



Concepts and Case Studies in Chemical Biology

Concepts and Case Studies in Chemical Biology von den Herausgebern Herbert Waldmann und Petra Janning

Janning stellt 27 aktuelle Fallstudien von etablierten und aufstrebenden Forschergruppen auf dem Gebiet der chemischen Biologie vor. Die Studien decken einen breiten Themenbereich ab, wie es charakteristisch für den Überbegriff „chemische Biologie“ in der Literatur ist. Dabei wird die Struktur des Vorgängerbuchs *Chemical Biology—Learning through Case Studies* derselben Herausgeber aus dem Jahr 2009 grundsätzlich beibehalten. Das Material wird anhand eines problembasierten Ansatzes präsentiert, wobei für jede Fallstudie zunächst das biologische Problem, dann der chemische Ansatz und schließlich die chemisch-biologische Forschungsarbeit und Evaluierung beschrieben werden. Durch diesen Organisationsmodus wird das Material vereinheitlicht, während Stil und Schwerpunkt variiert werden können. So können die verschiedenen Autoren ihr jeweiliges Spezialwissen einfließen lassen. Dank ihrer langjährigen Erfahrung in Forschung, Lehre und Publikationen über chemische Biologie gelingt den Herausgebern eine herausragende Auswahl und Organisation des Materials. Das Ergebnis ist ein anspruchsvolles, aber leicht zugängliches Lehrbuch, das zudem Forscher aus dem gesamten Gebiet auf den aktuellen Wissensstand bringt.

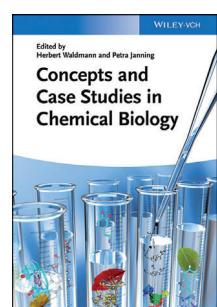
Eine Herausforderung beim Verfassen einer Übersicht zur chemischen Biologie besteht darin, dass die biologischen Zusammenhänge verstanden werden müssen, die zwischen den verschiedenartigen Zielstrukturen bestehen. Waldmann und Janning gruppieren ihre Fallstudien anhand biologischer Motive, sodass es leichter ist, sich das entsprechende Hintergrundwissen anzulesen. Außerdem regt dieser Ansatz zu Analysen und Vergleichen an, ohne Kompromisse bei der Informationstiefe einzugehen. Die Kapitel sind mit ergänzenden Randkästchen ausgestattet, die spezielle Techniken und Instrumente erklären.

Ein Beispiel für diese Organisation geben die ersten vier Fallstudien, die sich mit verschiedenen Aspekten des allgemeinen Kinase/Phosphatase-Spezifitätsproblems auseinandersetzen. Trotz des gemeinsamen Motivs sind die Methoden und Ansätze in jedem dieser Kapitel grundverschieden. Peterson und Imperiali vom MIT beschreiben die Synthese von Peptid-Substrat-Kinaseaktivitätssensoren für die kontinuierliche Verfolgung der Enzymaktivität in Echtzeit anhand von Fluoreszenz. Rauh und Simard berichten über die strukturisierte Entwicklung von FLiK- und FLiP-Protein-

konstrukten (modifizierte Kinasen und Phosphatasen), die funktionale Assays für das Screening nach spezifischen Enzyminhibitoren ermöglichen. Die folgenden beiden Studien stellen zwei Forschungsprojekte der Gruppe um Köhn am EMBL vor: eine Übersicht zu methodischen und theoretischen Aspekten der Entwicklung bivalenter Inhibitoren sowie rational entworfene Ser/Thr-Phosphataseaktivatoren.

Die Studien decken ein breites Themenspektrum ab, etwa ortsspezifische chemische Proteinmodifikationen zur Untersuchung der Autophagie, wie beschrieben von Wu und Zhao, aktivitätsbasierte Sonden für die Profilerstellung des Proteoms und der Glucosidase-Aktivität in zwei aufeinanderfolgenden Beiträgen von Overkleef und anderen Forschern der Universität Leiden sowie die Entwicklung von Inhibitoren und Assays mithilfe von sowohl Hochdurchsatz-Screening als auch rationalem Design. Zu letzterem Thema tragen Gersch und Sieber von der Technischen Universität München mit ihrem Bericht über Verbesserungen in der Synthese einer Reihe antibiotischer Naturstoffe mit schlechten pharmakologischen Eigenschaften bei, die zu einer neuen Klasse wirksamer Antibiotika führten. Die Forscher beschreiben auch den Einsatz der aktivitätsbasierten Profilerstellung zur Identifizierung virulenzmindernder Wirkstoffe (die Bakterien nicht töten, sondern deren Pathogenität herabsetzen). Dieser Antivirulenz-Ansatz umgeht die Resistenzbildung und rückt daher als Alternative für den Antibiotika-Einsatz zunehmend in den Fokus.

Cheung und Cong von Novartis geben einen Überblick zum Design eines Hochdurchsatz-Screenings nach Inhibitoren des Wnt/β-Catenin-Pfads mithilfe von chemischer Genetik, einschließlich Identifizierung der Verbindungen und Treffer. Sie erklären die chemische Proteomstrategie, mit deren Hilfe die Zielstruktur des niedermolekularen Inhibitors identifiziert wurde. Grossmann und Verdine von der Harvard University beschreiben abweichend davon den designbasierten Entwurf zellgängiger Inhibitoren des Wnt/β-Catenin-Pfads durch Verwendung verklammerter Peptide (denen durch eine Kohlenwasserstoff-Spange eine aktive α -Helix-Konformation aufgezwungen wird). Solche Peptide haben Vorteile aus pharmakologischer Sicht, und sie bieten eine wichtige Möglichkeit zur Diversifizierung von Peptid-Screenings. Zur Steigerung der Diversität in Verbindungsbibliotheken werden viele Wege beschritten. Die Bedeutung und die Grundprinzipien der diversitätsorientierten Synthese werden von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Spring (University of Cambridge) beschrieben, die mithilfe von gerüstorientierten Verzweigungsstrategien Mitose-modulatoren identifizieren konnten. Auf diese Fallstudie folgt eine Betrachtung von Kamal



Concepts and Case Studies in Chemical Biology
Herausgegeben von Herbert Waldmann und Petra Janning, Wiley-VCH, Weinheim, 2014. 464 S., Broschur, 69.00 €.—ISBN 978-352733611

Kumar zu synthesetechnischen Aspekten auf dem Weg zu Gerüstdiversität.

Kumar und Ziegler vom Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie berichten in einer weiteren Fallstudie über die Synthese von Verbindungen nach dem Vorbild von Naturstoffen für ein Screening nach Mitoseinhibitoren mit anschließender Identifizierung der Zielstruktur und Validierung. Im gesamten Buch stößt man immer wieder auf Strategien zur Verbesserung aller Aspekte von Screenings – Bibliothekssynthese, Screening-Assays, Treffervalidierung und -optimierung sowie Zielstrukturidentifizierung. Sato und Uesugi von der Universität Kyoto befassen sich schließlich mit der Identifizierung von Wirkstoffzielstrukturen

durch Affinitätsaufreinigung und mit der Synthese niedermolekularer Affinitätsharze; dabei stellen sie die Vorteile einer frühen Zielerkennung heraus.

Diese Rezension kann nur einen Eindruck von der Vielfalt und Tiefe des kompakt präsentierten Materials vermitteln. Das Buch ist neben chemischen Biologen auch allen anderen Forschern zu empfehlen, die ihr Wissen auf diesem Gebiet auf den aktuellen Stand bringen wollen.

Marcie B. Jaffee, Christian P. R. Hackenberger

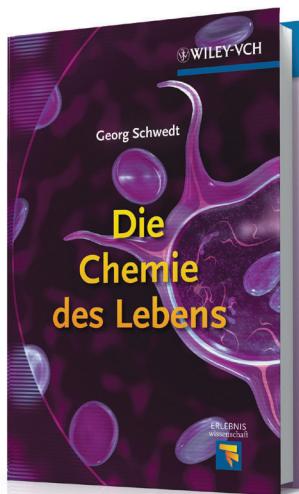
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie und Department Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin

DOI: [10.1002/ange.201500293](https://doi.org/10.1002/ange.201500293)

Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH



3271341107_bu

GEORG SCHWEDT

Die Chemie des Lebens

ISBN: 978-3-527-32973-1

September 2011 184 S. mit 33 Abb. Gebunden

€ 24,90

Wie immer vermittelt Georg Schwedt keine trockenen Fakten, sondern Wissen, das lebendig wird durch Geschichte und Geschichten. Schwedt reist in seinem Streifzug durch unseren menschlichen Körper und die Pflanzen- und Tierwelt. Er lehrt uns das Staunen über die Wunder der Natur, blickt zurück auf die Entwicklung der Erde, fächert ein faszinierendes Bild des Lebens von der Entstehung bis heute auf und gibt einen faszinierenden Ausblick auf die synthetische Chemie der Zukunft.

Der Leser erfährt anhand unterhaltsamer Geschichten, dass ohne die Chemie bei Mensch, Tier und Pflanze gar nichts geht. Ob Photosynthese, biochemische Fabrik Magen, Stoffwechsel, Genetik, Zellteilung oder Sexualhormone – alles wird hier anschaulich und vergnüglich erklärt.

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.
Stand der Daten: Juli 2011

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400
Fax +49 (0) 62 01-606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch



WILEY-VCH