

X Inhaltsübersicht

Teil V	Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen	333
22	Wie wirken Arzneistoffe: Angriffspunkte für eine Therapie	335
23	Inhibitoren für Hydrolasen mit Acylenzym-Zwischenstufe	351
24	Aspartylprotease-Inhibitoren	381
25	Inhibitoren von hydrolytisch spaltenden Metalloenzymen	403
26	Hemmstoffe für Transferasen	427
27	Hemmstoffe für Oxidoreduktasen	459
28	Agonisten und Antagonisten für nucleäre Rezeptoren	499
29	Agonisten und Antagonisten von membranständigen Rezeptoren	515
30	Liganden für Kanäle, Poren und Transporter	531
31	Liganden für Oberflächenrezeptoren	555
32	Biopharmaka: Peptide, Proteine, Nucleotide und Makrolide als Wirkstoffe	581

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagung VII

Einführung 1

I Grundlagen der Arzneimittelforschung 7

- 1 Arzneimittelforschung gestern, heute, morgen 9
 - 1.1 Mit der Volksmedizin fing es an 10
 - 1.2 Der Tierversuch als Grundlage der Arzneimittelforschung 11
 - 1.3 Der Kampf gegen die Infektionskrankheiten 12
 - 1.4 Biologische Konzepte in der Arzneimittelforschung 13
 - 1.5 *In vitro*-Modelle und molekulare Testsysteme 14
 - 1.6 Erfolge bei der Therapie psychischer Erkrankungen 15
 - 1.7 Modelling und computergestütztes Design 17
 - 1.8 Ergebnisse der Arzneimittelforschung und der Arzneimittelmarkt 19
 - 1.9 Konfliktstoff Arzneimittel 20

- 2 Am Anfang stand der glückliche Zufall 23
 - 2.1 Acetanilid statt Naphthalin – ein neues, wertvolles Fiebermittel 23
 - 2.2 Narkotika und Schlafmittel – reine Zufallsentdeckungen 23
 - 2.3 Befruchtende Synergie: Farbstoffe und Arzneistoffe 24
 - 2.4 Pilze töten Bakterien und helfen bei Synthesen 26
 - 2.5 Die Entdeckung der halluzinogenen Wirkung des LSD 27
 - 2.6 Der Syntheseweg bestimmt die Struktur des Wirkstoffs 28
 - 2.7 Überraschende Umlagerungen führen zu Arzneistoffen 28
 - 2.8 Eine lange Liste von Zufällen 29
 - 2.9 Wo wären wir ohne den glücklichen Zufall? 30

- 3 Klassische Arzneimittelforschung 33
 - 3.1 Aspirin – eine unendliche Geschichte 33
 - 3.2 Malaria – Erfolge und Misserfolge 36
 - 3.3 Morphin-Analoga – ein Molekül wird zerschnitten 41
 - 3.4 Cocain – Droge und wertvolle Leitstruktur 43
 - 3.5 H₂-Antagonisten – Ulcusterapie ohne Operation 44

- 4 Protein-Ligand-Wechselwirkungen als Grundlage der Arzneistoffwirkung 49
 - 4.1 Das Schlüssel-Schloss-Prinzip 50
 - 4.2 Die wichtige Rolle der Membranen 52
 - 4.3 Die Bindungskonstante K_i beschreibt die Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen 52
 - 4.4 Wichtige Typen von Protein-Ligand-Wechselwirkungen 54
 - 4.5 Die Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen 56
 - 4.6 Wasser ist an allem schuld! 57
 - 4.7 Entropische Beiträge zu Protein-Ligand-Wechselwirkungen 57
 - 4.8 Wie groß ist der Beitrag einer Wasserstoffbrücke zur Stärke von Protein-Ligand-Wechselwirkungen? 59
 - 4.9 Die Stärke hydrophober Protein-Ligand-Wechselwirkungen 62
 - 4.10 Bindung und Beweglichkeit: Kompensation von Enthalpie und Entropie 63
 - 4.11 Lektionen für das Wirkstoffdesign 66

- 5 Optische Aktivität und biologische Wirkung 69
 - 5.1 Louis Pasteur sortiert Kristalle 69
 - 5.2 Die strukturelle Basis der optischen Aktivität 69
 - 5.3 Isolierung, Synthese und Biosynthese von Enantiomeren 72
 - 5.4 Lipasen trennen Racemate 73
 - 5.5 Unterschiede in der Wirkstärke und Wirkqualität von Enantiomeren 76
 - 5.6 Bild und Spiegelbild: Warum für den Rezeptor verschieden? 80
 - 5.7 Ein Ausflug in die Welt der Antipoden 81

II Die Suche nach der Leitstruktur 85

- 6 Die klassische Suche nach der Leitstruktur 87
 - 6.1 Wie es anfing: Treffer durch Testen unter *in vivo*-Bedingungen 87
 - 6.2 Leitstrukturen aus Inhaltsstoffen von Pflanzen 88
 - 6.3 Leitstrukturen aus tierischen Giften und Inhaltsstoffen 89
 - 6.4 Leitstrukturen aus Mikroorganismen 90
 - 6.5 Farbstoffe und Zwischenprodukte führen zu neuen Arzneimitteln 92
 - 6.6 Mimikry: Die Nachbildung endogener Liganden 93
 - 6.7 Nebenwirkungen eröffnen neue Therapiemöglichkeiten 94
 - 6.8 Von der klassischen Suche zum Durchmustern riesiger Substanzbestände 95

- 7 Screening-Technologien zur Leitstruktursuche 97
 - 7.1 Screening auf biologische Wirkung im HTS 97
 - 7.2 Eine Farbreaktion zeigt Wirkung an 98
 - 7.3 Schneller zu immer größeren Zahlen mit immer weniger Substanz 98
 - 7.4 Von der Bindung zur Funktion: Tests an ganzen Zellen 100
 - 7.5 Zurück zum Ganztiermodell: Screening an Fadenwürmern 101
 - 7.6 Screening von virtuellen Substanzbanken auf dem Computer 102
 - 7.7 Die Biophysik hilft beim Screening 104
 - 7.8 Screening mit der kernmagnetischen Resonanz 106

- 7.9 Kristallographisches Screening nach kleinen Molekülfragmenten 108
 7.10 Liganden an der Leine kundschaften Proteinoberflächen aus 109
- 8 Die Optimierung der Leitstruktur 113
- 8.1 Strategien der Wirkstoffoptimierung 113
 8.2 Isoosterer Ersatz von Atomen und Gruppen 114
 8.3 Systematische Variation aromatischer Substituenten 115
 8.4 Optimierung des Wirkspektrums und der Selektivität 116
 8.5 Von Agonisten zu Antagonisten 118
 8.6 Optimierung der Bioverfügbarkeit und der Wirkdauer 119
 8.7 Variationen des räumlichen Pharmakophors 120
 8.8 Optimierung auf Affinität, Bindungsenthalpie, Bindungsentropie und Bindungskinetik 121
- 9 Der Entwurf von Prodrugs 125
- 9.1 Grundlagen des Arzneistoffmetabolismus 125
 9.2 Ester sind ideale Prodrugs 127
 9.3 Chemisch geschickt verpackt: vielfältige Prodrugkonzepte 129
 9.4 Die L-Dopa-Therapie, ein elegantes Prodrug-Konzept 131
 9.5 Drug Targeting, Trojanische Pferde und Pro-Prodrugs 132
- 10 Peptidomimetika 137
- 10.1 Die therapeutische Bedeutung von Peptiden 137
 10.2 Der Entwurf von Peptidomimetika 139
 10.3 Erste Schritte der Abwandlung: Modifizierung der Seitenketten 139
 10.4 Einen Schritt mutiger: Abwandlung der Hauptkette 140
 10.5 Versteifung des Rückgrats durch Stabilisierung der Konformation 142
 10.6 Peptidomimetika zum Blockieren von Protein-Protein-Wechselwirkungen 143
 10.7 Mit dem Ala-Scan selektiven NK-Rezeptorantagonisten auf der Spur 146
 10.8 CAVEAT: Ein Ideengenerator zum Entwurf von Peptidomimetika 148
 10.9 Design von Peptidomimetika: Quo vadis? 149
- III Experimentelle und theoretische Methoden 151**
- 11 Kombinatorik: Chemie mit großen Zahlen 153
- 11.1 Wie erzeugt die Natur chemische Vielfalt? 153
 11.2 Die Proteinbiosynthese als Werkzeug zum Aufbau von Substanzbibliotheken 154
 11.3 Organische Chemie einmal anders: Zufallsgesteuerte Synthesen von Verbindungsgemischen 155
 11.4 Was beherbergt der Chemische Raum? 155
 11.5 Substanzbibliotheken auf festem Trägermaterial: Vollständige Umsetzung und leichte Reinigung 156
 11.6 Substanzbibliotheken am festen Träger erfordern ausgeklügelte Synthesestrategien 158
 11.7 Welche Verbindung der kombinatorischen Festphasen-Bibliothek ist biologisch aktiv? 158

- 11.8 Kombinatorische Bibliotheken mit großer Diversität: Eine Herausforderung an die präparative Chemie 160
- 11.9 Nanomolare Liganden für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 160
- 11.10 Wirkstärker als Captopril: Ein Treffer in einer kombinatorischen Bibliothek von substituierten Pyrrolidinen 161
- 11.11 Parallel oder kombinatorisch, in Lösung oder auf dem festen Träger? 162
- 11.12 Das Protein sucht sich selbst einen Liganden: Click-Chemie und Dynamische Kombinatorische Chemie 164

- 12 Gentechnologie in der Arzneimittelforschung 169
 - 12.1 Geschichte und Grundlagen der Gentechnologie 169
 - 12.2 Die Gentechnologie ist eine Schlüsseltechnologie für das Wirkstoffdesign 172
 - 12.3 Genomprojekte entschlüsseln biologische Baupläne 172
 - 12.4 Was beherbergt der Biologische Raum aller humanen Proteine? 174
 - 12.5 Knock-In, Knock-Out: Die Überprüfung therapeutischer Konzepte 177
 - 12.6 Rekombinante Proteine für molekulare Testsysteme 178
 - 12.7 Stummstellen von Genen durch RNA-Interferenz 178
 - 12.8 Proteomik und Metabolomik 180
 - 12.9 Expressionsmuster auf dem Chip: Mikroarray-Technologie 182
 - 12.10 SNPs und Polymorphismus oder: Was uns verschieden macht 184
 - 12.11 Das persönliche Genom: Zugang zur individuellen Therapie? 185
 - 12.12 Wenn genetische Unterschiede zur Krankheit werden 186
 - 12.13 Möglichkeiten und Grenzen der Genthherapie 187

- 13 Experimentelle Methoden zur Strukturaufklärung 189
 - 13.1 Kristalle: Ästhetisch nach außen, regelmäßig nach innen 189
 - 13.2 Wie bei Tapeten: Symmetrien bestimmen das Packungsmuster 190
 - 13.3 Kristallgitter beugen Röntgenstrahlen 191
 - 13.4 Die Kristallstrukturbestimmung: Auswertung der Anordnung und Intensitäten der Röntgenreflexe 195
 - 13.5 Streuvermögen und Auflösung bestimmen die Genauigkeit einer Kristallstruktur 196
 - 13.6 Elektronenmikroskopie: Mit zweidimensionalen Kristallen den Membranproteinen auf der Spur 200
 - 13.7 Strukturen in Lösung: Das Resonanzexperiment in der NMR-Spektroskopie 200
 - 13.8 Vom Spektrum zur Struktur: Aus Abstandsmustern entsteht eine Raumstruktur 202
 - 13.9 Wie relevant sind Strukturen im Kristall oder im NMR-Röhrchen für ein biologisches System? 202

- 14 Beschreibung der Struktur von Biomolekülen 207
 - 14.1 Die Amidbindung: Das Rückgrat der Proteine 207
 - 14.2 Proteine falten im Raum zu α -Helices und β -Faltblättern 208
 - 14.3 Von der Sekundärstruktur über Motiv und Domäne zur Tertiär- und Quartärstruktur 211
 - 14.4 Sind die Faltungsstruktur und die biologische Funktion von Proteinen aneinander gekoppelt? 212
 - 14.5 Proteasen erkennen und spalten ihre Substrate in maßgeschneiderten Taschen 214
 - 14.6 Vom Substrat zum Inhibitor: Screening von Substratbibliotheken 215
 - 14.7 Wenn Kristallstrukturen laufen lernen: Von der statischen Kristallstruktur zur Dynamik und Reaktivität 216

- 14.8 Verschiedene Lösungen zum gleichen Problem: Serinproteasen unterschiedlicher Faltung haben identische Funktion 219
- 14.9 Die DNA als Zielstruktur für Wirkstoffe 220

- 15 Molecular Modelling 225
 - 15.1 3D-Strukturmodelle werden in der Chemie seit langem verwendet 225
 - 15.2 Die Vorgehensweise beim Molecular Modelling 226
 - 15.3 Wissensbasierte Ansätze 227
 - 15.4 Kraftfeldmethoden 227
 - 15.5 Quantenmechanische Rechenverfahren 229
 - 15.6 Berechnung und Analyse von Moleküleigenschaften 231
 - 15.7 Moleküldynamik: Die Simulation der Bewegung 232
 - 15.8 Die Dynamik eines flexiblen Proteins in Wasser 234
 - 15.9 Modell und Simulation: Wo liegt der Unterschied? 235

- 16 Konformationsanalyse 239
 - 16.1 Viele drehbare Bindungen erzeugen große konformative Vielfalt 240
 - 16.2 Konformationen sind lokale Energieminima eines Moleküls 240
 - 16.3 Wie kann man den Konformationsraum möglichst effektiv absuchen? 241
 - 16.4 Muss man überall im Konformationsraum suchen? 241
 - 16.5 Probleme bei der Suche nach Minima, die dem rezeptorgebundenen Zustand entsprechen 243
 - 16.6 Effektive Suche nach relevanten Konformationen mit einem wissensbasierten Ansatz 244
 - 16.7 Was ist der Nutzen einer Konformationssuche? 244

IV Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen und Design-Methoden 247

- 17 Pharmakophorhypothesen, Molekülvergleiche und Datenbanksuchen 249
 - 17.1 Der Pharmakophor verankert den Wirkstoff in der Bindetasche 249
 - 17.2 Strukturelle Überlagerung von Wirkstoffmolekülen 249
 - 17.3 Logische Operationen mit Molekülvolumina 250
 - 17.4 Der Pharmakophor ändert seine Gestalt mit der Konformation 252
 - 17.5 Systematische Konformationssuche und Pharmakophorvergleiche:
Der „*active analog approach*“ 254
 - 17.6 Molekulare Erkennungseigenschaften bestimmen die Ähnlichkeit von Molekülen 255
 - 17.7 Automatische Vergleiche und Überlagerungen anhand molekularer Erkennungseigenschaften 257
 - 17.8 Starre Analoga kreisen die biologisch aktive Konformation ein 258
 - 17.9 Falls starre Referenzen fehlen: Modellverbindungen legen die aktive Konformation fest 259
 - 17.10 Das Protein definiert den Pharmakophor: Analyse der „*hot spots*“ der Bindung 259
 - 17.11 Suche nach Pharmakophormustern in Datenbanken liefern Ideen für neue Leitstrukturen 262

18	Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen	265
18.1	Struktur-Wirkungsbeziehungen von Alkaloiden	265
18.2	Von Righet, Meyer und Overton zu Hammett und Hansch	266
18.3	Bestimmung und Berechnung der Lipophilie	267
18.4	Lipophilie und biologische Aktivität	267
18.5	Die Hansch-Analyse und das Free-Wilson-Modell	268
18.6	Struktur-Wirkungsbeziehungen an Molekülen im Raum	270
18.7	Strukturelle Überlagerungen als Voraussetzung für den relativen Vergleich von Molekülen	270
18.8	Bindungsaffinitäten als Substanzeigenschaft	271
18.9	Wie führt man eine CoMFA-Analyse durch?	272
18.10	Welche Felder dienen als Kriterien für die vergleichende Analyse?	272
18.11	3D-QSAR: Korrelation der molekularen Felder mit den biologischen Eigenschaften	274
18.12	Ergebnisse und grafische Auswertung einer vergleichenden Feldanalyse	275
18.13	Anwendungen, Grenzen und Erweiterungen der CoMFA-Methode	276
18.14	Ein Blick hinter die Kulissen: Vergleichende Feldanalyse von Carboanhydrase-Inhibitoren	277
19	Von <i>in vitro</i> zu <i>in vivo</i> : Optimierung von ADME-Tox-Eigenschaften	283
19.1	Die Geschwindigkeitskonstanten des Substanztransports	284
19.2	Die Absorption organischer Verbindungen: Modelle und experimentelle Daten	285
19.3	Die Rolle der Wasserstoffbrücken	286
19.4	Verteilungsgleichgewichte von Säuren und Basen	287
19.5	Absorptionsprofile von Säuren und Basen	288
19.6	Wie lipophil soll ein Arzneistoff sein?	291
19.7	Computermodelle und Regeln zum Abschätzen von ADME-Parametern	292
19.8	Von der <i>in vitro</i> - zur <i>in vivo</i> -Wirkung	293
19.9	Natürliche Liganden wirken oft unspezifisch	293
19.10	Spezifität und Selektivität der Arzneistoffwirkung	294
19.11	Von Mäusen und Menschen: Der Wert von Tiermodellen	296
19.12	Toxizität und Nebenwirkungen	298
19.13	Tierschutz und alternative Testmethoden	300
20	Proteinmodellierung und strukturbasiertes Wirkstoffdesign	303
20.1	Pionierarbeiten zum strukturbasierten Wirkstoffdesign	303
20.2	Die Vorgehensweise beim strukturbasierten Wirkstoffdesign	304
20.3	Werkzeuge zum Suchen in Datenbanken experimentell aufgeklärter Proteinstrukturen	306
20.4	Vergleich von Proteinen anhand ihrer Bindetaschen	307
20.5	Hohe Sequenzhomologie macht den Modellbau einfach	307
20.6	Sekundärstrukturvorhersagen und Austauschwahrscheinlichkeiten erleichtern den Modellbau bei geringer Identität	308
20.7	Ligandendesign: Einlagern, Aufbauen, Verknüpfen	310
20.8	Einpassung von Liganden in die Bindetasche: Docking	310
20.9	<i>Scoring</i> -Funktionen: Bewerten einer konstruierten Bindungsgeometrie	312
20.10	<i>De novo</i> -Design: Von LUDI bis zur automatischen Konstruktion neuer Liganden	313
20.11	Kann man Proteinliganden heute am Computer entwerfen?	314

- 21 Ein Beispiel: Strukturbasiertes Design von Inhibitoren der tRNA-Guanintransglycosylase 317
- 21.1 Die Shigellen-Ruhr: Krankheitsbild und Therapieansätze 317
- 21.2 Unterdrücken der Pathogenitätsentwicklung auf molekularer Ebene 317
- 21.3 Startpunkt: Kristallstruktur der tRNA-Guanintransglycosylase 318
- 21.4 Ein Funktionsassay zur Bestimmung von Bindungskonstanten 321
- 21.5 LUDI findet erste Leitstrukturen 323
- 21.6 Überraschung: Eine gedrehte Amidbindung und ein Wasser 323
- 21.7 *Hot spot*-Analyse und virtuelles Screening liefern eine Flut neuer Synthesevorschläge 324
- 21.8 Vom Füllen einer hydrophoben Tasche und Zerstören eines Wassernetzwerks 325
- 21.9 Eine Salzbrücke: Endlich nanomolar 327

V Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen 333

- 22 Wie wirken Arzneistoffe: Angriffspunkte für eine Therapie 335
- 22.1 Das „*druggable*“ Genom 335
- 22.2 Enzyme als Katalysatoren im Stoffwechselgeschehen 336
- 22.3 Wie bereiten Enzyme Substrate auf den Übergangszustand vor? 337
- 22.4 Enzyme und ihre Inhibitoren 340
- 22.5 Rezeptoren als Zielstrukturen für Arzneistoffe 340
- 22.6 Wirkstoffe regulieren Ionenkanäle, unsere extrem schnellen Schalter 343
- 22.7 Blockade von Transportern und Wasserkanälen 343
- 22.8 Wirkmechanismen – ein Kapitel ohne Ende 345
- 22.9 Resistenzen und ihre Ursachen 347
- 22.10 Kombinationen von Arzneimitteln 348

- 23 Inhibitoren für Hydrolasen mit Acylenzym-Zwischenstufe 351
- 23.1 Serinabhängige Hydrolasen 351
- 23.2 Struktur und Funktion der Serinproteasen 352
- 23.3 Die S₁-Tasche der Serinproteasen bestimmt ihre Spezifität 353
- 23.4 Auf der Suche nach niedermolekularen Thrombin-Inhibitoren 357
- 23.5 Der Entwurf niedermolekularer, oral wirksamer Elastase-Inhibitoren 364
- 23.6 Serinprotease-Hemmstoffe: Thrombin war nur ein erster Anfang 365
- 23.7 Serin, ein beliebtes Nucleophil in spaltenden Enzymen 369
- 23.8 Triaden in allen Variationen: Threonin als Nucleophil 374
- 23.9 Cysteinproteasen: Schwefel, der große Bruder des Sauerstoffs als Nucleophil in der Triade 375

- 24 Aspartylprotease-Inhibitoren 381
- 24.1 Struktur und Funktion der Aspartylproteasen 381
- 24.2 Der Entwurf von Renin-Inhibitoren 384
- 24.3 Entwurf von substratanalogen HIV-Protease-Hemmern 390
- 24.4 Strukturbasierter Entwurf nichtpeptidischer HIV-Protease-Hemmer 393
- 24.5 Resistenzbildung gegenüber HIV-Protease-Hemmern 396
- 24.6 Ein basischer Stickstoff als Partner für die Aspartate der katalytischen Diade 397
- 24.7 Andere Zielstrukturen aus der Familie der Aspartylproteasen 401

- 25 Inhibitoren von hydrolytisch spaltenden Metalloenzymen 403
- 25.1 Struktur der Zink-Metalloproteasen 403
- 25.2 Der Schlüssel zum Entwurf von Metalloprotease-Hemmern: Bindung an das Zinkion 405
- 25.3 Thermolysin: Der gezielte Entwurf von Enzym-Inhibitoren 407
- 25.4 Captopril, ein Metalloprotease-Hemmer zur Behandlung des Bluthochdrucks 408
- 25.5 Am Ende die Kristallstruktur von ACE: Muss eine Erfolgsstory neu geschrieben werden? 411
- 25.6 Inhibitoren von Matrix-Metalloproteasen: Ein Ansatz zur Behandlung von Krebs und rheumatischer Arthritis? 413
- 25.7 Carboanhydrasen: Katalysatoren einer simplen, aber essenziellen Reaktion 417
- 25.8 Ein Fall für zwei: Zink und Magnesium im katalytischen Zentrum von Phosphodiesterasen 421
- 25.9 Was Zink kann, schafft Eisen auch 422
- 26 Hemmstoffe für Transferasen 427
- 26.1 Der Kinase-„Goldrausch“ 428
- 26.2 Struktur von Proteinkinasen: Mehr als 530 Varianten mit gleichem Aufbau 428
- 26.3 Isosterie mit ATP und trotzdem Selektivität? 430
- 26.4 Glivec: Erfolgsstory sucht Nachahmer! 436
- 26.5 Der Selektivität und Spezifität auf der Spur: Die *bump & hole*-Methode 439
- 26.6 Metalle machen Kinaseinhibitoren selektiv 441
- 26.7 Phosphatasen schalten Proteine wieder aus 444
- 26.8 Inhibitoren der PTP-1B: Behandlung von Diabetes und Adipositas? 445
- 26.9 Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase 450
- 26.10 Hemmung des Transfers von Prenylankern 452
- 27 Hemmstoffe für Oxidoreduktasen 459
- 27.1 Redoxreaktionen in biologischen Systemen verwenden Cofaktoren 459
- 27.2 Chemotherapeutika für Krebs und Bakterien: Hemmung der Dihydrofolatreduktase 463
- 27.3 Hemmstoffe der HMGCoA-Reduktase: Das wechselvolle Schicksal von Arzneistoffentwicklungen 467
- 27.4 Treffer auf ein bewegliches Ziel: Hemmstoffe für Aldose-Reduktase 472
- 27.5 Inhibitoren der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 477
- 27.6 Die Familie der Cytochrom P450-Enzyme 480
- 27.7 Was schnelle und langsame Metabolisierer unterscheidet 485
- 27.8 Wo Glückshormone ein Ende finden: Hemmstoffe der Monoaminoxidase 485
- 27.9 Cyclooxygenase: Schlüsselenzym in der Schmerzempfindung 492
- 28 Agonisten und Antagonisten für nucleäre Rezeptoren 499
- 28.1 Nucleäre Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren 499
- 28.2 Struktureller Aufbau der nucleären Rezeptoren 500
- 28.3 Steroidhormone: Wie sich kleine Unterschiede auf die Rezeptorbindung auswirken 501
- 28.4 Helix auf, Helix zu: So wird Agonist von Antagonist unterschieden 503
- 28.5 Agonisten und Antagonisten der Steroidhormon-Rezeptoren 504
- 28.6 Liganden der PPAR-Rezeptoren 509
- 28.7 Liganden nucleärer Rezeptoren aktivieren den Metabolismus 511

- 29 Agonisten und Antagonisten von membranständigen Rezeptoren 515
 - 29.1 Die Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren 515
 - 29.2 Rhodopsine liefern erste Modelle für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 517
 - 29.3 Struktur des humanen β_2 -adrenergen Rezeptors 518
 - 29.4 Auf der Suche nach selektiven Dopamin D_1 -Agonisten 521
 - 29.5 Peptidbindende Rezeptoren: Entwicklung von Angiotensin II-Antagonisten 523
 - 29.6 Binden peptidische Agonisten und niedermolekulare Antagonisten an die gleiche Stelle im AT_1 -Rezeptor? 524
 - 29.7 Von der Nase lernen: Wir riechen mit GCPRs 525
 - 29.8 Rezeptortyrosinkinasen und Cytokinrezeptoren: Wo Insulin und EPO ihre Wirkung entfalten 528

- 30 Liganden für Kanäle, Poren und Transporter 531
 - 30.1 Spannungen und Ionengefälle bringen Zellen auf Trab 532
 - 30.2 Wirkungsweise eines Kaliumkanals auf atomarer Ebene 533
 - 30.3 Bindung unerwünscht: hERG-Kaliumkanal als Antitarget 538
 - 30.4 Winzige Liganden steuern riesige Ionen-Kanäle 540
 - 30.5 Liganden steuern als Agonisten oder Antagonisten die Funktion eines Ionenkanals 542
 - 30.6 Bremskraftverstärker für GABA-gesteuerte Chlorid-Kanäle 543
 - 30.7 Wirkungsweise eines spannungsgesteuerten Chloridkanals 546
 - 30.8 Transporter: Die Schleuser der Zellen 548
 - 30.9 Membranpassage in Bakterien: Poren, Carrier und Kanalbildner 549
 - 30.10 Aquaporine regulieren den zellulären Wasserhaushalt 551

- 31 Liganden für Oberflächenrezeptoren 555
 - 31.1 Die Familie der Integrinrezeptoren 555
 - 31.2 Entwurf von Peptidomimetika als Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten 557
 - 31.3 Selektive Oberflächenrezeptoren, die Kohlenhydrate erkennen 559
 - 31.4 Fusionshemmer vereiteln die Virusinvasion 563
 - 31.5 Neuraminidase-Hemmer verhindern das Abschnüren von ausknochenenden Viren 565
 - 31.6 Dem gemeinen Schnupfen einen Riegel vorschieben: Hemmstoffe für das Hüllprotein des Rhinovirus 569
 - 31.7 MHC-Moleküle: Wo das zelluläre Immunsystem Peptidbruchstücke zur Schau stellt 573

- 32 Biopharmaka: Peptide, Proteine, Nucleotide und Makrolide als Wirkstoffe 581
 - 32.1 Die gentechnologische Produktion von Proteinen 582
 - 32.2 Maßgeschneiderte Änderungen beim Insulin 583
 - 32.3 Monoklonale Antikörper als Impfstoffe, Chemotherapeutika und Rezeptorantagonisten 583
 - 32.4 Antisense-Oligonucleotide als Arzneimittel? 588
 - 32.5 Wenn der Schein trügt: Hemmung durch Nucleoside und Nucleotide als falsche Substrate 591
 - 32.6 Makrolide: Wie aus mikrobiellen Kampfstoffen potente Cytostatika, Antimykotika, Immun-suppressiva oder Antibiotika werden 596

XX Inhaltsverzeichnis

Bildnachweise 607

Personen, Firmen und Institutionen 613

Sachregister 617