

Strukturbasierte Generierung von Pharmakophormodellen für Phospholipase-A₂ Inhibitoren

Thomas F. Palmberger, Thierry Langer

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

EINLEITUNG

Die Phospholipase A₂ (PLA₂) hydrolysiert die Phospholipide der Zellmembran und führt neben ihrer Rolle im Lipidstoffwechsel zur Freisetzung von Arachidonsäure für die Synthese von Prostaglandinen, Prosta-zyklinen, Thromboxanen und Interleukinen, bekannt als Eicosanoide (Abb. 1) [1].

Daher stellt die PLA₂ ein attraktives Zielprotein für die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis oder Inflammatory Bowel Disease dar, vor allem weil die Hemmung der 5-Lipoxygenase bislang nicht erfolgreich war.

Angesichts der hohen Zahl an Isoenzymen der 14 kDa human nonpancreatic secretory PLA₂ (Abb. 2) ist die Selektivität von Inhibitoren wesentlich.

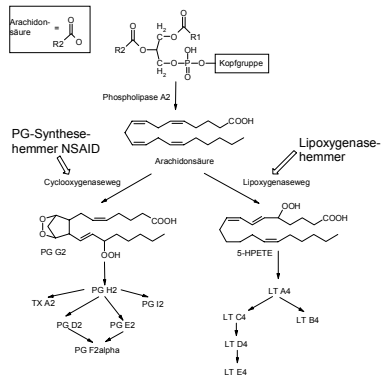


Abb. 1: Schematische Darstellung der Arachidonsäurekaskade

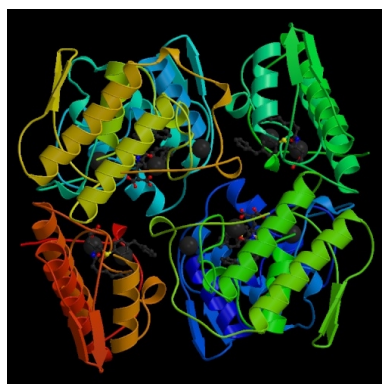


Abb. 2: human nonpancreatic secretory PLA₂ (Quelle: PDB, 1kvo)

ZIELSETZUNG

In der vorliegenden Studie wurde nun versucht, basierend auf Röntgenkristallstrukturdaten und co-kristallisierten Liganden der PLA₂ aus der Brookhaven Protein Database (PDB) [2], mittels des CATALYST Software Pakets [3] dreidimensionale Pharmakophormodelle zu erstellen.

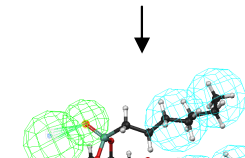
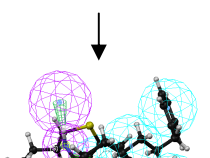
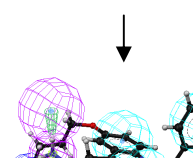
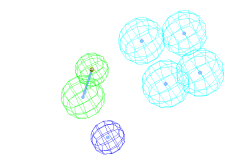
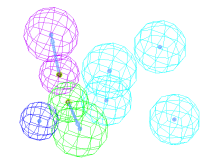
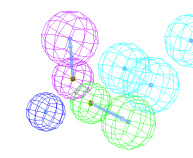
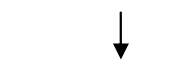
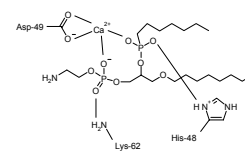
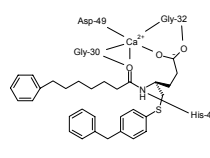
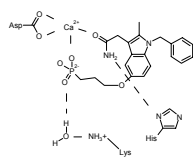


Abb. 3: Struktur - Pharmakophormodell - gefittete Struktur im Pharmakophormodell

Diese drei Strukturen (Abb. 3) wurden des weiteren für eine *CommonFeature* Hypothese (Abb. 4) herangezogen, für die man im Derwent WDI 3359 Hits erhält. Nachdem sie mit einem Shape des Transition State Analogues gefiltert wurden, bleiben 721 Hits übrig, die sich mit den zuvor gefundenen Strukturen weitgehend decken.

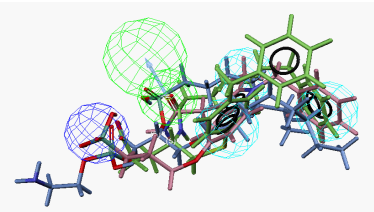


Abb. 4: CommonFeature Hypothese mit gefitteten Ausgangsstrukturen

METHODEN

Das Softwarepaket CATALYST [3] wurde herangezogen für:

- Generation von Strukturmodellen der Moleküle der Trainingsätze
- Konformationsanalyse (Monte Carlo)
- Generierung (HipHop) und Validierung von Pharmakophormodellen
- 3D-Datenbanksuche (Derwent WDI) [4]

Beispiele von Substanzen, die mit allen vier Pharmakophormodellen im Derwent WDI gefunden wurden, sind in Abb. 5 dargestellt.

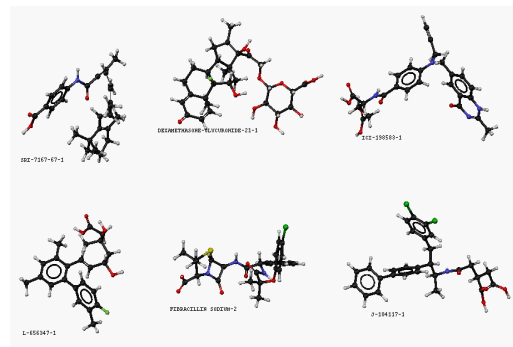


Abb. 5: Beispiele aus den Hitlisten der Derwent WDI-Datenbanksuche

Literatur

- [1] F. R. Homaidan, I. Chakroun, H. A. Haidar, M. E. El-Sabban, *Current Protein and Peptide Science* 3, 467 (2002)
- [2] Brookhaven National Laboratory; Protein Data Bank via <http://www.rcsb.org/pdb/>
- [3] Catalyst Version 4.7, MSI, San Diego, CA, USA
- [4] Derwent World Drug Index, Version x Derwent Ltd., London, UK