

# INFLUENZA VIRUS NEURAMINIDASE INHIBITOREN: STRUKTURBASIERTE GENERIERUNG VON PHARMAKOPHORMODELLEN

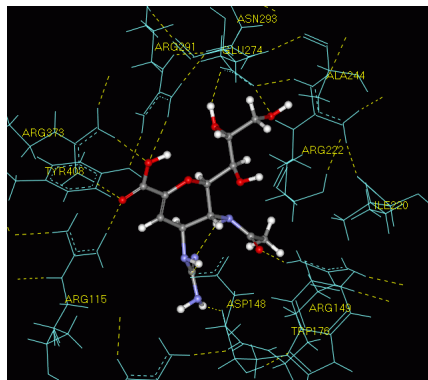
Theodora Steindl und Thierry Langer

Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck, Innrain 52a, A-6020 Innsbruck

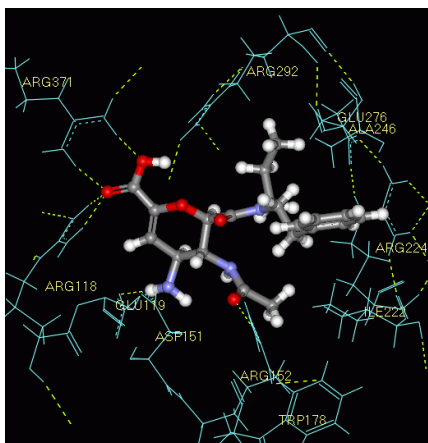
## EINLEITUNG:

Influenza ist eine akute Erkrankung des Respirationstrakts, die in meist jährlich auftretenden Epidemien große Teile der Bevölkerung befällt und auch viele Todesopfer fordert. Das Enzym Neuraminidase (NA), ein für die Replikation entscheidendes Oberflächenprotein der Influenzaviren, stellt ein attraktives Zielprotein für die Entwicklung neuer Arzneistoffe dar [1]. Zwei NA Inhibitoren befinden sich seit kurzem am Markt: Zanamivir und Oseltamivir (ein Prodrug).

Mit Hilfe von Computer-unterstützten Methoden wurden aus den Kristallstrukturdaten von Enzym-Inhibitor Komplexen dreidimensionale Pharmakophormodelle erstellt. Dazu wurden die Wechselwirkungen zwischen Protein und Ligand untersucht. Die unten dargestellten Abbildungen zeigen zwei hoch aktive Liganden im aktiven Zentrum der NA. Wasserstoffbrücken sind als gelb strichlierte Linien erkennbar.



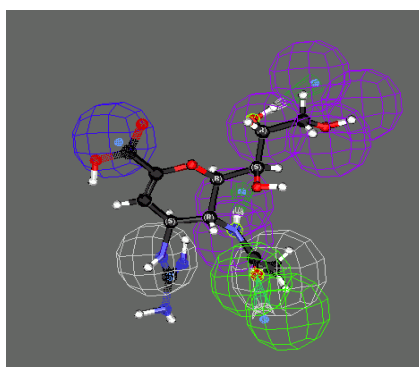
Zanamivir im aktiven Zentrum der NA



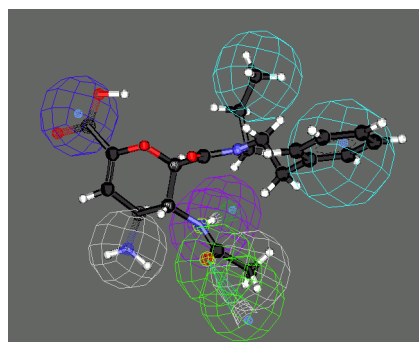
1BJI im aktiven Zentrum der NA

## ERGEBNISSE:

Die strukturellen Unterschiede der Liganden in einer Seitenkette, die auch eine Umlagerung im aktiven Zentrum der NA und die Ausbildung einer hydrophoben Tasche bewirken [1], machte eine Einteilung in 2 Klassen und damit auch die Erstellung von 2 Hypothesen notwendig.



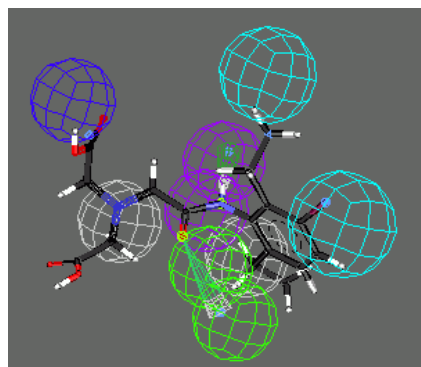
Zanamivir in Hypothese 1



1BJI in Hypothese 2

Allen Molekülen gemeinsame Pharmakophorbereiche sind: eine positiv ionisierbare Gruppe: weiß (Guanidin, Amin), ein Wasserstoffbrücken-Akzeptor: grün, ein Wasserstoffbrücken-Donor: violett, ein modifizierter hydrophober Bereich: hellgelb (alle drei in der Carboxamidseitenkette) und ein negativ ionisierbarer Bereich: blau (Carbonsäurerest) Die Seitenkette in Position 6 bildet bei der ersten Wirkstoffklasse 2 Wasserstoffbrücken zum Enzym, bei der zweiten kommt es zu hydrophoben Wechselwirkungen durch die großen lipophilen Reste.

Mit diesen Pharmakophorhypothesen wurden 3D Datenbanken durchsucht, um Verbindungen mit möglicher NA inhibitorischer Aktivität zu finden. Die Abbildung zeigt ein Beispiel eines gefundenen „Hits“ in der Hypothese 2.



Hit aus der Suche im Derwent World Drug Index [4] in Hypothese 2

## METHODEN UND MATERIAL:

Die Generierung der Hypothesen erfolgte mit Hilfe des Programms Catalyst, Version 4.7 [2], installiert auf einer Silicon Graphics Octane Workstation.

Selektive, sehr aktive Neuraminidase Inhibitoren aus höheren Phasen der Entwicklung wurden in ihren Protein gebundenen Konformationen aus der Brookhaven Protein Datenbank [3] extrahiert und in Catalyst importiert.

Die Validierung der Modelle erfolgte durch Suche in der 3D Datenbank, Derwent World Drug Index [4].

## ERGEBNISSE:

Die Pharmakophore sind gute Hilfsmittel, um darzustellen, welche chemischen Funktionalitäten in welchen Positionen zueinander in einem Molekül nötig sind, damit es im aktiven Zentrum der Neuraminidase binden kann.

Diese mit dem Programm Catalyst erstellten Modelle ermöglichen ein sogenanntes „Virtuelles Screening“. Darunter versteht man eine Suche in 3D Datenbanken mit diesen Modellen nach Verbindungen, welche die Kriterien des Pharmakophors erfüllen. Dieser Prozeß dient der Validierung und der Suche nach möglichen neuen Leitstrukturen.

csac7592@uibk.ac.at

## LITERATUR:

- [1] Smith, B. J.; McKimm-Breshkin, J. L.; McDonald, M.; Fernley, R. T.; Varghese, J. N.; Colman, P. M. (2002) *J. Med. Chem.* **45**, 2207-2212
- [2] Accelrys Inc., Catalyst, version 4.7, San Diego 2002. <http://www.accelrys.com>
- [3] Brookhaven National Laboratory: Protein Data Bank via <http://www.rcsb.org/pdb/>
- [4] World Drug Index is available in the Catalyst software package, version 4.