

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen der Arzneimittelforschung

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

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

II Die Suche nach der Leitstruktur

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

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

III Experimentelle und theoretische Methoden

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

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

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

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

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

V Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen

22	Wie wirken Arzneistoffe: Angriffspunkte für eine Therapie.....	403
22.1	Das <i>druggable</i> Genom	404
22.2	Enzyme als Katalysatoren im Stoffwechselgeschehen.....	405
22.3	Wie bereiten Enzyme Substrate auf den Übergangszustand vor?	406
22.4	Enzyme und ihre Inhibitoren	408
22.5	Rezeptoren als Zielstrukturen für Arzneistoffe.....	409
22.6	Wirkstoffe regulieren Ionenkanäle, unsere extrem schnellen Schalter	411
22.7	Blockade von Transportern und Wasserkanälen	412
22.8	Wirkmechanismen – ein Kapitel ohne Ende	413
22.9	Resistenzen und ihre Ursachen	415
22.10	Kombinationen von Arzneimitteln	416
22.11	Zusammenfassung	417
	Weiterführende Literatur.....	417
23	Inhibitoren für Hydrolasen mit Acylenzym-Zwischenstufe.....	419
23.1	Serinabhängige Hydrolasen.....	420
23.2	Struktur und Funktion der Serinproteasen	420
23.3	Die S ₁ -Tasche der Serinproteasen bestimmt ihre Spezifität	422
23.4	Auf der Suche nach niedermolekularen Thrombin-Inhibitoren.....	426
23.5	Der Entwurf niedermolekularer, oral wirksamer Elastase-Inhibitoren.....	433
23.6	Serinprotease-Hemmstoffe: Thrombin war nur ein erster Anfang	436
23.7	Serin, ein beliebtes Nucleophil in spaltenden Enzymen	440
23.8	Triaden in allen Variationen: Threonin als Nucleophil.....	445
23.9	Cysteinproteasen: Schwefel, der große Bruder des Sauerstoffs als Nucleophil in der Triade.....	446
23.10	Zusammenfassung	451
	Weiterführende Literatur.....	452
24	Aspartylprotease-Inhibitoren	453
24.1	Struktur und Funktion der Aspartylproteasen.....	454
24.2	Der Entwurf von Renin-Inhibitoren	457
24.3	Entwurf von substratanalogen HIV-Protease-Hemmern	462
24.4	Strukturbasierter Entwurf nichtpeptidischer HIV-Protease-Hemmer	466
24.5	Resistenzbildung gegenüber HIV-Protease-Hemmern.....	469

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

28	Agonisten und Antagonisten für nucleäre Rezeptoren	585
28.1	Nucleäre Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren.....	586
28.2	Struktureller Aufbau der nucleären Rezeptoren.....	587
28.3	Steroidhormone: Wie sich kleine Unterschiede auf die Rezeptorbindung auswirken	589
28.4	Helix auf, Helix zu: So wird Agonist von Antagonist unterschieden.....	591
28.5	Agonisten und Antagonisten der Steroidhormon-Rezeptoren	593
28.6	Liganden der PPAR-Rezeptoren	596
28.7	Liganden nucleärer Rezeptoren aktivieren den Metabolismus	598
28.8	Zusammenfassung	600
	Weiterführende Literatur.....	601
29	Agonisten und Antagonisten von membranständigen Rezeptoren	603
29.1	Die Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.....	604
29.2	Rhodopsine liefern erste Modelle für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	607
29.3	Struktur des humanen β_2 -adrenergen Rezeptors	607
29.4	Wie kommuniziert ein GPCR mit seinen makromolekularen Protein-Partnern in der Zelle?	611
29.5	Peptidbindende Rezeptoren: Entwicklung von Angiotensin II-Antagonisten.....	614
29.6	Binden peptidische Agonisten und niedermolekulare Antagonisten an die gleiche Stelle im AT ₁ -Rezeptor?.....	616
29.7	Von der Nase lernen: Wir riechen mit GPCRs	618
29.8	Rezeptortyrosinkinasen und Cytokinrezeptoren: Wo Insulin, EPO und Cytokine ihre Wirkung entfalten	620
29.9	Zusammenfassung	626
	Weiterführende Literatur.....	627
30	Liganden für Kanäle, Poren und Transporter	629
30.1	Spannungen und Ionengefälle bringen Zellen auf Trab.....	631
30.2	Wirkungsweise eines Kaliumkanals auf atomarer Ebene.....	632
30.3	Bindung unerwünscht: hERG-Kaliumkanal als Antitarget	636
30.4	Elektromechanische Steuerung spannungsabhängiger Ionenkanälen: Wie kleine Liganden einen hydrophoben Gürtel weiter oder enger schnallen lassen	638
30.5	Winzige Liganden steuern riesige Ionenkanäle	644
30.6	Liganden steuern als Agonisten oder Antagonisten die Funktion eines Ionenkanals	646
30.7	Bremskraftverstärker für GABA-gesteuerte Chloridkanäle.....	649
30.8	Wirkungsweise eines spannungsgesteuerten Chloridkanals.....	655
30.9	ATP-Hydrolyse treibt den Ionenfluss gegen Konzentrationsgradienten an	657
30.10	Transporter: Die Schleuser der Zellen.....	659
30.11	Membranpassage in Bakterien: Poren, Carrier und Kanalbildner	661
30.12	Aquaporine regulieren den zellulären Wasserhaushalt.....	663
30.13	Zusammenfassung	665
	Weiterführende Literatur.....	666
31	Liganden für Oberflächenrezeptoren	669
31.1	Die Familie der Integrinrezeptoren.....	670
31.2	Entwurf von Peptidomimetika als Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten	671
31.3	Selektine: Oberflächenrezeptoren, die Kohlenhydrate erkennen	675
31.4	Fusionshemmstoffe vereiteln die Virusinvasion.....	678
31.5	Neuraminidase-Hemmer verhindern das Abschnüren von ausknospenden Viren	680

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