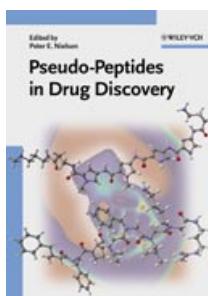


Pseudo-Peptides in Drug Discovery

Herausgegeben von Peter E. Nielsen. Wiley-VCH, Weinheim 2004. 256 S., geb., 105.00 €.—ISBN 3-527-30633-1

Trotz ihrer vielseitigen Bioaktivitäten werden Peptide im Allgemeinen selten als Wirkstoffe genutzt, da natürliche Peptide im Körper schnell abgebaut oder verändert werden und oft Immunreaktionen auslösen. Dies hat zu zahlreichen Versuchen geführt, Peptidmimetika oder Pseudopeptide für medizinische Anwendungen herzustellen. *Pseudo-Peptides in Drug Discovery* beschäftigt sich mit diesem rasch wachsenden Forschungsgebiet.

Das Buch umfasst sechs Kapitel, in denen Synthesen, chemische Eigenschaften und pharmakologische Wirkungen wichtiger Klassen von Pseudopeptiden behandelt werden. Kapitel 1 beschäftigt sich mit N-substituierten Glycin-Oligomeren, so genannten Peptoiden. Über deren Synthese, Sekundärstrukturen und relevanten pharmakologischen Eigenschaften wird berichtet. In Kapitel 2 werden neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der linearen oligomeren Peptidmimetika vorgestellt. Insbesondere wird auf die Eigenschaften von Sekundärstrukturelementen wie helicalen Faltungen, Schleifen und Blatt-

strukturen eingegangen, die für das Design von Pseudopeptiden mit gewünschten pharmakologischen Wirkungen wichtig sind.

Die folgenden vier Kapitel behandeln Nucleinsäuremimetika. Zunächst werden Pseudopeptide besprochen, die sequenzspezifisch und mit hoher Affinität an komplementäre Nucleinsäuren binden. Die von Dervan entwickelten DNA-bindenden Polyamide, die sich aus N-substituierten Pyrrol- und Imidazolaminosäuren zusammensetzen, werden in Kapitel 3 präsentiert. Die Strategie der DNA-Erkennung durch solche Polyamide basiert auf dem DNA-Bindungsmotiv des Naturstoffs Distamycin, das drei N-Methylpyrrolaminosäuren enthält und sich in die kleine Furche der DNA unter Bildung eines 2:1-Polyamid-DNA-Komplexes einpasst. In den Kapiteln 4 und 5 stehen andere DNA- und RNA-bindende Polyamide, die Peptidnucleinsäuren (PNAs), im Mittelpunkt. PNAs bestehen aus einem Polyamid-Rückgrat von Aminosäuren, die Nucleobasen für die DNA- und RNA-Erkennung durch Watson-Crick-Basenpaarung tragen. In Kapitel 4 beschreibt Nielsen die wohl bekannteste PNA, die Nielsen-PNA, deren Rückgrat aus *N*-(2-Aminoethyl)glycin-Einheiten besteht. PNAs mit einer α -Helix-Struktur, die eine verbesserte Zellpermeabilität zeigen, werden in Kapitel 5 vorgestellt. Das abschließende Kapitel fasst die intensiven Forschungen über die Rolle der Pseudopeptide als potenzielle Katalysatoren für die Spaltung der Phosphatbindungen in DNA und RNA zusammen.

Pseudo-Peptides in Drug Discovery präsentiert einen aktuellen Überblick über die beiden bekanntesten und vielseitigsten synthetischen Verbindungen zur Erkennung spezifischer DNA-Sequenzen: die Pyrrol-Imidazol-Polyamide und Peptidnucleinsäuren. Die monomeren Bausteine dieser Pseudopeptide sind für die Verwendung in Peptidsynthesizern mittlerweile im Handel erhältlich, und der interessierte Leser kann sich über die Vor- und Nachteile der beiden Verbindungsklassen, z.B. zur Steuerung der Genexpression unter *In-vivo*-Bedingungen, zum Nachweis spezifischer DNA- und RNA-Sequenzen in Zellen oder in der Chip-basierten DNA-Diagnostik, informieren. Es wird interessant sein, die weitere Entwicklung etwa von chimären PNA/Pyrrol-Imidazol-Polyamiden zu verfolgen.

Das Buch stellt die wichtigsten Eigenschaften und die Vielseitigkeit der Pseudopeptide heraus, mit dem Ziel, neue Entwicklungen in der Wirkstoff-Forschung einzuleiten. Angesichts der aktuellen und detaillierten Darstellung der Themen kann die Lektüre ohne Einschränkung jedermann empfohlen werden, der in der Wirkstoff-Forschung tätig ist, sich mit Pseudopeptiden beschäftigt oder sich für die DNA-Forschung interessiert.

Kiyohiko Kawai
Institute of Scientific and
Industrial Research
Universität Osaka (Japan)

DOI: 10.1002/ange.200485192