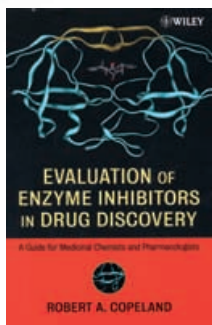




Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery



Von Robert A. Copeland. Wiley-Interscience, New York 2005. 271 S., geb., 69.90 €.—ISBN 0-471-68696-4

Die Modulierung von Proteinaktivitäten durch kleine Wirkstoffmoleküle als Inhibitoren bildet die Grundlage sowohl der chemischen Biologie (als der zugrunde liegenden wissenschaftlichen Disziplin) als auch des mit der Wirkstoffentwicklung befassten Zweigs der pharmazeutischen Industrie. Die wohl wichtigste Klasse unter den hierfür untersuchten Proteinen sind die Enzyme, zum einen wegen ihrer wichtigen Funktionen, die sie in allen Lebensprozessen ausüben, zum anderen weil sie meist über aktive Zentren oder andere Ligandenbindungstaschen verfügen, die in idealer Weise dafür geeignet sind, in hoher Affinität mit Wirkstoffen in Wechselwirkung zu treten. Jedem Chemiestudenten dürfte aus dem Grundstudium die Michaelis-Menten-Kinetik ein Begriff sein, die als eine der grundlegenden Gleichungen der Biochemie die Substrat-Enzym-Wechselwirkung beschreibt. Die Inhibierung von Proteinen ist jedoch mit noch vielen weiteren wichtigen Besonderheiten verbunden, die weit weniger bekannt sind. Viele dieser Themen, über die jeder Bescheid wissen sollte, der sich mit der Wechselwirkung von Mole-

külen mit Proteinen auseinandersetzt, werden in den klassischen Lehrbüchern der Biochemie oft vernachlässigt. Robert Copeland, der auf eine glanzvolle Tätigkeit als Enzymologe in Industrie und Hochschule zurückblicken kann, hat mit *Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery* ein wirklich exzellentes und verständliches Buch verfasst, das vielen Lesern helfen wird, dieses Gebiet besser zu verstehen.

In den ersten beiden Kapiteln gibt der Autor eine kurze, aber sehr klug verfasste Einführung über die grundlegenden Prinzipien der Enzymkatalyse und der Substratbindung. Schon in diesen einleitenden Abschnitten wird der Leser bald eine der großen Stärken dieses Buches erkennen: Copeland teilt mit dem Leser großzügig seine langjährigen Erfahrungen aus der Industrie und ergänzt die theoretischen Ableitungen mit vielen lehrreichen Beispielen, in denen mögliche Fallen und Lösungen zu häufig auftauchenden Problemen illustriert werden. Diese persönliche Note macht vor allem das folgende Kapitel, in dem Überlegungen zur Durchführung von Assays von Verbindungsbibliotheken angestellt werden, so wertvoll.

Ein großer Abschnitt des Buches ist den verschiedenen Arten der reversiblen Bindung von Inhibitoren mit Enzymen gewidmet. Zu unterscheiden sind kompetitive, nichtkompetitive und unkompetitive Inhibitoren. Der Autor erinnert daran, dass insbesondere der IC_{50} -Wert, der häufig zur Beschreibung der Wirksamkeit eines Inhibitors herangezogen wird, massiv von den gewählten Testbedingungen abhängt, und gibt Hinweise, wie man durch einfache Experimente zu verlässlicheren Tests gelangt oder Fehlinterpretationen von Ergebnissen verhindern kann. Auch hier findet Copeland eine gute Mischung aus tiefgehender kinetischer Analyse (mit vielen Gleichungen und Zeichnungen) und faszinierenden Fallstudien fehlgeschlagener oder am Markt eingeführter Wirkstoffe. In den folgenden beiden Kapiteln werden die mechanistischen Grundlagen von langsam bindenden und stark bindenden Inhibitoren ausführlich diskutiert. Das letzte Kapitel befasst sich mit der irreversiblen Inaktivierung von Enzymen und der Anwendung von Affinitätsmarkern und

mechanismusbasierten Inaktivatoren als Wirkstoffe.

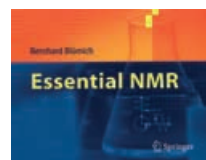
Auch dieses sorgfältig editierte Buch ist nicht frei von Fehlern, die sich aber in den meisten Fällen als nicht sinnentstellend erweisen. Der Inhalt lässt sich sehr gut über den Index erschließen, der Leser wird allerdings ein Abkürzungsverzeichnis vermissen, das vor allem zum raschen Verständnis der vielen Gleichungen hilfreich gewesen wäre. Zusammenfassend bietet das Buch eine ausgezeichnete Einführung in wichtige Aspekte der Enzymologie, der Inhibierung von Enzymen und der Entwicklung von Medikamenten. Es zeichnet sich gegenüber anderen Büchern durch seine sehr ausgewogene Behandlung sowohl theoretischer als auch praktischer Aspekte aus. In seiner Einleitung spricht Copeland bescheidenweise medizinische Chemiker und Pharmakologen als Zielgruppe an, ich aber denke, dass dieses exzellente Buch eine viel größere Leserschaft verdient hat und empfehle es jedem, der sich für die Wechselwirkung von Proteinen mit kleinen Molekülen interessiert. Außerdem sollte es in jeder Chemie-Bibliothek in Hochschule oder Industrie seinen Platz finden.

Rolf Breinbauer

Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie und
Universität Dortmund

DOI: 10.1002/ange.200585328

Essential NMR



Von Bernhard Blümich. Springer Verlag, Heidelberg 2005. 243 S., Broschur, 37.50 €.—ISBN 3-540-23605-8

In den vergangenen 60 Jahren seit der Entdeckung des Phänomens der magnetischen Kernresonanz hat sich dieses Gebiet auch Dank der parallel dazu stattgefundenen Revolution der Mikroelektronik und der Computertechnologie enorm entwickelt. Neben der klassi-