

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Kurze Wiederholung grundlegender Konzepte der Allgemeinen und Organischen Chemie</b> .....	1
1.1 Basizität — Azidität <->Nucleophilie — Electrophilie.....	1
1.2 Resonanz und Tautomerie .....	2
1.3 Aromatizität und Heterocyclen .....	4
1.4 Konfiguration – Konformation .....	6
Literatur.....	8
<b>Teil I Organisch-chemische Methoden, die allgemein in biologischen Fragestellungen Anwendung finden</b> .....	9
<b>2 Chemische Eigenschaften der „Biomoleküle“ – eine Zusammenfassung</b> .....	11
2.1 Aminosäuren, Peptide, Proteine .....	11
2.2 Kohlenhydrate .....	14
2.3 Nucleinsäuren.....	18
2.4 Lipide .....	20
Literatur.....	22
<b>3 Methoden zur Synthese und Analyse von Peptiden und Proteinen</b> .....	23
3.1 Synthese von Peptiden .....	23
3.1.1 Schutzgruppen in der Peptidsynthese .....	24
3.1.2 Herstellung der Peptidbindung („Kupplung“) .....	28
3.1.3 Strategien zur Synthese längerer Peptide.....	31
3.1.4 Abspaltung der Schutzgruppen und Reinigung .....	39
3.1.5 Multiple Peptidsynthesen und Herstellung von „Peptidbibliotheken“ .....	39
3.2 Analyse von Peptiden und Proteinen .....	45
3.2.1 Methoden zur Überprüfung der Homogenität (Reinheit) .....	45
3.2.2 Massenspektrometrische Methoden.....	46
3.2.3 Aminosäureanalyse (ASA) [ <i>amino acid analysis</i> , AAA] .....	48

3.2.4	Peptidsequenzierung durch Edman-Abbau.....	49
3.2.5	Analyse der Struktur von Peptiden und Proteinen.....	53
3.3	Ein illustratives Anwendungsbeispiel für SPPS und Edman-Abbau .....	54
	Literatur.....	56
<b>4</b>	<b>Oligosaccharide (Kohlenhydrate)</b> .....	<b>61</b>
4.1	Oligosaccharidsynthesen.....	61
4.1.1	Schutzgruppen für die Hydroxylfunktionen von Aldosen und Ketosen .....	62
4.1.2	Herstellung der glycosidischen Bindung .....	64
4.1.3	Automatisierte Oligosaccharidsynthesen.....	66
4.2	Analyse von Oligosacchariden.....	68
4.2.1	Zusammensetzung von Kohlenhydraten ( <i>glycosyl composition</i> )....	68
4.2.2	Verknüpfungsanalyse .....	69
4.2.3	Sequenz von Oligosacchariden .....	70
4.2.4	Anomere Konfiguration .....	70
4.2.5	Strukturanalyse von Oligosaccharidketten.....	70
	Literatur.....	71
<b>5</b>	<b>Glycokonjugate, Glycoproteine</b> .....	<b>75</b>
5.1	Glycolipide.....	75
5.2	Glycopeptide und Glycoproteine .....	77
5.2.1	Glycoproteintypen.....	77
5.2.2	Synthese von Glycopeptiden und Glycoproteinen.....	78
5.2.3	Biosynthese der <i>N</i> -Glycoproteine .....	80
	Literatur.....	82
<b>6</b>	<b>Oligonucleotide und Nucleinsäuren</b> .....	<b>85</b>
6.1	DNA Sequenzierung .....	85
6.1.1	DNA Sequenzierung nach Maxam-Gilbert.....	85
6.1.2	Sanger-Methode.....	88
6.1.3	Neuere Sequenzierungsmethoden ( <i>next-generation sequencing</i> , NGS) .....	89
6.2	Oligonucleotidsynthesen .....	92
6.2.1	Temporäre und permanente Schutzgruppen der Oligonucleotidsynthese.....	93
6.2.2	Die „Phosphoramidit“-Methode .....	94
6.2.3	Die „Hydrogenphosphonat“-Methode .....	96
6.2.4	Synthese zyklischer Oligonucleotide.....	98
6.3	Modifizierte Nucleinsäuren.....	99
6.3.1	Modifizierungen am Kohlenhydratanteil .....	99
6.3.2	Peptidnucleinsäuren (PNA).....	99

6.3.3	Modifizierungen an den Nucleobasen.....	100
6.3.4	Unnatürliche Nucleinsäuren (XNA) .....	102
	Literatur.....	102
<b>7</b>	<b>Methoden zur Herstellung von Konjugaten</b> .....	<b>107</b>
7.1	Derivatisierung von Aminogruppen .....	108
7.1.1	Amidbildung <i>via</i> Aktivester.....	108
7.1.2	Thioharnstoffverknüpfung mit Isothiocyanaten.....	108
7.1.3	Weitere Methoden .....	109
7.2	Derivatisierung von Thiol-Funktionen (z.B. Cystein) .....	110
7.2.1	Herstellung stabiler Thioether.....	110
7.2.2	Reversible Verknüpfung als Disulfide.....	110
7.3	Derivatisierung von Alkoholen und Carbonylverbindungen.....	112
7.3.1	Markierung von Alkoholen – direkt oder nach Transformation .....	112
7.3.2	Markierungen für Aldehyde und Ketone .....	113
7.4	Selektive Verknüpfung von Aziden mit terminalen Alkinen („Click“-Reaktion) .....	114
7.5	Konjugation über Aktivierung durch UV- oder sichtbares Licht .....	115
7.5.1	Photoaffinitätsmarkierungen ( <i>photoaffinity labeling</i> ).....	115
7.5.2	Photochemische Konjugation an feste Oberflächen.....	119
7.6	Bifunktionelle Konjugationsreagenzien .....	119
7.6.1	Synthetische Anwendungen.....	119
7.6.2	Analytische Anwendungen (in der MS) .....	122
7.7	Biotin-Avidin (bzw. -Streptavidin), ein unzertrennliches Paar .....	123
7.8	Beispiele und Zusammenfassung .....	126
	Literatur.....	129
<b>Teil II Ausgewählte Beispiele für die Anwendung organisch-chemischer</b>		
	<b>Methoden in biologisch bedeutenden Fragestellungen</b> .....	<b>133</b>
<b>8</b>	<b>Synthese von Lipopeptiden und Proteinkonjugaten zur</b>	
	<b>Funktion des <i>N</i>-Ras-Proteins</b> .....	<b>135</b>
8.1	Synthese von Lipopeptiden des <i>N</i> -Ras-Proteins .....	136
8.2	Semisynthese fluoreszenzmarkierter <i>N</i> -Ras-Proteine .....	141
8.3	Peptidcinnamin E: ein natürlicher Inhibitor der Ras-Farnesyl-Transferase .....	144
	Literatur.....	146
<b>9</b>	<b>Entwicklung synthetischer Vakzine auf Peptidbasis gegen Malaria</b> .....	<b>149</b>
9.1	Allgemeine Einleitung .....	149
9.1.1	Kurze immunologische Einleitung .....	149
9.1.2	<i>Plasmodium falciparum</i> – der Erreger der Malaria .....	150
9.1.3	Synthetische Vakzine auf Peptidbasis.....	151

9.2	Zwei Ansätze für ein Vakzin gegen das Circumsporozoit-Protein (CSP).....	152
9.2.1	Ein total synthetisches Vakzin auf Basis von Dendrimeren.....	152
9.2.2	Kombination eines konformationell eingeschränkten CS-Antigens mit hoch immunogenen Virosomen .....	155
9.3	Peptidbasierte Vakzine gegen Merozoiten .....	156
9.3.1	Proteine der Merozoiten und ihre Funktion.....	156
9.3.2	Mechanismen der Immunevasion der Merozoiten.....	157
9.3.3	Der Versuch, konservierte essenzielle Bereiche der Merozoitenproteine immunogen zu machen.....	157
9.4	Methoden zur Bestimmung der Immunreaktivität von Antisera und Antikörper.....	158
	Literatur.....	161
<b>10</b>	<b>Anwendungen modifizierter Oligonucleotide.....</b>	<b>163</b>
10.1	Gezielte Modifizierungen an den Nucleobasen zum besseren Verständnis der DNA-Doppelhelix nach dem Modell von Watson und Crick.....	163
10.2	Nachweis von RNA (und DNA) durch speziell modifizierte Oligonucleotide ( <i>Molecular Beacons</i> u. a.).....	168
10.2.1	Hybridisierung mit fluoreszierenden Reagenzien.....	168
10.2.2	Templatgesteuerte Reaktion bringt Fluorophor zum Leuchten.....	170
10.3	Modifizierte Oligonucleotide zum Studium von Radikalen in der DNA.....	174
	Literatur.....	178
<b>11</b>	<b>Methoden zur Modifizierung von Proteinen – Einführung nicht-natürlicher Aminosäuren .....</b>	<b>181</b>
11.1	Einbau nicht-natürlicher Aminosäuren über ein <i>In-vitro</i> - Proteinbiosynthese-System .....	182
11.1.1	Prinzip der Methode.....	182
11.1.2	Ein frühes Anwendungsbeispiel: Modifizierung eines Ras-Proteins .....	184
11.1.3	Weitere Beispiele für <i>In-vitro</i> -Expression modifizierter Proteine.....	184
11.2	Gezielter Einbau nicht-natürlicher Aminosäuren in Proteine durch <i>In-vivo</i> -Expression .....	186
11.2.1	Prinzip der Methode.....	186
11.2.2	Einbau einer Aminosäure für gezielte photochemische Vernetzung ( <i>photo-cross-linking</i> ) .....	188
11.2.3	Einbau eines Serinanalogs mit reversibel blockierter Hydroxyfunktion zur Kontrolle der Proteinphosphorylierung.....	190
11.2.4	Spezifische Einführung von posttranslationalen Modifizierungen am Lysin .....	191
11.3	Weiterentwicklungen der <i>In-vivo</i> -Expression gezielt modifizierter Proteine .....	192
	Literatur.....	193

---

<b>12 Optimierung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR):</b>	
<b>Entwicklung von Inhibitoren und Agonisten</b> .....	195
12.1 Vom Peptid zum Peptidmimeticum: Aliskiren, der erste zugelassene Renininhibitor .....	195
12.1.1 Blutdrucksenkende Wirkstoffe.....	195
12.1.2 Entwicklung eines Inhibitors .....	196
12.1.3 Strukturbasiertes Design zum ersten Renininhibitor .....	199
12.1.4 Klinische Erfahrungen mit dem Renininhibitor.....	200
12.1.5 Zur Synthese von Aliskiren .....	201
12.2 Süßer Geschmack und Süßstoffe – der Rezeptor und seine Agonisten .....	206
12.2.1 Der Geschmack – einer der fünf Sinne von Mensch und Tieren ....	206
12.2.2 Strukturen süßer Geschmacksstoffe – eine verwirrende Vielfalt....	207
12.2.3 Strukturelle Theorien für Süßstoffe .....	209
12.2.4 Bitter oder süß – oft nur die Frage von (S)- oder (R)-Konfiguration.....	211
12.2.5 Die Wirkungsweise der süß schmeckenden Proteine .....	213
12.2.6 Süßstoffe als Heilmittel gegen eine drohende Zunahme des Übergewichts? .....	213
Literatur.....	214
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	217