

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	XI

A GRUNDLAGEN

1 Grundlagen der biogenen Substanzen	3	1.5 Bedeutung biogener Substanzen	6
1.1 Die ältesten Heilmittel	3	1.5.1 Bedeutung im Arzneischatz	6
1.2 Beginn der modernen Arzneistoffentwicklung	4	1.5.2 Drugs, Leads und Tools	6
1.3 Biosynthese	5	1.5.3 Besonderheiten der Naturstoffe	7
1.4 Zielstrukturen als Basis der Arzneistoffentwicklung	5	1.5.4 Besonderheiten der Biologicals	8
		1.6 Identifizierung und Herstellung biogener Substanzen	8
		1.6.1 Naturstoffe	8
		1.6.2 Biologika	10

B BIOSYNTHESEN

2 Grundelemente biogener Substanzen	13	4.1.2 Einteilung der Polyketidsynthasen	27
3 Konstruktionsmechanismen der Naturstoffbiosynthese	16	4.1.3 Biosynthese von Makroliden und linearen Polyketiden durch Typ-I-PKS	27
3.1 Ausbildung von C-C-Bindungen	16	4.1.4 Biosynthese von aromatischen Polyketiden durch PKS Typ I, II und III	32
3.1.1 Alkylierungen auf der Basis einer nukleophilen Substitution	16	4.2 Shikimatstoffwechselweg	40
3.1.2 Alkylierung auf der Basis einer elektrophilen Addition	16	4.2.1 Von Phosphoenolpyruvat und Erythrose-4-phosphat zu Chorismat	40
3.1.3 Wagner-Meerwein-Umlagerungen	16	4.2.2 Chinasäurestoffwechsel	41
3.1.4 Aldol- und Claisen-Kondensation	17	4.2.3 Chorismat als Ausgangsverbindung vieler Naturstoffe	42
3.1.5 Oxidative Phenolkopplung	18	4.2.4 Biogene Arzneistoffe des Shikimatstoffwechsels	48
3.2 Ausbildung von C-N-Bindungen	18	4.3 Isoprenstoffwechselweg	48
3.2.1 Iminbildung und Mannich-Reaktion	18	4.3.1 MVA-Biosyntheseweg	49
3.2.2 Transaminierung	18	4.3.2 MEP-Biosyntheseweg	49
3.3 Ausbildung von C-O-Bindungen	18	4.3.3 Biogene Arzneistoffe des Isoprenstoffwechsels	51
3.3.1 Übertragung von einem Sauerstoffatom	19	4.4 Aminosäuren als Ausgangsmaterial für Biosynthesewege	65
3.3.2 Übertragung von zwei Sauerstoffatomen	20	4.4.1 Biosynthesewege der Alkaloide	65
3.4 Oxidationen und Reduktionen	20	4.4.2 Biosynthese durch NRPS	79
3.5 Decarboxylierung	20	4.4.3 Biosynthese durch NRPS-PKS-Systeme	84
3.6 Halogenierungen	21	4.4.4 Biosynthese am Ribosom	84
3.7 Glykosylierungen	21	4.5 Kohlenhydratstoffwechselwege	94
3.8 Cofaktoren – essenzielle Werkzeuge der Biosyntheseenzyme	23	4.6 Enzyme für Grundgerüst-Modifikationen ..	97
4 Biosynthesewege und ihre Produkte ..	24		
4.1 Acetatstoffwechselweg	24		
4.1.1 Biosynthese von Fettsäuren und Prostaglandinen	24		

5	Molekulare Grundlagen der Biosynthese biogener Stoffe	98	5.2.9	Stille Gencluster aus Mikroorganismen	101
5.1	Molekulare Grundlagen der Naturstoffbiosynthese	98	5.2.10	Genetische Veränderungen bei Hochproduzenten	102
5.2	Biosynthese-Gencluster aus Mikroorganismen	98	5.3	Biosynthesegene aus Pflanzen und Pilzen	102
5.2.1	Gencluster von Makroliden und linearen Polyketiden	99	5.4	Das humane Genomprojekt	102
5.2.2	Gencluster aromatischer Polyketide aus Mikroorganismen	100	6	Methoden zur Biosyntheseuntersuchung	103
5.2.3	Gencluster von Naturstoffen des Shikimatstoffwechsels	100	6.1	Isolierung biogener Substanzen und Intermediate, Strukturaufklärung (NMR, MS)	103
5.2.4	Gencluster von Terpenen	101	6.2	Fütterungsexperimente mit markierten Vorstufen und Intermediaten	103
5.2.5	Gencluster von NRPS-Derivaten und NRPS-PKS-Derivaten	101	6.3	Deletion einzelner Biosynthesegene und Isolierung und Charakterisierung akkumulierter Produkte	105
5.2.6	Gencluster ribosomal gebildeter Naturstoffe	101	6.4	Isolierung von Biosynthesenzymen und biochemische Untersuchungen	105
5.2.7	Gencluster von Zucker enthaltenden Naturstoffen	101	6.5	Expression einzelner Biosynthesegene, Isolierung der Genprodukte und biochemische Untersuchungen	106
5.2.8	Gencluster hybrider Naturstoffe aus Mikroorganismen	101			

C PHARMAZEUTISCH RELEVANTE TARGETS

7	Bedeutende Zielstrukturen	109	7.3	Humane Zielstrukturen für Biologika	133
7.1	Humane Zielstrukturen für Naturstoffe	110	7.3.1	Peptide bzw. Proteine	133
7.1.1	Rezeptoren	110	7.3.2	Monoklonale Antikörper	134
7.1.2	Enzyme	110	8	Targetfindung	135
7.1.3	Transportproteine	113	8.1	Allgemeines	135
7.1.4	Zytoskelett	114	8.2	Methoden zur Targetidentifizierung	136
7.1.5	DNA und assoziierte Proteine	118	8.3	Methoden der Targetvorhersage	137
7.2	Mikrobielle Zielstrukturen	123	8.4	Validierung und Charakterisierung von Targets	138
7.2.1	Bakterielle Enzyme	123	9	Targets in der Arzneistoffforschung – Screeningansätze	140
7.2.2	Das bakterielle Ribosom	125	9.1	Target-basiertes Screening	140
7.2.3	Die bakterielle Zellhülle	128	9.2	Phänotypisches Screening	141
7.2.4	Die Membran von Pilzen	131			
7.2.5	Enzyme bzw. Proteine aus eukaryotischen Parasiten	131			
7.2.6	Impfstoffkomponenten	133			

D WIRKSTOFFPROFILE

10	An humane Zielstrukturen bindende Naturstoffe	145	10.1.3	Cortison	147
10.1	An Rezeptoren bindende Naturstoffe	145	10.1.4	Dimethylfumarat	149
10.1.1	Amarogentin	145	10.1.5	Ergotamin, Ergometrin	150
10.1.2	Coffein	146	10.1.6	17 β -Estradiol	152
			10.1.7	Himbacin	153
			10.1.8	Hyoscyamin, Atropin	154

10.1.9	Morphin	156	10.5	An DNA bindende Naturstoffe	221
10.1.10	Noscapin	160	10.5.1	Doxorubicin	221
10.1.11	Pilocarpin	160	10.5.2	Ecteinascidin	222
10.1.12	Progesteron	162	10.5.3	Methoxsalen	223
10.1.13	Prostaglandine	163	10.6	Naturstoffe mit bisher unbekanntem	
10.1.14	Psilocybin	165		Targets	224
10.1.15	Testosteron	166	10.6.1	Betulinsäure	224
10.1.16	Tetrahydrocannabinol	167	10.6.2	Ingenolmebutat	226
10.1.17	Ursodesoxycholsäure	168	10.6.3	Sennoside und andere Anthrachinone	226
10.2	An Enzyme bindende Naturstoffe	170	10.6.4	Silybin	227
10.2.1	Acarbose	170	10.7	Naturstoffe mit weiteren Targets	229
10.2.2	Boswelliasäuren	170	10.7.1	Ciclosporin und Tacrolimus	229
10.2.3	Camptothecin	172	10.7.2	Geldanamycin	231
10.2.4	Dicumarol	173	10.7.3	Helenalin und Parthenolid	232
10.2.5	Emetin	174	10.7.4	Rapamycin	234
10.2.6	Forskolin	176	10.7.5	Vitamin E	236
10.2.7	Galantamin	176	11	An mikrobielle Zielstrukturen	
10.2.8	Galegin	177		bindende Naturstoffe	238
10.2.9	Glycyrrhizin	178	11.1	An bakterielle Enzyme bindende	
10.2.10	Lipstatin	180		Naturstoffe	238
10.2.11	Mycophenolsäure	182	11.1.1	Clavulansäure	238
10.2.12	Myriocin	183	11.1.2	Griselimycin	239
10.2.13	Physostigmin	184	11.1.3	Novobiocin und andere Aminocumarine	240
10.2.14	Mevastatin und Lovastatin	185	11.1.4	Mupirocin	241
10.2.15	Rohitukin	187	11.1.5	Rifamycine	242
10.2.16	Salicylsäure	188	11.2	An das bakterielle Ribosom bindende	
10.2.17	β -Sitosterol und β -Stigmasterol	191		Naturstoffe	244
10.3	An Transportproteine bindende		11.2.1	Aminoglykoside	244
	Naturstoffe	192	11.2.2	Chloramphenicol	246
10.3.1	Ajmalin	192	11.2.3	Erythromycin und weitere Makrolide mit	
10.3.2	Capsaicin	192		antibiotischer Wirksamkeit	247
10.3.3	Cocain	194	11.2.4	Fusidinsäure	249
10.3.4	Crofelemer bzw. oligomere Procyanidine	196	11.2.5	Lincosamide	250
10.3.5	Digitoxin	197	11.2.6	Pleuromutiline	251
10.3.6	Ginkgolide	199	11.2.7	Streptogramine	252
10.3.7	Menthol	201	11.2.8	Tetracycline und Glycylcycline	253
10.3.8	Phlorizin	203	11.3	Bakterielle Zellhüllen beeinflussende	
10.3.9	Tetrodotoxin	204		Naturstoffe	255
10.3.10	Thapsigargin	205	11.3.1	Bacitracin	255
10.3.11	Tubocurarin	206	11.3.2	Cephalosporin C und Penicillin G	256
10.4	An das Zytoskelett bindende Naturstoffe	208	11.3.3	Daptomycin	258
10.4.1	Colchicin	208	11.3.4	Moenomycin A	259
10.4.2	Combretastatin A-4	210	11.3.5	Monensin A	261
10.4.3	Discodermolid	211	11.3.6	Thienamycin	262
10.4.4	Epothilon	212	11.3.7	Tyrothricin (Tyrocidin und Gramicidin)	262
10.4.5	Halichondrin B	213	11.3.8	Vancomycin und Teicoplanin	263
10.4.6	Paclitaxel	214			
10.4.7	Podophyllotoxin	217			
10.4.8	Vincaalkaloide	218			
10.4.9	Latrunculin und Cytochalasin	219			
10.4.10	Phalloidin und Chondramide	220			

11.4	An das Zytoskelett von Pilzen bindende Naturstoffe	265	12.1.2	Erythropoetin	274
11.4.1	Griseofulvin	265	12.1.3	Insuline	276
11.5	An parasitäre Enzyme bindende Naturstoffe	266	12.1.4	Somatostatin	277
11.5.1	Artemisinin	266	12.1.5	α -Galactosidase A	278
11.5.2	Chinin	268	12.2	Antikörper und Fusionsproteine	280
11.6	Die Pilzmembran beeinflussende Naturstoffe	268	12.2.1	Basiliximab	280
11.6.1	Amphotericin und Nystatin	268	12.2.2	Adalimumab	280
11.6.2	Echinocandine	269	12.2.3	Rituximab	281
11.7	An parasitäre Rezeptoren bzw. Kanäle bindende Naturstoffe	270	12.2.4	Trastuzumab	281
11.7.1	Avermectin und Ivermectin	270	12.2.5	Bevacizumab	281
12	Biologika	273	12.2.6	Catumaxomab	281
12.1	Proteine	273	12.2.7	Etanercept	282
12.1.1	Blutgerinnungsfaktoren VII, VIII und IX	273	12.2.8	Palivizumab	282
			12.2.9	Ibritumomab-Tiuxetan	283
			12.3	DNA	284
			12.3.1	ADA-Gen	284
			Sachregister	285	
			Die Autoren	301	