

Selbstorganisation von Fasern und Fibrillen**

Wolfgang H. Binder* und Oskar W. Smrzka

Stichwörter:

Alzheimer-Krankheit · Faserproteine · Gelbildner · Peptide · Selbstorganisation

Aggregation und Desaggregation sind zentrale Phänomene in der Natur. In diesem Zusammenhang ist auch die Faserbildung durch Selbstorganisation^[1] von Interesse, die sich durch gemeinsame Aufbauprinzipien in belebten wie in unbelebten Systemen auszeichnet.

Proteinfasern^[2] spielen sowohl bei intra- als auch bei extrazellulären Prozessen eine Rolle, z.B. bei der Bewegung, der Zellverformung und -teilung oder der Blutgerinnung. Darüber hinaus sind sie auch an Erkrankungen beteiligt, deren gemeinsames Merkmal eine Konformationsänderung von Proteinen ist.^[3–7] Ein Teil dieser Erkrankungen ist durch histologische und biophysikalische Veränderungen gekennzeichnet, die gemeinhin unter dem Begriff „Amyloid“ eingeordnet werden. Die Amyloidose ist das Ergebnis exzessiver Anreicherung von Amyloid aus amyloidogenem Peptidmaterial.^[3–5] Zu den am besten charakterisierten Beispielen zählt das Amyloid-β-Peptid (Aβ), ein Spaltprodukt des Amyloid-Precursor-Proteins (APP),^[6] das mit der Alzheimer-Krankheit und anderen neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. Weitere Beispiele

sind das Diabetes-assoziierte Amylin (auch Islet-Amyloid-Polypeptid, IAPP) sowie das Prion-Protein (PrP), das mit der übertragbaren spongiformen Enzephalopathie (einschließlich BSE, Scra pie oder der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) in Zusammenhang steht. Mehreren Modellen zufolge entstehen zunächst β-Faltblattstrukturen innerhalb des Aβ-Peptides, was zur Bildung von Fasern führt, aus denen sich schließlich infolge hierarchischer Aufbauprozesse Aggregate bilden.^[7] Für diesen Aufbauprozess werden eine Vernetzung der

Moleküle durch Wasserstoffbrücken sowie hydrophobe Wechselwirkungen verantwortlich gemacht. Eine Folge dieses Prozesses ist die Bildung extrazellulärer amyloider Plaques, die sich aus aggregiertem Aβ zusammensetzen. Ein weiteres Charakteristikum der Alzheimer-Krankheit (außer der Bildung der Aβ-Fibrillen) ist die Organisation von intrazellulären *tau*-Filamenten in Form von „Paired Helical Filaments“ (PHFs).^[7f,h,i]

Faserstrukturen^[8] entstehen aus Makromolekülen oder kleinen Mole-

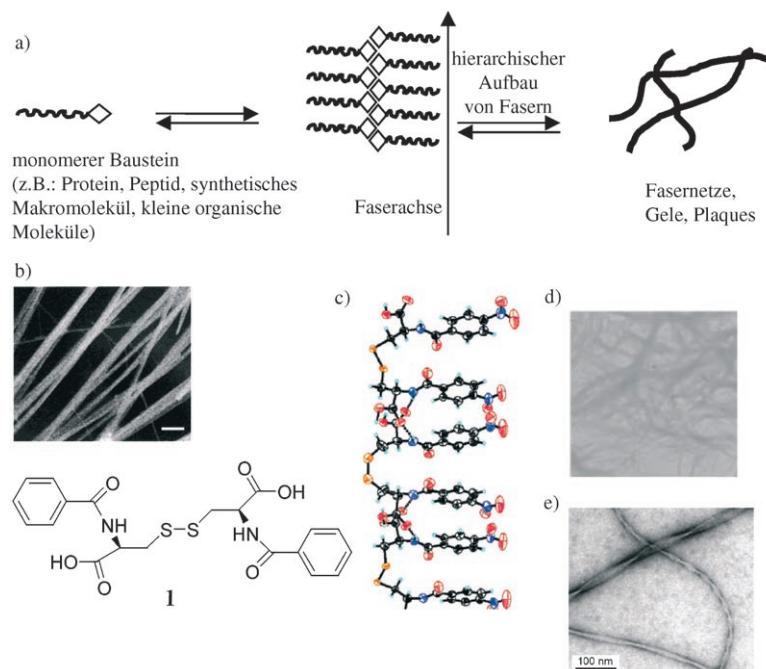


Abbildung 1. Beispiele für selbstorganisierte Fasern oder Fibrillen. a) Prinzip der Faserbildung durch Selbstorganisation. Bausteine aggregieren durch spezifische intermolekulare Wechselwirkungen zu Fasern und bilden höher geordnete Strukturen durch hierarchische Ordnungsprozesse. b) Fibrillen aus einer 3 mM Lösung eines niedermolekularen Gelbildners (1). Maßstab 1 µm; die Fasern haben eine Länge zwischen 50 und 300 nm. c) Modell eines Aggregationsprozesses in (b), bei dem Keime entstehen, von denen die weitere Selbstorganisation ausgeht. C schwarz, H grün, N blau, O rot, S orange. d) Transmissionselektronenmikroskopie(TEM)-Bilder faserförmiger Aggregate von Dendrimeren. e) TEM-Aufnahme von aus Aβ aufgebauten Amyloid-Fibrillen. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung nach Lit. [9a,b] und [14].

[*] Prof. Dr. W. H. Binder
TU Wien
Institut für Angewandte Synthesechemie
Getreidemarkt 9/163/MC
1060 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-58801-16299
E-Mail: wbinder@mail.zserv.tuwien.ac.at

Dr. O. W. Smrzka
Forschungsinstitut für krebskranker Kinder (CCKI)
St. Anna Kinderkrebsforschung
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien (Österreich)

[**] Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung (18740 B03).

külen durch Selbstorganisation (Abbildung 1). Organische Gelbildner^[9] repräsentieren eine eigene Klasse maßgeschneiderter, kleiner organischer Moleküle, die die Gelierung bei niedrigen Konzentrationen durch Faseraggregation und Vernetzung bewirken. Wichtige Faktoren für einen effizienten Faseraufbau sind 1) ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen hydrophoben und hydrophilen Gruppen innerhalb eines Moleküls, um die Wechselwirkung zwischen Faser und Lösungsmittel zu ermöglichen, 2) die Hemmung der Kristallisation durch anisotrope Aggregationskeime und 3) Wechselwirkungen zwischen den Faserstrukturen, die zu Vernetzungen führen.^[9c] Zahlreiche niedermolekulare Gelbildner, die sich im wässrigen Milieu zu Fasern zusammenlagern, setzen sich daher aus Amidgerüsten mit Wasserstoffbrücken und hydrophoben Außenseiten zusammen (*n*-Alkyl- oder aromatische Gruppen).^[9a]

In diesem Zusammenhang sind folgende Fragen von Bedeutung: a) Wie entstehen derartige Fasern, und wie können solche Prozesse kontrolliert oder gar rückgängig gemacht werden? b) Worin besteht der Unterschied zwischen faserbildenden niedermolekularen Molekülen einerseits und fibrillenbildenden Proteinen andererseits?

Die Aggregation von niedermolekularen Verbindungen zu Fasern und in der Folge zu Fasernetzen erfolgt aus der Lösung üblicherweise innerhalb von Sekunden bis Minuten, wodurch eine direkte Beobachtung der Selbstorganisation erschwert ist.^[10] Die meisten gängigen Modelle basieren auf Keimbildungsprozessen, die durch ein modifiziertes Avrami-Modell beschrieben werden,^[11] das seinerseits von konventionellen Kristallisierungsprozessen abgeleitet ist. Je größer nach diesem Modell der Temperaturunterschied ($T_g - T$) zwischen Inkubation (T) und Gelierung (T_g) ist, desto größer wird die Zahl der Keime sein, was eine raschere Gelbildung mit stärker verzweigten und verschränkten Faserstrukturen zur Folge hat.^[11c] Die Zeit für die Gelbildung (t_g) hängt mit der Keimbildungsgeschwindigkeit (J) über die Relation $t_g \approx 1/J^{1/2}$ zusammen, wobei die Gelbildung je nach Konzentration der Keime in Lösung innerhalb von Minuten bis Stunden

erfolgen kann. Aus diesem Grund kann der Keimbildungsprozess über den Sättigungsgrad $\sigma(T)$ ^[11b] gesteuert werden (in dem $\sigma(T)$ als das Verhältnis $(X - X_{eq}(T))/X_{eq}(T)$ definiert ist, in dem X und $X_{eq}(T)$ dem gegenwärtigen bzw. dem Gleichgewichtsmolenbruch des gelösten Materials bei gegebener Temperatur T in Lösung entsprechen). Unlängst konnte der Sättigungsgrad mit dem Grad der Verästelung innerhalb fibrillärer Netze korreliert werden.^[13] Dabei wurde ein niedermolekularer Gelbildner (z.B. **2**) in Propylenglycol mithilfe von Durchlichtmikroskopie untersucht (Abbildung 2). Ein höherer Übersättigungsgrad (durch schnellere Abkühlung) führt zu deutlich mehr fibrillären Verästelungen, wobei in der Folge entweder fibrilläre oder sphärolitische Netze entstehen.

Im Fall des A β -Peptides – des wichtigsten Plaque bildenden Agens bei

der Alzheimer-Pathogenese – stellt sich jedoch die Situation anders dar, da die Temperatur diesen Faserbildungsprozess nicht direkt beeinflusst. Die Grundstruktur von Amyloid ist durch gerade, nichtverästelte Fibrillen mit einem Durchmesser von 7–12 nm und oft sphäroider Morphologie gekennzeichnet (Abbildung 3).^[14,7] Festphasen-NMR-Spektroskopie, Transmissions-elektronenmikroskopie, Bildrekonstruktionsverfahren und Röntgenstrukturanalyse von Peptidfragmenten belegen das Vorhandensein „gekreuzter“ (cross-unit) β -Faltblattstrukturen, die durch Wasserstoffbrücken zwischen zwei Schichten zusammengehalten werden, wobei die Aminosäuren 12–24 und 30–40 von A β -Peptid beteiligt sind.^[7j] Man nimmt an, dass für den Aufbau von Fibrillen sowohl hydrophobe Wechselwirkungen als auch $\pi-\pi$ -Stapelung zwischen Phenylalaninresten ausschlagge-

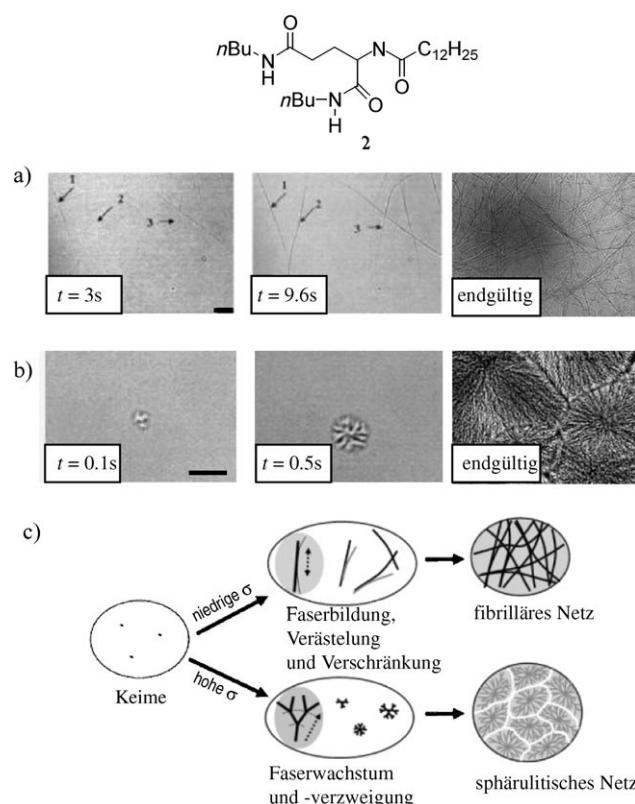


Abbildung 2. Kinetik des Faseraufbaus von übersättigten Lösungen aus **2**, der durch Abkühlung gesättigter Lösungen unter die Gelierungstemperatur T_g erfolgt. Der Aufbauprozess wird lichtmikroskopisch verfolgt. a) Entstehung eines fibrillären Netzes bei niedriger Übersättigung (σ); Maßstab: 20 μm . b) Entstehung eines sphärolitischen Netzes bei starker Übersättigung (σ ; z. B. durch stärkere Abkühlung); Maßstab 50 μm . c) Modell der Aggregation zu sphärolitischen Netzen durch Keimbildung mit folgendem hierarchischem Aufbau. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung nach Lit. [13].

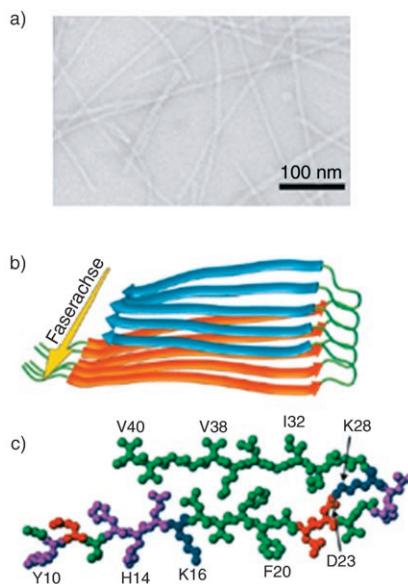


Abbildung 3. Struktur von $\text{A}\beta_{1-40}$ -Fibrillen.
a) TEM-Negativkontrastaufnahme von langen, unverzweigten Amyloidfibrillen. b) Strukturmodell von $\text{A}\beta_{1-40}$ -Fibrillen beruhend auf Festphasen-NMR-Spektroskopie, wobei das für Amyloidfibrillen typische Cross- β -Motiv mit einbezogen ist. Fünf Molekülschichten sind gezeigt. Gelb: fibrilläre Achse; orangefarbene Bänder: parallele, von den Aminosäuren 12–24 gebildete β -Faltblätter; blau: von den Aminosäuren 30–40 gebildete β -Faltblätter. c) Querschnitt einer $\text{A}\beta_{1-40}$ -Fibrille im Rasterelektronenmikroskop, gebildet durch Aneinanderlagerung der hydrophoben Seiten zweier Cross- β -Einheiten (hydrophob: grün, polar: violett, positiv: blau, negativ: rot). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung nach Lit. [7c] und [7d].

bend sind.^[7e] Ein weiterer wichtiger Faktor könnten neueren Untersuchungen zufolge Tyrosin-Tyrosin-Wechselwirkungen sein.^[7f] Ein Assay für die Darstellung von Amyloidablagerungen basiert auf der Bindung von Kongorot (CR), ein weiterer auf dem Fluoreszenzfarbstoff Thioflavin T (ThT), der spezifisch an β -Faltblattstrukturen bindet, was die In-vitro-Messung von Aggregationsprozessen ermöglicht. Beide Bindungsprozesse beruhen sowohl auf π - π -Stapelung aromatischer Reste als auch auf elektrostatischer Wechselwirkung zwischen Sulfonatgruppen (bei CR) und positiv geladenen Aminosäuren des $\text{A}\beta$ -Peptides.^[15]

Der Verlauf der Aggregation ist nach wie vor nicht im Detail bekannt: Im Fall der Bildung von $\text{A}\beta$ bei der Alzheimer-Krankheit erfolgt die Aggregation stochastisch in Keimbil-

dungsschritten,^[16] die auf einer fehlerhaften Faltung des $\text{A}\beta$ -Peptides beruhen (siehe Abbildung 4).^[17] Man nimmt an, dass kleine Peptidsequenzen als Keime bei diesem Keimbildungsprozess auftreten.^[7g] Oberhalb einer bestimmten Proteinkonzentration bilden sich die Fibrillen nur mit einer Verzögerung, deren Dauer verkürzt werden kann, wenn ein fertiger Keim in übersättigter Lösung vorliegt. Die Verzögerung bei der Keimbildung kann daher von mehreren Tagen auf unter eine Stunde reduziert werden, indem man mit Ultraschall behandelte und somit teilweise fragmentierte Fibrillen als Keime in vitro einsetzt.^[18]

Bei der Aggregation entstehen zunächst kleine Kugelchen („präfibrilläre Aggregate“),^[18c] aus denen sich im weiteren Verlauf Strukturen mit eindeutigeren Morphologien (Profilamente, Protofibrillen) bilden. Wie unlängst anhand von $\text{A}\beta_{10-40}$ -Fragmenten durch Festphasen-NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde, hängt die endgültige Beschaffenheit (Morphologie und Hydratationsgrad) von Fibrillen nicht von den Aminosäureresten auf den Positionen 1–9 in $\text{A}\beta$ ab.^[18d] Der Aufbauprozess von Fibrillen wurde jüngst auch lichtmikroskopisch^[18b] studiert, wobei das Anwachsen der Fibrillen zu sphärolitischen Netzen beobachtet wur-

de; dabei fand man einen engen Zusammenhang mit niedermolekularen Gelen (siehe oben).

Ausgehend von einem nativen, nichtgefalteten Protein (oder Peptid) in vivo können z.B. genetische oder extrazelluläre Faktoren fehlerhafte Faltungen bewirken, was in weiterer Folge zur Aggregation von Oligomeren und anschließend zur Bildung von Protofibrillen und reifen Fibrillen führt. Hitzeschockproteine (Chaperone)^[17e,f] beeinflussen diesen Faltungsprozess und können so eine Aggregation verhindern. Außerdem können fehlerhaft gefaltete Proteine durch Ubiquitinierung (Ub) zur Entsorgung durch den Proteasomkomplex markiert werden, wodurch ihre Anreicherung verhindert wird. In vitro ist eine Minimalkonzentration an fehlgefalteter Proteinvorstufe von 20–80 μM für $\text{A}\beta_{1-40}$ und von ca. 100 μM für $\text{A}\beta_{1-42}$ ^[19a,b] notwendig, um eine Keimbildung von Fibrillen hervorzurufen; in vivo ist die erforderliche $\text{A}\beta$ -Peptid-Konzentration im Blut oder in der Zerebrospinalflüssigkeit dagegen um mindestens drei Zehnerpotenzen niedriger (im nanomolaren Bereich). Die Bedeutung dieses großen Unterschiedes zwischen In-vitro- und In-vivo-Konzentrationen für die Bildung von $\text{A}\beta$ konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden; allerdings gelten Lipid-Protein-Wechselwirkun-

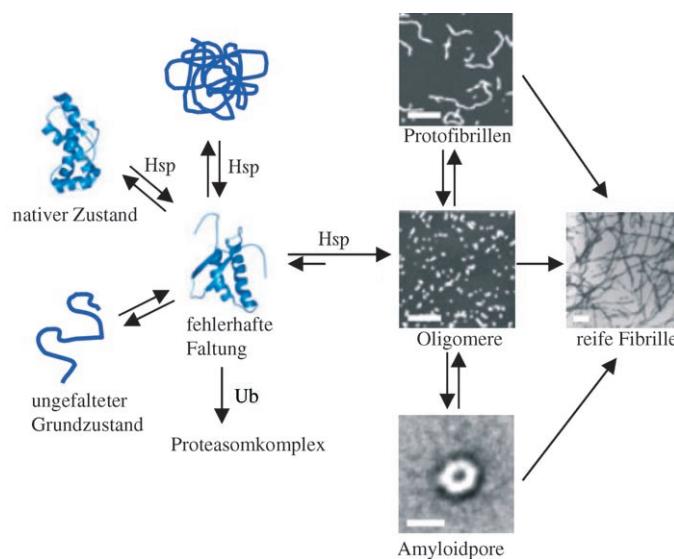


Abbildung 4. Faktoren, die die Faltung und anschließende Aggregationsschritte in vivo beeinflussen. Ausgehend vom nativen, ungefalteten Zustand des $\text{A}\beta$ -Peptides entsteht eine fehlgefaltete Proteinpopulation. Hitzeschockproteine (Hsp) oder Ubiquitinierung (Ub) können die Menge an fehlgefaltetem Protein reduzieren, das sich zunächst zu Oligomeren und anschließend zu Protofibrillen und Fibrillen aufbaut. Gezeichnet nach Lit. [17a].

gen^[19c] als eine der möglichen Ursachen für die lokale Anreicherung von A β . Nach einer weiteren Hypothese könnten Oligomere (z.B. micellare Aggregate von A β) die eigentliche Ursache neuronaler Toxizität in vivo sein.^[19d]

Eine wichtige Voraussetzung für die Untersuchung des Organisationsprozesses hin zu A β sind Versuchsanordnungen, mit denen sich die Aggregation in vitro oder in vivo verfolgen lässt. Derartige Versuchsanordnungen können für das Screening von Aggregationsinhibitoren oder als Validierungssassays eingesetzt werden. Die Eignung dieser Assays konnte sowohl für A β ^[20b-f] als auch für andere Filament erzeugende Proteine/Peptide^[20a,g] demonstriert werden, wobei entweder physikochemische (wie in Lit. [20e-g] vorgestellt) oder sogar biologische/genetische Detektionssysteme (wie in einem Anti-Prion-Screen^[20a]) zum Einsatz kamen. Mehrere In-vitro-Methoden wurden getestet: Fluoreszenzanalysen (mittels Kongorot- und Thioflavinbindung), Oberflächenplasmonenresonanz,^[21] Dichtegradientenzentrifugation und Fluoreszenz-korrelationsspektroskopie.^[22]

In einer neueren Publikation^[20d] wurde ein Molekülgerüst mit vier A β ₁₆₋₃₇Y₂₀K₂₂K₂₄-Resten beschrieben (Abbildung 5). Dieses Modellsystem konnte ohne die übliche Verzögerung bei der Protofibrillenbildung assoziieren, die typischerweise bei nativem A β beobachtet wird, und ermöglichte so eine Untersuchung der frühen Schritte des Aggregationsprozesses. Ein anderer wichtiger Aspekt bei der Detektion der Filamentbildung ist die In-vivo-Früherkennung von Amyloid im Gehirn: Neueste Techniken der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)^[23a] und der NIR-Spektroskopie^[23b] sind vielversprechend für die Früherkennung von Filamenten mit selektiv angereicherten Markermolekülen. Dies ist sowohl für einen möglichst frühzeitigen Therapiebeginn als auch für ein besseres Verständnis des Bildungsprozesses in vivo von großer Bedeutung.

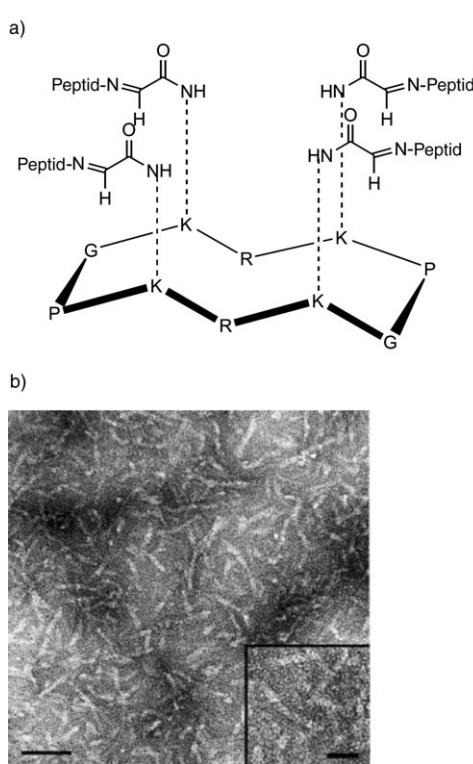
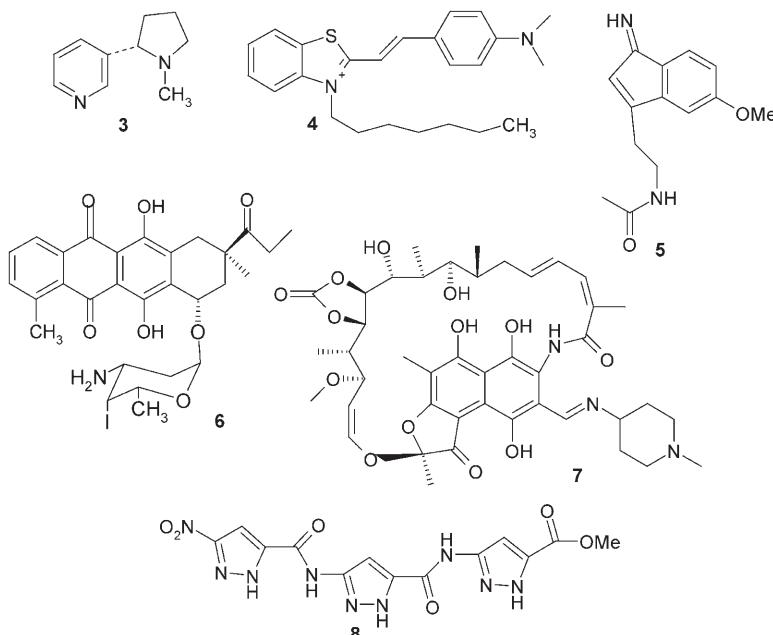


Abbildung 5. a) Aufbau über eine Templatfixierung: Vier identische Peptide (Peptid = A β ₁₆₋₃₇Y₂₀K₂₂K₂₄) sind an einem Cyclopeptidgerüst fixiert. b) Elektronenmikroskopische Aufnahme von aus diesen Peptidstrukturvorlagen geformten Protofibrillen (Maßstab = 50 nm). Einschub: vergrößerte Ansicht (Maßstab = 20 nm). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung nach Lit. [20d].

Es gab bereits zahlreiche Arbeiten zur Identifizierung möglicher Inhibitoren der A β -Aggregation.^[24] Eine Verhinderung der Fibrillenbildung und der damit verbundenen Entwicklung von Plaques in vivo ist überaus schwierig: In jüngerer Zeit wurden zahlreiche kleine organische Moleküle identifiziert, die diesen Prozess in vitro hemmen (Schema 1). Da jedoch die Wechselwirkungsflächen zwischen A β -Molekülen groß sind, gibt es eine Vielzahl möglicher Bindungsstellen, was wiederum zu unscharfen Modellen für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei einer relativ niedrigen Inhibitionseffizienz führt. Der Einsatz von Proteinen (z.B. der Einsatz von Butyrylcholinesterase^[25a] oder immuntherapeutische Strategien^[25b] als prominente Beispiele für Therapieansätze) und Peptiden verspricht wesentlich mehr Erfolg und hat bereits zur Identifizierung einer Vielzahl von aktiven Peptiden geführt^[14] (z.B. von solchen mit der Sequenz KLVFF^[14b]). Hier besteht aber der Nachteil, dass sich solch große Peptide nicht leicht verabreichen lassen, besonders weil sie die Blut-Hirn-Schranke kaum überwinden können.

Ein neuer Ansatz ist die Entwicklung von β -Faltblattmimetika, die aus 3-Aminopyrazol-Mimetika^[22] oder 3-Aminopyrazol-Motiven in Peptiden



Schema 1. Inhibitoren einer Fibrillenbildung von A β : Nikotin (3), Benzothiazin (4), Melatonin (5), Anthracyclin (6), Rifamycin (7), trimeres 3-Aminopyrazol (8).

bestehen.^[26] Mit einem speziellen Wasserstoffacceptormotiv (Donor-Acceptor-Donor innerhalb des 3-Aminopyrazol-Restes) konnte eine Bindungsaffinität an A β -Fragmente im nanomolaren Bereich erzielt werden. Erstrebenswert sind Systeme, die auf der gleichzeitigen Wechselwirkung zweier Peptide mit einer spezifischen difunktionellen Verbindung basieren (Peptid-Ligand-Peptid-Wechselwirkung); eine solche Verbindung kann z. B. aus einer kleinen organischen Einheit (wie Kongorot) bestehen, die an eine größere Komponente [wie SLF (synthetischer Ligand für FK₅₀₆-bindendes Protein)] gebunden ist, die eine Aggregation durch eine sterische Hinderung blockieren kann. Dieser Ansatz^[27] hat bereits hervorragende Resultate geliefert: Es konnte eine fünffache Steigerung der Wirkstoffeffizienz *in vitro* erzielt werden.

Die Bildung von Fasern und Fibrillen ist ein wichtiger Prozess sowohl in lebendigen als auch in unbelebten Systemen. In beiden Fällen wird die Keimbildung durch bestimmte Ereignisse beeinflusst, die sowohl die Aufbaukinetik als auch die endgültige Faserstruktur bestimmen. In letzter Zeit wurden Screening- und Validierungsmodelle *in vivo* und *in vitro* verfügbar, die die Untersuchung von Aggregations- und Desaggregationskinetiken bei Proteinfaltungskrankheiten ermöglichen und sich damit als Ausgangspunkt für Wirkstoff-Screeningassays und Validierungssassays eignen. Eine besondere Triebfeder für die Entwicklung neuer Therapiestrategien sind die Erkenntnisse über die Fibrillenentstehung bei der Alzheimer-Krankheit.

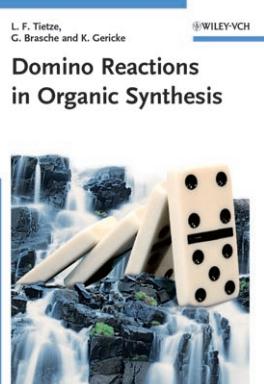
Online veröffentlicht am 20. Oktober 2006

- [1] S. Zhang, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1171–1178.
- [2] a) T. Scheibel, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16*, 427–433; b) L. A. Smith, P. X. Ma, *Colloids Surf. B* **2004**, *39*, 125–131.
- [3] a) D. J. Selkoe, *Nature* **2003**, *426*, 900–904; b) C. A. Ross, M. A. Poirier, *Nat. Med.* **2004**, *S10*–S17.
- [4] J. Johansson, *FEBS J.* **2005**, *272*, 5941; Sonderreihe zur Alzheimer-Krankheit.
- [5] a) J.-C. Rochet, P. T. Lansbury, Jr., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, *10*, 60–68; b) C. Lee, M.-H. Yu, *J. Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *38*, 275–280.
- [6] M. Citron, *Nat. Rev.* **2004**, *5*, 677–685.

- [7] a) O. S. Makin, E. Atkins, P. Sikorski, J. Johansson, L. C. Serpell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 315–320; b) R. Tycko, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2004**, *14*, 96–103; c) O. S. Makin, L. C. Serpell, *FEBS J.* **2005**, *272*, 5950–5961; d) A. T. Petkova, Y. Ishii, J. J. Balbach, O. N. Antzutkin, R. D. Leapman, F. Delaglio, R. Tycko, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 16742–16747; e) R. Azriel, E. Gazit, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 34156–34161; f) F. A. R. Quijano, D. Morrow, B. M. Wise, F. L. Brancia, W. J. Goux, *Biochemistry* **2006**, *45*, 4638–4652; g) J.-P. Guo, T. Arai, J. Miklossy, P. L. McGeer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 1953–1958; h) S. Bieler, L. Estrada, R. Lagos, M. Baeza, J. Castilla, C. Soto, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 26880–26885; i) H. Inouye, S. Deepak, W. Goux, D. A. Kirschner, *Biophys. J.* **2006**, *90*, 1774–1789; j) M. J. Thompson, S. A. Sievers, J. Karanicolas, M. I. Ivanova, D. Baker, D. Eisenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 4074.
- [8] N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821–836.
- [9] a) F. M. Menger, K. L. Caran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11679–11691, zit. Lit.; b) K. J. C. van Bommel, C. van der Pol, I. Muizbelt, A. Friggeri, A. Heeres, A. Meetsma, B. L. Feringa, J. van Esch, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1695–1699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1663–1667; einige repräsentative Übersichtsartikel: c) M. de Loos, B. L. Feringa, J. H. van Esch, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3615–3631; d) A. R. Hirst, D. K. Smith, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5496–5508; e) P. Terech, R. G. Weiss, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133–3159; f) D. J. Abdallah, R. G. Weiss, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1237–1247.
- [10] Versuche zur direkten Beobachtung; über Cryo-TEM: L. A. Estroff, L. Leiserowitz, L. Addadi, S. Weiner, A. D. Hamilton, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 38–42; über Fluoreszenz: S. Mukhopadhyay, U. Maitra, Ira, G. Krishnamoorthy, J. Schmidt, Y. Talmon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15905–15914. Ein aktuelles Beispiel für die direkte Beobachtung der Aggregation supramolekularer Fasern über CD-Spektroskopie: P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 80–83.
- [11] a) M. Avrami, *J. Chem. Phys.* **1940**, *8*, 212–224; Anwendung auf Gele: b) J.-L. Li, X.-Y. Liu, R.-Y. Wang, J.-Y. Xiong, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 24231–24235; c) X. Huang, P. Terech, S. R. Raghavan, R. G. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4336–4344.
- [12] X. Y. Liu, P. D. Sawant, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 421–426.
- [13] R. Wang, X.-Y. Liu, J. Xiong, J. Li, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 7275–7280.
- [14] Aktuelle Veröffentlichungen: a) M. Necula, C. N. Chirita, J. Kuret, *Biochemistry* **2005**, *44*, 10227–10237; b) E. Gazit, *FEBS J.* **2005**, *272*, 5971–5978; c) T. D. Gibson, R. M. Murphy, *Biochemistry* **2005**, *44*, 8898–8907.
- [15] a) H. Levine III, *Amyloid* **1995**, *2*, 1–6; b) R. Khurana, V. N. Uversky, L. Nielsen, A. L. Fink, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 22715–22721.
- [16] a) H. Inouye, D. A. Krischner, *J. Struct. Biol.* **2000**, *130*, 123–129; b) J. van Gestel, S. W. de Leeuw, *Biophys. J.* **2006**, *90*, 3134–3145.
- [17] a) T. R. Jahn, S. E. Radford, *FEBS J.* **2005**, *272*, 5962–5970; b) A. Melquiond, G. Boucher, N. Mousseau, P. Derreumaux, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 174904; c) D. Thirumalai, D. K. Klimov, R. I. Dima, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 146–159; d) P. Westermark, *FEBS J.* **2005**, *272*, 5942–5949; e) S. Lee, F. T. F. Tsai, *J. Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *38*, 259–265; f) R. Carotta, M. Manno, D. Bulone, V. Martorana, P. L. S. Biagio, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 30001–30008.
- [18] a) P. Friedhoff, M. von Bergen, E.-M. Mandelkow, P. Davies, E. Mandelkow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 15712–15717; b) S. S. Rogers, M. R. H. Krebs, E. H. C. Bromley, E. van der Linden, A. M. Donald, *Biophys. J.* **2006**, *90*, 1043–1054; c) C. M. Dobson, *Nature* **2003**, *426*, 884; d) A. K. Paravastu, A. T. Petkova, R. Tycko, *Biophys. J.* **2006**, *90*, 4618–4629.
- [19] a) J. D. Harper, P. T. Lansbury, Jr., *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, *66*, 385–407; b) F. Chiti, P. Webster, N. Taddei, A. Clark, M. Stefani, G. Ramponi, C. M. Dobson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3590–3594; c) Übersichtsartikel: G. P. Gorbenko, P. K. J. Kinnunen, *Chem. Phys. Lipids* **2006**, *141*, 72–82; d) R. Kayed, E. Head, J. L. Thompson, T. M. McIntire, S. C. Milton, C. W. Cotman, C. G. Glabe, *Science* **2003**, *300*, 486.
- [20] a) D. Triboulliard, S. Bach, F. Gug, N. Desban, V. Beringue, T. Andrieu, D. Dormont, H. Galons, H. Laude, D. Villette, M. Blondell, *Biotechnol. J.* **2006**, *1*, 58–67; b) P. Makshi, Y.-F. Liao, J. Gao, J. Ni, R. Stein, L.-A. Yeh, M. S. Wolfe, J. Söderberg, C. Dahlqvist, H. Kakuyama, J. Thyberg, A. Ito, B. Winblad, J. Näslund, L. O. Tjernberg, *FEBS J.* **2005**, *272*, 2231–2236; d) G. T. Dolphin, P. Dumy, J. Garcia, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2765–2768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2699–2702; e) S. Akikusa, K. I. Watanabe, E. Horikawa, K. Nakamura, M. Kodaka, H. Okuno, T. Konakahara, *J. Pept. Res.* **2003**, *61*, 1–6; f) X. Cheng, R. B. van Breemen, *Anal. Chem.* **2005**,

- 77, 7012–7015; g) M. Pickhardt, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 3628–3635.
- [21] C. W. Cairo, A. Strzelec, R. M. Murphy, L. L. Kiessling, *Biochemistry* **2002**, *41*, 8620–8629.
- [22] P. Rzepecki, L. Nagel-Steger, S. Feuerstein, U. Linne, O. Molt, R. Zadmar, K. Aschermann, M. Wehner, T. Schrader, D. Riesner, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 47497–47505.
- [23] a) S. T. DeKosky, K. Marek, *Science* **2003**, *302*, 830–834; b) E. E. Nesterov, J. Koch, B. T. Hyman, W. E. Klunk, B. J. Bacska, T. M. Swager, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5588–5592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5452–5456.
- [24] H. LeVine, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1121–1133.
- [25] a) S. Diamant, E. Podoly, A. Friedler, H. Ligumsky, O. Livnah, H. Soreq, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8628–8633; b) H. L. Weiner, D. Frenkel, *Nat. Rev. Immunol.* **2006**, *6*, 404–416.
- [26] P. Rzepecki, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3016–3025.
- [27] M. Bose, J. E. Gestwicki, V. Devasthali, G. R. Crabtree, I. A. Greaf, *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 543–547.

Wiley-VCH BOOK SHOP



L. F. Tietze / G. Brasche / K. Gericke
**Domino Reactions
in Organic Synthesis**

Domino reactions enable you to build complex structures in one-pot reactions - a dream come true. This book provides comprehensive knowledge of this hot field in modern organic chemistry. An approach for an efficient, economically beneficial and ecological benign synthesis.

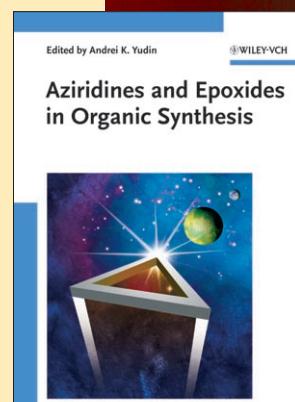
ISBN 10: 3-527-29060-5
ISBN 13: 978-3-527-29060-4
631 pp, cl, € 159.00

A. K. Yudin (ed.)

**Aziridines and Epoxides
in Organic Synthesis**

This clearly structured book presents the much-needed information about aziridines and epoxides in a compact and concise way. The renowned editor has succeeded in gathering together excellent authors to cover in equal depth synthesis, applications and the biological aspects.

ISBN 10: 3-527-31213-7
ISBN 13: 978-3-527-31213-9
approx. 516 pp, cl, € 149.00



Edited by Andrei K. Yudin
**Aziridines and Epoxides
in Organic Synthesis**



You can order online via <http://www.wiley-vch.de>
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

3020610.gv

WILEY-VCH