

Dette er den første af to artikler, der beskriver udvalgte emner inden for bioorganisk og kombinatorisk kemi

Bioorganisk og kombinatorisk kemi

Bioorganisk kemi er et område i stærk vækst. Det forbinder organisk kemi, biokemi, biofysik, medicinalkemi og bioteknologi. Forskning inden for bioorganisk kemi øger forståelsen af biologiske processer på molekylært niveau. I to artikler beskrives nogle udvalgte forskningsprojekter, der illustrerer områdets alsidighed og vigtighed

Af lektor Knud J. Jensen og professor John Nielsen,
Kemisk Institut, KVL

Grænsefladen mellem kemi og biologi udgør internationalt set et af kemiens store grundforskningsområder. Her kan nye kemiske metoder og syntesen af nye kemiske strukturer give indsigt i væsentlige biokemiske og biofysiske problemstillinger. Inden for organisk kemi er bioorganisk kemisk syntese et bredt forskningsfelt i rivende udvikling. Definitionen på, hvad bioorganisk kemi er, og hvilke områder det omfatter, ændres med tiden. Kort fortalt kan man sige, at bioorganisk kemisk syntese sigter på design, fremstilling og biologisk evaluering af kemiske forbindelser med et umiddelbart biologisk sigte¹.

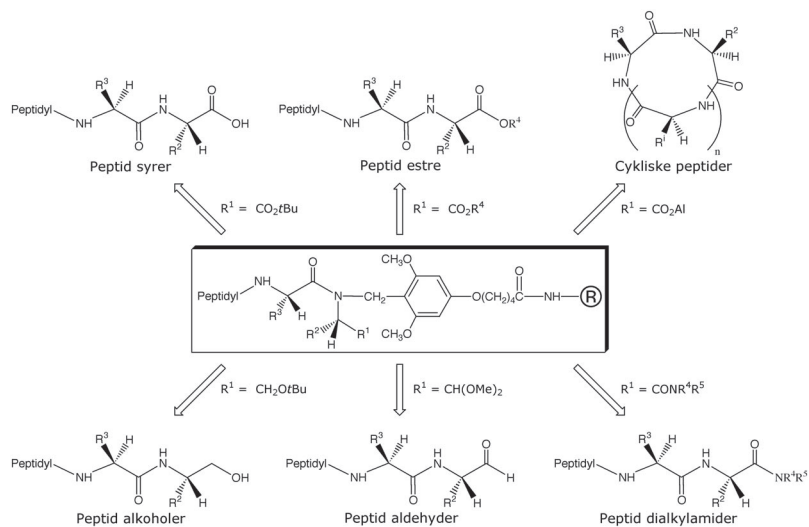
Til forskel fra de andre dele af den organiske kemi, som også syntetiserer biologisk aktive molekyler, omfatter bioorganisk kemi dels syntese af biopolymerer såsom peptider, proteiner, og komplekse kulhydrater, dels *biomimetics*, »små« molekyler, der bruges som *prober* til belysning af biologiske problemstillinger samt brug af kemoenzymatisk syntese. Hermed fås veldefinerede og skræddersyede forbindelser, der er uundværlige redskaber for studiet af biologiske processer på et molekylært niveau, herunder naturprodukters biosyntese. Det kan føre til udviklingen af nye potentielle lægemidler og være en vigtig forudsætning for bioteknologi, nanoteknologi og specielt nanobioteknologi. Et vigtigt redskab i bioorganisk kemi er metoder til fastfasesyntese og kombinatorisk kemi. Specielt gælder vores interesse kombinatorisk kemi, naturproduktkemi, *de novo* design og kemisk totalsyntese af modelproteiner og syntese og analyse af oligosaccharider.

Der præsenteres udvalgte emner fra vores forskning i bioorganisk og kombinatorisk kemi. Inden for det sidste halvandet år er vores forskningsgrupper flyttet fra Kemisk Institut på DTU til Kemisk Institut, KVL.

Indarbejdet i oversigtsartiklerne er nogle forslag til definitioner (nomenklatur) for dansk sprogbrug omkring kombinatorisk kemi og syntese på fastfase.

Fastfasesyntese

Udviklingen af kemiske teknikker til fastfasesyntese har siden 1960'erne revolutioneret forskningen først i peptider og siden i oligonucleotider (boks 1). Under fastfasesyntesen er molekylerne bundet til en fastfase, typisk en polymer (et resin); efter syntesens afslutning spaltes slutproduktet fra polymeren. Kombinatorisk kemi har siden de første publikationer i 1991 ført til en sand omvæltning inden for den farmaceutiske og



Figur 1. BAL-konceptet til syntese af C-terminalt modificerede peptider.

Boks 1

Fastfasesyntese (solid-phase synthesis)

I en *fastfasesyntese* kobles den første byggesten gennem en *linker* (se boks 3) til en *fastfase* (engl. *solid phase* eller *solid support*; typisk et resin, dvs. en krydsbundet polymer), hvorefter resten af molekylet opbygges, indtil slutproduktet er klar til at blive frigivet fra resinet. Fordele er primært, at den kemiske forbindelse under hele syntesen er forankret til en polymer, der kan filtreres, dvs. at overskydende reagenser og biprodukter kan fjernes ved simpel filtrering. Dermed slipper man for at skulle oprense mellemprodukterne efter hvert trin, og man kan nemt bruge reagenser i stort overskud for at forøge graden af omsætning. Når den kemiske forbindelse er syntetiseret, frigøres den fra fastfasen ved selektivt at bryde bindingen fra slutproduktet til linker. Det kræver en linker, der er stabil under syntesen, og som siden kan kløves under betingelser, der ikke nedbryder den netop opbyggede kemiske forbindelse.

Fastfasesyntese blev oprindeligt udviklet til fremstillingen af peptider og siden også til oligonucleotider. De seneste år har man overført teknikker kendt fra fastfasesyntesen af biopolymerer til fremstillingen af praktisk taget et hvilket som helst organisk molekyle. Derudover er der udviklet et helt arsenal af nye kemiske metoder og teknikker. Der er imidlertid et stort behov for at udvikle nye resiner, linkere og kemiske reaktioner til fastfasesyntese, idet væskefasereaktioner kun i begrænset omfang kan overføres direkte til fastfasen.