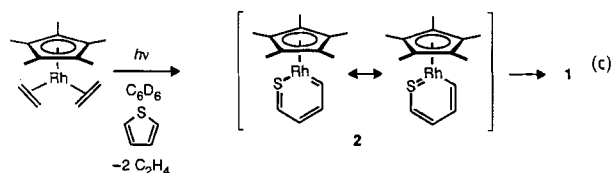


nach der Spaltung der C-S-Bindung entsteht. Die Röntgenstrukturanalyse (Abb. 1)<sup>[7]</sup> bestätigt die NMR-spektroskopischen Befunde. Da die Verbindung schwierig zu kristallisieren war, wurde ein erster, mit einem kleinen Kristall erhaltener Datensatz zur Strukturverfeinerung verwendet. Es ist bemerkenswert, daß kein symmetrischeres Molekül mit einer 1,2,3,4- $\eta^4$ -7,8,9,10- $\eta^4$ -gebundenen S(CH)<sub>8</sub>S-Einheit vorliegt, da [(C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Rh(Polyolefin)]-Komplexe bei 100 °C labil sein sollten<sup>[8]</sup>, was zu der Schlußfolgerung führt, daß die Struktur von **1** die thermodynamisch bevorzugte ist.

Die Bestrahlung (310–380 nm, 25 °C) einer 0.034 M Lösung von [(C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] in [D<sub>6</sub>]Benzol mit einem neunfachen Überschuß Thiophen ergibt geringe Mengen **1** und eine weitere Verbindung, die vier Tieffeldsignale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufweist [Gl. (c)]. Zusätzlich zu einem



C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>-Signal bei  $\delta = 1.504$  werden Multipletts bei  $\delta = 11.834$  (ddd,  $J = 9.2, 6.3, 1.6$  Hz; 1 H), 9.082 (dd,  $J = 8.7, 6.8$  Hz; 1 H), 8.256 (ddd,  $J = 9.4, 7.1, 1.3$  Hz; 1 H) und 7.575 (ddd,  $J = 9.0, 7.1, 1.3$  Hz; 1 H) beobachtet, was auf die Anwesenheit von Aldehyd- und/oder Carben-Protonen deutet. Dieses Zwischenprodukt, dem wir die Struktur **2** zuordnen, reagiert bei Erwärmen zum Dimer **1** weiter. Ein zu **2** analoger, stabiler methylosubstituierter Iridiumkomplex, dessen Signale der Metallacyclus-Protonen ebenfalls tieffeldverschoben sind, ist bekannt<sup>[5]</sup>.

Eingegangen am 7. Oktober 1991 [Z 4960]

CAS-Registry-Nummern:

1, 138786-11-5; 2, 138786-12-6; [(C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], 32613-78-8; Thiophen, 110-02-1.

- [1] R. J. Angelici, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 387–394; C. M. Friend, J. T. Roberts, *ibid.* **1988**, *21*, 394–400.
- [2] R. J. Angelici, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *105*, 61–76; T. B. Rauchfuss, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 259–329.
- [3] G. H. Spies, R. J. Angelici, *Organometallics* **1987**, *6*, 1897–1903; J. W. Hachgenei, R. J. Angelici, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 359–378; A. E. Ogilvy, M. Draganjac, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Organometallics* **1988**, *7*, 1171–1177; P. Hübener, E. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, 105–115.
- [4] W. D. Jones, L. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 559–564; L. Dong, S. B. Duckett, K. F. Ohman, W. D. Jones, *ibid.* **1992**, *114*, 151–160.
- [5] J. Chen, L. M. Daniels, R. J. Angelici, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 199–204.
- [6] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 25 °C):  $\delta = 6.503$  (dd,  $J = 5.5, 3.3$  Hz; H 8), 6.009 (dt,  $J = 3.9, 1.0$  Hz; H 1), 5.492 (dd,  $J = 6.4, 3.9$  Hz; H 7), 4.900 (ddd,  $J = 8.0, 3.9, 2.0$  Hz; H 2), 4.818 (dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz; H 6), 4.165 (ddd,  $J = 11.3, 7.0, 1.0$  Hz; H 5), 3.245 (t,  $J = 11.0$  Hz; H 4), 2.915 (ddt,  $J = 11.0, 7.9, 1.3$  Hz; H 3), 1.681 (s, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.463 (s, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 25 °C):  $\delta = 140.14$  (s, C-H 8), 121.55 (s, C-H 7), 92.17 (d,  $J = 9.5$  Hz; C-H 1), 87.46 (d,  $J = 6.0$  Hz; C-H 2), 86.14 (d,  $J = 6.0$  Hz; C-H 5), 82.69 (d,  $J = 12.1$  Hz; C-H 6), 76.26 (d,  $J = 7.0$  Hz; C-H 4), 66.70 (d,  $J = 10.2$  Hz; C-H 3), 96.71 (d,  $J = 6.7$  Hz; C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 96.82 (d,  $J = 5.7$  Hz; C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 10.05 (s, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 9.08 (s, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>). Korrekte C,H-Analyse; Ausbeute ca. 50%.
- [7] **1** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>/*c* mit *a* = 12.810(9), *b* = 16.118(17), *c* = 14.025(25) Å,  $\beta = 109.78(10)^\circ$  und *Z* = 4. Von 4468 gesammelten Reflexen (0.1 × 0.1 × 0.1 mm<sup>3</sup> großer Kristall) wurden 791 mit  $I > 3\sigma(I)$  zur Strukturermittlung verwendet (C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>-Liganden als starre Gruppen; nur die Rhodium- und Schwefelatome anisotrop verfeinert). *R* = 0.105, *R*<sub>w</sub> = 0.113. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [8] A. K. Smith, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1773–1777.

## „Dynamischer Zwang“, eine Hilfe für das Verständnis der Aktivität und Selektivität von RGD(Arg-Gly-Asp)-Peptiden\*\*

Von Gerhard Müller, Marion Gurrath, Horst Kessler\* und Rupert Timpl

Ein detailliertes dreidimensionales Bild der Konformationen von rezeptorgebundenen Substratmolekülen und der dazu komplementären Rezeptoroberflächen ist eine wesentliche Hilfe für das gezielte Entwickeln von Pharmaka. Solange die Raumstruktur des Rezeptors und/oder des Rezeptor-Substrat-Komplexes nicht bekannt ist, liefern Studien von konformationell eingeschränkten Modellpeptiden, die biologisch relevante Signalsequenzen enthalten, wichtige Informationen<sup>[1]</sup>.

Die Tripeptidsequenz RGD(Arg-Gly-Asp) wurde als universelle Zellerkennungssequenz in vielen extrazellulären Matrixproteinen identifiziert, die alle an transmembrane Zellrezeptoren, sogenannte Integrine, binden<sup>[2]</sup>. Diese Wechselwirkung beeinflusst ein breites Spektrum physiologischer Prozesse, angefangen bei der Zelldifferenzierung über die Blutplättchenaggregation bis hin zur Metastasierung von Tumoren<sup>[3]</sup>.

Um die Frage zu beantworten, ob die Spezifität von RGD-Peptiden bei der Wechselwirkung mit Integrinen auch durch die Konformation der RGD-Sequenz bestimmt wird, synthetisierten wir eine Reihe cyclischer Peptide, in denen durch gezielten Ersatz von L- durch D-Aminosäuren die konstitutionell gleiche Sequenz in verschiedenen Konformationen fixiert ist. Die Inhibierungsaktivitäten der Peptide ergeben ein differenziertes Bild der Wirkprofile<sup>[4]</sup>. Unter ihnen zeichnen sich die beiden cyclischen Pentapeptide *cyclo*(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) = c(RGD $\overline{\text{FV}}$ ) **1** und *cyclo*(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Val) = c(RGD $\overline{\text{FV}}$ ) **2** aus. Sie inhibieren die durch das Laminin-Fragment P1 vermittelte Zelladhäsion mit einer um fast zwei Größenordnungen höheren Aktivität als die zu **2** analoge lineare Sequenz und das als Standard verwendete Peptid GRGDS (Abb. 1).

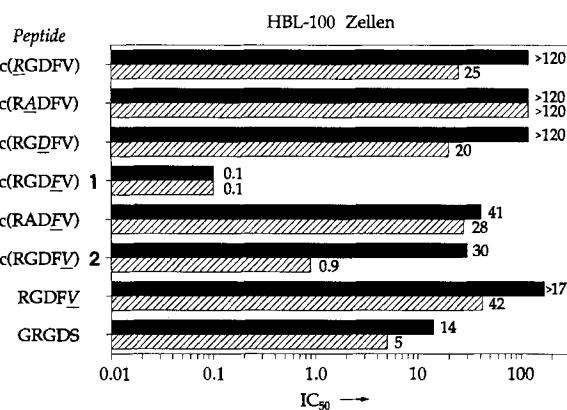


Abb. 1. Als Ergebnis der Zelladhäsionsuntersuchungen sind die IC<sub>50</sub>-Werte [10<sup>-6</sup> M] der Pentapeptide gegenüber Laminin-P1- (schraffiert) und Vitronectin-vermittelter Tumor-Zelladhäsion (schwarz) gezeigt. Die D-Aminosäuren sind im Einbuchstabencode kursiv und unterstrichen wiedergegeben.

\* Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. G. Müller, Dipl.-Chem. M. Gurrath  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

Dr. R. Timpl  
Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

\*\* Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium G. M.), von der Studienstiftung des deutschen Volkes (Doktorandenstipendium M. G.) und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Die Konformation der RGD-Sequenz innerhalb dieser Cyclopeptide muß daher der biologisch aktiven Konformation strukturell ähnlich sein. Die gegenüber den linearen Peptiden höhere Affinität läßt sich mit einem geringeren Entropieverlust während der Bindung cyclischer Peptide an Rezeptoren erklären.

Das Peptid **1** inhibiert auch die Vitronectin-vermittelte Zelladhäsion im submikromolaren Bereich, während **2** hier deutlich weniger aktiv ist. Damit ist erstmals gezeigt, daß durch Konformationsfixierung in RGD-Peptiden Selektivität erreicht werden kann. Wir zeigen im folgenden, daß dieser Befund mit Charakteristika der Raumstrukturen dieser Peptide, die mit Moleküldynamik(MD)-Verfahren erhalten wurden, korrelierbar ist.

Die aus der Konformationsanalyse beider Peptide resultierenden Konformationen entsprechen einander, soweit es die gemeinsame  $\beta\text{II}'\gamma$ -Schleifen-Anordnung angeht, sind aber im Hinblick auf die relative Lage der RGD-Sequenz in diesem gemeinsamen Struktur-Templet völlig verschieden: Im Peptid **1** bildet die RGD-Tripeptidsequenz die  $\gamma$ -Schleife mit Glycin in deren zentraler Position. Dadurch können die Asp- und die Arg-Seitenketten annähernd parallel ausgerichtet werden. Die D-Aminosäure nimmt wie erwartet die Position  $i+1$  der  $\beta\text{II}'$ -Schleife ein. In **2** weisen die für die Aktivität essentiellen Arg- und Asp-Seitenketten in entgegengesetzte Richtungen, so daß die Carboxy- und die Guanidino-Funktionalitäten sehr weit voneinander entfernt sind (Abb. 2).

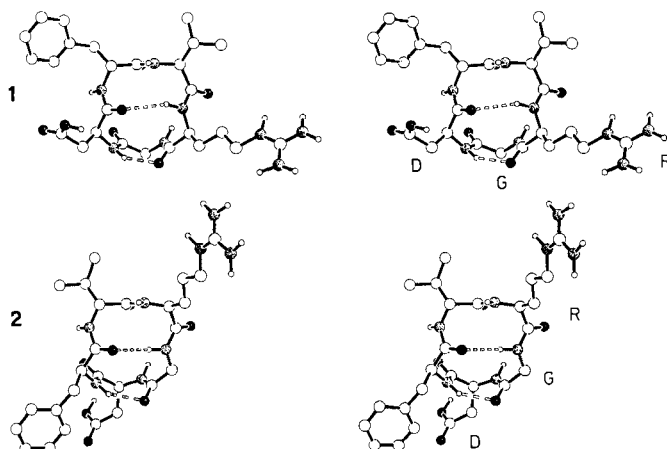


Abb. 2. Stereobilder der NMR-spektroskopisch und durch MD-Simulation bestimmten Konformationen von c(RGDfV) **1** und c(RGDfL) **2**. Sauerstoffatome sind ausgefüllt, Stickstoffatome punktiert und Kohlenstoffatome als leere Kugeln dargestellt. Es sind nur die Wasserstoffatome polarer Atomgruppen gezeigt. Der Blickwinkel ist in beiden Fällen so gewählt, daß die  $\beta\text{II}'$ -Schleife oben ist; die Wasserstoffbrücken sind gestrichelt gezeichnet.

Aufgrund der Ergebnisse der Inhibitionsversuche postulieren wir die für **2** bestimmte Konformation als die biologisch aktive für die Bindung an den Laminin-P1-Rezeptor. Die Konformation von **1** kann, da sie erheblich verschieden zu der von **2** ist, nur die zum Vitronectin-Rezeptor komplementäre sein. Diese Annahmen würden die c(RGDfL)/Laminin-P1-Rezeptor- und die c(RGDfV)/Vitronectin-Rezeptor-Wechselwirkungen befriedigend erklären, nicht aber die Bindung des nicht selektiven, aber aktiveren Peptids **1** an den Laminin-P1-Rezeptor.

Hilfreiche Indizien zur Klärung dieses Verhaltens von **1** konnten wir aus der Simulation der Moleküldynamik erhalten. Die Analyse der Wasserstoffbrückenmuster über eine 70 ps-Trajektorie einer MD-Simulation in einer Dimethylsulfoxid(DMSO)-Lösungsmittelbox<sup>[5]</sup> lieferte für das Peptid **1** ein erstaunliches Resultat. Neben den zu erwartenden Was-

serstoffbrücken zwischen Arg<sup>1</sup>NH und Asp<sup>3</sup>CO sowie Asp<sup>3</sup>NH und Arg<sup>1</sup>CO tritt in **1** ein zweites Wasserstoffbrückenmuster auf. Dieses zusätzliche Wasserstoffbrückenpaar entspricht weitgehend dem für das Peptid **2** bestimmten (Tabelle 1). Dieser Befund ist ein Hinweis auf eine zweite für das Peptid **1** zugängliche Konformation, die aus experimentellen Parametern nicht ableitbar war.

Tabelle 1. Analyse der Wasserstoffbrückenbindungen über die letzten 70 ps der 100 ps-MD-Simulation von c(RGDfV) **1** und c(RGDfL) **2**.  $r_{\text{DA}}$  = Donor-Acceptor-Abstand,  $\theta_{\text{DHA}}$  = Donor-Proton-Acceptor-Winkel.

Verb.	Donor	Acceptor	$r_{\text{DA}}$ [pm]	$\theta_{\text{DHA}}$ [°]	Population [%]	Schleife
<b>1</b>	Arg <sup>1</sup> NH	Asp <sup>3</sup> CO	341	160	41	$\beta\text{II}'$
	Asp <sup>3</sup> NH	Arg <sup>1</sup> CO	294	139	85	$\gamma$
	Gly <sup>2</sup> NH	Phe <sup>4</sup> CO	348	135	20	$\beta\text{I-shift}$
	Phe <sup>4</sup> NH	Gly <sup>2</sup> CO	321	134	37	$\gamma\text{-shift}$
<b>2</b>	Gly <sup>2</sup> NH	Phe <sup>4</sup> CO	313	161	98	$\beta\text{II}'$
	Phe <sup>4</sup> NH	Gly <sup>2</sup> CO	283	142	95	$\gamma$

Um diese Möglichkeit eines Rezeptor-spezifischen Konformationsüberganges zu verifizieren, wendeten wir die Methode des „dynamischen Zwanges“ („dynamic forcing“)<sup>[6]</sup> an. Dynamic forcing ist eine Erweiterung des Moleküldynamikansatzes durch ein harmonisches Potential, das ausgewählte Torsionswinkel in vorgegebene Zielwerte überführt. So dienten für die Simulation des Peptids **1** die Gerüstwinkel des Peptids **2** als vorgegebene Zielwerte. Umgekehrt sollte die Simulation von **2** zu einer Konformation führen, die der von **1** nahe kommt.

Bei diesem Ansatz kann man anhand von energetischen Parametern eine Vorstellung von möglichen Übergängen bekommen. Dabei läßt sich durch Skalierung der Kraftkonstanten der Zwang regulieren.

Während der Simulation über 30 ps vollzieht das Peptid **1** den vermuteten Konformationsübergang schon für eine geringe Kraftkonstante bereits in der Anfangsphase (Abb. 3 Mitte) und erreicht eine Rückgratkonformation, die identisch mit der von **2** ist.

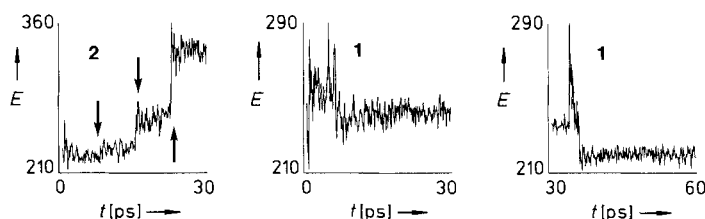


Abb. 3. Analyse der Dynamic-forcing-Simulationen für c(RGDfL) **2** (Pfeile kennzeichnen die extern vorgenommenen Erhöhungen der Kraftkonstanten) und c(RGDfV) **1** von 0–30 ps sowie für **1** von 30–60 ps.  $E$  in kcal mol<sup>-1</sup>.

Aus der strukturellen Analyse der Trajektorie lassen sich stabile Intermediate als „Momentaufnahmen“ erhalten (Abb. 4). Das Peptid **1** geht zunächst über die schon ohne Zwang eingenommene  $\beta\text{I}\gamma_1$ -Konformation in eine  $\beta\text{II}'\gamma_1$ -Schleifenstruktur über. Die inverse  $\gamma$ -Schleife ( $\gamma_1$ ) lagert sich anschließend in eine reguläre  $\gamma$ -Schleife um, so daß die Zielkonformation  $\beta\text{II}'\gamma$ , die der von **2** entspricht (Abb. 2 unten), erreicht wird. Daß der letzte Übergang aus sterischen Gründen gehindert ist, erkennt man an der Energiebarriere bei 5–7 ps (Abb. 3 Mitte).

Unter gleichen Simulationsbedingungen erreicht das Peptid **2** die vorgegebene Zielkonformation trotz sukzessiver Erhöhung der Kraftkonstanten während der Simulation nicht

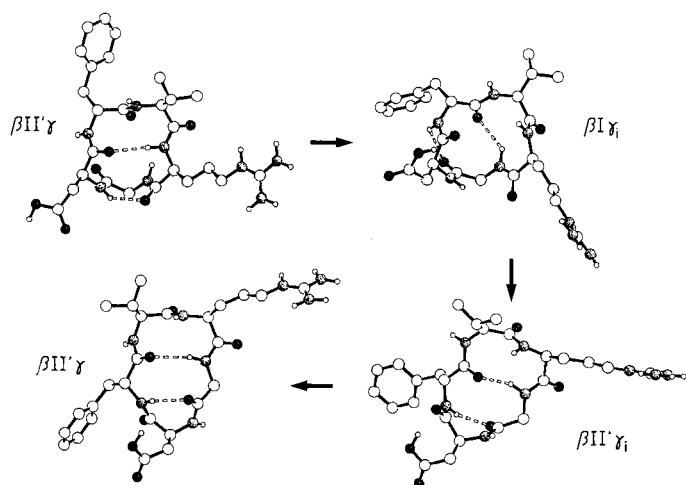


Abb. 4. Während des simulierten Konformationsüberganges von **1** detektierte Intermediate mit stabilen Schleifenstrukturen.

(Abb. 3 links), Die energetischen Stufen entstehen bei der stufenweisen Vergrößerung der Kraftkonstanten. Die Struktur von c(RGDFV) **2** läuft zu energetisch ungünstigen Konformationen, die nicht die gewünschte, dem Peptid **1** entsprechende Konformation enthalten.

Wir haben daraufhin die Simulation von **1** auf 60 ps ausgedehnt, wobei nach 30 ps die Zieltorsionswinkel so geändert wurden, daß das Peptid wieder in seine ursprüngliche Konformation gezwungen wurde. Auch hier vollzieht das Peptid bereits in der Anfangsphase (6 ps nach dem Wechsel der Zielkonformation) den induzierten Konformationsübergang (Abb. 3 rechts). Es wird deutlich, daß die NMR-spektroskopisch bestimmte Konformation die energetisch günstigere ist, der postulierte Konformationsübergang in die Laminin-P1-relevante Konformation aber leicht möglich ist.

Die Fixierung der essentiellen RGD-Sequenz in konformationell eingeschränkten und durch das Struktur-Design wohldefinierten Zielmolekülen führte zu Wirkstoffen hoher Aktivität und Selektivität. Die Kombination biologischer Daten mit den aus der Strukturanalyse gewonnenen Parametern ermöglicht die Formulierung von Konformations-Aktivitäts-Beziehungen und legt darüber hinaus ein dynamisches Modell der Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung nahe. So war es durch die aus Computersimulationen gewonnenen Informationen letztendlich möglich, das biologische Wirkprofil zu erklären. Ein solches Bild von Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen konnte aus den Konformationen zweier nativer RGD-Proteine aus der Klasse der Disintegrine, Kistrin<sup>[7]</sup> und Echistatin<sup>[8]</sup>, nicht abgeleitet werden, da die RGD-Sequenz in beiden Proteinen in exponierten und *flexiblen* Schleifenregionen lokalisiert ist, so daß aus diesen Strukturen keine Aussagen über rezeptorgebundene Konformationen abgeleitet werden können. Die Einbeziehung von Dynamik in Struktur-Aktivitäts-Studien verdeutlicht eindrucksvoll, wie wichtig es ist, konformationelle Änderungen des Substrats während der Bindung an den Rezeptor, die durch den vom Rezeptor auf das Substrat ausgeübten Konformationsdruck („induced fit“) verursacht werden, mit in Betracht zu ziehen.

#### Experimentelles

Zur Strukturaufklärung wurden MD-Rechnungen mit dem GROMOS-Kraftfeld [9] durchgeführt, wobei die Abstände zwischen Protonen als experimentelle Randbedingungen in die Simulationen eingingen. Als Startstruktur diente eine manuell aufgebaute Konformation, frei von vorgebildeten Sekundärstrukturelementen, für die nach Energieminimierung über 2 ps bei 1000 K, weiteren 3 ps bei 500 K und 5 ps bei 300 K eine MD-Simulation im Vakuum durchgeführt wurde. Die Kraftkonstante für die experimentellen Abstände betrug

4000 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup>. Die erhaltene Struktur wurde als Startstruktur für eine Simulation über 150 ps unter Berücksichtigung des Solvens verwendet. Die Lösungsmittelbox hatte eine Kantenlänge von ca. 3.5 nm und enthielt 150–180 DMSO-Moleküle [5]. In den ersten 70 ps betrug die Kraftkonstante für die experimentell ermittelten Abstände 1000 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup>, für die nächsten 30 ps wurde sie auf 500 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup> reduziert, und die letzten 50 ps wurden ohne experimentelle Vorgaben simuliert, um sicher zu gehen, daß die nach 100 ps erreichte Konformation in einem stabilen Konformationsenergieminimum liegt.

Für die Simulation der Konformationsübergänge von **1** und **2** wurde das im Programmpaket DISCOVER implementierte Consistent-Valence-Force-Field-(CVFF)-Kraftfeld [10] verwendet, das um ein harmonisches Potential für das Erreichen der Zieltorsionswinkel erweitert war. Diese Simulationen wurden über 30 ps im Vakuum durchgeführt. In den ersten 7.5 ps wurde als Kraftkonstante für das Dynamic-forcing-Potential 1 kcal rad<sup>-2</sup> verwendet. Anschließend wurde sie in 7.5 ps-Schritten auf 2.5, 5 und 10 kcal rad<sup>-2</sup> erhöht.

Eingegangen am 15. Oktober 1991 [Z 4969]

CAS-Registry-Nummern:

**1**, 137813-35-5; **2**, 137894-01-0; GRGDS, 96426-21-0.

- [1] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523.
- [2] M. D. Pierschbacher, E. Ruoslahti, *Nature* **1984**, *309*, 30–33.
- [3] S. E. D'Souza, M. H. Ginsberg, E. F. Plow, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 246–250.
- [4] M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
- [5] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9466–9470.
- [6] R. S. Struthers, G. Tanaka, S. C. Koerber, T. Solmajer, E. L. Baniak, L. M. Gierasch, W. Vale, J. Rivier, A. T. Hagler, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1990**, *8*, 295–304.
- [7] M. Adler, R. A. Lazarus, M. S. Dennis, G. Wagner, *Science* **1991**, *238*, 491–497.
- [8] V. Sadek, R. A. Atkinson, J. T. Pelton, *Biochemistry* **1991**, *30*, 7369–7372.
- [9] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual Biomos*, Groningen, **1987**.
- [10] P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest, A. T. Hagler, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1988**, *4*, 31–47.

### Selektive Inhibierung der trypanosomalen Triosephosphat-Isomerase durch ein Thiopeptid\*\*

Von Horst Kessler\*, Hans Matter, Armin Geyer, Hans-Jürgen Diehl, Matthias Köck, Guido Kurz, Fred R. Opperdoes, Mia Callens und Rik K. Wierenga

Professor Gerhard Quinkert zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Schlafkrankheit ist eine der Tropenkrankheiten, deren Eindämmung trotz intensiver Forschung bis heute nicht gelungen ist<sup>[1]</sup>. Der Energiehaushalt der Erreger der Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei brucei*) basiert ausschließlich auf der Glycolyse. Daher ist die Synthese selektiver Inhibitoren der Glycolyse-Enzyme der Parasiten ein erfolgversprechender Weg zu wirksamen Pharmaka<sup>[2]</sup>. Auf der Suche nach Leitstrukturen zur Inhibierung der trypanosomalen Triosephosphat-Isomerase (TIM, EC 5.3.1.1), einem der

[\*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. H. Matter, Dipl.-Chem. A. Geyer, Dipl.-Chem. H.-J. Diehl, Dipl.-Chem. M. Köck, Dipl.-Chem. G. Kurz  
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching  
Prof. Dr. F. R. Opperdoes, Dr. M. Callens  
International Institute of Cellular and Molecular Pathology  
Avenue Hippocrate 75, B-1200 Brüssel (Belgien)  
Dr. R. K. Wierenga  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1, W-6900 Heidelberg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von einem BRIDGE-Projekt der EG gefördert. H. M. und M. K. danken dem Fonds der Chemischen Industrie für Doktorandenstipendien.