

- 10) X. Lucas, D. Wohlwend, M. Hügler, K. Schmidt-kunz, S. Gerhardt, R. Schüle, M. Jung, O. Einsle, S. Günther, *Angew. Chem.* 2013, 125, 14305–14309.
- 11) www.constellationpharma.com/2013/09/constellation-pharmaceuticals-initiates-clinical-development-of-cpi-0610-a-novel-bet-protein-bromodomain-inhibitor-in-patients-with-lymphoma/; zuletzt aufgerufen 28.11.2013
- 12) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01987362?term=tensha&rank=1>, zuletzt aufgerufen 28.11.2013
- 13) M. M. Matzuk, M. R. McKeown, P. Filippakopoulos, Q. Li, L. Ma, J. E. Agno, M. E. Lemieux, S. Picard, R. N. Yu, J. Qi, S. Knapp, J. E. Bradner, *Cell* 2012, 150, 673–684.
- 14) P. Anand, J. D. Brown, C. Y. Lin, J. Qi, R. Zhang, P. C. Artero, M. A. Alaiti, J. Bullard, K. Alazem, K. B. Margulies, T. P. Cappola, M. Lemieux, J. Plutzky, J. E. Bradner, S. M. Haldar, *Cell* 2013, 154, 569–582.
- 15) P. Tropberger, S. Pott, C. Keller, K. Kamieni-arz-Gdula, M. Caron, F. Richter, G. Li, G. Mittler, E. T. Liu, M. Bühler, R. Margueron, R. Schneider, *Cell* 2013, 152, 859–872.
- 16) T. Pfaffeneder, B. Hackner, M. Truss, M. Munzel, M. Müller, C. A. Deiml, C. Hagemeier, T. Carell, *Angew. Chem.* 2011, 123, 7146–7150.
- 17) Y. F. He, B. Z. Li, Z. Li, P. Liu, Y. Wang, Q. Tang, J. Ding, Y. Jia, Z. Chen, L. Li, Y. Sun, X. Li, Q. Dai, C. X. Song, K. Zhang, C. He, G. L. Xu, *Science* 2011, 333, 1303–1307.
- 18) S. Ito, L. Shen, Q. Dai, S. C. Wu, L. B. Collins, J. A. Swenberg, C. He, Y. Zhang, *Science* 2011, 333, 1300–1303.
- 19) L. Hu, Z. Li, J. Cheng, Q. Rao, M. Gong, M. Liu, Y. G. Shi, J. Zhu, P. Wang, Y. Xu, *Cell* 2013, 155, 1545–1555.
- 20) S. R. Daigle, E. J. Olhava, C. A. Therkelsen, A. Basavathruni, L. Jin, P. A. Boriack-Sjodin, C. J. Allain, C. R. Klaus, A. Raimondi, M. P. Scott, N. J. Waters, R. Chesworth, M. P. Moyer, R. A. Copeland, V. M. Richon, R. M. Pollock, *Blood* 2013, 122, 1017–1025.
- 21) S. K. Knutson, N. M. Warholc, T. J. Wigle, C. R. Klaus, C. J. Allain, A. Raimondi, M. Porter Scott, R. Chesworth, M. P. Moyer, R. A. Copeland, V. M. Richon, R. M. Pollock, K. W. Kuntz, H. Keilhack, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 7922–7927.
- 22) S. Garapaty-Rao, C. Nasvechuk, A. Gagnon, E. Y. Chan, P. Sandy, J. Busby, S. Balasubramanian, R. Campbell, F. Zhao, L. Bergeron, J. E. Audia, B. K. Albrecht, J. C. Harmange, R. Cummings, P. Trojer, *Chem. Biol.* 2013, 20, 1329–1339.
- 23) M. Marek, S. Kannan, A. T. Hauser, M. Moraes Mourão, S. Caby, V. Cura, D. A. Stoffa, K. Schmidt-kunz, J. Lancelot, L. Andrade, J. P. Renaud, G. Oliveira, W. Sippl, M. Jung, J. Cavarelli, R. J. Pierce, C. Romier, *PLoS Pathog.* 2013, 9, e1003645.

Kohlenhydrate – mehr als nur Energielieferanten

◆ Kohlenhydrate gehören zusammen mit Nukleinsäuren, Proteinen und Lipiden zu den vier großen Klassen von Makromolekülen in lebenden Systemen. Entgegen der weit verbreiteten Meinung dienen sie jedoch zu weit mehr als nur zur Energieversorgung. Kohlenhydrate finden sich auf allen Zelloberflächen als Glycokalix. Dort sind sie Teil von fundamentalen biologischen Erkennungsprozessen bei der Zell-Zell-Kommunikation und -Adhäsion, etwa bei Entzündungen oder der Immunmodulation. Auch Viren und Bakterien nutzen die Kohlenhydratstrukturen von Wirtszellen, um mit Adhäsinen an diese zu binden und so eine Infektion einzuleiten oder – im Fall von nützlichen Bakterien – die gewebespezifische Kolonialisierung zu bewirken. Mikrobielle Kohlenhydratstrukturen werden andererseits bei der Immunabwehr von Antikörpern erkannt. Entsprechend sind sie in den meisten Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten enthalten. Kohlenhydrate schützen auch Zellen. So blockiert die Glycokalix als physikalische Barriere die unspezifische Bindung von Pathogenen. Bakterien schützen sich in ähnlicher Weise durch die Bildung kohlenhydrathaltiger Biofilme.

Aktuelle Forschungsthemen mit medizinischem Hintergrund sind die Entwicklung kohlenhydratbasierter Therapeutika und Impfstoffe, wie zahlreiche Arbeiten des vergangenen Jahres zeigen. Um mehr über die Rolle der Kohlenhydrate in biologischen Prozessen zu erfahren, sind zuverlässige Methoden zur Visualisierung von Kohlenhydraten in lebenden Zellen wünschenswert. Auch hier gab es im Jahr 2013 wichtige Fortschritte.

Antivirale Strategien

◆ Das Hüllprotein gp120 des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zählt zu den am stärksten glycosy-

lierten Proteinen. Die Entdeckung breit neutralisierender Antikörper in Menschen, die immun gegen HIV sind, schürt die Hoffnung auf die Entwicklung eines HIV-Impfstoffs. Im Jahr 2009 wurden mit PG9 und PG16 zwei neue derartige Antikörper aus einem HIV-1-infizierten afrikanischen Spender isoliert.¹⁾ Diese Antikörper, die an die Glycanhülle von HIV binden und 70 bis 80 Prozent der zirkulierenden HIV-1-Isolate neutralisieren, nutzten gleich mehrere Arbeitsgruppen als Grundlage ihrer Arbeit.^{2–4)} Ein erster Schritt, um die Feinstruktur der Epitope neutralisierender Antikörper aufzuklären, und damit einen HIV-Impfstoff zu entwickeln, ist die Synthese von Glycopeptiden, die von den Antikörpern erkannt werden. Im Gegensatz zu isolierten Glycopeptiden, die aufgrund der natürlichen Mikroheterogenität als Mischungen verschiedener Glycoformen anfallen, bieten synthetische Glycopeptide den Vorteil, komplexe und zugleich homogene Kohlenhydratstrukturen zu untersuchen.

In ihren synthetischen Ansätzen mussten die Arbeitsgruppen mehrere Schwierigkeiten überwinden: Unter anderem waren dies die Einführung zweier Oligosaccharide an zwei, nur vier Positionen voneinander entfernten Aminosäuren sowie die Nachbildung der räumlichen Struktur des natürlichen Glycopeptids.

Die Arbeitsgruppe von Danishefsky wählte eine Kombination aus konvergenter Synthese zweier Glycopeptid-Fragmente und deren anschließende Verknüpfung durch native chemische Ligation (NCL) (Abbildung 1a,b).²⁾ Die Synthese des Heptasaccharids (4) erfolgte durch regioselektive Fragmentkuppelung des Trisaccharid-Thioglycosids (1) an das Tetrasaccharid-Diol (2). Nach Entschützung von (3) führte eine Kochetkov-Aminierung zum β -konfigurierten

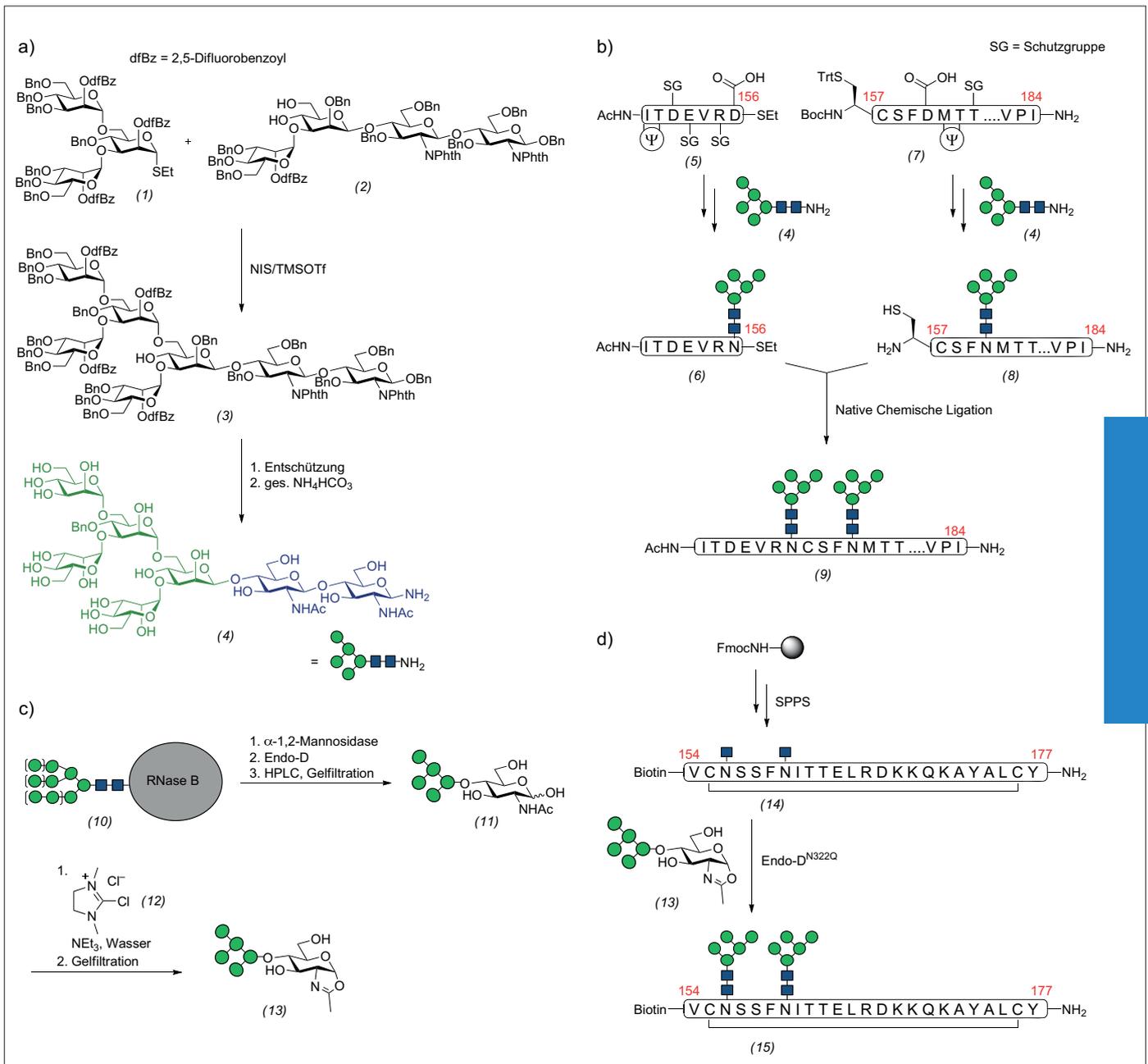


Abb. 1. Synthese von Glycopeptiden als Epitope des HIV-neutralisierenden Antikörpers PG9 nach Danishefsky²⁾ (a-b) und Wang³⁾ (c-d).

Glycosylamin (4) für die nachfolgende Verknüpfung mit dem Peptid. Die Kupplung von (4) an die Peptide (5) und (7) erfolgte nach einer modifizierten Lansbury-Aspartilyerung. Hierbei verhinderte ein – anstelle des in der Konsensussequenz enthaltenen Thr-162 – eingeführtes Pseudoprolin die Aspartimid-Bildung ausgehend von (7).^{5,6)} Die Verknüpfung der Glycopeptide (6) und (8) gelang dann durch native chemische Ligation. Dabei reagieren der Thioester eines Peptids und das N-terminale Cy-

stein eines anderen Peptids chemo-selektiv und bilden eine Peptidbindung.⁷⁾ Für die Wahl der Verknüpfungsstelle zwischen den beiden räumlich benachbarten, glycosylierten Aminosäuren war ausschlaggebend, dass Voruntersuchungen zur simultanen Einführung beider Glycane am Gesamtpeptid unzureichende Ausbeuten ergaben. Die Synthese von (9) ist das erste Beispiel einer nativen chemischen Ligation mit einem Peptidthioester, der ein Glycan direkt am C-Terminus trägt.

Für die Erkennung des Epitops durch den Antikörper PG9 spielt die Faltung des Glycopeptids eine bedeutende Rolle. Während Danishefsky et al. die natürliche Proteinumgebung durch Ausdehnung der Peptidsequenz auf den benachbarten β -Faltblatt-Strang zu erreichen suchten,²⁾ nutzte die Arbeitsgruppe um Wang eine cyclische Version des Peptids.³⁾ In Wangs Ansatz entstand der Vorläufer des Glycans durch enzymatischen Abbau von Rinder-Ribonuclease B (RNase B) (Abbildung 1c). Dabei wurden die

verschiedenen Glycoformen der RNase B (10) zunächst mit einer α -1,2-Mannosidase auf eine einheitliche Struktur gebracht, um dann mit einer Endo- β -N-acetylglucosaminidase (Endo-D) das Oligosaccharid (11) freizusetzen. Zur Kupplung an das Peptid wurde das Glycan mit dem Chlorimidazolium-Salz (12) in Oxazolin (13) überführt. Festphasenpeptidsynthese führte zum Glycopeptid (14) mit zwei N-glycosidisch verknüpften GlcNAc-Resten (Abbildung 1d, S. 307). Das Hexasaccharid-Oxazolin (13) wurde dann durch die Endoglycosynthase-Mutante Endo-D^{N322Q} auf die GlcNAc-Reste übertragen, und es bildete sich (15). Die gleiche Technik der enzymatischen Oligosaccharid-Oxazolin-Übertragung zur Glycoprotein-Synthese bewährte sich auch in der Gruppe um Hojo.⁸⁾

Die Arbeitsgruppen um Danishefsky und Wang evaluierten die in Abbildung 1 gezeigten und weitere ähnliche Glycopeptide in Bezug auf ihre Bindungsaffinität zu PG9 mit Oberflächenplasmonen-Resonanz und leiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen ab. Die besten Glycopeptide zeigten nanomolare Dissoziationskonstanten; dagegen banden weder das Peptid noch die Glycane allein.

Die Gruppe um Wong setzte Kohlenhydrat-Microarrays ein, um N-Glycane des komplexen Typs auf ihre Bindung an die Antikörper PG9 und PG16 zu untersuchen.⁴⁾ Das Grundgerüst der Glycane baute die Gruppe durch chemische Oligosaccharidsynthese auf, endständige Sialinsäuren wurden durch Sialyltransferasen angeknüpft. Die Immobilisierung der Glycane auf der Chipoberfläche erfolgte kovalent durch Ausbildung von Amidbindungen. Während der Antikörper PG9 keine nennenswerte Bindung an die Microarrays zeigte – in Übereinstimmung mit den oben zitierten Untersuchungen, die auf die Bedeutung des Peptidanteils hinwiesen – ließen sich eine Reihe von Epitopen für PG16 identifizieren.

Mit der Synthese von N-Glycanen des komplexen Typs befasste sich auch die Arbeitsgruppe um Boons. Sie stellte eine generelle Strategie zur chemoenzymatischen Synthese von asymmetrisch verzweigten N-Glycanen vor.⁹⁾ Die Schlüsselverbindung ist ein orthogonal geschütztes Kern-Pentasaccharid, das sich an vier potenziellen Verzweigungsstellen selektiv entschützen lässt. Die erhaltenen multiantennären Verbindungen wurden im Microarray-Format auf Bindung an Lectine und Influenza-Virus-Hämagglutinine getestet.

Influenza-Viren zu bekämpfen, hatte auch die Arbeitsgruppe um Withers im Fokus. Die Autoren stellten neue Inhibitoren für die Virus-Neuraminidase vor.¹⁰⁾ Diese fluorierten Derivate der N-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac) bilden ein stabiles kovalentes Intermediat mit dem Enzym und inhibieren es dadurch. Die Verbindungen wirken gegen Influenza-Stämme, die gegenüber den Medikamenten Zanamivir (Relenza) und Oseltamivir (Tamiflu) resistent sind. Aufgrund der Ähnlichkeit der Verbindungen mit dem natürlichen Substrat Neu5Ac schätzen die Autoren die Wahrscheinlichkeit neuer Resistenzen als gering ein.

Tumorvakzine

◆ Tumorzellen unterscheiden sich oft von gesunden Zellen in ihrem Glycosylierungsmuster. Tumorassoziierte Kohlenhydrat-Antigene bieten damit Angriffspunkte für das Immunsystem. Dies lässt sich nicht nur zur Impfstoffentwicklung, sondern auch für die Tumordiagnostik ausnutzen. Nachdem in den letzten Jahren mehrere tumorassoziierte Kohlenhydrat-Antigene identifiziert wurden, befassen sich nun viele Arbeitsgruppen mit deren Synthese. Walczak und Danishefsky stellten bereits Ende 2012 die erste Totalsynthese eines triantennären, komplett sialylierten N-Glycans vom komplexen Typ am Beispiel des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) vor.¹¹⁾ Die Grup-

pen um Wu und Wong entwickelten eine [1+2+3]-Eintopf-Strategie zur chemischen Synthese des Hexasaccharids RM2, das ebenfalls auf Prostatatumoren zu finden ist.¹²⁾ Dieses synthetische Antigen wurde an das Carrier-Protein CRM197, ein mutiertes Diphtherietoxin, gebunden und rief in dieser Form in Mäusen eine T-Zell-abhängige Immunantwort hervor. Die Autoren stuften ihre Ergebnisse als vielversprechend ein.

Neben der rein chemischen Synthese komplexer Glycane wurde auch über die chemoenzymatische Darstellung der Brustkrebsantigene Globopentaose (Gb5), Fucosyl-Gb5 (Globo H) und Sialyl-Gb5 (SSEA4) berichtet.¹³⁾ Mit in *Escherichia coli* überexprimierten Glycosyltransferasen und effizienten Regenerationszyklen für die benötigten Zuckernucleotide gelang die Synthese im Grammaßstab.

Die Arbeitsgruppe von Kunz befasst sich bereits seit vielen Jahren mit der Synthese potenzieller Antitumorvakzine, die sich vom Zellmembran-Mucin MUC1 ableiten. Um eine ausreichende Immunantwort auszulösen, werden die Glycopeptid-Epitope üblicherweise mit immunstimulierenden Proteinen wie dem Tetanustoxin (TTox) verknüpft. Da dieses jedoch neben dem erwünschten T-Helferzell-Epitop weitere Epitope enthält, ergeben sich mitunter unerwünschte Kreuzreaktivitäten. Um sich auf die gewünschten Effekte zu beschränken, synthetisierte die Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Gruppe um Li Vakzinkandidaten, die lediglich Teilsequenzen von TTox enthielten.¹⁴⁾ Diese rufen wie TTox starke Immunantworten hervor. Interessanterweise war es vorteilhaft, auf die zusätzliche Gabe von Freund-Adjuvans zu verzichten.

Ein anderer Ansatz, um auf Proteine wie TTox zu verzichten, besteht im Ersatz des Proteins durch wasserlösliche Polymere oder Nanopartikel, wie gleich mehrere Arbeitsgruppen berichteten.^{15,16)}

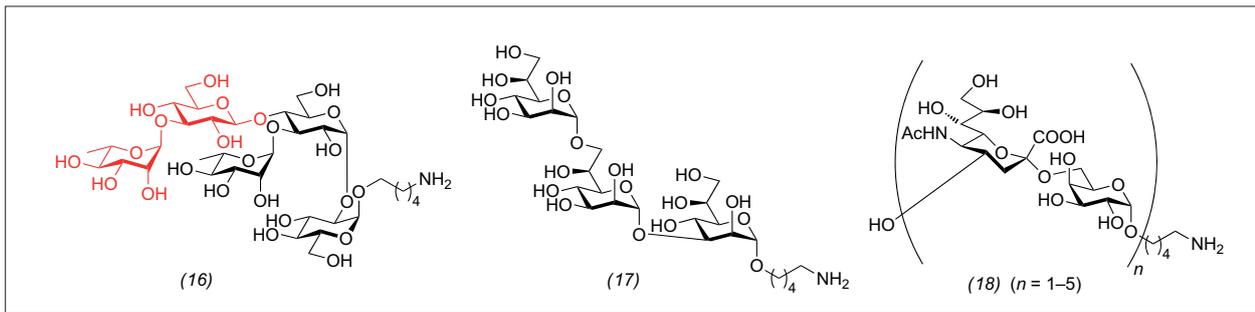


Abb. 2a. Bakterielle Kohlenhydrat-Epitope als Vakzinkandidaten.

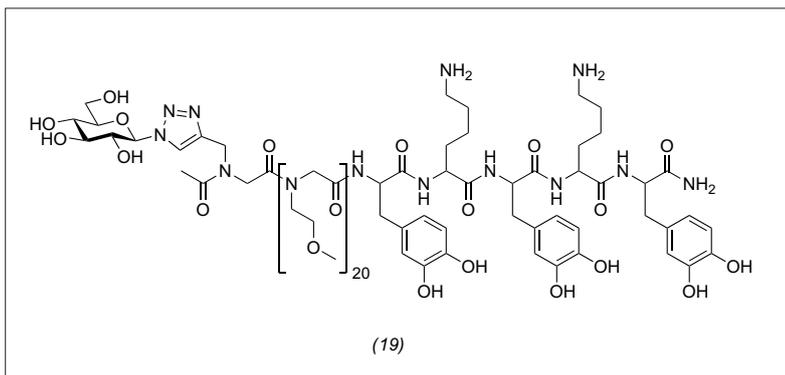
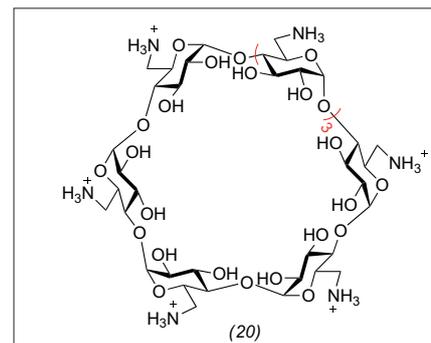

 Abb. 2b. Glycosyliertes Peptoid zur antibakteriellen Beschichtung von TiO₂-Oberflächen.


Abb. 2c. Cyclisches Octasaccharid zur Inhibierung eines bakteriellen Zuckertransporters.

Antibakterielle Strategien

◆ Ein zunehmendes Problem in Krankenhäusern ist die Antibiotikaresistenz von Bakterien. Somit gilt es, Impfungen sowie neue Strategien zu entwickeln, um diese Bakterien zu bekämpfen. Dazu synthetisierten die Arbeitsgruppen von Seeberger und Wu kohlenhydratbasierte Antigene der Bakterien *Clostridium difficile*¹⁷⁾ (16), *Yersinia pestis*¹⁸⁾ (17) und *Neisseria meningitidis*¹⁹⁾ (18) als Vakzin-Kandidaten (Abbildung 2a). Um eine T-Zell-abhängige Immunantwort auszulösen, koppelten sie alle synthetisierten Antigene an die Mutante CRM197 des Diphtherie-Toxins. Die resultierenden Neoglycokonjugate wurden zusammen mit einem Adjuvans Mäusen verabreicht. Anschließend wurde die Antikörperspezifität im Mäuse-Serum gegen die synthetisierten Antigene mit Kohlenhydrat-Microarrays getestet. Alle Mäuse bildeten spezifisch bindende IgG-Antikörper, was auf eine T-Zell-abhängige Immunantwort schließen lässt.

Da die Synthese der Antigene aufwendig ist, suchten beide Grup-

pen nach möglichst kleinen, aber trotzdem reaktiven Zuckerstrukturen. Seeberger und Mitarbeiter synthetisierten Teilstrukturen des Pentasaccharids (16) und identifizierten das Disaccharid Rha(α1-3)Glc (rot hervorgehoben in Struktur (16)) als kleinstes Epitop. Für unterschiedliche Kettenlängen des Polysaccharids (18) aus *N. meningitidis* zeigte sich, dass ein Disaccharid ($n = 1$) keine Immunantwort stimuliert. Die Mindestlänge ist eine Einheit von vier Zuckern ($n = 2$); die besten Effekte zeigte das Octasaccharid ($n = 4$).

Neben Impfungen gibt es andere Ansätze, pathogene Bakterien zu bekämpfen. Besonders auf Oberflächen wie Implantaten oder medizinischen Geräten zeigen Bakterien eine erhöhte Resistenz, da sie schützende Biofilme ausbilden. Die Biofilmbildung lässt sich sowohl durch Inhibierung bakterieller Lectine als auch durch eine abweisende Beschichtung der Oberfläche eindämmen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* beispielsweise sind die löslichen Lectine LecA und LecB wichtig für die Biofilmbildung. Die Gruppe um Titz identifizierte in einem Scree-

ningverfahren neue LecB-Inhibitoren mit 20-fach gesteigerter Affinität und erhöhter Selektivität, die nun als Leitstrukturen für weitere Optimierungen fungieren.²⁰⁾ Die Gruppe um Messersmith beschichtete TiO₂-Oberflächen mit glycosylierten Peptoiden wie (19) (Abbildung 2b), welche die natürliche Barrierefunktion der Glycokalix nachahmen und unspezifische Interaktion verhindern.²¹⁾ Neben dem gezeigten Glucosid war ein analoges Maltosid ähnlich effektiv.

Zudem gab es einen neuartigen Ansatz zur Bekämpfung von Bakterien: Die Gruppen von Davis und Bayley machten Bakterien anfällig für das Immunsystem, indem sie den Zuckertransporter Wza blockierten, der neu gebildete Polysaccharide aus dem Bakterium transportiert.²²⁾ Das cyclische Octasaccharid (20) (Abbildung 2c), das den Transporter inhibiert, wirkt nicht antibakteriell, erhöht aber die Abwehr durch das Komplementsystem. Da die Bindungsstelle von außen direkt zugänglich ist, sind wenig Resistenzen der Bakterien gegen den Inhibitor zu erwarten.



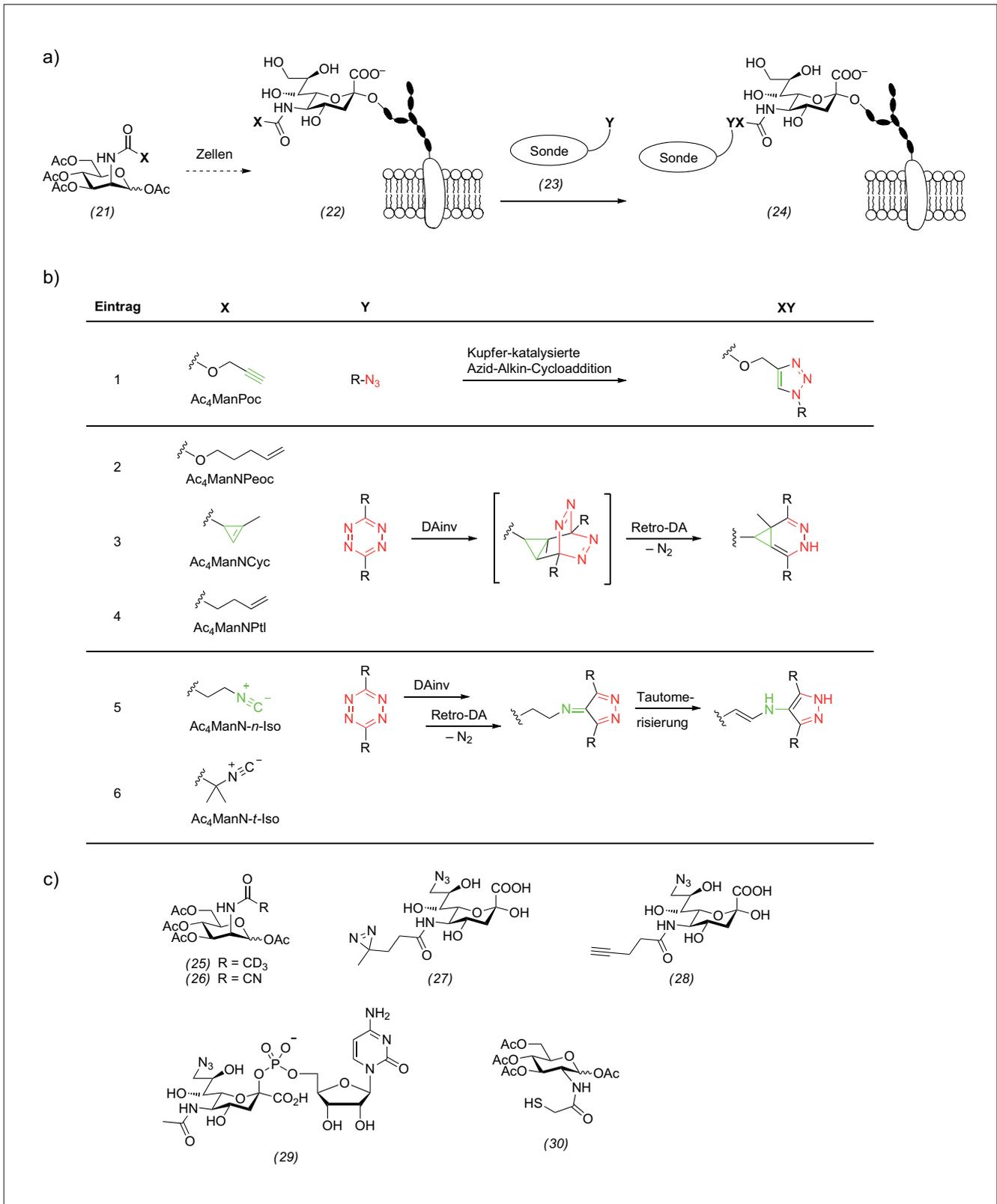


Abb. 3. a) Prinzip des metabolischen Glyco-Engineerings (MGE) am Beispiel der Sialinsäure-Biosynthese.

Im natürlichen Fall wird N-Acetylmannosamin (21) ($X = \text{CH}_3$) nach Deacetylierung in eine Sialinsäure (22) umgewandelt.

Ist X eine funktionelle Gruppe, die eine bioorthogonale Ligationsreaktion eingehen kann, lässt sich (22) mit einer Sonde (23) zum markierten Glycan (24) umsetzen.

b) Ausgewählte, für das MGE verwendete Monosaccharide und ihre Ligationsreaktion mit Sonde (23).

c) Monosaccharide für das MGE.

Metabolisches Glyco-Engineering

◆ Kohlenhydrate in lebenden Zellen sichtbar zu machen, war lange Zeit schwierig. Ihre Visualisierung ist wichtig für die Diagnostik und um mehr über die biologischen Funktionen zellulärer Kohlenhydrate zu erfahren. Mit dem metabolischen Glyco-Engineering (MGE) wurde eine vielversprechende Methode zur Anfärbung von Glycanen etabliert. Sie beruht darauf, dass auch unnatürliche, modifizierte Monosaccharide von den an der Glycanbiosynthese beteiligten Enzymen akzeptiert werden. Diese lassen sich dadurch in einer anschließenden Ligationsreaktion markieren (Abbildung 3a).^{23,24)}

Die bisher vorwiegend genutzte Ligationsreaktion ist die Azid-Alkin-Cycloaddition ($X, Y = N_3, -C \equiv C$). Kürzlich wurde gezeigt, dass der Stoffwechselweg auch carbamatmodifizierte Zucker (21) ($X = OR$) anstatt solcher mit der natürlichen Amidbindung ($X = CH_3$) akzeptiert (Abbildung 3b, Einträge 1 und 2).^{25,26)} Als Ergänzung zur Azid-Alkin-Chemie wurden im letzten Jahr erstmals Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf (DA_{inv}-Reaktionen) als bioorthogonale Ligationsreaktionen für das metabolische Glyco-Engineering eingesetzt. Als Dienophile dienten Cyclopropene,^{27,28)} terminale Alkene²⁶⁾ und Isonitrile²⁹⁾, die mit 1,2,4,5-Tetrazinen reagierten (Abbildung 3b, Einträge 2–6). Da die DA_{inv}-Reaktion orthogonal zur Azid-Alkin-Cycloaddition sein kann, ließen sich durch die Kombination dieser Ligationsreaktionen erstmals zwei verschiedenen Kohlenhydrate in einem Experiment anfärben.^{26,28,30)} Die beiden Ligationen waren auch im Tandemverfahren zur Visualisierung von Zelloberflächen-Glycosylierung in vivo einsetzbar.³¹⁾

Der Nachweis metabolisch eingeführter Kohlenhydrate erfordert nicht notgedrungen einen Fluoreszenzfarbstoff. Die in (25) und (26) (Abbildung 3c) enthaltenen ramanaktiven Deuteromethyl- oder

Nitrilgruppen, lassen sich auch direkt über Surface-enhanced-Ramanspektroskopie (SERS) visualisieren.³²⁾ Mit den bifunktionellen Sialinsäurederivaten (27) und (28) wurden zwei Farbstoffe innerhalb desselben Monosaccharidbestanteils eingebaut und die so erreichte räumliche Nähe der Farbstoffe durch Förster-Resonanzenergietransfer (FRET)-Messungen nachgewiesen.³³⁾ Mit dem CMP-Sialinsäure-Derivat (29) gelang durch eine rekombinante Sialyltransferase erstmals die spezifische Markierung von N-Glycanen.³⁴⁾ Die Gabe modifizierter Kohlenhydrate kann auch die Proteinglycosylierung inhibieren. Der thiolhaltige Zucker (30) beispielsweise unterband selektiv die Bildung von O-Glycanen des Mucin-Typs.³⁵⁾

Fazit

◆ Die Arbeiten des vergangenen Jahres haben die zentrale Bedeutung der Kohlenhydrate in den Biowissenschaften bestätigt. Maßgeblich dazu beigetragen haben synthetische Entwicklungen, die immer komplexere Strukturen zugänglich machen. Neue chemoselektive Ligationsreaktionen gestatten Manipulationen selbst in lebenden Zellen, wodurch die Funktionen der Kohlenhydrate immer detaillierter studiert werden können.

Literatur

- 1) L. M. Walker, S. K. Phogat, P.-Y. Chan-Hui, D. Wagner, P. Phung, J. L. Goss, T. Wrin, M. D. Simek, S. Fling, J. L. Mitcham, J. K. Lehrman, F. H. Priddy, O. A. Olsen, S. M. Frey, P. W. Hammond, P. G. P. Investigators, S. Kaminsky, T. Zamb, M. Moyile, W. C. Koff, P. Poignard, D. R. Burton, *Science* 2009, 326, 285–289.
- 2) B. Aussedat, Y. Vohra, P. K. Park, A. Fernandez-Tejada, S. M. Alam, S. M. Dennison, F. H. Jaeger, K. Anasti, S. Stewart, J. H. Blinn, H.-X. Liao, J. G. Sodroski, B. F. Haynes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 13113–13120.
- 3) M. N. Amin, J. S. McLellan, W. Huang, J. Orwenyo, D. R. Burton, W. C. Koff, P. D. Kwong, L.-X. Wang, *Nat. Chem. Biol.* 2013, 9, 521–526.
- 4) S. S. Shivatare, S.-H. Chang, T.-I. Tsai, C.-T. Ren, H.-Y. Chuang, L. Hsu, C.-W. Lin, S.-T. Li, C.-Y. Wu, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 15382–15391.

- 5) V. Ullmann, M. Rädisch, I. Boos, J. Freund, C. Pöhner, S. Schwarzinger, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 2012, 124, 11734–11738; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 11566–11570.
- 6) P. Wang, B. Aussedat, Y. Vohra, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* 2012, 124, 11739–11743; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 11571–11575.
- 7) P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* 1994, 266, 776–779.
- 8) Y. Asahina, S. Kamitori, T. Takao, N. Nishi, H. Hojo, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9915–9919; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9733–9737.
- 9) Z. Wang, Z. S. Chinoy, S. G. Ambre, W. Peng, R. McBride, R. P. de Vries, J. Glushka, J. C. Paulson, G.-J. Boons, *Science* 2013, 341, 379–383.
- 10) J.-H. Kim, R. Resende, T. Wennekes, H.-M. Chen, N. Bance, S. Buchini, A. G. Watts, P. Pilling, V. A. Streltsov, M. Petric, R. Liggins, S. Barrett, J. L. McKimm-Breschkin, M. Niikura, S. G. Withers, *Science* 2013, 340, 71–75.



Valentin Wittmann, Jahrgang 1963, ist seit dem Jahr 2003 Professor für organische/bioorganische Chemie an der Universität Konstanz. Er studierte Chemie an der Universität Frankfurt und promovierte bei Horst Kessler an der TU München. Nach Postdocaufenthalten in Frankfurt (Christian Griesinger) und am Scripps Research Institute in La Jolla (Chi-Huey Wong) begann er eigene wissenschaftliche Arbeiten an der Universität Frankfurt. Sein Forschungsgebiet ist die chemische Biologie von Kohlenhydraten, insbesondere die Untersuchung multivalenter Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen, das metabolische Oligosaccharid-Engineering und die Entwicklung neuer Synthesemethoden. Valentin.Wittmann@uni-konstanz.de



Verena F. Schart, Jahrgang 1988, studierte Life Science an der Universität Konstanz und verbrachte ein Auslandssemester in Kanada an der University of Guelph. Seit 2012 promoviert sie in der Arbeitsgruppe von Valentin Wittmann als Fast-Track-Studentin in der Konstanzer Graduiertenschule Chemische Biologie auf dem Gebiet des metabolischen Oligosaccharid-Engineerings.



Anne-Katrin Späte, Jahrgang 1986, studierte Life Science an der Universität Konstanz und an der University of Toronto. Seit 2012 promoviert sie im Rahmen des Fast-Track-Programms der Konstanzer Graduiertenschule Chemische Biologie. In ihrer Doktorarbeit in der Gruppe von Valentin Wittmann forscht sie an der Visualisierung von Glycokonjugaten durch metabolisches Oligosaccharid-Engineering.



- 11) M. A. Walczak, S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16430–16433.
- 12) H.-Y. Chuang, C.-T. Ren, C.-A. Chao, C.-Y. Wu, S. S. Shivatare, T.-J. R. Cheng, C.-H. Wong, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 11140–11150.
- 13) T.-I. Tsai, H.-Y. Lee, S.-H. Chang, C.-H. Wang, Y.-C. Tu, Y.-C. Lin, D.-R. Hwang, C.-Y. Wu, C.-H. Wong, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 14831–14839.
- 14) H. Cai, M.-S. Chen, Z.-Y. Sun, Y.-F. Zhao, H. Kunz, Y.-M. Li, Angew. Chem. 2013, 125, 6222–6226; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 6106–6110.
- 15) L. Nuhn, S. Hartmann, B. Palitzsch, B. Gerlitzki, E. Schmitt, R. Zentel, H. Kunz, Angew. Chem. 2013, 125, 10846–10850; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 10652–10656.
- 16) A. L. Parry, N. A. Clemson, J. Ellis, S. S. R. Bernhard, B. G. Davis, N. R. Cameron, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 9362–9365.
- 17) C. E. Martin, F. Broecker, M. A. Oberli, J. Komor, J. Mattner, C. Anish, P. H. Seeberger, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 9713–9722.
- 18) C. Anish, X. Guo, A. Wahlbrink, P. H. Seeberger, Angew. Chem. 2013, 125, 9702–9706; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9524–9528.
- 19) C.-H. Wang, S.-T. Li, T.-L. Lin, Y.-Y. Cheng, T.-H. Sun, J.-T. Wang, T.-J. R. Cheng, K. K. T. Mong, C.-H. Wong, C.-Y. Wu, Angew. Chem. 2013, 125, 9327–9331; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9157–9161.
- 20) D. Hauck, I. Joachim, B. Frommeyer, A. Varrot, B. Philipp, H. M. Möller, A. Imberty, T. E. Exner, A. Titz, ACS Chem. Biol. 2013, 8, 1775–1784.
- 21) H. O. Ham, S. H. Park, J. W. Kurutz, I. G. Szleifer, P. B. Messersmith, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 13015–13022.
- 22) L. Kong, L. Harrington, Q. Li, S. Cheley, B. G. Davis, H. Bayley, Nat. Chem. 2013, 5, 651–659.
- 23) H. Kayser, R. Zeitler, C. Kannicht, D. Grunow, R. Nuck, W. Reutter, J. Biol. Chem. 1992, 267, 16934–16938.
- 24) D. H. Dube, C. R. Bertozzi, Curr. Opin. Chem. Biol. 2003, 7, 616–625.
- 25) L. A. Bateman, B. W. Zaro, K. N. Chuh, M. R. Pratt, Chem. Commun. 2013, 49, 4328–4330.
- 26) A. Niederwieser, A.-K. Späte, L. D. Nguyen, C. Jüngst, W. Reutter, V. Wittmann, Angew. Chem. 2013, 125, 4359–4363; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 4265–4268.
- 27) D. M. Patterson, L. A. Nazarova, B. J. Xie, D. N. Kamber, J. A. Prescher, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18638–18643.
- 28) C. M. Cole, J. Yang, J. Šečkové, N. K. Devraj, ChemBioChem 2013, 14, 205–208.
- 29) S. Stairs, A. A. Neves, H. Stöckmann, Y. A. Wainman, H. Ireland-Zecchini, K. M. Brindle, F. J. Leeper, ChemBioChem 2013, 14, 1063–1067.
- 30) Y. A. Wainman, A. A. Neves, S. Stairs, H. Stöckmann, H. Ireland-Zecchini, K. M. Brindle, F. J. Leeper, Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 7297–7300.
- 31) A. A. Neves, H. Stöckmann, Y. A. Wainman, J. C. H. Kuo, S. Fawcett, F. J. Leeper, K. M. Brindle, Bioconjugate Chem. 2013, 24, 934–941.
- 32) L. Lin, X. Tian, S. Hong, P. Dai, Q. You, R. Wang, L. Feng, C. Xie, Z.-Q. Tian, X. Chen, Angew. Chem. 2013, 125, 7407–7412; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7266–7271.
- 33) L. Feng, S. Hong, J. Rong, Q. You, P. Dai, R. Huang, Y. Tan, W. Hong, C. Xie, J. Zhao, X. Chen, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 9244–9247.
- 34) N. E. Mbuja, X. Li, H. R. Flanagan-Steet, L. Meng, K. Aoki, K. W. Moremen, M. A. Wolfert, R. Steet, G.-J. Boons, Angew. Chem. 2013, 125, 13250–13253; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 13012–13015.
- 35) K. Agarwal, R. Kaul, M. Garg, A. Shajahan, S. K. Jha, S.-G. Sampathkumar, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 14189–14197.

New Journal

ChemElectroChem
is a sister journal of:



**Co-Chairs of the
Editorial Advisory Board:**



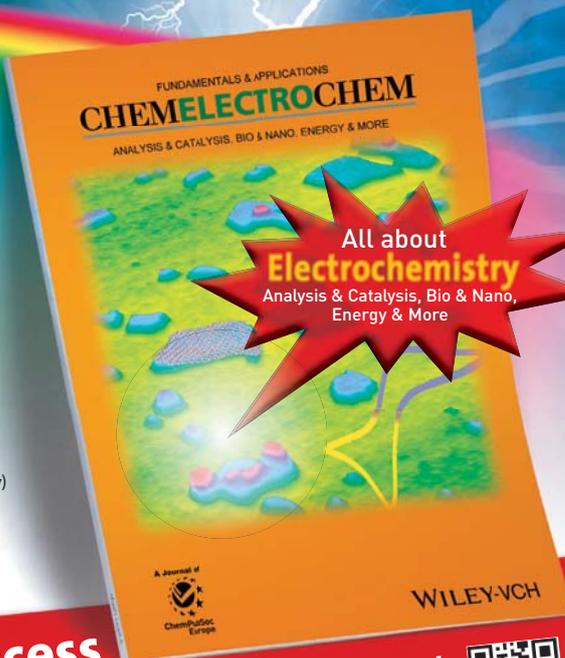
Bing-Wei Mao
(Xiamen University, China)



Wolfgang Schuhmann
(Ruhr-Universität Bochum, Germany)



Jean-Marie Tarascon
(Université de Picardie, France)



Free Online Access
In 2014 for all users from institutions that have registered

Ask your librarian to register for complimentary online access TODAY
www.wileyonlinelibrary.com/newjournals-optin



ChemElectroChem

is a journal of ChemPubSoc Europe –
an organization comprising
16 European chemical societies.

www.chempubsoc.eu



www.chemelectrochem.org

WILEY-VCH

PS1316039_01