

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
Teil I Chemische Biologie und Wirkstoffentwicklung		
2	Chemische Biologie – eine holistische Wissenschaft	5
2.1	Reduktionismus und Holismus in den Biowissenschaften	6
2.2	Chemische Biologie ist keine Wirkstoffentwicklung	9
	Literatur	10
3	Wirkstoffentwicklung	11
3.1	Die Medikamentenentwicklung	13
3.2	Gründe für das Scheitern einer Medikamentenentwicklung	16
3.3	Die Lücke zwischen Laborexperimenten und klinischer Wirkung	17
	Literatur	18
4	Von der Genomforschung zur Chemischen Biologie	19
4.1	Chemische Genomik: Identifizierung neuer Wirkstoffe und Wirkstoffziele	23
4.2	Chemische Proteomik: Charakterisierung des Wirkstoffziels	25
4.3	Chemische Genetik: Validierung des Wirkstoffziels	27
4.4	Chemische Biologie	29
	Literatur	30
Teil II DNA		
5	DNA – Bauplan der Proteine	33
5.1	Funktion und Struktur der DNA	33
5.2	Oligonukleotidsynthese	37
5.3	DNA-Sequenzierung	40

6	Genomische Variation	49
6.1	Genomweite Assoziationsstudien	55
6.2	Feinkartierung	60
6.3	Polygenic Risk Score	61
6.4	Drug Target Linkage	62
6.5	Phänomen-weite Assoziationsstudie – PheWAS	63
	Literatur	67
7	Gentherapie und Genom-Editierung	69
7.1	Gentherapie	70
7.2	Genom-Editierung	73
	Literatur	75
 Teil III RNA		
8	RNA – Informations- und Funktionsträger	79
8.1	RNA-Interferenz	80
	Literatur	82
9	RNA-Interferenz in der Wirkstoffentwicklung	83
9.1	Oligonukleotide als Wirkstoffe – Antisense	83
	Literatur	90
 Teil IV Proteine		
10	Peptide & Proteine	93
10.1	Aminosäure → Peptid → Protein	94
10.2	Peptidsynthese	101
10.3	Festphasenpeptidsynthese	108
10.4	Proteinsynthese	118
10.5	Post-translationale Modifikationen	126
11	Proteine als Wirkstoffziele	131
11.1	Rezeptoren	132
11.2	Enzyme	137
11.3	Enzymkinetik	143
11.4	Nicht-Michalis-Menten-Kinetik	149
11.5	Enzyminhibition	150
	Literatur	155
12	Chemische Genomik – Vom Zielprotein zum Wirkstoff	157
12.1	Das Konzept des niedermolekularen Wirkstoffs	158
12.2	Kombinatorische Chemie	161
12.3	Hochdurchsatzscreening	162

12.4	Fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung	168
12.5	Templatbasierte Wirkstoffentwicklung	172
12.6	Computergestütztes Wirkstoffdesign	179
	Literatur	182
13	Vom Zielprotein zum makromolekularen Wirkstoff – Biologika	183
13.1	Peptide	184
13.2	Stappled Peptide	185
13.3	Monoklonale Antikörper	187
13.4	Aptamere	191
	Literatur	193
14	Chemische Proteomik: Vom Wirkstoff zum Zielprotein	195
14.1	Affinitätschromatografie	195
14.2	Polypharmakologie	198
15	Chemische Genetik: Validierung des Wirkstoffziels durch Aufklärung des Signalweges	201
15.1	Thalidomid und die Fehlbildung bei Embryonen	203
15.2	FK506 und der Ca ²⁺ -Calcineurin Signalweg	205
	Literatur	210
16	Chemische Biologie – Adressierung neuer Wirkstoffziele	211
16.1	Protein-Protein-Interaktion	212
16.2	Chemisch-induzierte Dimerisierung (CID)	214
16.3	Pharmakologische Chaperone	215
16.4	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	217
16.5	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zell-Therapie – CAR-T	220
16.6	Hydrophobes Tagging zur gezielten Proteindegradierung – Halo-Tag	224
16.7	Gezielte Proteolyse durch Chimären – PROTAC	226
16.8	Alte Wirkstoffe – neue Indikationen	227
	Literatur	231
	Stichwortverzeichnis	233