

nucliden bei der Erforschung von Metallofullerenen, wobei vor allem die für die endohedralem Fullerene so wichtigen Elemente der Scandiumgruppe und die Seltenen Erden im Mittelpunkt stehen. Nach der Beschreibung der Herstellung und Trennung der endohedralem Fullerenen werden die Vorteile der radioaktiven Elemente bei der Detektion der endohedralem Fullerenen in der HPLC im Vergleich zur UV/Vis-Detektion gezeigt. Außerdem wird die Verteilung von derart radioaktiv markierten Metallofullerenen in Ratten demonstriert, was sicher im Hinblick auf ihren Einsatz in der Tomographie interessant ist. Der Frage, wie der Fullerene-Käfig den Zerfall des inkludierten Ions verkraftet und wie beim Zerfall ein neues endohedrales Fullerene entstehen kann, gehen die Autoren ebenfalls nach. So kann z. B. durch <sup>155</sup>Sm-Zerfall ein Europium-haltiges Metallofullerene entstehen, das auch stabil bleibt. Interessant ist die Tatsache, dass sich durch radioaktive Umwandlung der Redoxzustand des inkludierten Ions verändern kann, was in den Auswirkungen auf die Stabilität noch nicht völlig erfasst ist. Dennoch lässt sich die allgemeine Aussage treffen, dass die Änderung des Redoxzustandes die Instabilität des Fullerenen nach sich zieht. Metallofullerenen werden auch durch Aktivierungsanalyse beeinflusst, wobei wiederum die Redoxzustände verändert werden. Dieses Kapitel zeigt die große Bedeutung der radioaktiven Isotope in der Fullerene-Forschung auf, doch findet diese Methode aus nicht näher zu erörternden Gründen nicht nur hierzulande kaum noch Anwendung.

Der zweite Teil des Buches, der sich mit der Struktur der Fullerenen in Lösung befasst, wird mit einem Beitrag von Asmus und Guldi über strahlenchemische Untersuchungen an Fullerenen eröffnet. Die hier vorgestellten Arbeiten konzentrieren sich vor allem auf C<sub>60</sub>, das bekanntlich ein idealer Radikalfänger ist. So bleibt die Möglichkeit des Elektronentransfers meist auf Fulleren-Einschlussverbindungen beschränkt, während sonst die Radikalreaktionen vorherrschen. Außerdem erweist sich die Bildung von Fullereneclustern als weitere Komplikation in strahlenchemischen Prozessen an Fullerenen. Offenbar sind diese Schwierigkeiten ein wichtiger Grund dafür, dass sich die Strahlenche-

mie der Fullerenen nur wenig entwickelt hat und heute von der Photochemie völlig überdeckt wird, dem auch die Autoren in ihren neueren Arbeiten Rechnung tragen.

Im ersten Beitrag des dritten, endohedralem Fullerenen gewidmeten Teils des Buches berichtet Gadd über endohedrale Edelgas-Fullerenen. Nach einer einleitenden Würdigung des Herausgebers und seiner Arbeiten auf diesem Spezialgebiet der Fullerene-Forschung wird die Neutronenaktivierung von edelgashaltigen Fullerenen behandelt. Der Nachweis der endohedralem Anordnung der Edelgase wird zwar sehr sorgfältig diskutiert, bleibt aber am Ende doch nur indirekter Natur, denn eine HPLC-Trennung der edelgashaltigen Fullerenen gehört nur zu den indirekten Beweisführungen für endohedrale Fullerenen. Die Isotopenmarkierung von endohedralem und Heterofullerenen wird von Ohtsuki und Ohno in einem weiteren Kapitel behandelt. Dabei werden vornehmlich Metallofullerenen des C<sub>60</sub> beschrieben, die bisher in anderen Herstellungsverfahren kaum isoliert wurden. Die molekulardynamischen Simulationen zur Bildung endohedralem Fullerenen können wegen der (angenommenen) geringen Wechselwirkung zwischen eindringenden Metallatomen(!) und dem Fullerene-Käfig kaum überzeugen. Auch die abschließende Diskussion über metallhaltige Heterofullerenen ist ein Beweis dafür, dass die Strukturaufklärung von Fullerenen noch vieler Anstrengungen bedarf. Die Markierung von Fullerenen mit radioaktiven <sup>11</sup>C- und <sup>13</sup>N-Isotopen, die in dem Beitrag von Masumoto, Ohtsuki und Shikano vorgestellt wird, ist ein sehr interessanter, aber kostspieliger Weg zu neuen Fullerenstrukturen, deren Nutzen erst in der Zukunft abzuschätzen ist. Das anschließende Kapitel über Fulleren-Radiopharmaka ist mit gut drei Seiten zu kurz, um besprochen zu werden.

Im vierten Teil des Buches wird abschließend von Braun und Rausch über die Bestimmung von Spurenverunreinigungen in Fullerenen durch Neutronenaktivierung berichtet. Diese Analyse ist in Anbetracht der vielfältigen Verunreinigungen im Ausgangsmaterial Graphit ein schwieriges Unterfangen. Besonders sollte man sich dabei vor allgemeinen Aussagen hüten, auch wenn der erfahre-

ne Fulleren-Hersteller aus den etwas häufiger vorkommenden Elementen in den Fullerenproben seine Schlüsse auf das (meist geheim gehaltene) Syntheseverfahren anderer Produzenten ziehen kann.

Ein kurzes Sachregister beschließt das Buch, das in puncto Typographie, Papier und Einband vorzüglich ist. Doch nicht nur deshalb sollte es gern in die Hand genommen werden. Jeder Fullerene-Forscher, der mit Umsicht das Forschungsgebiet betreibt, sollte es auf seinem Bücherbord haben.

*Lothar Dunsch*

Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung, Dresden

**Virtual Screening for Bioactive Molecules.** Herausgegeben von Hans-Joachim Böhm und Gisbert Schneider. Wiley-VCH, Weinheim 2000. XVIII + 307 S., geb. 129.00 €— ISBN 3-527-30153-4

Das virtuelle Screening ist eine Computer-basierende Methode, um eine systematische Selektion von Substanzen aus einer großen Anzahl von Molekülen vorzunehmen. So beschreiben die Herausgeber das Thema des Buches. In 12 Kapiteln werden die verschiedenen Ansätze des virtuellen Screenings vorgestellt. Die Autoren der einzelnen Kapitel stammen vorwiegend aus industriellen Arbeitsgruppen, was die Bedeutung der Methode für die Medizinische Chemie in der pharmazeutischen Industrie nahe legt. Wie aus den Literaturhinweisen hervorgeht, sind gerade in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Büchern und Übersichtsarbeiten erschienen, die ausgewählte Gesichtspunkte des virtuellen Screenings beleuchten. Dies wird besonders im Kapitel 4 deutlich, das die Suche nach Ähnlichkeiten behandelt. Hier haben die Autoren ihre Arbeit, die in der Primärliteratur erschienen ist, zum großen Teil in dieses Buch übernommen.

Das erste Kapitel dient als Einführung in das Hochdurchsatz-Screening (HTS) und das virtuelle Screening. Der derzeitige Stand im HTS wird zwar kurz zusammengefasst, aber meines Erachtens fehlt eine Zusammenstellung und Einordnung der verschiedenen Methoden.

den des virtuellen Screenings in den Prozess der Wirkstoffentwicklung.

Die außerordentlich wichtige Voraussage von physikochemischen Parametern wird im dritten Kapitel behandelt. Die Bedeutung wird gleich in den ersten Sätzen des Abschnitts klargestellt. Eine hochaffine Bindung an den Rezeptor ist nicht ausreichend für ein Medikament, wenn wegen mangelnder Löslichkeit und fehlender Bioverfügbarkeit keine Wirkung *in vivo* gezeigt werden kann. Berechnungen der Lipophilie und der Löslichkeit, des *pK*-Wertes und der Protein-Bindung sind die Themen dieses Abschnitts. Von einem fehlenden Absatz in diesem Kapitel zeugen einige Verweise.

Modellierungen von Struktur-Aktivitätsbeziehungen (Kapitel 5) und Messungen der molekularen Diversität (Kapitel 12) kommen nicht ohne mathematische Formulierungen aus. Dem mathematisch weniger versierten Leser kommt entgegen, dass in Kapitel 5 einige statistische Methoden im Anhang beschrieben werden.

Die Erzeugung von Pharmakophoren biologisch aktiver Substanzen sowie deren Anwendung beim virtuellen Screening werden in Kapitel 7 beschrieben. Die Anwendungen reichen vom Screening von bereits vorhandenen Datenbanken bis zum Design von Verbindungsbibliotheken. Die Problematik der konformativen Flexibilität von Molekülen nimmt bei der Diskussion einen breiten Raum ein. Eine Reihe von kommerziell erhältlichen Programmen kann bei der Pharmakophorerzeugung verwendet werden.

In einer tabellarischen Übersicht werden in Kapitel 11 Docking- und De-novo-Designprogramme vorgestellt. Hier werden Liganden-Rezeptor-Wechselwirkungen im Hinblick auf die Vorhersage der Bindungskonstanten beschrieben. Neben der konformativen Flexibilität der Moleküle werden die Problematik der Proteinflexibilität und der Wassermoleküle beim Docking-Experiment angesprochen. Auf eine Reihe von Beispielen pharmazeutisch interessanter Projekte wird eingegangen.

Wenn die Kristallstruktur des biologischen Targets bekannt ist, kann durch Docking- oder Überlagerungsexperimente der Liganden ein virtuelles Screening mit Selektion durchgeführt werden.

Dieser Gesichtspunkt wird in Kapitel 10 von einer universitären Arbeitsgruppe beleuchtet. Dass es dabei aber auch um pharmazeutisch relevante Themen geht, wird in den beschriebenen Beispielen deutlich.

Für wen ist dieses Buch geeignet? Welche Leser sollen angesprochen werden? Der auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthese tätige Chemiker erhält mit dem Buch eine gelungene Zusammenstellung der Methoden zur Hand, die beim virtuellen Screening heute verwendet werden können. Es ist durchaus vorteilhaft, dass die verschiedenen Aspekte des virtuellen Screenings („Library Filtering“, „Drug-likeness“, ADME, QSAR usw.) sich in den einzelnen Kapiteln wiederholen und von den Autoren in unterschiedlicher Weise beleuchtet werden. Dadurch wird dem mit der Materie weniger vertrauten Leser ermöglicht, die Begriffe aus einem anderen Blickwinkel zu sehen und zu verstehen. Das Buch enthält aber auch einige Schwächen, die oben teilweise erwähnt werden, und erwartungsgemäß sind die einzelnen Kapitel von unterschiedlicher Qualität.

Alles in allem ähnelt das vorliegende Buch eher einer Sammlung von mehr oder weniger spannenden Kurzgeschichten als einem homogenen Roman.

Günter Hölzemann  
Merck KGaA, Darmstadt

**Plasmids for Therapy and Vaccination.** Herausgegeben von Martin Schleef. Wiley-VCH, Weinheim 2001. XIX + 287 S., geb. 109.00 €—ISBN 3-527-30269-7

Gentherapie und Impfstoffe auf der Basis von Nucleinsäuren sind die aktuellsten und die einer großen Öffentlichkeit bekanntesten Begriffe innerhalb des sich rasant entwickelnden Gebietes der Biotechnologie. Das vorliegende Buch beschreibt die Verwendung von Plasmiden in der Gentherapie und für Impfungen.

Der Ansatz, dieses umfangreiche und komplexe Gebiet einem großen Leserkreis näher zu bringen, wurde vom Herausgeber durch die gezielte Auswahl der Themen und einen logischen Aufbau elegant gelöst. Die ersten drei Kapitel

sind eine gute Einführung in die Entdeckungsgeschichte der Plasmide, ihre Funktion und ihre Strukturen sowie ihre Verwendung als Impfstoffvektoren. In den folgenden Kapiteln wird anhand detaillierter Beispiele von Tiersuchen die Verwendung von Vektoren für mögliche oder geplante klinische Applikationen am Menschen beschrieben. Ein gentherapeutischer Ansatz in Schweinen zur Vermeidung von Komplikationen bei der Therapie von Herzkrankgefäßverengungen wird in Kapitel 4 vorgestellt. Über die Immuntherapie der chronischen Hepatitis B in Primaten und transgenen Mäusen wird in Kapitel 5 sehr ausführlich und übersichtlich berichtet, aber leider werden bisher durchgeführte klinische Studien in Menschen nur oberflächlich gestreift. Einen sehr informativen Einblick in den komplexen Prozess der Entwicklung, Herstellung, präklinischen Austestung und regulatorischen Anforderungen bietet das Kapitel 6 mit der Beschreibung eines DNA-Impfstoffvektors der ersten Generation gegen Malaria.

Der Einfluss neuester Erkenntnisse in der Genforschung und die Anwendung neuer Technologien wie computerunterstützte Analysen ermöglichen die Konstruktion modifizierter Vektorsysteme, die für ihren Einsatzzweck maßgeschneidert werden können. Beispiele hierfür sind die Koexpression von multiplen Genen (Kapitel 7), so genannte MIDGE (minimalistic immunogenically defined gene expression)-Konstrukte – das sind Vektoren mit höherer Sicherheit und höherer Effizienz für die somatische Gentherapie – (Kapitel 8) und synthetische Gene für Vorbeugung und Therapie (Kapitel 9). Das letztdenominierende Kapitel zeichnet sich vor allem durch eine kritische Auseinandersetzung in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit von DNA-Impfstoffen und deren retroviral Vektoren aus.

In Kapitel 10 wird die praktische Anwendung von Plasmiden in der Veterinärmedizin zur Vakzinierung am Beispiel von Fischen sehr anschaulich beschrieben. Einen umfassenden Überblick über die Herstellung und die Reinigung von Plasmiden sowie die nötigen Qualitätskontrollen, die eine sichere Anwendung im Menschen garantieren, erhält der Leser in Kapitel 11. Dieses Kapitel wird sinnvoll durch Kapitel 12