

Heterogene Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Variable Aktivitätslandschaften und ihre Bedeutung für die Wirkstoffforschung

Die Natur von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ist von herausragender Bedeutung für den Erfolg von Methoden zur Identifikation neuer Wirkstoffe. Die systematische Analyse von Struktur, Bindungskonformation und Wirksamkeit für eine Reihe von Enzyminhibitoren zeigt Zusammenhänge zwischen verschiedenen Arten von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen auf und demonstriert deren Koexistenz für Inhibitoren desselben Enzyms. Diese Einsichten haben weitreichende Konsequenzen für die Wirkstoffentwicklung.

Eine wichtige Strategie in der Pharmaforschung zur Entwicklung neuer Medikamente ist es, anhand bekannter Wirkstoffe nach Substanzen mit ähnlicher biologischer Wirkung zu suchen [1, 2]. Solche Substanzen müssen in der Regel spezifisch an das gleiche Zielprotein binden. Dabei wird allgemein von der Annahme ausgegangen, dass ähnliche chemische Strukturen und physikochemische Eigenschaften synthetischer Moleküle eine vergleichbare biologische Wirkung erzeugen [3]. Eine besondere Herausforderung für die Ähnlichkeitssuche ist es daher, Substanzen mit unterschiedlichem chemischen Grundgerüst (engl. Scaffold), aber dennoch ähnlicher biologischer Wirkung zu identifizieren („Scaffold Hopping“) [4].

Sanfte Hügel und schroffe Klippen in der Aktivitätslandschaft

Dabei stoßen Wissenschaftler immer wieder auf ein weithin bekanntes Paradoxon: Häufig erlaubt das Zielprotein erhebliche Variationen des chemischen Grundgerüsts und der Bindungsgeometrien der Wirkstoffe, ohne dass diese an Wirksamkeit einbüßen [1,2]. Auf der anderen Seite können aber minimale Strukturänderungen die Wirksamkeit oder Selektivität von Substanzen dramatisch reduzieren oder sogar gänzlich aufheben [5]. Dieses Phänomen ist reflektiert in der Unterscheidung „kontinuierlicher“ und „diskontinuierlicher“ Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR von engl. Structure Activity Relationships) [1]. Kontinuierliche SAR sind durch Toleranz gegenüber struktureller Variation der Inhibitoren gekennzeichnet. Das Spektrum der aktiven Substanzen für

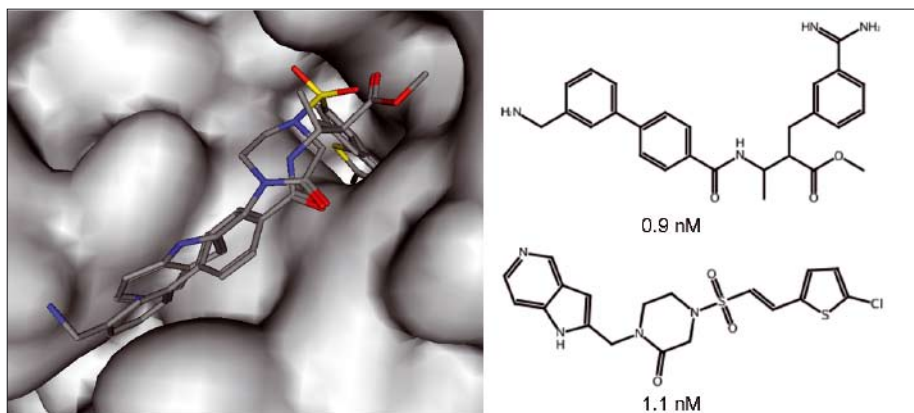


Abb. 1: Faktor Xa-Inhibitoren mit geringer Strukturähnlichkeit, aber ähnlicher Bindungskonformation und vergleichbarer Bindungsstärke; alle Abbildungen modifiziert aus [7]

ein bestimmtes Zielprotein umfasst neben ähnlichen Strukturen mit vergleichbarer Aktivität auch unterschiedliche Grundstrukturen, die dennoch die gleiche biologische Aktivität aufweisen. Diese Art der SAR bildet die Grundlage für Ähnlichkeitssuche und „Scaffold Hopping“. Im Fall der diskontinuierlichen SAR hingegen können schon geringe Strukturänderungen dramatische Unterschiede in der biologischen Aktivität der Wirkstoffe hervorrufen. Solche punktuellen Strukturvariationen werden in der Optimierung von Wirkstoffen ausgeschöpft, um die Wirksamkeit der Substanzen zu erhöhen. Die Situation lässt sich mit einer Landschaft vergleichen, in der sich neben sanften Hügellandschaften unvermittelt schroffe Klippen und Schluchten auftun [6]. Die Beziehungen zwischen den einzelnen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Regionen in dieser „Aktivitätslandschaft“ lagen jedoch lange im Dunkeln.

Systematische Analyse von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

In der hier vorgestellten Studie wurden SAR für Inhibitoren von unterschiedlichen Enzymen systematisch analysiert, basierend auf der chemischen Struktur, der Bindungskonformation und der Inhibitionsstärke [7]. Diese Untersuchung belegt erstmals systematische und zum Teil unerwartete Zusammenhänge zwischen verschiedenen Arten von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Die Erwartungen hinsichtlich der Existenz von kontinuierlichen SAR für eine Reihe von Enzymen konnten bestätigt



Dipl.-Inform. Lisa Peltason, Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Life Science Informatik, Universität Bonn

Prof. Dr. Jürgen Bajorath, Lehrstuhl für Life Science Informatik, Universität Bonn

werden. Einen Prototyp für solche kontinuierlichen Beziehungen stellt der Blutgerinnungs-Faktor Xa dar. Faktor Xa-Inhibitoren mit ähnlicher Struktur weisen ähnliche Bindungseigenschaften auf. Darüber hinaus umfasst diese Substanzklasse auch Inhibitoren mit unterschiedlichen chemischen Grundstrukturen, die ähnliche Bindungsstärke, aber auch ähnliche Bindungsgeometrien zeigen. Diese Beobachtungen weisen auf die in der Regel erforderliche geometrische Komplementarität von Bindungstasche und Inhibitor hin, die allerdings auf unterschiedliche Weise erreicht werden kann. Abbildung 1 illustriert, dass Inhibitoren mit unterschiedlichen Strukturen sehr ähnlich binden können.

Eine andere Art von kontinuierlichen SAR ist bei Inhibitoren der Serinprotease Elastase festzustellen. Hier nehmen strukturell ähnliche Inhibitoren bei ähnlicher Bindungsstärke unterschiedliche

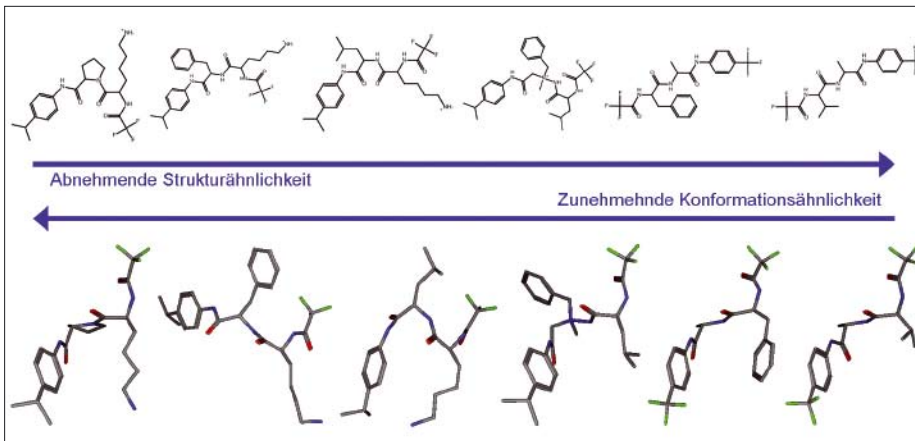


Abb. 2: Elastase-Inhibitoren mit inverser Korrelation zwischen Struktur- und Konformationsähnlichkeit

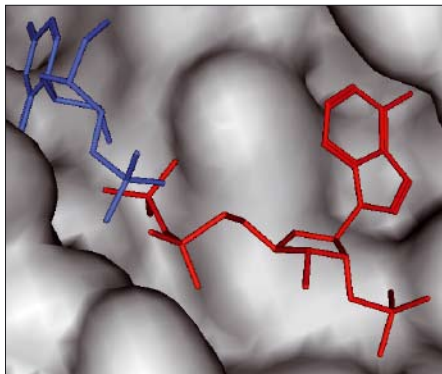
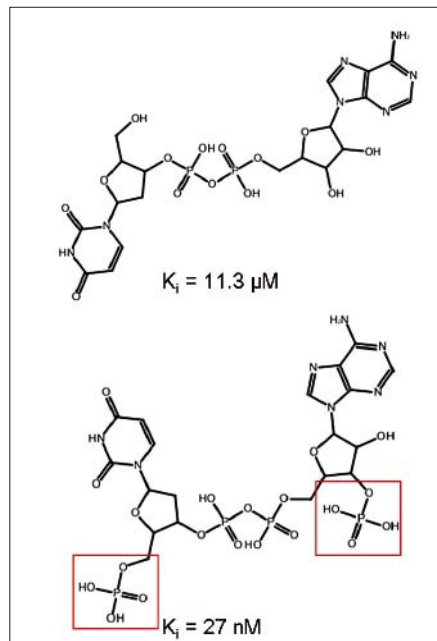


Abb. 3: a) Verschiedene Bindungsmodi für Ribonuklease-Inhibitoren

Bindungsmodi ein, während strukturell unterschiedliche Moleküle vergleichbare Bindungsgeometrien aufweisen. Diese inverse Korrelation zwischen Struktur und Konformation ist in Abbildung 2 dargestellt. Dennoch gibt es auch unter den Elastase-Inhibitoren eine Substanzklasse, bei denen ähnliche Struktur sowohl mit ähnlicher Bindungsgeometrie als auch vergleichbarer Bindungsstärke einhergeht. Die Art der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wird also nicht, wie häufig angenommen, allein von den Merkmalen des Enzyms bestimmt, sondern zumindest zu einem gewissen Anteil auch von den Eigenschaften der Liganden.

Eine weitere neue Erkenntnis bezieht sich auf diskontinuierliche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Trotz starker Zwänge, die die spezifische Architektur der Bindungsstellen mancher Enzyme auf die Bindung von Liganden ausübt, ist eine erstaunlich große Flexibilität in Struktur und Bindungsmodus der Inhibitoren zu beobachten. So weisen die Inhibitoren der Ribonuklease A ungeachtet ihrer großen Strukturähnlichkeit zum Teil starke Unterschiede in Bindungsgeometrien und Bindungsstärke auf. Aus Abbildung 3a wird ersichtlich, dass das Enzym erhebliche Variationen in der



b) Analoge Ribonuklease-Inhibitoren mit sehr unterschiedlicher Bindungsstärke

Bindungsgeometrie zulässt, solange eine Phosphatgruppe eine positiv geladene Bindungstasche ausfüllt. Der diskontinuierliche Charakter der SAR wird an dem in Abbildung 3b gezeigten Beispiel besonders deutlich.

Im Fall der Carboanhydrase II wirkt sich ein durch das Enzym vorgegebener struktureller Zwang auf die Inhibitoren etwas anders aus. Hier müssen die Inhibitoren fähig sein, das Zn^{2+} -Ion im aktiven Zentrum des Enzyms koordinativ zu binden. Diese Vorgabe wird durch die Sulfonamid-Gruppe erfüllt, die den hier betrachteten Inhibitoren gemein ist. Doch innerhalb dieser strukturellen Vorgabe sind die Inhibitoren der Carboanhydrase durch kontinuierliche SAR miteinander verbunden. So weisen strukturell ähnliche Moleküle ähnliche Bindungsgeometrien und -stärken auf, und das Aktivitätsspektrum enthält zumindest moderate Variationen des chemi-

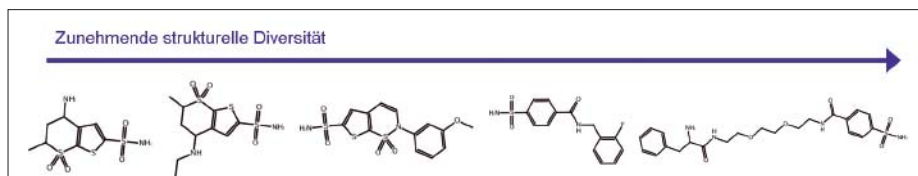


Abb. 4: Kontinuierliche SAR für eine Serie von Carboanhydrase-Inhibitoren

schen Grundgerüsts (Abb. 4). Diese Situation ist charakteristisch für einen Prototyp heterogener SAR, der geprägt ist von kontinuierlichen Beziehungen, welche innerhalb der durch einen strukturellen Zwang vorgegebenen Grenzen existieren.

Koexistenz verschiedener Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Die vorliegende Untersuchung lässt eine Reihe von Schlussfolgerungen zu, die Einblicke in die Natur von SAR gewähren. Unerwartet große Variabilität im Bindungsmodus liegt oft vor, wodurch die gegenwärtige Annahme, dass ähnliche Liganden generell ähnlich binden, zum Teil revidiert wird [8]. Weiterhin können für ein Enzym verschiedene Arten von SAR koexistieren. Strukturell unterschiedliche Serien von Inhibitoren

können separaten kontinuierlichen SAR folgen. Darüber hinaus sind für ein Enzym häufig sowohl kontinuierliche als auch diskontinuierliche Charakteristika zu beobachten. Diese Ergebnisse zeigen, dass verschiedene SAR sich nicht gegenseitig ausschließen. Für viele Zielproteine sind daher heterogene SAR anzunehmen, in denen kontinuierliche und diskontinuierliche Regionen koexistieren. Für das Bild der Aktivitätslandschaft bedeutet dies, dass verschiedene Hügelandschaften durch tiefe Schluchten unterbrochen sein können, aber auch, dass selbst die zerklüfteten Aktivitätslandschaften ebene Flächen enthalten. Für die Wirkstoffforschung ist dieses Ergebnis eine gute Nachricht, lässt es doch auf die Existenz neuer, chemisch diverser Wirkstoffe für eine Vielzahl von Zielproteinen hoffen.

Referenzen

- [1] Eckert H. und Bajorath J.: *Drug Discov. Today* 12, 225–233 (2007)
- [2] Bajorath J.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 882–894 (2002)
- [3] Johnson M. und Maggiora G.M., Eds.: *Concepts and Applications of Molecular Similarity*; John Wiley & Sons: New York, 1990
- [4] Schneider G. *et al.*: *QSAR Comb. Sci.* 25, 1162–1171 (2006)
- [5] Kubinyi H.: *Perspect. Drug Discov. Des.* 9-11, 225–252 (1998)
- [6] Maggiora G.M.: *J. Chem. Inf. Model.* 46, 1535 (2006)
- [7] Peltason L. und Bajorath J.: *Chem. Biol.* 14, 489–497 (2007)
- [8] Boström J. *et al.*: *J. Med. Chem.* 49, 6716–6725 (2006)

Kontakt:

Prof. Dr. Jürgen Bajorath
 Lehrstuhl für Life Science Informatics
 Bonn-Aachen International Center for Information
 Technology (B-IT)
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
 Tel.: 0228/2699-306
 Fax: 0228/2699 341
 bajorath@bit.uni-bonn.de
www.b-it-center.de/Wob/en/view/class211_id231.html