

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1:

Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Chemie und Dermatopharmakologie“

Neue Thymidin- und Purinderivate zur Hemmung der humanen Polymerase alpha bei Hauttumoren

*Prof. Dr. Dr. Hans-Dieter Höltje,
Berlin*

Vor Kurzem haben wir mithilfe von Molecular Modeling-Techniken und Molecular Dynamics Simulationen entwickelt ein 3-dimensionales räumliches Modell der humanen Polymerase alpha (pol α) vorgeschlagen. Dieses 3D-Modell wurde nun für Docking Experimente und Dynamiksimulationen von neuartigen durch rationales Design gewonnenen Liganden der humanen DNA pol α eingesetzt. Ein lipophiler Freiraum innerhalb der Bindungstasche sollte durch größere hydrophobe Seitenketten der Basenbausteine möglichst optimal ausgefüllt werden, um dadurch Liganden mit höherer Affinität zu gewinnen. Die Simulationsergebnisse bestätigten diese Vermutung. Weiterhin wurde gefunden, dass Acyclovir-ähnliche azyklische Analoge der Ribosepartialstruktur, die eine größere Flexibilität und damit auch bessere konformative Anpassungsfähigkeit an die räumlichen Gegebenheiten des aktiven Zentrums der Polymerase besitzen, höhere Bindungsaffinitäten zeigen sollten. Insgesamt haben wir acht Analoga des 2-Butylanilino-dATP, das als sehr selektiver nukleosidischer Inhibitor von Säuger-Polymerase α bekannt ist, untersucht. Biologische Testungen einiger der vorgeschlagenen Strukturen haben die theoretischen Ergebnisse bestätigt.

