin | Tyr | Y | 10,1 | 3,5 |
| Valin | Val | V | – | 6,9 |

Isoleucin, Valin oder Phenylalanin gehen hydrophobe Wechselwirkungen mit lipophilen Bereichen von Liganden oder Arzneistoffen ein, wohingegen andere Aminosäuren wie Glutamin und Serin Wasserstoffbrücken ausbilden können. Cystein ist an der Ausbildung inter- und intramolekularer Disulfidbrücken beteiligt, die der Stabilisierung der Tertiär- und Quartärstruktur von Proteinen dienen. Aromatische Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan gehen nicht nur lipophile Wechselwirkungen ein, sondern sind bei vielen redoxaktiven Enzymen an der Elektronenübertragung beteiligt. Histidinreste in Proteinen können ferner als Bindungspartner für mehrwertige Kationen wie Zink und Eisen dienen. Die Häufigkeit mit der die einzelnen Aminosäuren in Proteinen vorkommen ist sehr unterschiedlich (Klapper, 1977), (► Tab. 1.4).

Ist ein Molekül oder Arzneistoff aufgrund seiner funktionellen Gruppen und seiner räumlichen Ausdehnung zu bestimmten Proteinstrukturen komplementär, d. h. verhalten sich die beiden Partner wie Ligand und Akzeptor bzw. Schlüssel und Schloss, so führt das zu einer mehr

oder weniger stark ausgeprägten Bindung des Liganden an das Protein. Die Bindungsaffinität ist dabei umso höher, je perfekter der Wirkstoff in die Bindungstasche am Protein passt und je zahlreicher die chemischen Wechselwirkungen sind, die ein Arzneistoff mit dem Target oder Protein eingeht. Generell kann man sagen, dass die Arzneistoffkonzentration, die für einen pharmakologischen Effekt benötigt wird, mit der Affinität für das Target korreliert und dass hochaffine Arzneistoffe in der Regel eine höhere Selektivität für ein Target als niederaffine besitzen. ► **Abbildung 1.11** zeigt die Bindung von Methotrexat, einem Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitor an die Dihydrofolat-Reduktase. Wie aus der Abbildung hervorgeht, bilden die Aminofunktionen und Stickstoffatome des Ringsystems Wasserstoffbrückenbindungen mit verschiedenen Aminosäuren der Dihydrofolat-Reduktase aus. Dabei dienen die Sauerstoffatome der Peptidbindung von Ala97, Leu4 und Leu114 als H-Akzeptoren. Interessanterweise erfolgt die Bindung von Methotrexat im Vergleich zum natürlichen Substrat, der Folsäure, um 180 Grad umgeklappt und um 60 Grad seitlich verdreht (Kubinyi, 1994).

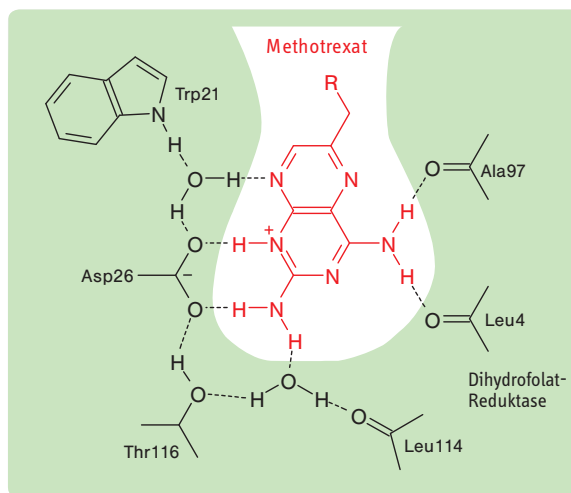


Abb. 1.11 Bindung von Methotrexat an die Dihydrofolat-Reduktase

Da die Struktur von Ligand und Protein für die molekulare Interaktion von entscheidender Bedeutung ist und Proteine bei Vertebraten mit Ausnahme von Glycin aus chiralen Aminosäuren ausschließlich der L-Form bestehen, ist nachzuvollziehen, dass bei chiralen Wirkstoffen die beiden Enantiomere unterschiedliche Affinität zum Target aufweisen können. Da die Wechselwirkung von Enantiomeren mit dem Target unterschiedlich ist, müssen Racemate folglich als ein Gemisch zweier Wirkstoffe angesehen werden.

Tab.1.5 Definitionen

| Begriff | Definition |
|-------------------------|--|
| Eutomer | das Enantiomer mit der höheren Affinität bzw. Aktivität |
| Distomer | das Enantiomer mit der niedrigeren Affinität bzw. Aktivität |
| Eudismisches Verhältnis | $= \frac{\text{Affinität bzw. Aktivität des Eutomers}}{\text{Affinität bzw. Aktivität des Distomers}}$ |
| Enantio-selektivität | unterschiedliche Aktivität von Enantiomeren: ein Enantiomer ist wirksamer als das andere |

Chiralität

Aufgrund ihrer Chiralität sind Proteine in der Lage, enantioselektive Wechselwirkungen mit chiralen Liganden einzugehen. Enzymatische Umsetzungen laufen in der Regel enantioselektiv ab, ebenso die Bindung von chiralen Liganden an ihre Rezeptoren. Der Einfluss der Chiralität von Arzneistoffen auf ihre pharmakologischen Eigenschaften kann sehr unterschiedlich sein, bei vielen Arzneistoffen beobachtet man bei den beiden Enantiomeren große Unterschiede in der Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik, bei anderen sind die Unterschiede gering oder nicht signifikant. Das wirksamere Enantiomer wird als Eutomer bezeichnet, das inaktive oder weniger wirksame Enantiomer als Distomer, der Unterschied in der Wirksamkeit der Enantiomere wird durch das eudismische Verhältnis ausgedrückt (► Tab.1.5).

Voraussetzung für die Diskriminierung von Stereoisomeren bei der Wechselwirkung mit einem Protein ist, dass die Enantiomere unterschiedlich stark an das Target binden (► Abb.1.12). Im Falle von Enantiomeren ist diese Voraussetzung gegeben, wenn die Bindung des einen Enan-

tiomers an mindestens 3 Punkten erfolgt, dann nämlich lassen sich die Bindungsstellen beim anderen Enantiomer nicht mehr zur Deckung bringen und die Interaktion der beiden Enantiomere mit dem Rezeptor ist unterschiedlich.

Vergleicht man die Enantioselektivität d.h. die eudismischen Verhältnisse von Wirkstoffen mit deren Affinität zum Target, so fällt auf, dass eine gewisse Beziehung zwischen der Aktivität eines Wirkstoffs und dessen Enantioselektivität besteht, welche durch die Pfeiffer'sche Regel beschrieben wird:

Wirkstoffe mit hoher Affinität bzw. Aktivität zeigen eine entsprechend hohe Stereoselektivität, während weniger aktive Stoffe eine geringere Stereoselektivität aufweisen.

Die Pfeiffer'sche Regel ist allerdings nur als Faustregel zu betrachten, von der auch einige Ausnahmen bekannt sind, da die Wechselwirkungen von Liganden mit ihren Targets häufig komplexerer Natur sind.

Experimentell ist die genaue Bestimmung großer eudismischer Verhältnisse relativ schwierig und aufwendig. Ist zum Beispiel ein Distomer praktisch unwirksam, so führt die Verunreinigung des Distomers mit einem Prozent Eutomer bereits zur Vortäuschung entsprechender biologischer Aktivität. Die Ermittlung des eudismischen Verhältnisses bei Distomeren mit schwacher relativer Aktivität erfordert folglich die Verwendung von Enantiomeren mit sehr hoher Enantiomerenreinheit.

Viele, vor allem ältere durch chemische Synthese gewonnene Arzneistoffe werden als Racemate in den Handel gebracht, während Naturstoffe oder Naturstoffderivate (z.B. Penicilline) meist in enantiomerenreiner Form vorliegen. Die Frage, ob ein Arzneistoff als Racemat oder in enantiomerenreiner Form angewendet werden soll lässt sich nicht generell beantworten, sondern hängt von vielen Faktoren wie dem eudismischen Verhältnis, der Toxizität, weiteren Wirkqualitäten und gegebenenfalls dem Metabolismus ab und muss somit im Einzelfall entschieden werden. Bei Arzneistoffen, die sich im Handel befinden, spielen ferner rechtliche Aspekte eine Rolle, da die Zulassung des Racemats nicht auf das entsprechende Eutomer übertragbar ist.

Bioisosterie

Bei der Entwicklung von Wirkstoffen hat sich herausgestellt, dass bestimmte Teilstrukturen oder funktionelle Gruppen Arzneistoffen unerwünschte Eigenschaften verleihen können. Strukturelemente wie eine Esterbindung

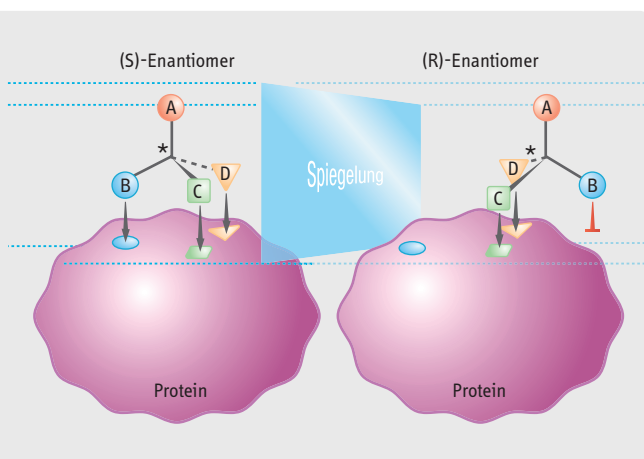


Abb.1.12 Unterschiedliche Bindung von Enantiomeren an Proteine

führen beispielsweise zu einem schnellen Metabolismus und somit zu einer sehr kurzen Wirkdauer. In der Regel ist es notwendig, ein Molekül hinsichtlich Aktivität, Selektivität, Toxizität, Bioverfügbarkeit usw. zu optimieren bevor es therapeutisch eingesetzt werden kann. Beispielsweise werden Wirkstoffe mit unsubstituierten Aromaten oft durch CYP-Enzyme der Leber (s. u.) hydroxyliert und sind somit metabolisch labil. Durch Einführung entsprechender Substituenten am Aromaten lässt sich die metabolische Stabilität deutlich erhöhen, da der Wirkstoff an den Stellen nicht mehr durch metabolisierende Enzyme angegriffen werden kann.

Die Einführung von funktionellen Gruppen in ein Molekül dient häufig der Optimierung der pharmakokinetischen oder auch der pharmakodynamischen Eigenschaften eines Wirkstoffs. Ein wichtiges Hilfsmittel bei der Entwicklung und Optimierung von Wirkstoffen ist der **isostere Ersatz** bestimmter Substituenten oder Gruppen gegen sterisch und elektronisch verwandte Gruppen. Bleibt die biologische Aktivität dabei erhalten, so spricht man von einem **bioisosteren Ersatz** (► Abb. 1.13). Ein Beispiel für einen bioisosteren Austausch ist die Substitution von Cl gegen ein anderes Halogen im Molekül oder von einer COOH-Funktion gegen einen NH-aciden

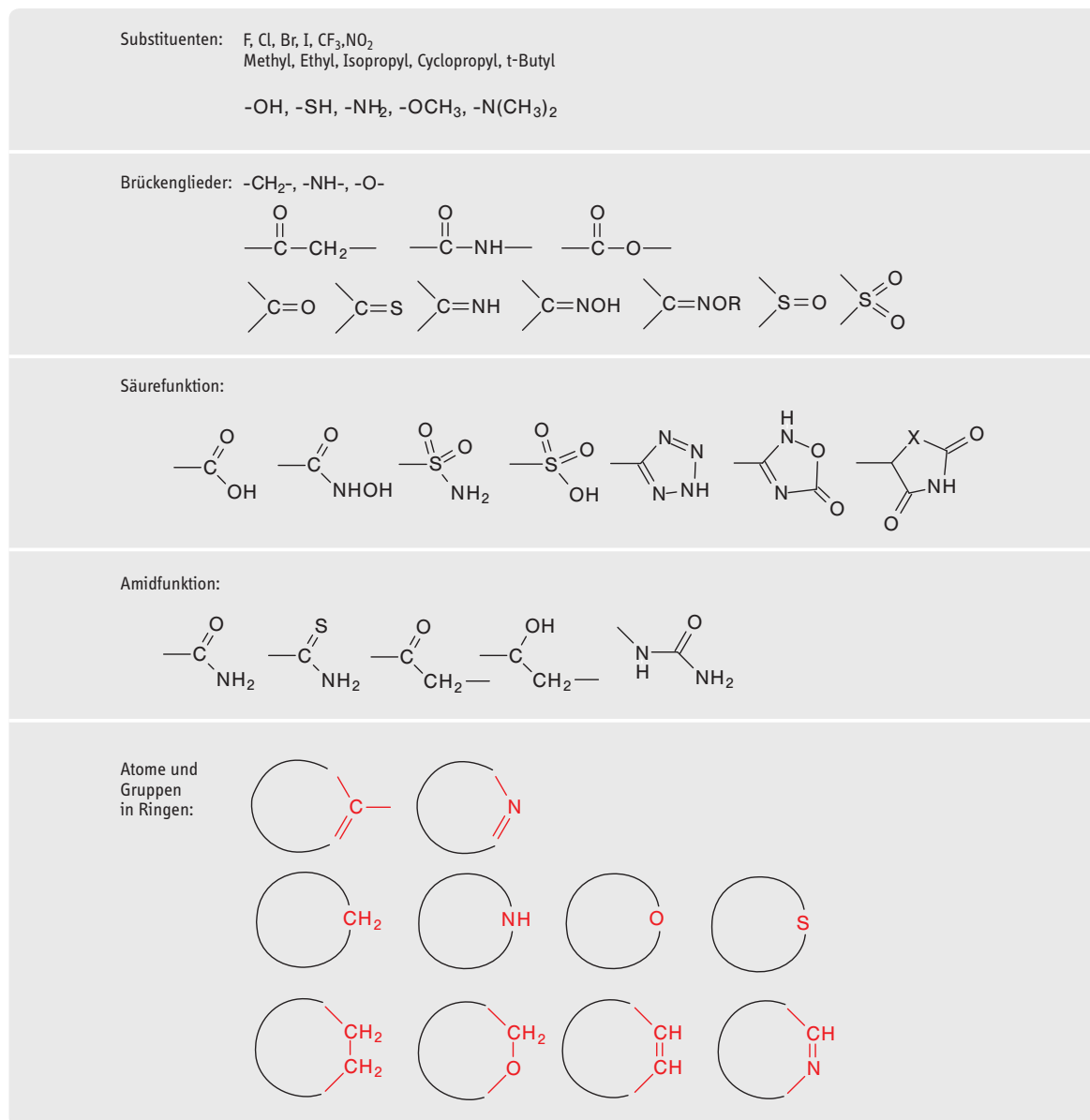


Abb. 1.13 Beispiele für Substituenten für den bioisosteren Austausch (aus Böhm, 1996)