



Ligandenbasierte Pharmakophor Modelle von Selektiven Endothelin-A Rezeptor Antagonisten und Extraktion von Neuen Leitstrukturen aus 3D Strukturdatenbanken

Oliver Funk, Thierry Langer

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

EINLEITUNG

Das Peptid Endothelin-1 ist der stärkste bisher bekannte endogene Vasokonstriktor. Es wird von Endothelzellen gebildet und greift bevorzugt am ET-A Rezeptor an. Dieser wird hauptsächlich von den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur exprimiert und vermittelt über die Aktivierung der Phospholipase C einen Ca^{2+} -Influx in die Muskelzelle und somit die Vasokonstriktion¹. Bei koronaren Herzerkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder Atherosklerose wurden erhöhte Spiegel von ET-A Rezeptoren und ET-1 nachgewiesen^{2,3,4}. Deshalb wird die Hemmung des ET-A Rezeptors als ein effektives Prinzip für die Behandlung dieser Krankheiten erachtet.

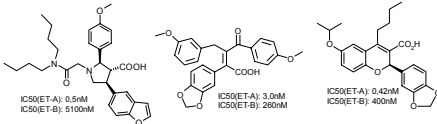
METHODEN UND ERGEBNISSE

Die Pharmakophor-Modelle wurden mittels der Algorithmen HypoGen und HipHop aus dem Software Paket Catalyst 4.7⁵ erstellt.

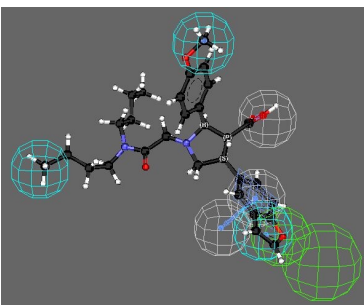
HipHop

Der HipHop Algorithmus berechnet aus einem Trainingssatz von hochaktiven Substanzen Pharmakophor-Modelle.

HipHop Trainingsatz



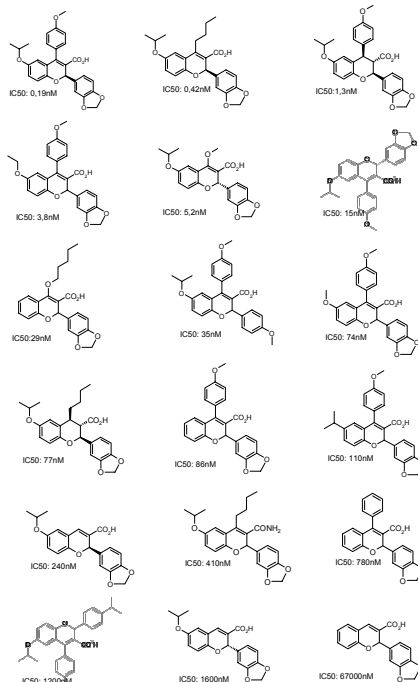
HipHop Pharmakophor



HypoGen

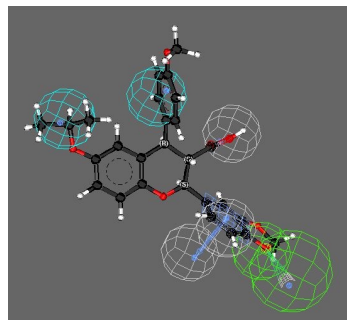
Der HypoGen Algorithmus leitet aus einem Trainingssatz von aktiven und weniger aktiven Verbindungen ein Pharmakophor-Modell ab, das die implementierten Struktur-Wirkungsbeziehungen qualitativ und quantitativ beschreibt.

HypoGen Trainingsatz

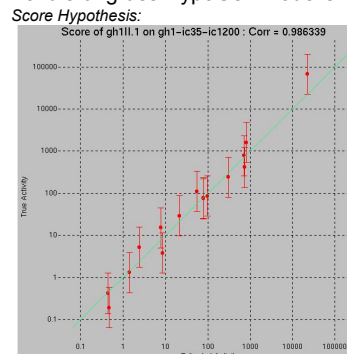


Alle Strukturen stammen aus einer kürzlich veröffentlichten Testreihe⁶

HypoGen Pharmakophor



Validierung des HypoGen Modells



Aktivitätsvorhersage von Testsetverbindungen:

Die experimentellen Aktivitäten von 40 strukturell unterschiedlichen ET-A Antagonisten konnten mit einem Fehler von 1 bis 2 Größenordnungen vorhergesagt werden.

Suche in der Derwent Wold Drug Index⁷ (WDI) 3D Strukturdatenbank:

Das HypoGen Modell extrahierte aus den ca. 50000 Einträgen im WDI 143 Verbindungen. 13 von diesen sind bekannte ET-A Antagonisten.

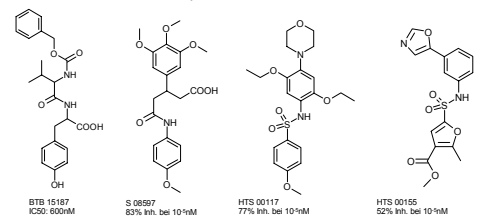
Der HipHop Pharmakophor erkannte 13 Verbindungen von denen 9 antagonistische Aktivität am ET-A Rezeptor aufweisen.

Suche nach neuen Leitstrukturen in der Maybridge⁸ 3D Strukturdatenbank

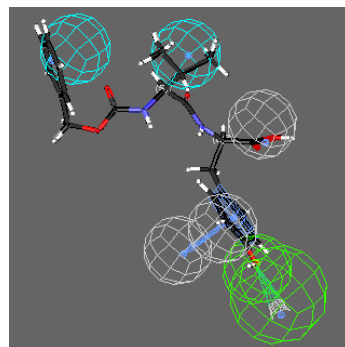
Mit beiden Pharmakophor-Modellen wurde die Maybridge Strukturdatenbank durchsucht. Die HypoGen Hypothese extrahierte 498, das HipHop Modell fand 5 Verbindungen.

Von diesen Strukturen wurden 6 ausgewählt, die zu einer hohen Fitwerte aufweisen und zum anderen erhältlich waren. Diese wurden dann auf ihre Affinität zum ET-A Rezeptor getestet (Verdrängung von ¹²⁵I-ET-1 aus seiner Bindung an den von VERA-Zellen exprimierten ET-A Rezeptor).

Von den 6 Testkandidaten waren 2 im Testmedium unlöslich weshalb sie nicht getestet werden konnten. Alle anderen zeigten Affinität zum ET-A Rezeptor:



HypoGen Pharmakophor mit BTB 15187



Literatur:

- Inoue, A.; Yanagisawa, M.; Kimura, S.; Kasuya, Y.; Miyachi, T.; Goto, K.; Masaki, T. The Human Endothelin Family: Three Structurally and Pharmacologically Distinct Isopeptides Predicted by Three Separate Genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 2836-2841.
- Zolk, O.; Quattek, M.S.; Stitzler, G.; Schrader, T.; Nickering, T.; Schnabel, P.; Shimada, K.; Takahashi, M.; Böhm, M. Expression of Endothelin-1, Endothelin-Converting-Enzyme and Endothelin Receptors in Chronic Heart Failure. *Circulation* **1999**, *2118-2123*.
- Cardillo, C.; Kilcoyne, C.M.; Wadlaw, M.; Cannon, R.O.; Panza, J.A. Role of Endothelin in the Increased Vascular Tone of Patients with Essential Hypertension. *Hypertension* **1998**, *33*, 753-759.
- Kuan, H.; Viskoper, R.J.; Lacourcière, Y.; Budde, M.; Charlon, V. The Effect of an Endothelin Receptor Antagonist, Bosentan, on Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 784-790.
- Catalyst version 4.7; Acetelny Inc. 9685 Scranton Road, San Diego, Ca 92121, 2000.
- Ishizuka, N.; Matsumura, K.; Sakai, K.; Fujimoto, M.; Mihara, S.; Yamamoto, T. Structure-Activity Relationships of a Novel Class of Endothelin-A Receptor Antagonists and Discovery of Potent and Selective Receptor Antagonist, 2-(Benzof[3,3'-oxy]-5-yl)-N-(propyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-carboxybenzoic Acid (S-1295). *1 Study on Structure-Activity Relationships and Basic Structure Crucial for ET-A Antagonism*. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2041-2055.
- World Drug Index available from Derwent Information Ltd. London, UK, www.derwent.com
- Maybridge Database, Daylight Chemical Information Systems Inc., www.daylight.com