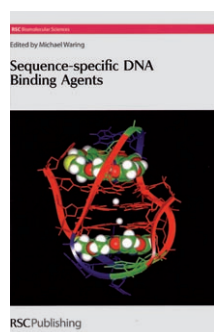


mischer Forschungsabteilungen unbedingt zu finden sein.

George B. Kauffman
California State University
Fresno (USA)

Sequence-specific DNA Binding Agents



Herausgegeben
von Michael J.
Waring. Royal So-
ciety of Chemistry,
Cambridge 2006.
258 S., geb.,
79.95 £.—ISBN
978-085404-370-5

Die meisten der heute entwickelten Wirkstoffe interagieren mit Proteinen, und es ist davon auszugehen, dass sich an diesem Konzept künftig wenig ändern wird. Es gibt aber noch eine andere wichtige Klasse biologischer Moleküle, die eine beträchtliche Aufmerksamkeit als mögliche Zielstrukturen („Targets“) auf sich gezogen haben, nämlich die Nucleinsäuren. Von den beiden Nucleinsäuretypen DNA und RNA ist letztere der interessantere Kandidat für sequenzspezifisches Targeting, denn RNA kommt in der Zelle überwiegend einzelsträngig vor. Folglich können einzelne Nucleobasen mit Wirkstoffen besser interagieren als im Fall der DNA, die bekanntlich als Doppelstrang vorliegt, sodass die Nucleobasen im Innern der Doppelhelix gegen Angriffe von außen mehr oder weniger gut abgeschirmt sind.

Das sequenzspezifische Targeting von DNA, das Thema des vorliegenden Buchs, ist somit eine der größten Herausforderungen auf dem Gebiet der Wirkstoffentwicklung. In den letzten Jahren haben an DNA bindende Wirkstoffe stark an Aufmerksamkeit gewonnen, zumal die Wirkungsmechanismen empirisch gefundener Chemotherapeutika zunehmend entschlüsselt werden

konnten. Es wird nun angenommen, dass die DNA das Primärtarget der wirkungsvollsten Chemotherapeutika ist. Ein Buch, das den Kenntnisstand auf diesem Gebiet zusammenfasst, ist deshalb höchst willkommen.

Es gibt vielfältige spezifische Wirkungsmechanismen DNA-bindender Agentien, und viele werden dadurch verkompliziert, dass zusätzlich Proteine beteiligt sind. In vielen Fällen folgt damit der Wirkungsmechanismus aus dem „Dreiecksverhältnis“ DNA-Wirkstoff-Protein. Einige dieser faszinierenden Mechanismen findet der Leser im vorliegenden Buch, und wer sich mit der Materie befasst, dem wird es ähnlich wie dem Rezensenten schwerfallen, die Lektüre wieder aus der Hand zu legen.

Besonders unterhaltsam und inspirierend fand ich jene Kapitel, in denen die Autoren nicht nur die wissenschaftlichen Ergebnisse dokumentieren, sondern in lebendiger Sprache die Geschichte einer Entdeckung nacherzählen. Insbesondere die beiden aufeinander folgenden Kapitel von S. Neidle sowie von D. Sun und H. Hurley, in denen eine neue Klasse von spezifisch an G-Quadruplexe bindenden Antitumormtherapeutika vorgestellt wird, sind in diesem Zusammenhang zu nennen. Die Targets dieser Wirkstoffe in der Zelle sind einzelsträngige Telomere, die an den 3'-Enden chromosomaler DNA vorhanden sind. Die Wiederholungssequenz dieser Telomere, TTAGGG, kann sich zu ungewöhnlichen DNA-Strukturen, den G-Quadruplexen, falten. Telomere dienen als Primer für das Enzym Telomerase, das die Telomere in Krebszellen verlängert und diese damit „unsterblich“ macht. Verbindungen, die die G-Quadruplex-Struktur stabilisieren, verhindern die Anlagerung der Telomerase und damit die fortwährende Teilung der Krebszellen. Solche für G-Quadruplexe spezifischen Wirkstoffe sind ein faszinierendes Beispiel von Verbindungen, die keine spezifischen Sequenzen, sondern eine ungewöhnliche Struktur der DNA erkennen. Natürlich liegt hier ein Sonderfall vor, da die Telomere einzelsträngig sind.

Die übliche Situation ist die sequenzspezifische Bindung an doppelsträngige B-DNA, die in den übrigen Kapiteln des Buchs vornehmlich be-

handelt wird. Unter enormen Anstrengungen und mit viel Einfallsreichtum wurden zahlreiche Wirkstoffklassen entwickelt, die bestimmte Sequenzen in doppelsträngiger DNA erkennen. Die Nucleobasen sind zwar in der B-Helix verborgen, aber es gibt Möglichkeiten, spezifische Sequenzen in einer der beiden Furchen der Doppelhelix zu suchen, und zwar mithilfe von triplexbildenden Oligonucleotiden (triplex-forming oligonucleotides, TFOs), die D. A. Rusling, T. Brown und K. R. Fox in ihrem Beitrag diskutieren. Leider sind jedoch die Aussichten auf eine therapeutische Anwendung von TFOs gering. Ein Hauptproblem ist, dass für eine stabile Bindung von TFO an DNA lange Homopurinstränge notwendig sind, derartige Abschnitte in Gensequenzen aber selten sind.

Für mögliche Anwendungen als Wirkstoffe sind Peptidnucleinsäuren (PNAs) weitaus interessanter, wie P. E. Nielsen, der bahnbrechende Arbeiten auf diesem Gebiet geleistet hat, in einem kurzen, aber sehr informativen Kapitel erläutert. Da das PNA-Rückgrat neutral ist, können sich zwei kurze Homopyrimidin-PNA-Oligomere mit hoher Affinität an die entsprechenden Homopurin-Sequenzen in einer der beiden DNA-Stränge anlagern. Die resultierenden Komplexe sind äußerst stabil. PNA-Oligomere haben somit die bemerkenswerte Fähigkeit, sich sequenzspezifisch an doppelsträngige DNA anzulagern und unter Verdrängung eines Strangs Komplexe zu bilden.

In mehreren Kapiteln wird über die Bindung niedermolekularer Wirkstoffe an die DNA berichtet. Niedermolekulare Wirkstoffe sind nicht sehr selektiv, weil sie naturgemäß nur sehr kurze Sequenzen erkennen, für medizinische Anwendungen sind sie aber trotzdem von großem Interesse, und sie werden in der klinischen Praxis, meist in der Tumor-Chemotherapie, sehr häufig verwendet. C. Marchand und Y. Pommier sowie N. Dias und C. Bailly schildern in zwei Beiträgen, wie diese Wirkstoffe die Aktivität der Topoisomerase 1 in der Zelle beeinflussen.

Biophysikalische Methoden sind wichtige Hilfsmittel bei der Untersuchung von Wirkstoff-DNA-Wechselwirkungen, sodass sich gleich mehrere Kapitel dieses Themas annehmen. L. M.

Wilhelmsson, P. Lincoln und B. Norden gehen in ihrem Beitrag auf kinetische Aspekte der Wirkstoff-DNA-Wechselwirkungen ein. F. Gago schildert aus sehr persönlicher Sicht seine Beteiligung an rechnergestützten Moleküldynamikstudien zu Wirkstoff-DNA-Wechselwirkungen. J. B. Chairs und X. Chi werfen schließlich einen neuen Blick auf ein altes Problem, nämlich den Einfluss der Wirkstoffbindung auf DNA-Schmelzprofile.

In dem von A. Serganov und D. J. Patel verfassten Kapitel stehen Wirkstoff-RNA-Wechselwirkungen im Mittelpunkt. Obgleich die Ausführungen sehr interessant sind, ist das Kapitel in diesem Buch eigentlich fehl am Platze, zumal das Gebiet des RNA-Targetings sehr umfangreich ist.

Insgesamt gesehen bietet *Sequence-specific DNA Binding Agents* eine gute Balance aus Stoffumfang und -tiefe und profitiert dabei besonders von den bis-

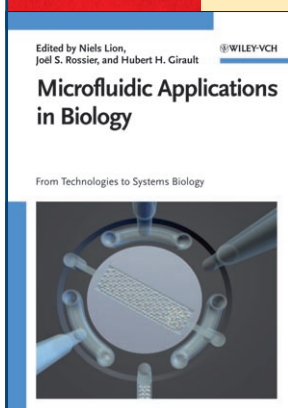
weilen sehr persönlichen Schilderungen der jeweiligen Thematik. Es ist eine sehr nützliche und inspirierende Lektüre für Wissenschaftler an Hochschulen und in der Industrie, die sich mit dieser Materie beschäftigen.

Maxim Frank-Kamenetskii
Center for Advanced Biotechnology
Boston University (USA)

DOI: 10.1002/ange.200685487

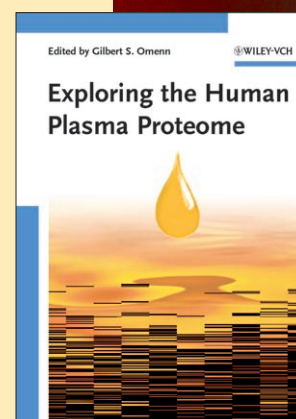
Wiley-VCH BOOK SHOP

..... Biotechnology at its best



N. Lion / J. S. Rossier / H. Girault (eds.)
Microfluidic Applications in Biology
From Technologies to Systems Biology
High-impact research articles on microfluidics and its application in biology and biotechnology. The articles have been selected from our popular Electrophoresis journal special issue.
360 pp, cl, € 139.00
ISBN-10: 3-527-31761-9
ISBN-13: 978-3-527-31761-5

G. S. Omenn (ed.)
Exploring the Human Plasma Proteome
On the cutting edge of medical diagnostics - plasma proteomics promises to be the future of a new wave of technologies to help us identify many different diseases and illnesses.
394 pp, cl, € 149.00
ISBN-10: 3-527-31757-0
ISBN-13: 978-3-527-31757-8



Prices are subject to change without notice.

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de



WILEY-VCH