

tailliert beschrieben werden. Schließlich findet sich am Ende des Buches noch ein ausführliches Stichwortverzeichnis.

Kann das Buch dem zu Anfang erwähnten hohen Anspruch genügen? Ich muss mit Ja und mit Nein antworten. Manche Beiträge sind glänzend verfasst, wobei die Fülle des Stoffs auf das Wichtigste konzentriert präsentiert wird. Einige schwächere Beiträge hätten jedoch durch andere ersetzt werden können, die Gebiete der Glycochemie und Glycobiologie behandeln, die im vorliegenden Buch überhaupt nicht angesprochen werden. So vermisste ich z. B. einen Beitrag über Fortschritte auf dem Gebiet der Kohlenhydratanalytik – ohne die atemberaubenden Entwicklungen in der NMR-Spektroskopie und der Massenspektrometrie wären viele der präsentierten Ergebnisse gar nicht erzielt worden.

Für den mit der Glycochemie wenig vertrauten Leser ist das Buch ein hübscher Weg, sich rasch und gründlich über die Vielschichtigkeit der Glycochemie zu informieren. Allerdings werden, wie bereits erwähnt, in manchen Beiträgen zu viele experimentelle Details geliefert. Trotzdem kann ich diesem Leserkreis das Buch empfehlen und beantworte meine oben angeführte Frage mit Ja. Für den Spezialisten ist das Buch natürlich nicht hinreichend. Er wird auf andere auf dem Markt befindliche (meist mehrbändige) Werke und auf Monographien zurückgreifen, die einzelne Entwicklungen, die in dem vorliegenden Buch nur in einem kurzen Beitrag präsentiert werden, in großer Ausführlichkeit abhandeln. Für diesen potenziellen Leserkreis muss ich meine Frage mit Nein beantworten.

Thomas Ziegler

Institut für Organische Chemie  
der Universität Tübingen

**Organobismuth Chemistry.** Von *Hitomi Suzuki* und *Yoshihiro Matano*. Elsevier Science B. V., Amsterdam 2001. 639 S., geb. 131.50 \$.—ISBN 0-85404-637-2

Bismuth ist das letzte nicht radioaktive Element im Periodensystem der Elemente. Dies könnte der Grund sein,

warum Bismuth im Bewusstsein vieler Chemiker in den Hintergrund getreten ist. Aber das ist sicher nicht gerechtfertigt, wie sich bereits vor dem Erscheinen von *Organobismuth Chemistry* herausstellte und spätestens bei der Lektüre der Einleitung des Buchs deutlich wird. Die Ausführungen über das Element Bismuth sind hier zwar sehr kompakt, aber trotzdem außerordentlich informativ. Die Einleitung kann als Vorlage für eine Vorlesung über das Element Bismuth verwendet werden. Alles Wissenswerte, von der Geschichte über die Metallurgie bis zu medizinischen Anwendungen, wird prägnant beschrieben.

Das Buch hat die Chemie der Organobismuthverbindungen zum Thema. Der Begriff Organobismuthverbindungen wird sehr weit gefasst, auch Verbindungen wie  $\text{Bi}(\text{OR})_3$  (R = organischer Rest) und  $\text{BiCl}_3$ -Aren-Komplexe werden behandelt.

Die Zahl der Veröffentlichungen zur metallorganischen Chemie von Bismuth ist mittlerweile auf mehr als 1600 angestiegen. Der Rezensent hat den Eindruck, dass die Autoren jede wichtige Originalarbeit berücksichtigt haben, Auslassungen konnten nicht festgestellt werden, auch nicht in den Kapiteln, mit deren Stoff der Rezensent näher vertraut ist. Im Gegenteil, auch hier konnten Wissenslücken des Rezensenten aufgefüllt werden. Das Thema wird sehr umfassend dargestellt, hinsichtlich der ungeheuren Stofffülle ist das Buch mit den inzwischen nicht mehr erscheinenden *Gmelin*-Ausgaben vergleichbar. Darüber hinaus enthält es im Stil des *Houben-Weyl* ca. 150 präparative Vorschriften. Die physikalischen Daten einschließlich der IR-, UV/VIS-, NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten homologer Verbindungen werden in Tabellen aufgelistet. Auch hier entsteht der Eindruck, dass jede existierende Verbindung vollständig erfasst ist und jeder Wert richtig angegeben ist.

Offensichtlich besteht Bedarf an einem solch umfassenden Nachschlagewerk. Dass darüber hinaus ein Buch entstanden ist, das trotz der Stofffülle sehr gut lesbar ist, ist umso erfreulicher. Meines Erachtens sollten jede chemische Bibliothek und insbesondere die Arbeitsgruppen, die sich mit organischen Bismuthverbindungen beschäfti-

gen oder solche Verbindungen für Synthesen in Betracht ziehen, dieses Werk besitzen.

Konrad Seppelt

Institut für Anorganische und  
Analytische Chemie  
Freie Universität Berlin

**Bioinformatics – From Genome to Drugs.** Bd. I + II. Herausgegeben von *Thomas Lengauer*. Wiley-VCH, Weinheim 2002. 650 S., geb. 299.00 €.—ISBN 3-527-29988-2

Dieses jüngst erschienene zweibändige Werk aus der Reihe „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“ behandelt das aktuelle Thema Bioinformatik. Die Bioinformatik bildet die Schnittstelle zwischen Informatik und Biologie, genauer gesagt zwischen der Molekularbiologie, Biochemie, Genetik



und den Computerwissenschaften. Mit der kürzlich veröffentlichten Rohfassung des entschlüsselten menschlichen Genoms (Februar 2001) erlebt das bereits blühende Feld der Bioinformatik eine Entwicklungsexplosion, die mit der in der Chemie zu vergleichen ist, als vor ungefähr 130 Jahren das Periodensystem der Elemente eingeführt wurde. Jenes bestimmte das Vokabular der Chemie und kündigte den Übergang von der Alchemie zur exakten Wissenschaft an. In einem solchen Entwicklungsstadium scheint es angemessen, den derzeitigen Stand der Entwicklungen in der Bioinformatik zu beschreiben und zusammenzufassen. Das vorliegende Buch will diese Beschreibung liefern, Nachschlagewerk und Einführung in die Bioinformatik für Biologen, Pharmazeuten, Chemiker und Mediziner sein sowie ein aktuelles Bild der Bioinformatik zeichnen.

Der Herausgeber hat das Thema in zwei Hauptbereiche gegliedert: der erste umfasst die Grundlagen, Hintergrundwissen und die grundlegenden Technologien, der zweite die Anwendungen der Methoden bei der Entwicklung neuer

Arzneistoffe. Es entstanden zwei Bände mit klarem und übersichtlichem Aufbau, die das Thema gemäß dem Titel „From genome to drug“ beleuchten.

Im ersten Band werden, nachdem zunächst Sequenz-Alignment-Methoden vorgestellt wurden, die Struktur des Genoms und die Leistungen aktueller Programme bei der automatischen Identifizierung von offenen Leseräumen, Promotorregionen, Introns und Exons erörtert (Kapitel 3). In Kapitel 4 wird auf das schwierige Problem, regulatorische Regionen im Genom zu identifizieren, näher eingegangen. Die derzeit angewandten Methoden basieren auf der Identifizierung von einfach oder mehrfach vorkommenden Bindungsstellenmotiven für Transkriptionsfaktoren unter Berücksichtigung ihrer relativen Reihenfolge. Es wird betont, dass sogar eine solch komplexe Sequenzanalyse noch eine sehr vereinfachte Ansicht der Wirklichkeit ist. Der Transkriptionsstart kann eine subtile dreidimensionale Ansammlung proximaler und distaler Transkriptionsfaktor-Bindungsstellen voraussetzen, und mit den dazugehörigen Proteinen ergibt sich ein kompliziertes molekulares Puzzle.

Ist einmal das Gen identifiziert, ist der nächste Schritt auf dem Weg „From Genome to drug“ die Voraussage der Struktur des Proteins, für das das Gen codiert. In den Kapiteln 5 und 6 wird über Methoden zur Vorhersage von Proteinstrukturen wie Homologie-Modelle und De-novo-Proteinstrukturvorhersage berichtet. Während die erstgenannte Methode recht erfolgreich angewendet wird, ist die direkt aus der Sequenz abgeleitete Ab-initio-Strukturvorhersage ein noch ungelöstes Problem. Die Erfolge der Proteinstrukturvorhersage werden in Fachkreisen anhand von CASP(„comparative assessment of structure prediction“)-Blindvorhersage-Experimenten, die ausgiebig erläutert werden, gemessen. Die weiteren Schritte auf dem Weg zum Arzneistoff, nachdem nun die Struktur eines Proteins bekannt ist, werden in Kapitel 7 präsentiert. Hier wird die Verknüpfung von niedermolekularen potentiellen Wirkstoffmolekülen mit Proteinen behandelt. Außerdem wird auf die Vorhersage und die Bewertung der Wirksamkeit dieser Kupplungsprodukte eingegangen. Das letzte Kapitel in Band 1 ist den Protein-

Protein- und Protein-DNA-Wechselwirkungen gewidmet.

Band 2 beginnt mit einem Überblick über die vorhandenen Quellen aktueller biologischer Daten und ihre Integration. Im 2. Kapitel wird die Bedeutung der Bioinformatik in der Genomforschung herausgestellt. Obwohl in Genomprojekten angewandte Strategien, Methoden zur Fehlerminimierung und Techniken sehr ausführlich diskutiert werden, wird interessanterweise nicht erwähnt, wessen DNA sequenziert wurde. Das ist eine faszinierende Frage, die allerdings wissenschaftlich irrelevant ist, da die individuellen Humangenome zu 99,9% identisch sind. Wahrscheinlich haben Celera Genomics und das Humangenomprojekt zur Entschlüsselung des gesamten Genoms DNA von Männern und Frauen verschiedener ethnischer Gruppen gehabt. Sequenzpolymorphismen und Genotyp-Technologien werden in Kapitel 3 behandelt. Diese Themen spielen nicht nur bei der Identifizierung genetisch komplexer Erkrankungen eine wichtige Rolle, sondern sind auch für das Verständnis der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneistoffen von Belang. Die Kapitel 4 und 5 sind der Proteomanalyse gewidmet. Unter anderem wird die Verwendung unterschiedlicher Genexpression und Proteinexpression zur Erkennung von für die Arzneistoffsuche geeigneten Targets erörtert. In Kapitel 5 werden aktuelle Methoden für das Screening von Arzneistoffdatenbanken und Validierungsstudien von Pharmacophordetektion und strukturbasiertem Design in Arzneistoffsuchprogrammen vorgestellt.

Jeder Themenbereich wird so abgehandelt, dass der Leser einen umfassenden Überblick erhält. Wer sich intensiver mit den Themen befassen will, dem steht ein umfangreiches Literaturverzeichnis zur Verfügung. Dem Internet kommt eine Schlüsselrolle bei der weltweiten Entwicklung der Bioinformatik zu, viele entsprechende Programme und Daten sind im Internet frei zugänglich. Im Text und in den Literaturverzeichnissen werden zahlreiche Internetadressen angegeben. Wie bereits erwähnt, wird in den meisten Kapiteln eine annehmbare Übersicht über das jeweilige Thema geboten, wobei einige dieser Übersichten wirklich ausgezeichnet sind, z. B. der Artikel über das Screening

von Datenbanken von Stahl, Rarey und Klebe, der Beitrag über Modelle für Protein-Protein- und Protein-DNA-Wechselwirkungen von Sternberg und Moont sowie das aufschlussreiche Kapitel von Thomas Werner über die Analyse von regulatorischen Bereichen in Genomen. Andere Kapitel sind demgegenüber schwer verständlich, und obwohl sie für praktisch orientierte Bioinformatiker wahrscheinlich recht nützlich sind, werden sie manchem Leser Kopfzerbrechen bereiten. Hier wird auf die unterschiedlichen Vorkenntnisse der Leser in Bioinformatik keine Rücksicht genommen: So werden Acronyme (ORFs, SDP z-score, SDS) und Konzepte (pseudogenes, frozen approximations, NP-hard and NP-complete, dynamic programming) oft ohne oder nur mit zu knapper Erklärung eingeführt. Der Bereich Informatik und Statistik der Bioinformatik wird sehr oberflächlich abgehandelt. Beispielsweise werden Begriffe wie „verdeckte Markov-Modelle“ (HMMs, „hidden markov models“), „neurale Netze“ und „dynamisches Programmieren“ erwähnt, aber nicht erklärt. Im Anhang von Band 1 werden zwar Begriffe definiert, aber die Erläuterungen sind flach und wenig instruktiv.

Welchen Eindruck haben diese Bände nun beim Rezensenten (den man als praktisch orientierten „Cheminformatiker“ bezeichnen könnte) hinterlassen? Uns liegt derzeit die Druckfahne des „Buchs des Lebens“ vor, die erste Ausgabe wird demnächst erscheinen. Diese wird nur wenige „Satzzeichen“ enthalten, denn obwohl wir vermuten, wo eventuell Zeichen zu setzen sind, sind unsere Kenntnisse unvollständig. Die automatisierte Identifizierung von Genen innerhalb der Genome ist noch unsicher. Selbst wenn die Gene erkannt sind, ist der Schritt vom Genom zum Protein immer noch riesengroß. Die Erforschung der möglichen Proteinfaltungen steckt noch in den Anfängen, sodass Proteinstrukturvorhersagen äußerst schwierig und vage sind. Homologie-Studien können erfolgreich sein, wenn zwischen einem Protein mit unbestimmter Struktur und einem Protein mit bekannter Struktur eine ausreichende Sequenzhomologie gegeben ist. Allerdings ist zu bedenken, dass der Austausch einer einzigen Aminosäure in einem Protein, das ansonsten mit einem

anderen Protein identisch ist, zu signifikanten Veränderungen in der Affinität gegenüber Liganden führen kann. Homologie-Modelle werden niemals eine anspruchsvolle Rolle beim Drug-Design spielen. Mit der Ermittlung der Struktur eines Proteins sind die Probleme auf dem Weg in Richtung potenter Liganden noch lange nicht beseitigt. Die Verknüpfung von entweder niedermolekularen Verbindungen oder Proteinen mit dem Target-Protein und die Bewertung der Wirksamkeit gehört zu einem Bereich, in dem noch vieles unklar ist. Auch bei experimentell hoch aufgelösten Proteinstrukturen bleiben Fragen zur Struktur offen (unsichere Atompositionen, Gegenwart von Wassermolekülen, Protonierung ionisierbarer Aminosäuren in Seitenketten, Thermodynamik der Arzneistoffwechselwirkungen mit dem Re-

zeptor an einer bestimmten aktiven Stelle, das Ausmaß der induzierten Anpassung). Der Übergang vom Liganden zum Arzneimittel ist schließlich ebenfalls ein großer Schritt. Dieser Bereich der medizinischen Chemie wird kaum erwähnt. Die physikochemischen Eigenschaften, die der Absorption, der Verteilung, dem Metabolismus und der Eliminierung zugrunde liegen, und nicht zu vergessen die Toxikologie müssen noch eingehender erforscht werden. Ein langer Weg ist noch zu gehen, obwohl einige Fortschritte bereits gemacht wurden.

Die Absicht des Herausgebers war, ein für Wissenschaftler nützliches Nachschlagewerk herauszugeben, das die aktuellen Methoden und Techniken in der Bioinformatik umfassend beschreibt. Dies ist meines Erachtens gelungen.

Die beiden Bände sind lesenswert, obgleich einige Kapitel zwei- oder dreimal gelesen werden müssen, um den Stoff zu verstehen. Nachdem nun mit der Rohfassung der Humangenomsequenz der Text zum „Buch des Lebens“ vorliegt, muss die Zusammenarbeit zwischen Bioinformatik, chemischer Informatik, Chemie und Biologie jedoch erheblich über das Maß hinaus, das in den vorliegenden Bänden angedeutet wird, intensiviert werden, wenn ein direkter Weg vom Genom zum Arzneistoff in einer halbwegs absehbaren Zeit gefunden werden soll.

*Andrew M. Davis*  
Department of Physical  
and Metabolic Science  
AstraZeneca R & Z, Loughborough  
(Großbritannien)