

Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) stuft Typ 2 Diabetes als eine der häufigsten Ursachen für Tod und Invalidität im ersten Viertel des 21. Jahrhunderts ein. Von 1985 bis 1995 ist die Anzahl diagnostizierter Diabetiker weltweit von 30 Millionen auf 135 Millionen gestiegen, für den Zeitraum bis 2025 wird ein Anstieg auf 300 Millionen prognostiziert. Die Prävalenz für Deutschland liegt nach aktuellen Untersuchungen bei 7-8%, und man schätzt, dass bei der Altersgruppe der Menschen über 65 Jahre, deren Anteil an der Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten stark ansteigen wird, 40-45% an Typ 2 Diabetes oder der Vorstufe der verminderten Glucosetoleranz erkrankt sind [1][2].

Die Ursachen für diesen Anstieg an Diabeteserkrankungen in den Industrieländern sind die gestiegene Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln in den letzten 50 Jahren, das damit verbundene Überangebot an hochkalorischen und fettreichen Lebensmitteln sowie der so genannte sitzende Lebensstil.

Das Hauptmerkmal des Typ 2 Diabetes, die Insulinresistenz, steht in direktem Zusammenhang mit Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck. Durch den dauerhaft erhöhten Glucosespiegel im Blut entstehen oft schwerwiegende diabetische Folgeerkrankungen und Komplikationen wie Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Atherosklerose und koronare Herzkrankheit.

Gleichzeitig mit der Prävalenz von Diabeteserkrankungen steigt der Anteil an Personen, die an Adipositas leiden, dem soweit gesteigerten Körpergewicht, dass als Konsequenz daraus Nachteile für die Gesundheit entstehen. So werden schon mehr als 30% der Bevölkerung als adipös eingestuft und weitere 35% haben mäßiges Übergewicht. Auch etwa 15% der Kinder und Jugendlichen sind zu dick. Übergewicht ist wiederum ein zusätzlicher Risikofaktor, der zu vielen lebensbedrohlichen Erkrankungen, einschließlich Typ-2-Diabetes, Herzinfarkt, Schlaganfall, sowie Brust- und Darmkrebs, beiträgt.

Die genauen Ursachen, die bei der Entstehung dieser Erkrankungen eine Rolle spielen, sind bisher nicht aufgeklärt, aber seit einigen Jahren weiß man, dass Tyrosin Phosphatasen dabei eine entscheidende Rolle spielen. Noch zu Beginn der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts sah man diese Enzyme als unspezifische Gegenspieler der an der zellulären Signalweiterleitung beteiligten

Kinasen an, doch in der letzten Zeit wurden für die einzelnen Phosphatasen besondere Informationswege und spezielle Angriffspunkte gefunden. Tyrosin-Phosphatasen sind als Schlüsselenzyme an der Regulation von Zellmetabolismus, Zelldifferenzierung, Wachstum, Proliferation und anderen Funktionen beteiligt [3].

Vor allem für die Protein-Tyrosin-Phosphatase 1B (PTP 1B) konnte durch einige Tiermodelle [4][5], Genanalysen [6][7] und Bindungsstudien [8] gezeigt werden, dass dieses Enzym an der Signaltransduktion des Insulins entscheidend beteiligt ist. Hemmung oder Ausschalten des Enzyms verhindert im Tierversuch nicht nur die Entstehung von Diabetes, sondern auch von Übergewicht. Eine Überexpression der PTP 1B führt zu einem gehäuften Auftreten von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes, was auf die Beteiligung einer genetischen Komponente hinweist [9].

Nach heutigem Behandlungsstandards können Diabetes und Adipositas zwar therapiert werden, eine Heilung ist derzeit jedoch nicht möglich. Die genannten erschreckenden statistischen Daten belegen die dringende Notwendigkeit für die Entwicklung neuer Wirkstoffe im Kampf gegen Typ-2-Diabetes und Adipositas.

Zurzeit sind in der Protein Data Bank (PDB) des *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) [10] 61 Kristallstrukturen der PTP 1B verzeichnet, und es sind unterschiedliche Klassen von Inhibitoren bekannt. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit, mit experimentellen und theoretischen struktur-basierten Methoden nach neuen, potenten und selektiven Inhibitoren für dieses Target zu suchen.

2 Problemstellung und Zielsetzung

Die Protein-Tyrosin-Phosphatase 1B (PTP1B) ist entscheidend an der Signaltransduktion des Insulins und des Leptins beteiligt und unterbricht nach der Bindung an den jeweiligen Rezeptor die Signale dieser beiden Botenstoffe innerhalb der Zelle. Die Blockade beider Signaltransduktionswege wird auch als ursächlich beteiligt an der Entstehung von Diabetes Typ-2 und Übergewicht angesehen. Substanzen, die die PTP1B hemmen und somit die Unterbrechung der Signalweiterleitung aufheben, zeigen in experimentellen Studien eine blutzuckersenkende Wirkung. Bisher gibt es aber noch Probleme, Inhibitoren zu entwickeln, die bei guter Aktivität auch geeignete pharmakokinetische Eigenschaften besitzen und sich für klinische Studien eignen. Somit besteht ein großes Interesse daran, neue PTP1B-Inhibitoren aus neuen Strukturklassen zu entwickeln.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die PTP1B-Inhibitoren mit ligandbasierten theoretischen Methoden analysiert werden. Dazu wurden Inhibitoren aus einem einheitlichen Datensatz ausgewählt und in einer 3D-QSAR-Analyse untersucht, die die Wechselwirkungsmöglichkeiten der Liganden betrachtet und mit den biologischen Daten korreliert. Dazu war es notwendig die bioaktive Konformation der Liganden zu finden und geeignete Verfahren zur Überlagerung auszuwählen.

Anschließend sollte ein Vergleich dieser ligandbasierten Untersuchungen mit proteinbasierten Untersuchungen angestellt werden. Dazu mussten verschiedene Vorgehensweisen zum Docking getestet und zum Teil optimiert werden. Die bei den klassischen proteinbasierten Untersuchungen erfolgende Auswertung von Komplexenergien und Komplexgeometrien sollte hierbei aber nur als Vergleich dienen. Zusätzlich sollte die Auswertung der Dockingergebnisse mit 3D-QSAR Methoden erfolgen. Da hier die Proteinstrukturen für das Docking verwendet werden, bezeichnet man diese Vorgehensweise als rezeptor- oder proteinbasierte 3D-QSAR Methode [11][12][13][14].

Im zweiten Teil der Arbeit sollte, ausgehend von diesen rezeptorbasierten 3D-QSAR-Modellen, mit Hilfe des virtuellen Screenings in Moleküldatenbanken nach neuen Inhibitoren für die PTP1B gesucht werden. In einem ersten Schritt wird mit wenig rechenintensiven, ligandbasierten Methoden eine Vorauswahl

unter den zu Verfügung stehenden Strukturen getroffen. Der zweite Schritt besteht aus zeitaufwändigen Dockinganalysen und Vorhersagen mit den zuvor erstellten 3D-QSAR-Modellen, wodurch die interessanten Verbindungen ausgewählt werden.

3 Pharmakologische Grundlagen
