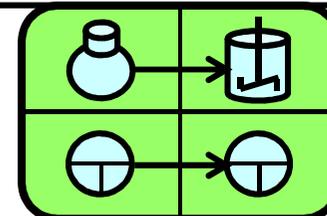


FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



Die folgende Sammlung von PowerPoint®-Charts soll die einschlägigen Fachpublikationen zu den jeweils behandelten Sachthemen weiter verdeutlichen und ergänzen. Sie dient keinerlei kommerziellen Zwecken, sondern als Lernmaterial für Studierende.

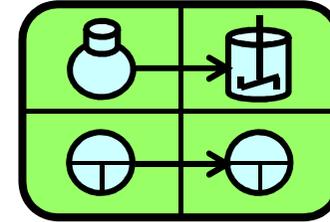
In einigen Literaturverzeichnissen sind ausgewählte Quellen zum vertieften Studium des jeweiligen Lernstoffs angegeben.

Die in den Fallstudien-Aufgaben aufgeführten chemisch-technischen Zielkomponenten, Formeln, Termine, „Umfeld-Informationen“, sowie die Daten in den „Profilboxen“ sind weitgehend praxisnah, aber dennoch rein fiktiv.

Sie dienen lediglich der Anschaulichkeit und als Übungsstoff.

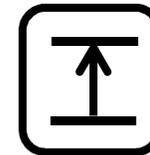
Deckungsgleichheit mit realen Zielkomponenten Dritter wäre rein zufällig.

FuE-Projektmanagement
in der Chemieindustrie



Zusatzmodul 02 für (Bio)Chemiker (m/w/d)

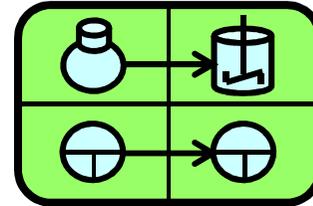
Informationsmaterial zum Lerninhalt:
Innovation, Technischer Fortschrittssprung



Insektizide „Natriumkanal-Aktivatoren“.

Insektizide „AChE-Hemmer“.

FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



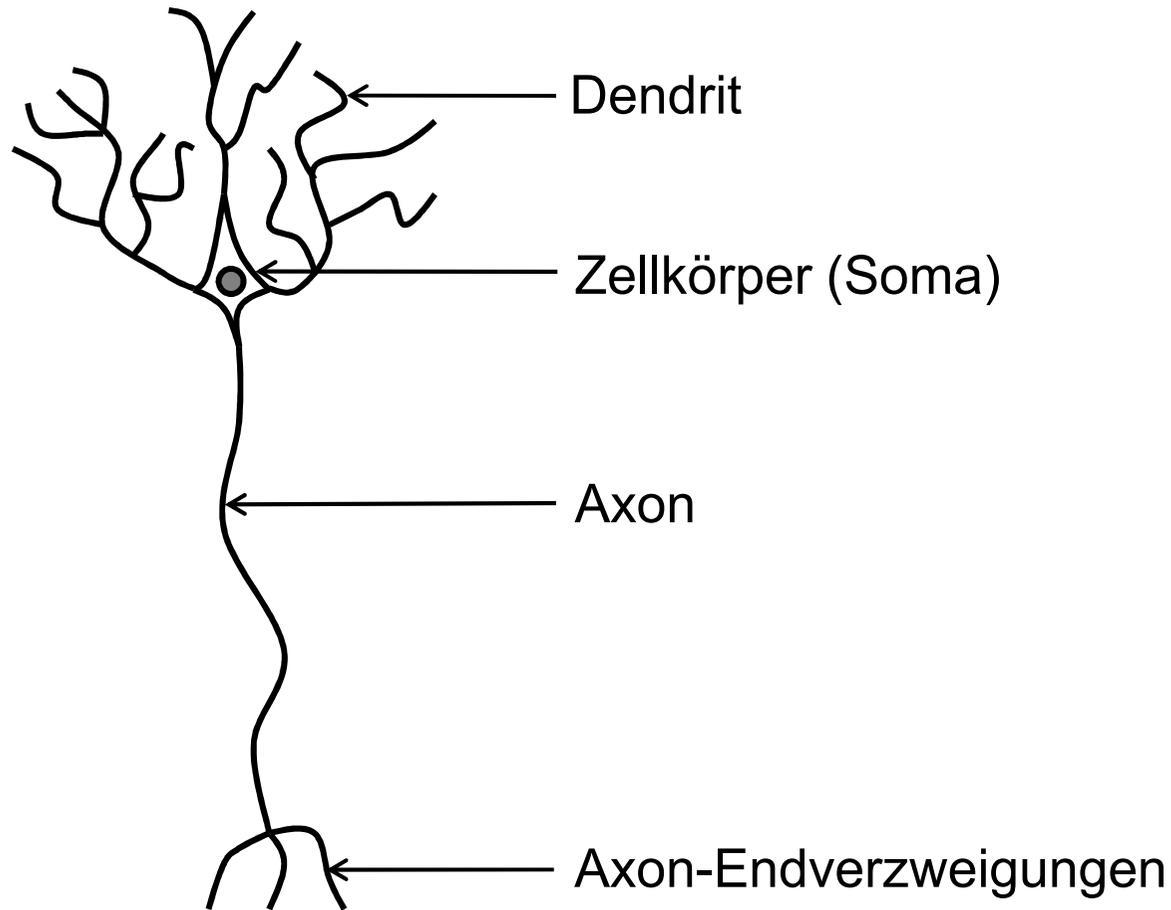
Lerninhalt



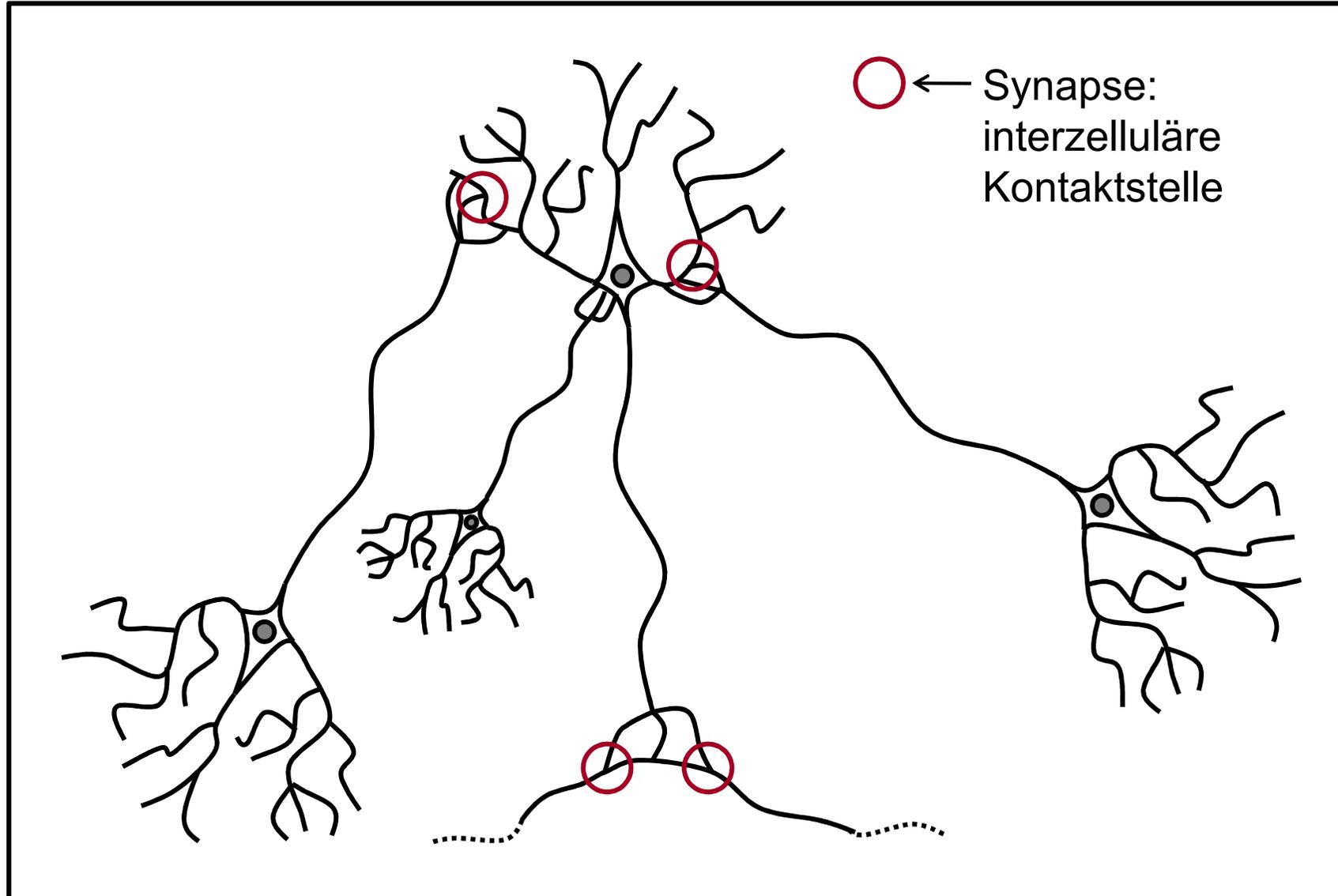
*Technischer
Fortschrittssprung*

***Chemisch-Biologische Grundlagen:
Insektizide „AChE-Hemmer“.***

Genereller Aufbau einer einzelnen Nervenzelle (Neuron)



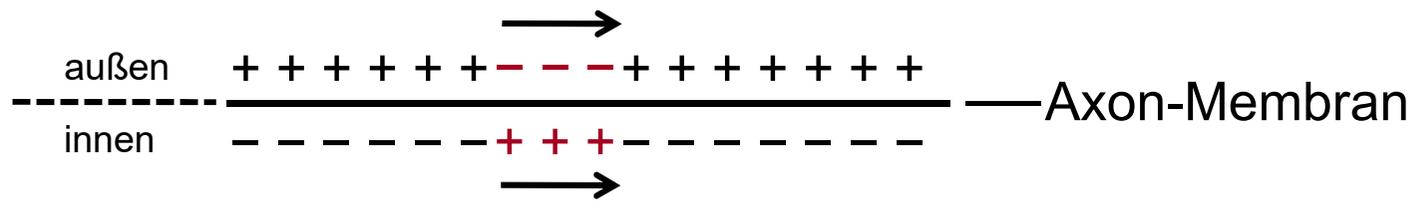
Nervenzellen (Neuronen), Verbund über Synapsen



Nervensystem, Prinzipien der Impuls-Weiterleitung

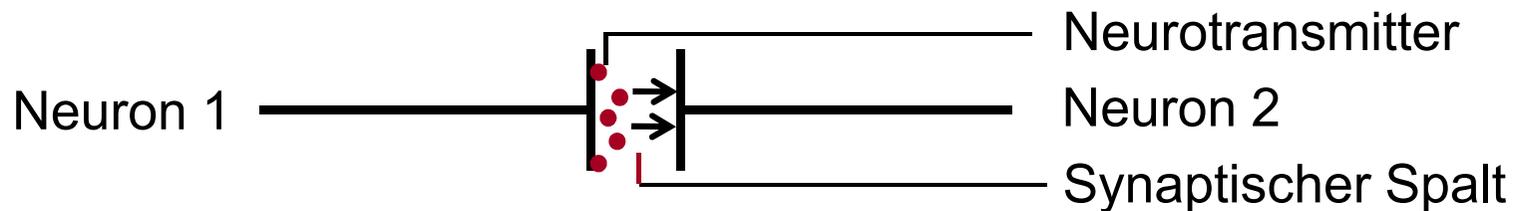
Innerhalb der Nervenzelle:

- Auf elektrischem Wege.
- Fortlaufende Membranpotenzial-Änderungen.



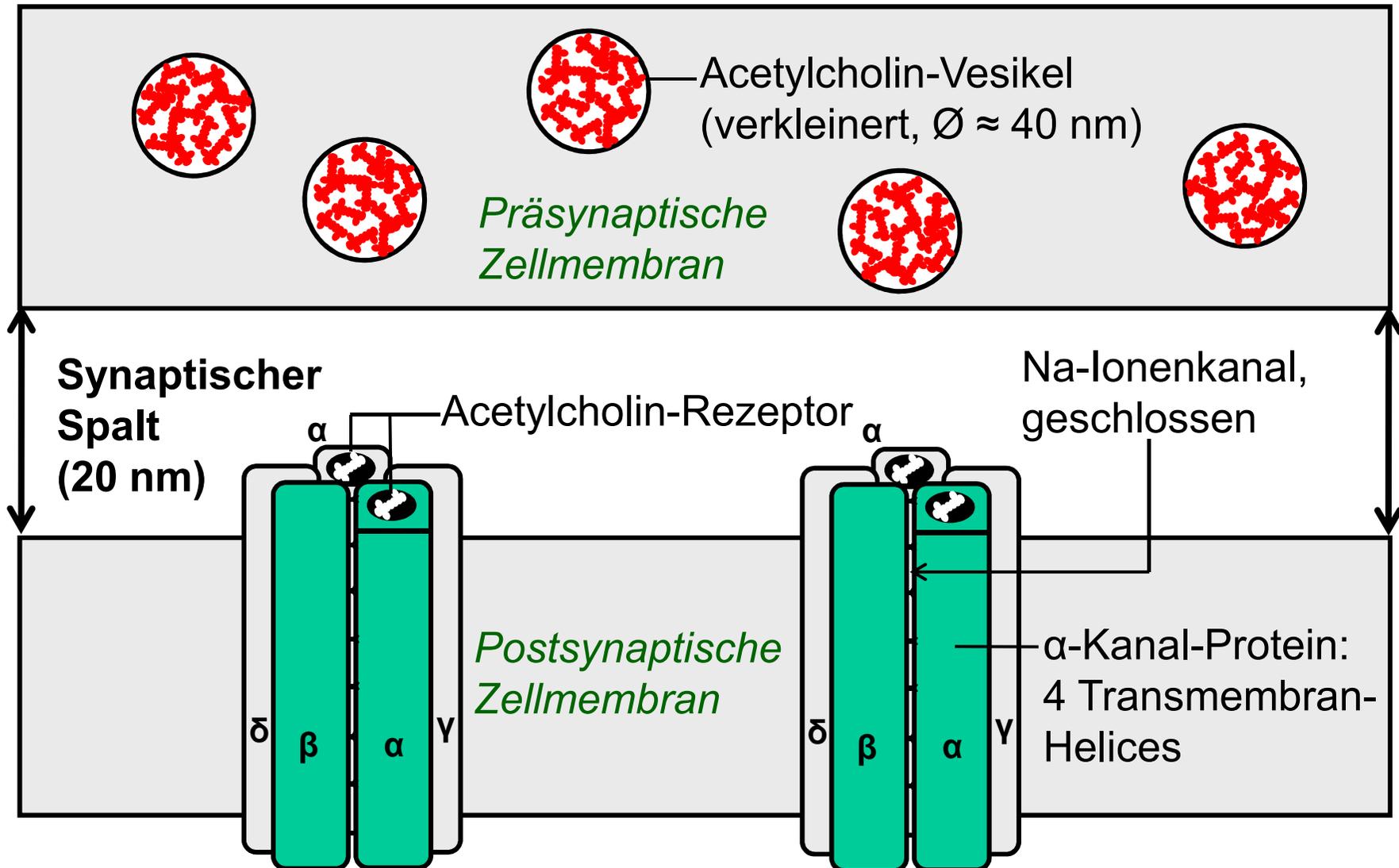
Von einer Nervenzelle zur nächsten:

- Auf chemischem Wege.
- Diffusion von Neurotransmittern.

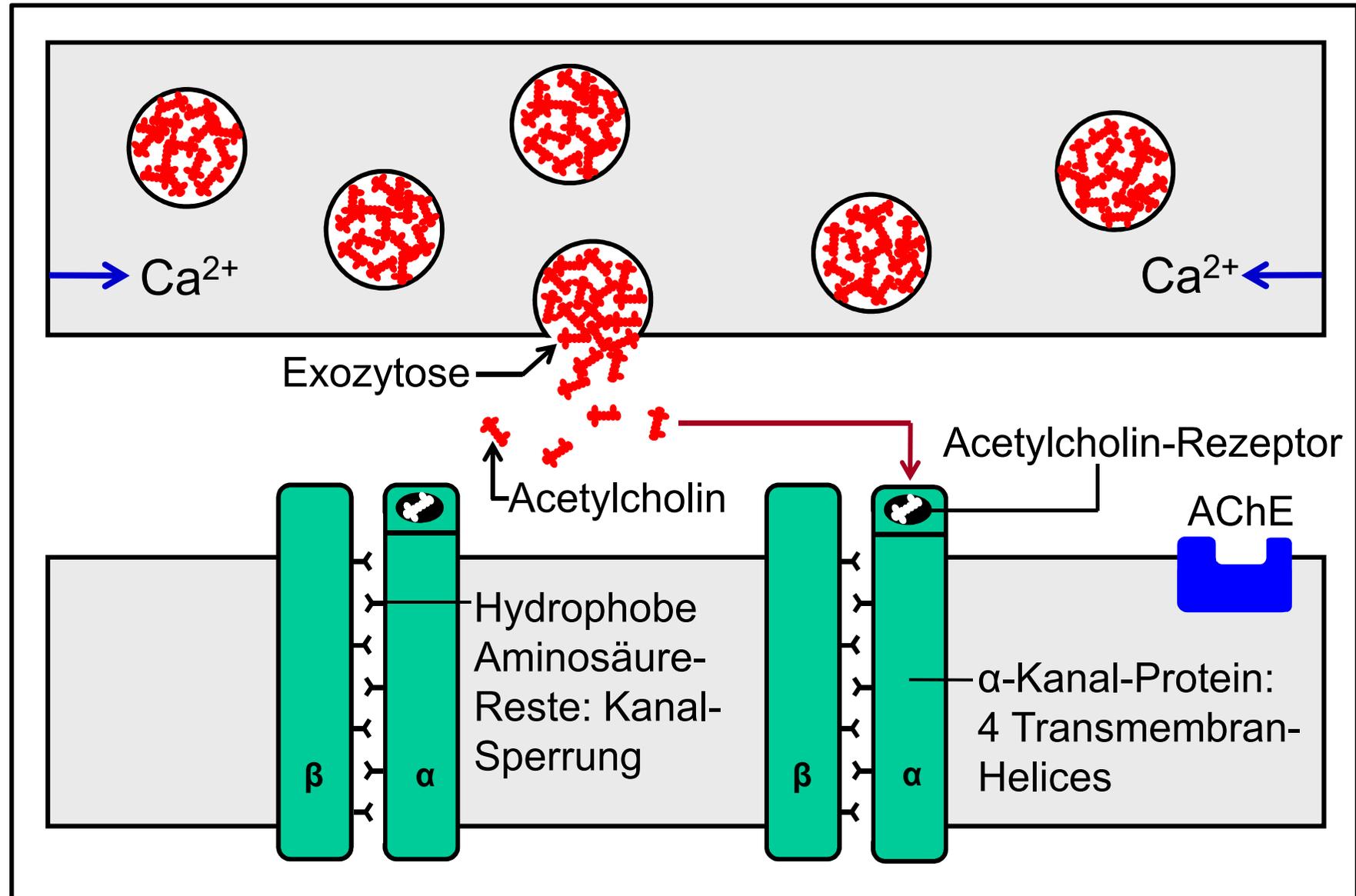


Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen

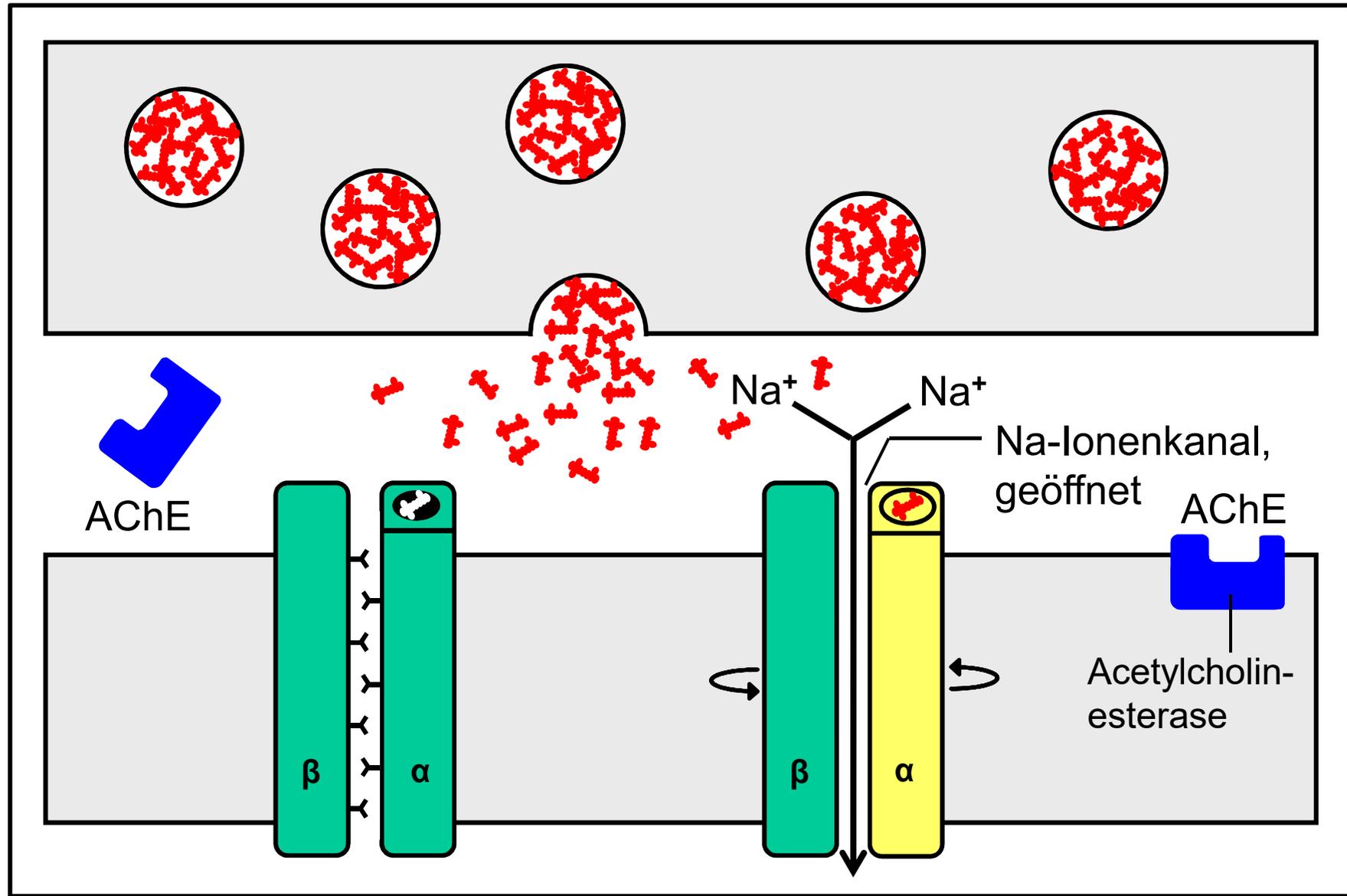
ACh-Rezeptor mit den 5 Untereinheiten (α , β , α , γ , δ):



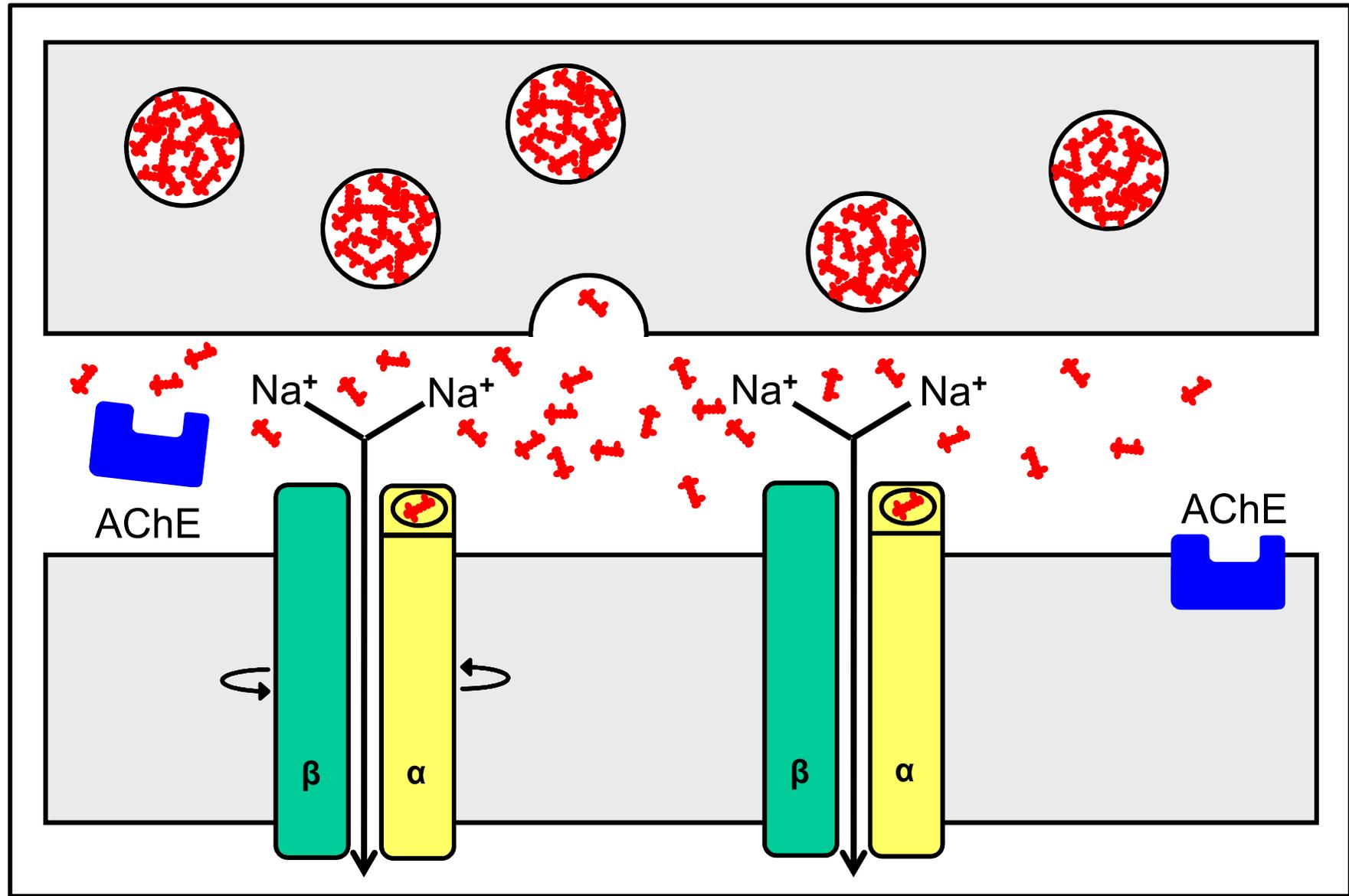
Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen



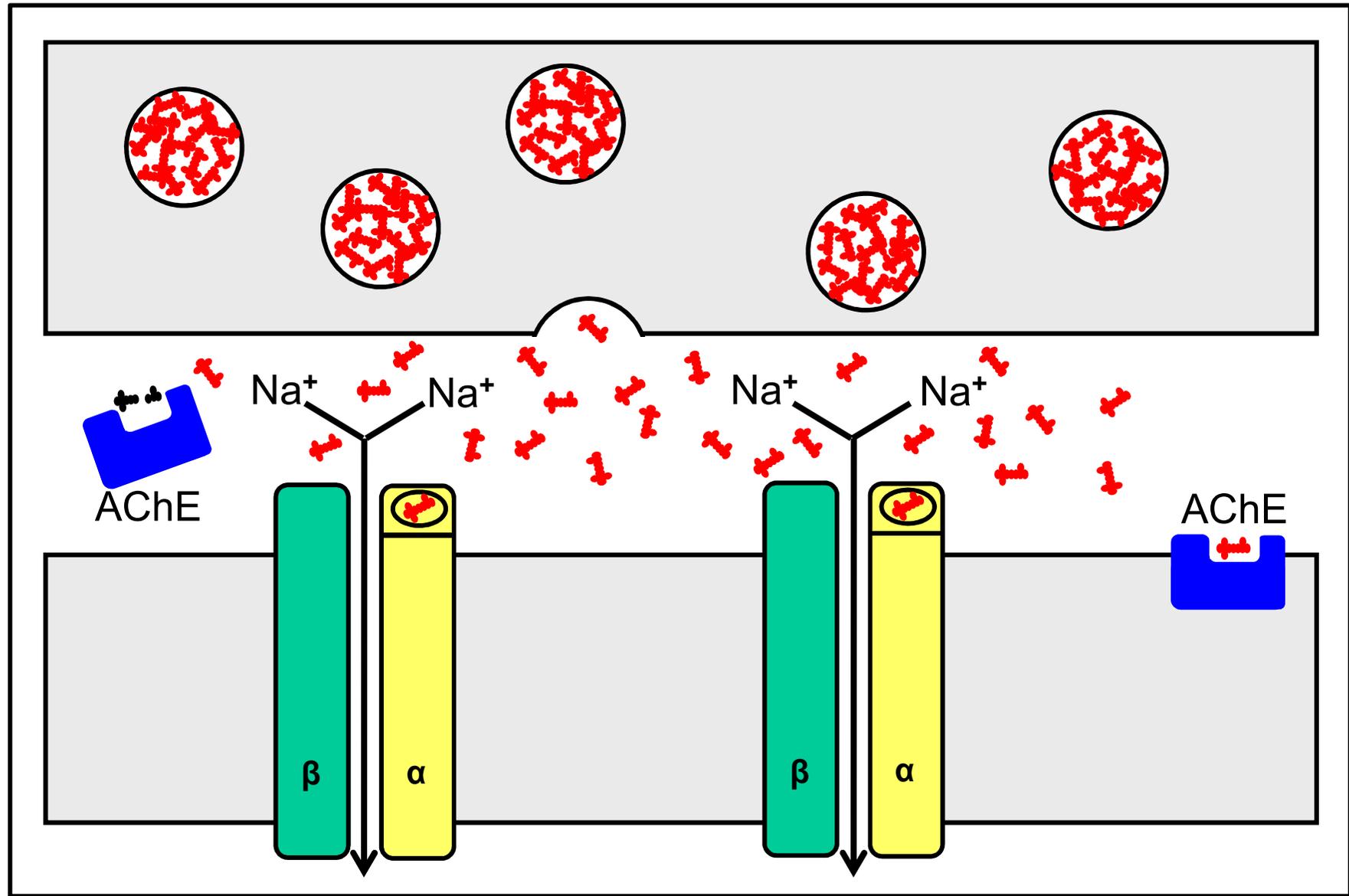
Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen



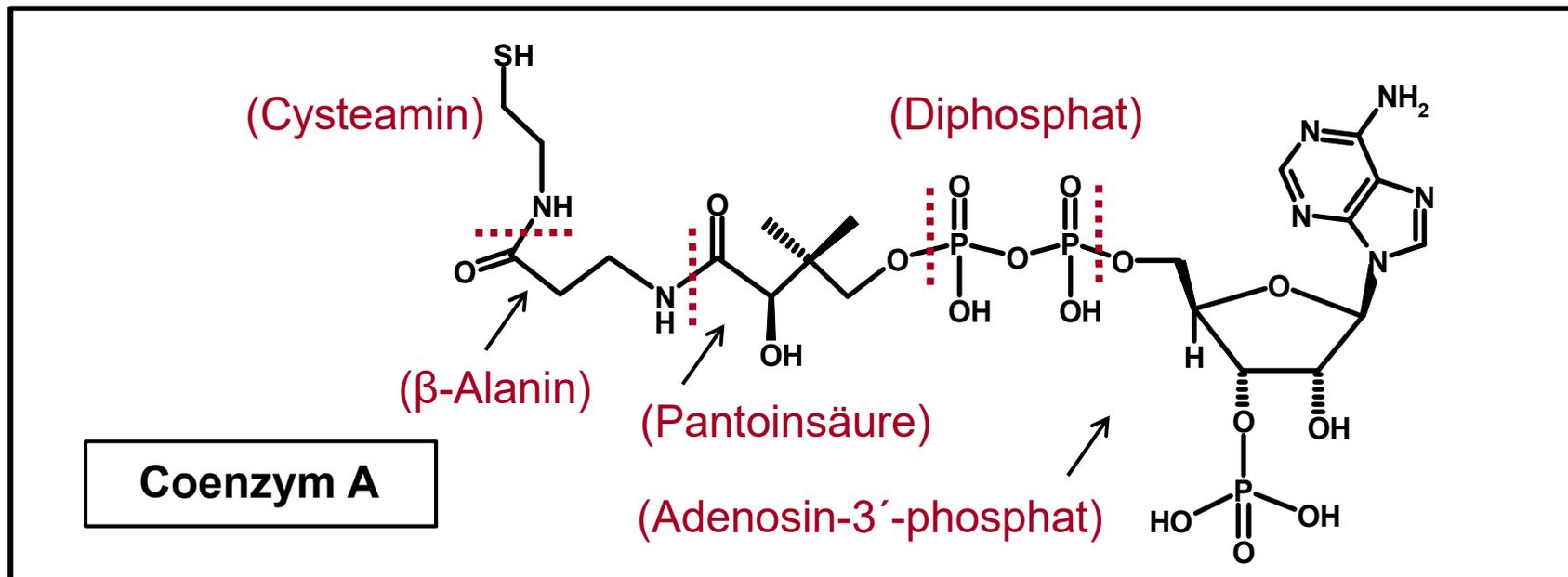
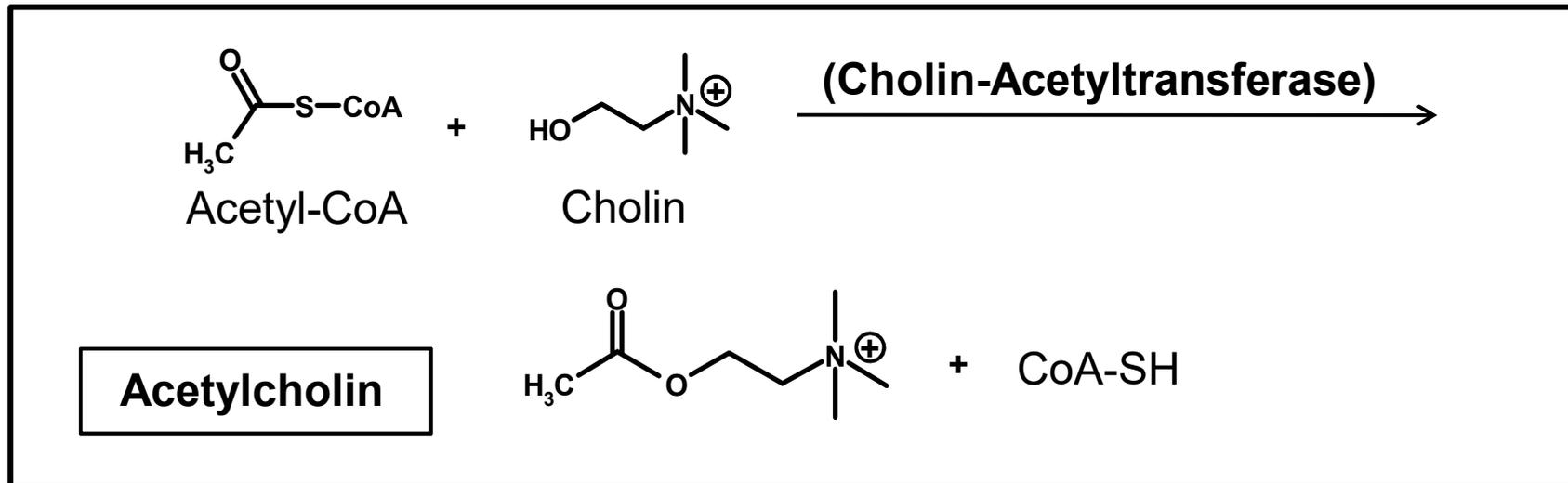
Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen



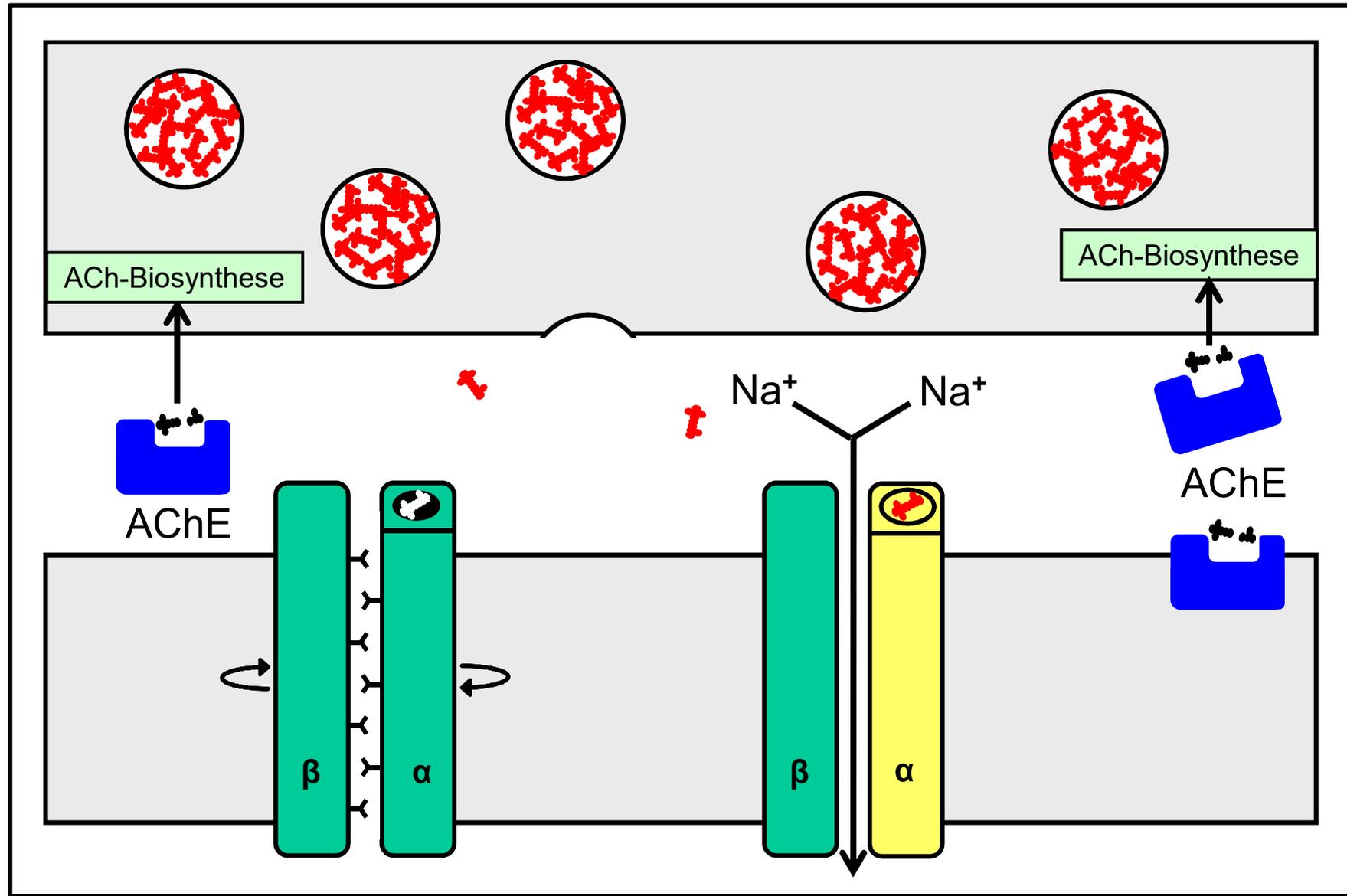
Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen



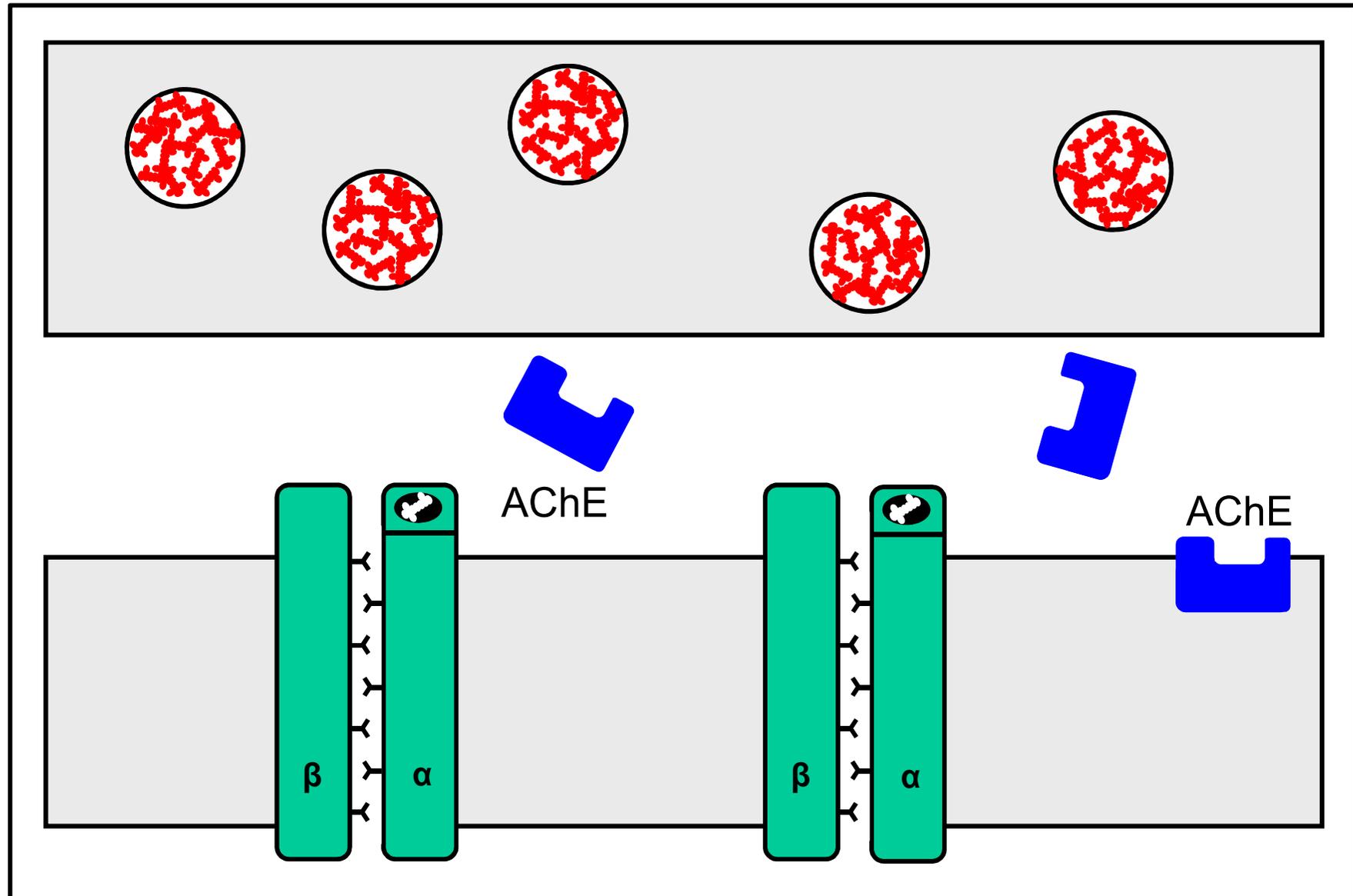
Biosynthese von Acetylcholin aus Cholin; Acetyl-CoA



Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen

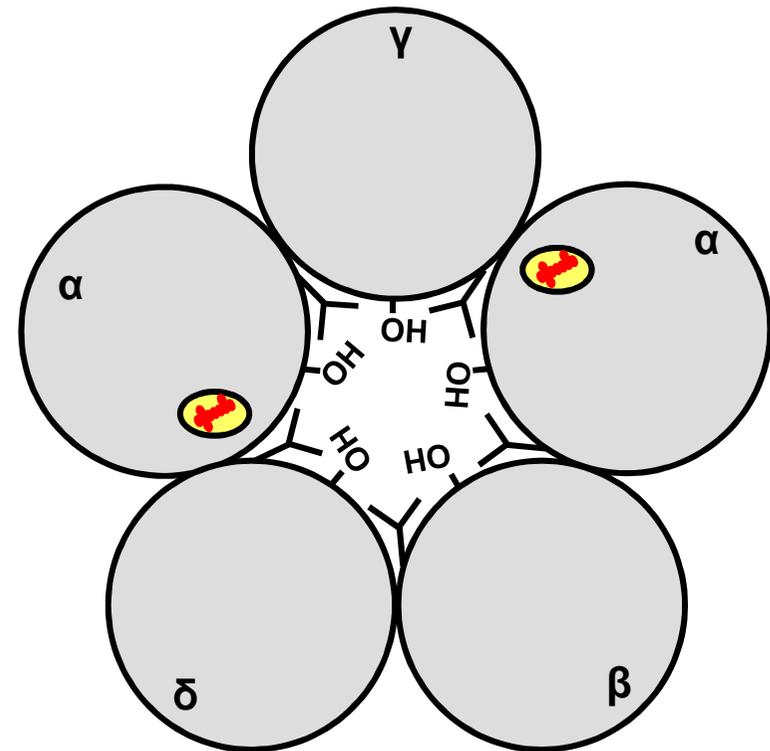
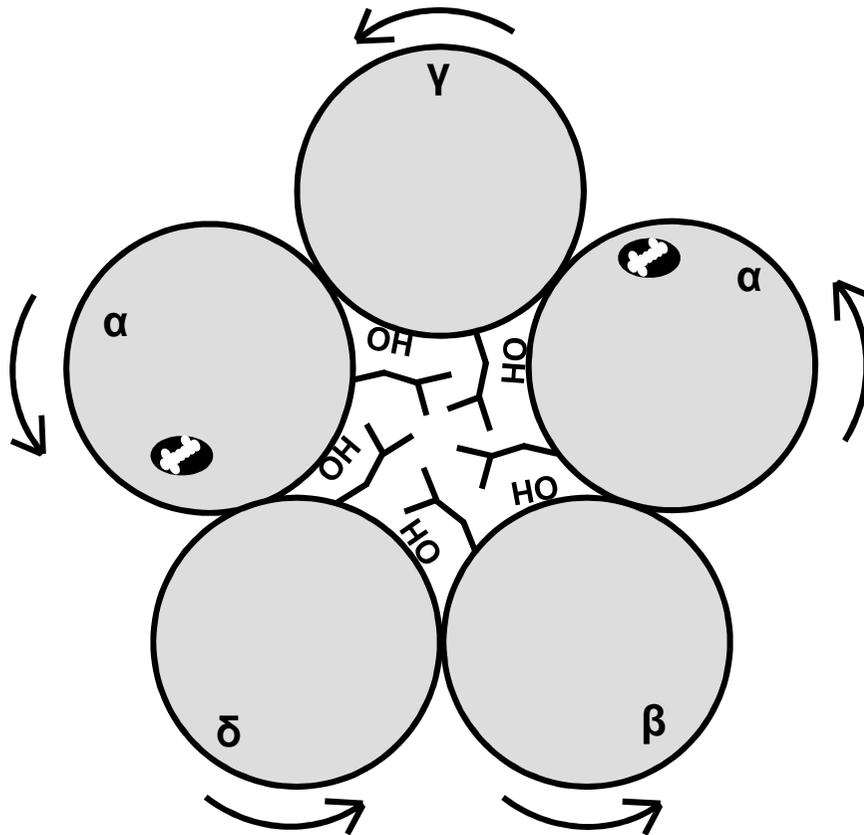


Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen



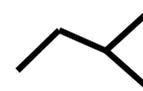
Untereinheiten des nikotinischen ACh-Rezeptors

α , δ , β , α , γ : 5 Kanal-Helices; Deren Drehgleitbewegung:



OH: Vom Serin

 : Acetylcholin-Rezeptor



: Vom Leucin



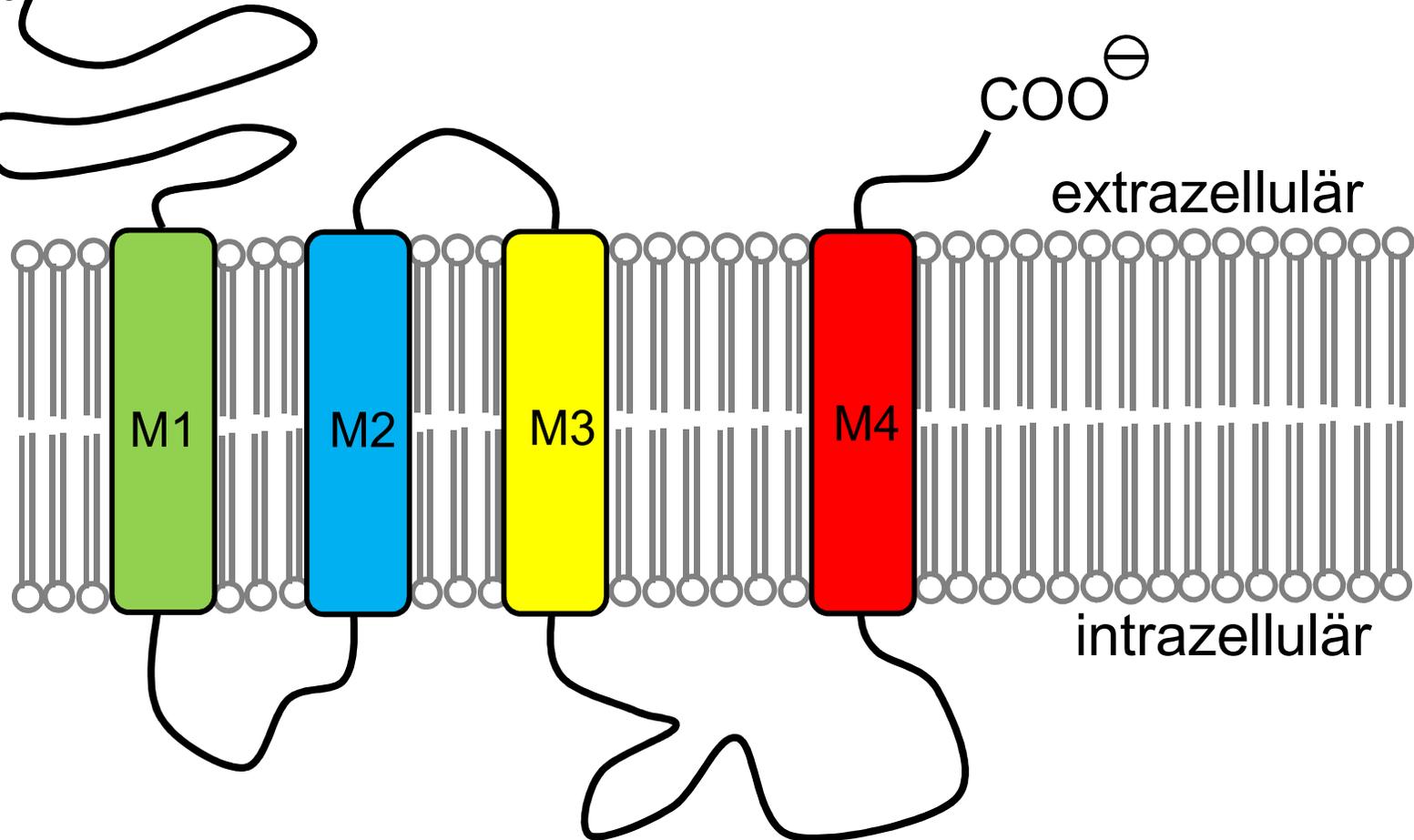
: Acetylcholin

α -Untereinheit des nikotinischen ACh-Rezeptors

Schleifenbildendes Protein mit vier helicalen Transmembran-Segmenten M1, M2, M3 und M4:

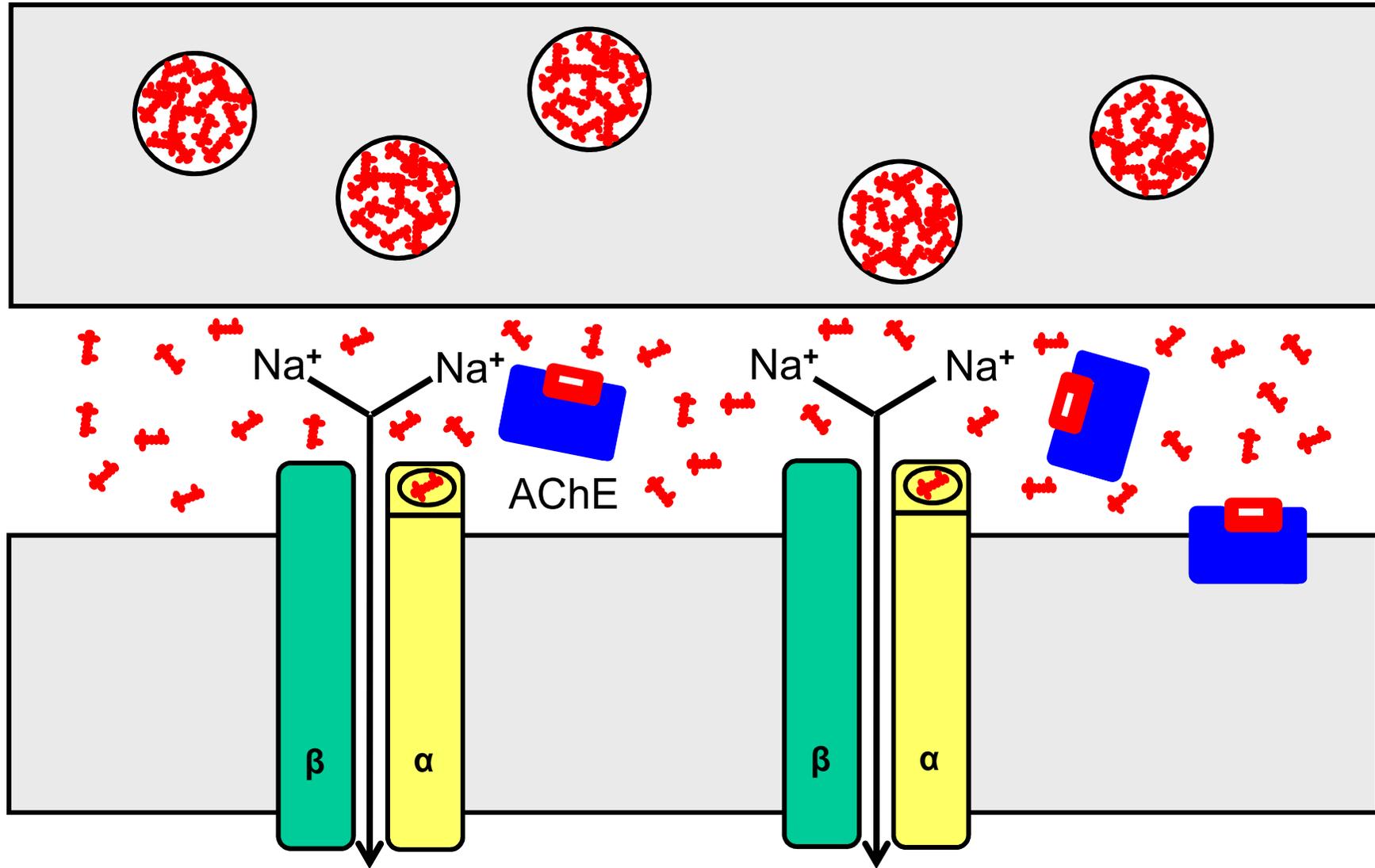


M1+M2+M3+M4 \longrightarrow 462 Aminosäuren



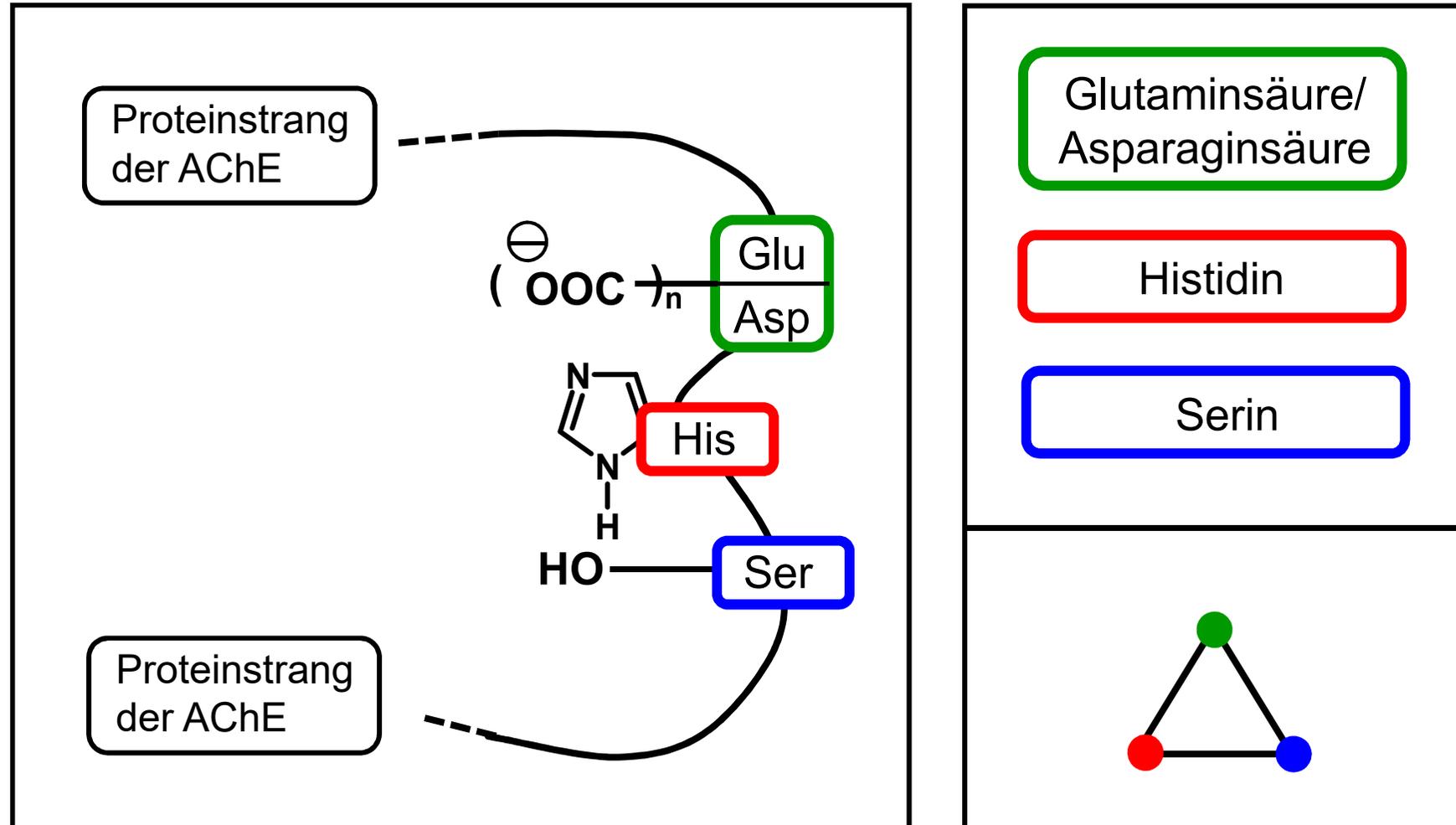
Synaptischer Spalt (20 nm) zwischen zwei Nervenzellen

Blockierte Acetylcholinesterase: → Dauererregung



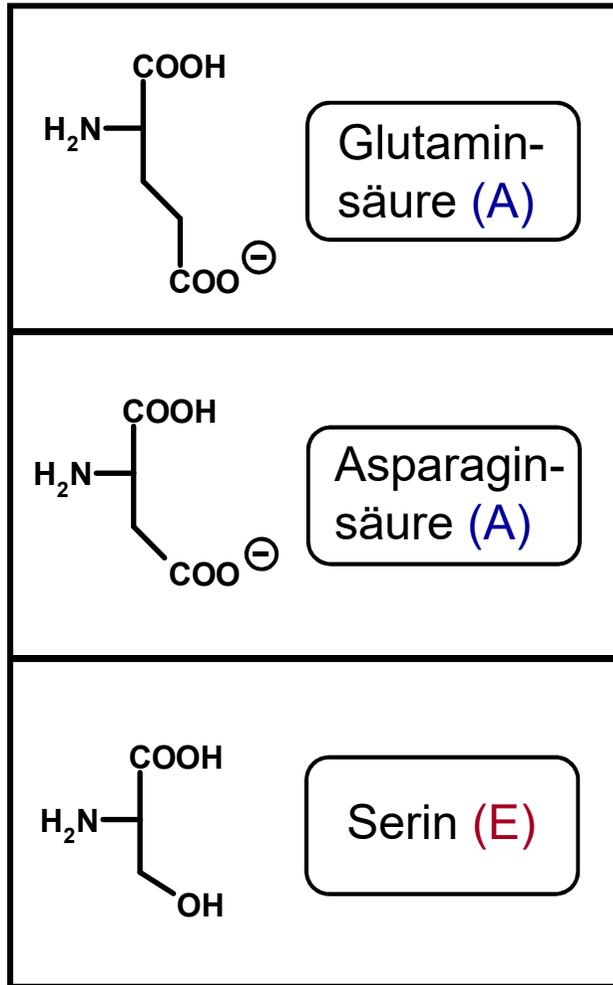
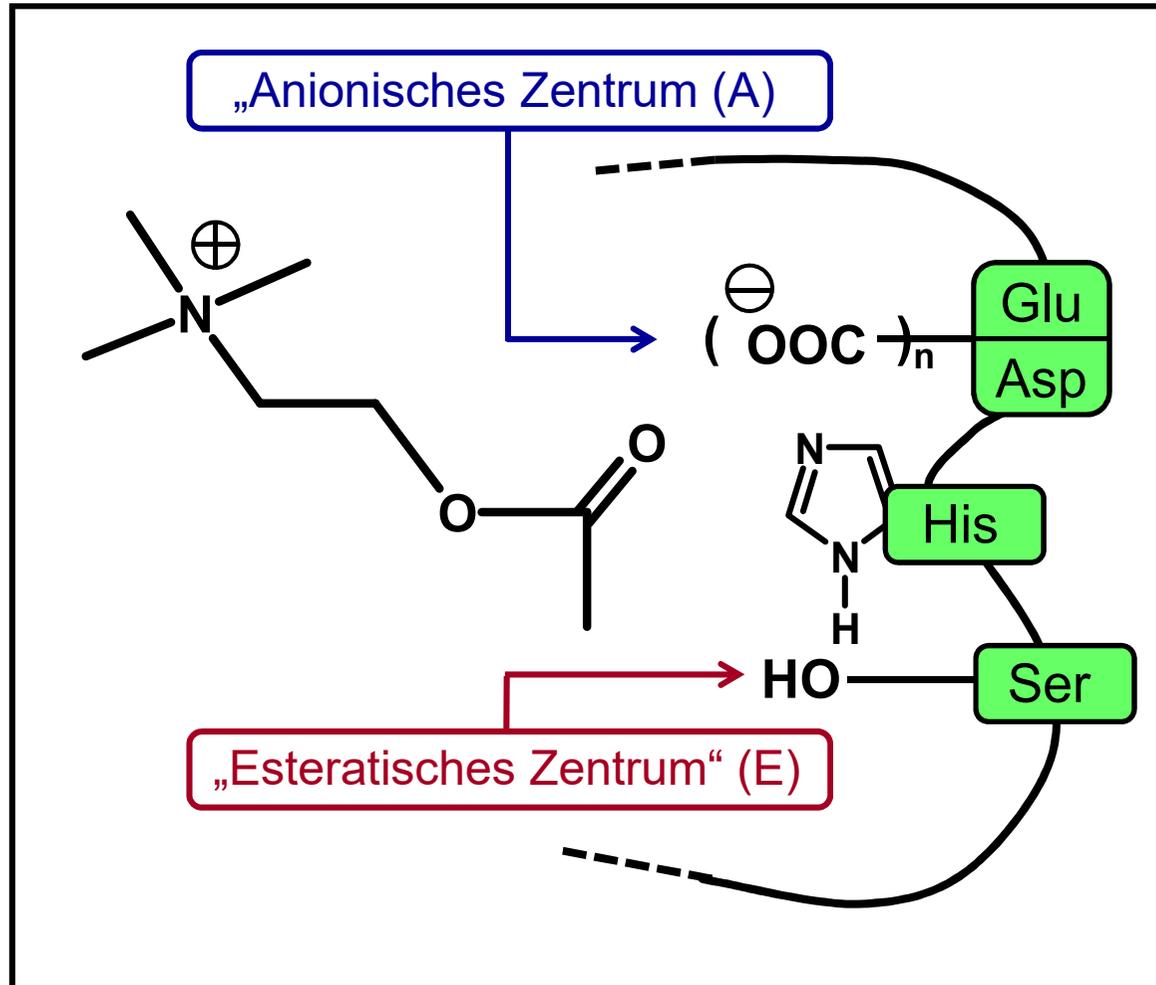
Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

„Konservierte“ Aminosäuren; „Katalytische Triade“:



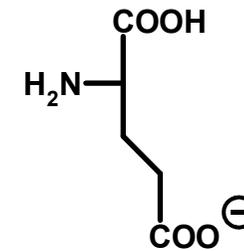
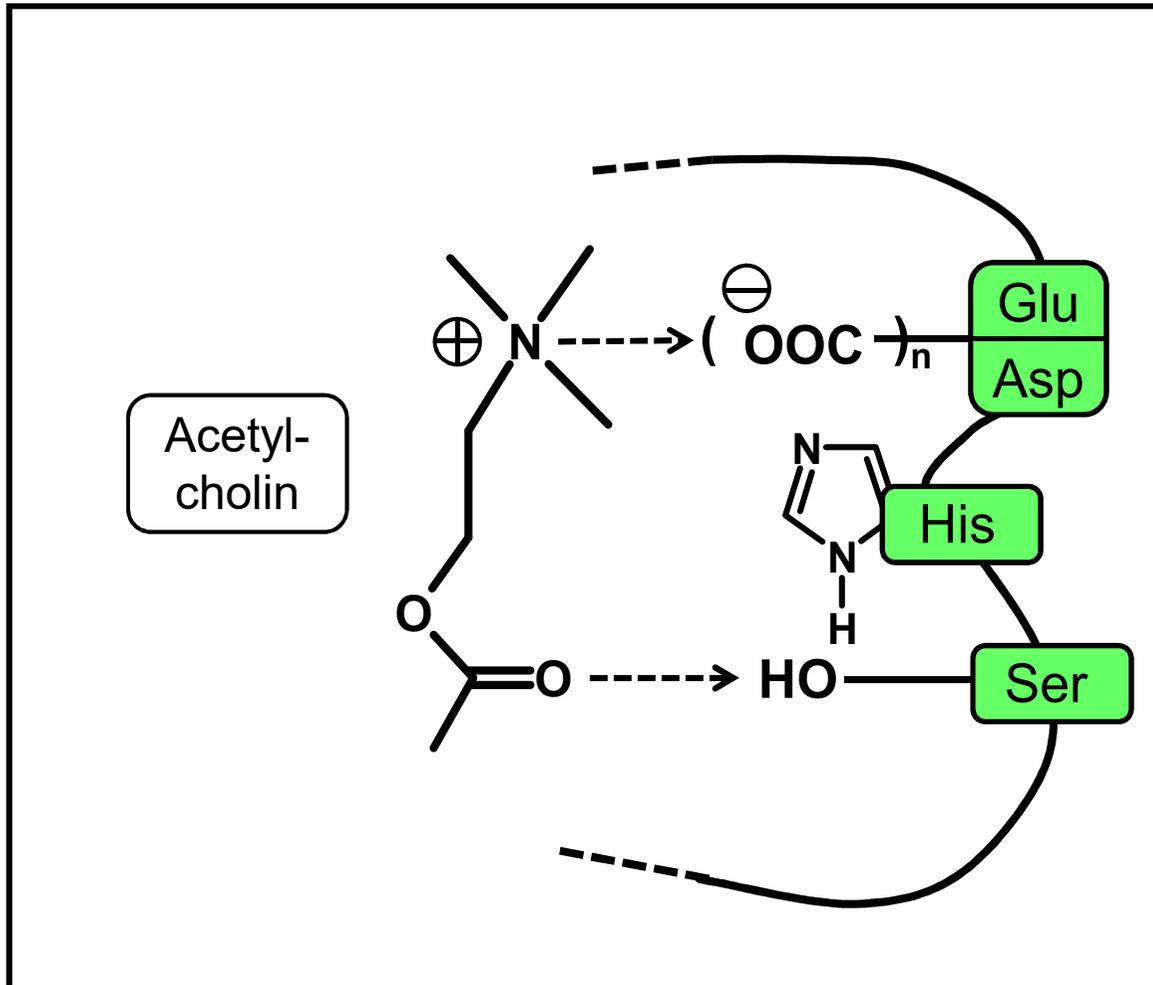
Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

Wirkmechanismus, Zentren der Wechselwirkung:

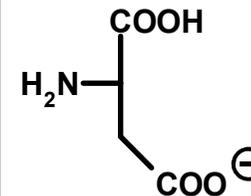


Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

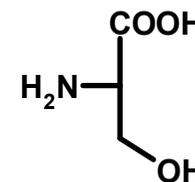
Wirkmechanismus, Elektrostatische Anziehung:



Glutaminsäure (A)



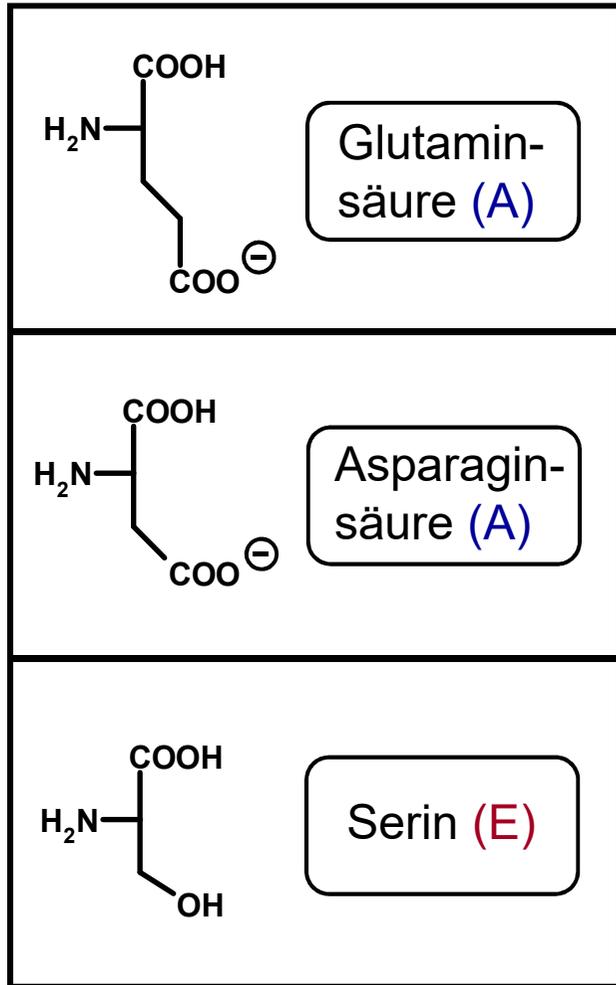
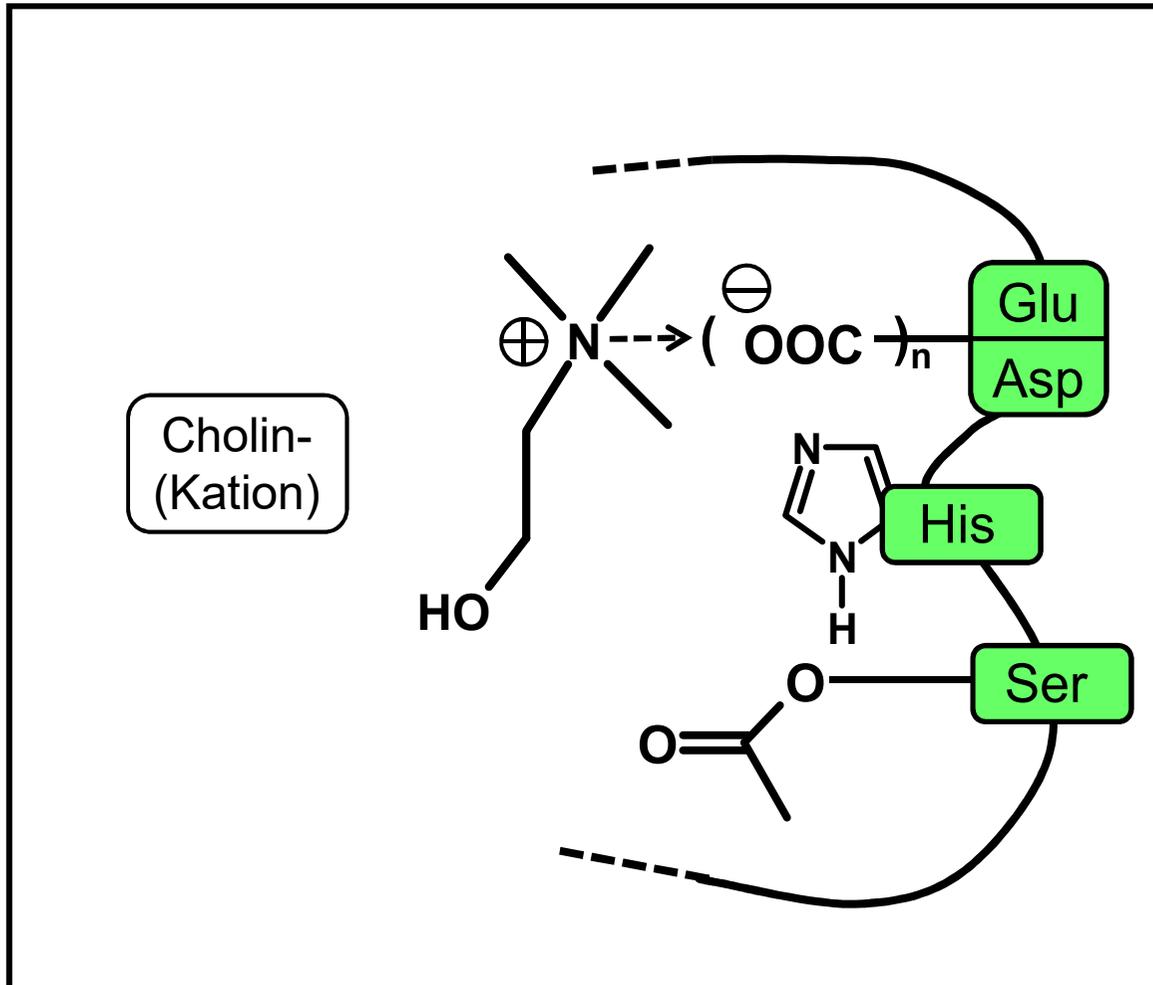
Asparaginsäure (A)



Serin (E)

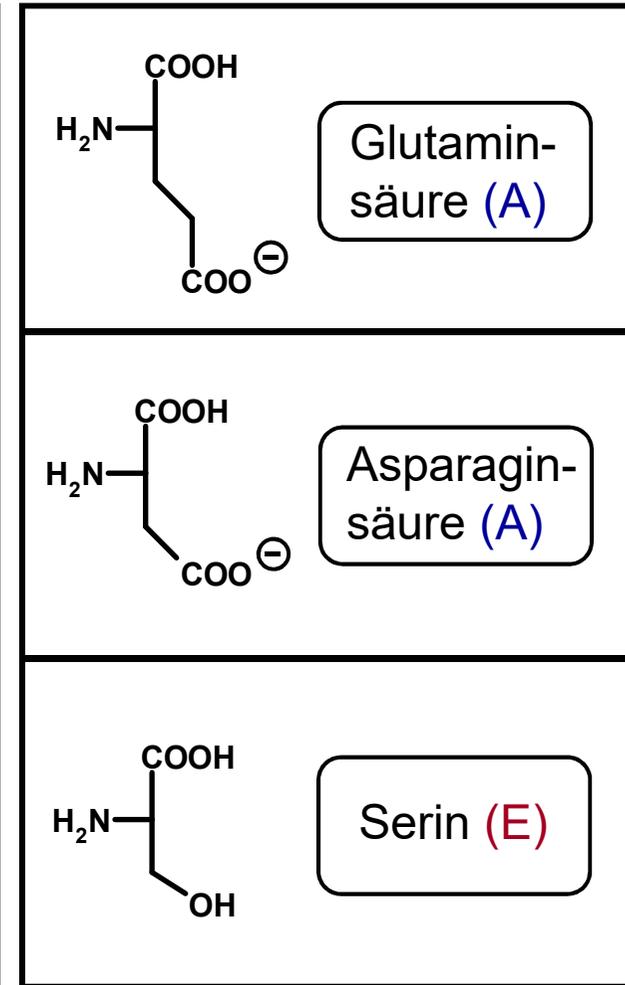
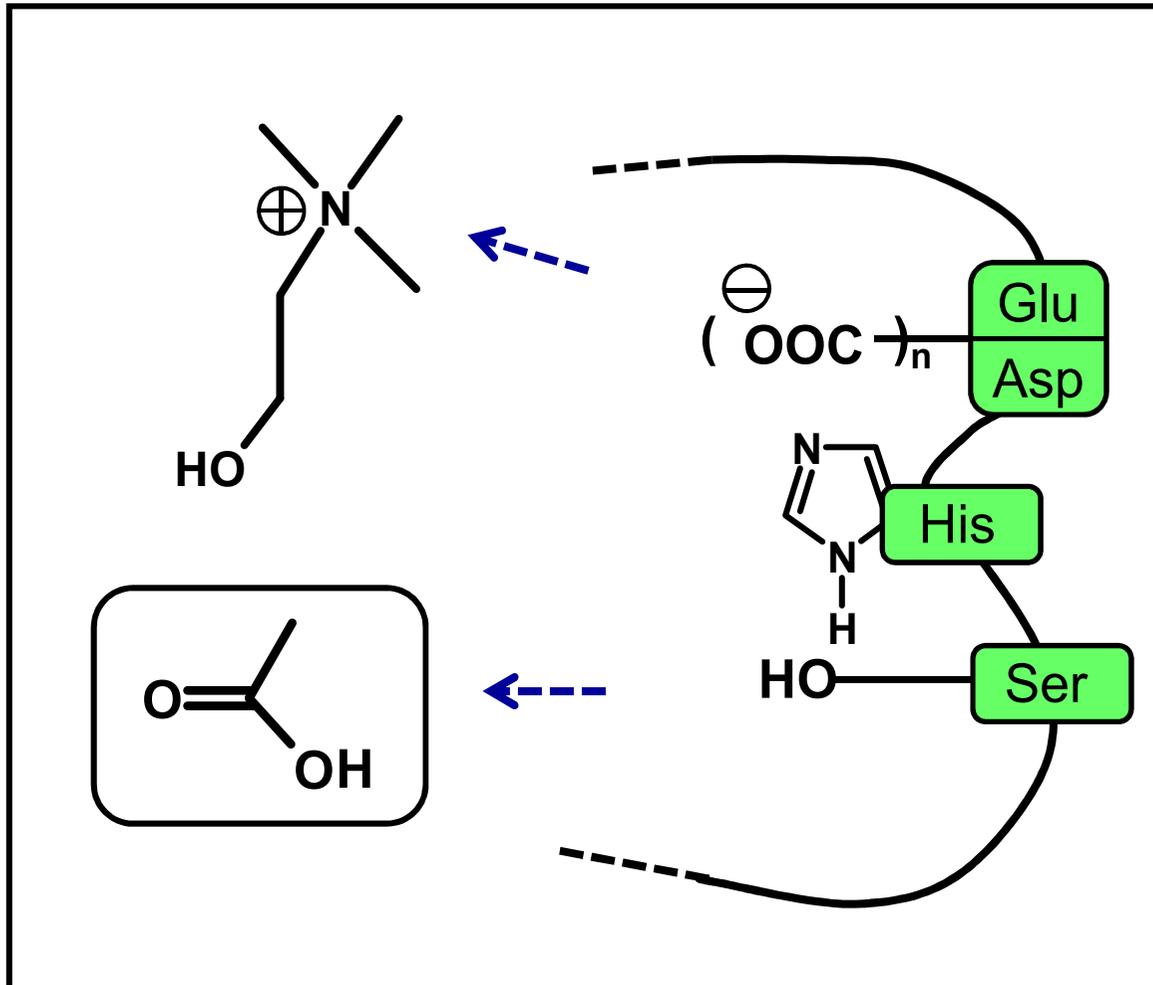
Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

Wirkmechanismus, Acetylierung der Serin-OH-Gruppe:



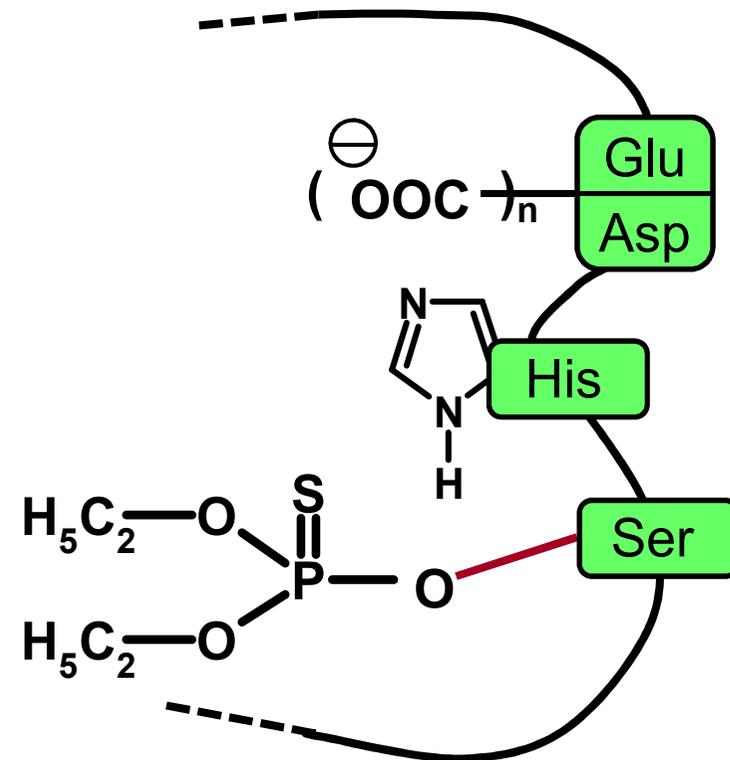
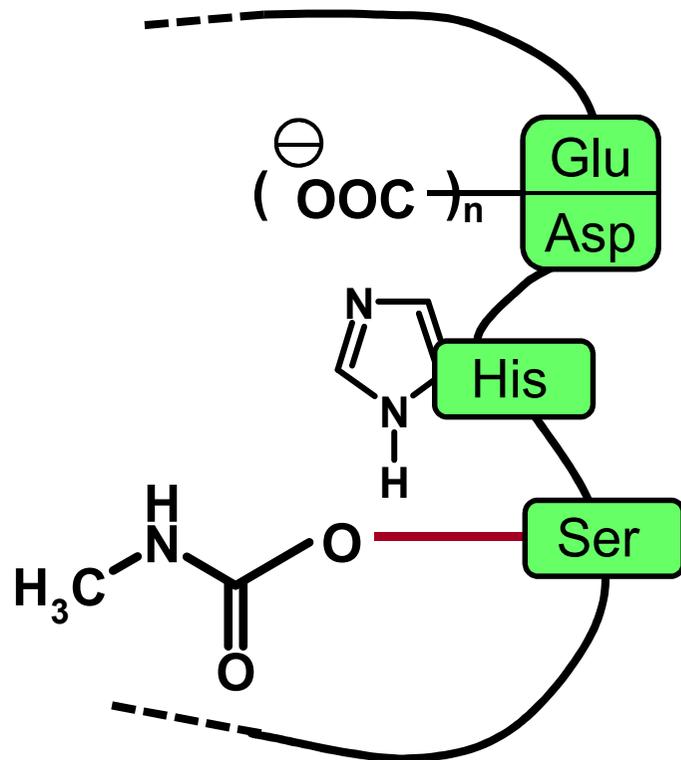
Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

Wirkmechanismus, Rasche Hydrolyse zu Essigsäure:



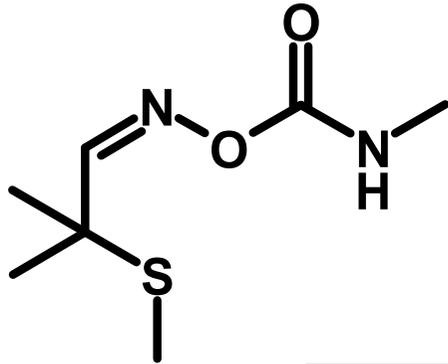
Acetylcholinesterase (AChE), aktives Zentrum, Dauerblockade

Irreversible Carbamoylierung bzw. Phosphorylierung:

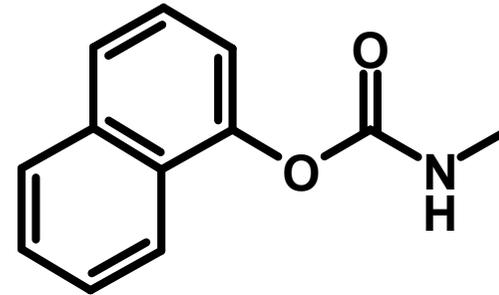


Acetylcholinesterase(AChE)-Hemmer

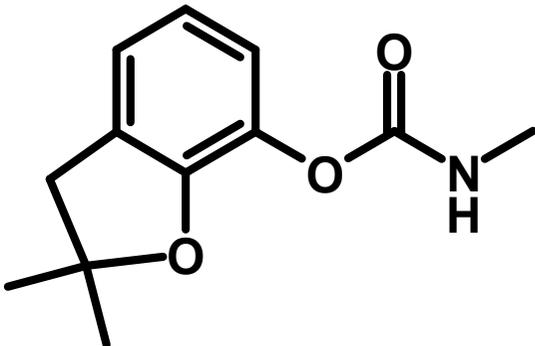
Insektizide N-Methylcarbamate ("Common Names"):



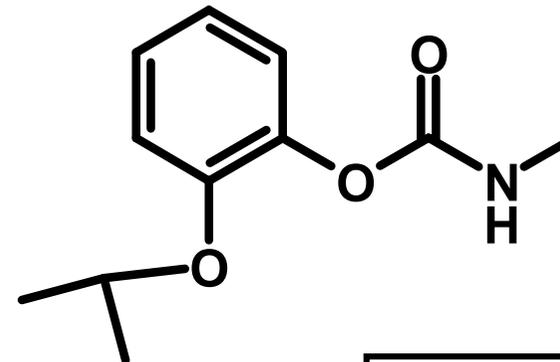
Aldicarb



Carbaryl



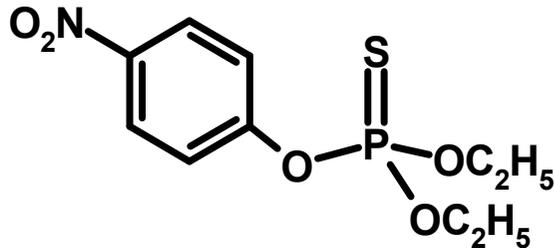
Carbofuran



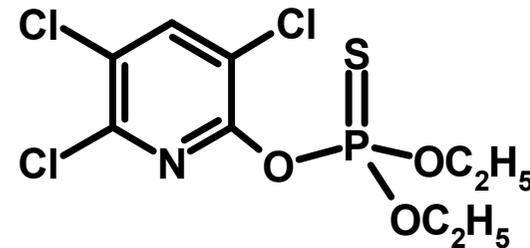
Propoxur

Acetylcholinesterase(AChE)-Hemmer

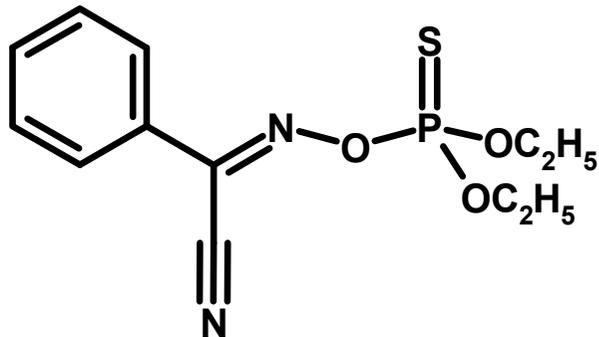
Insektizide Phosphorsäureester ("Common Names"):



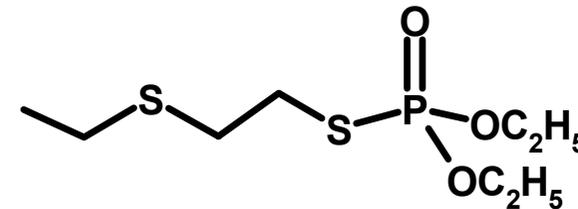
Parathion



Chlorpyrifos



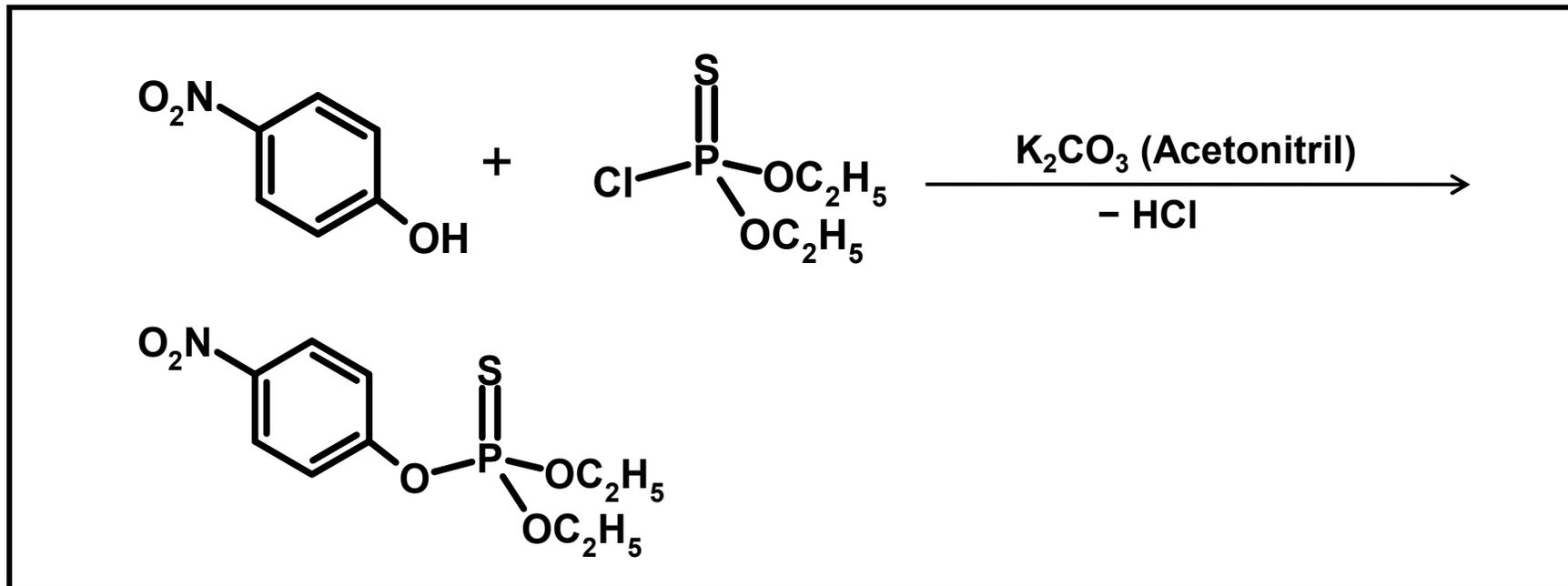
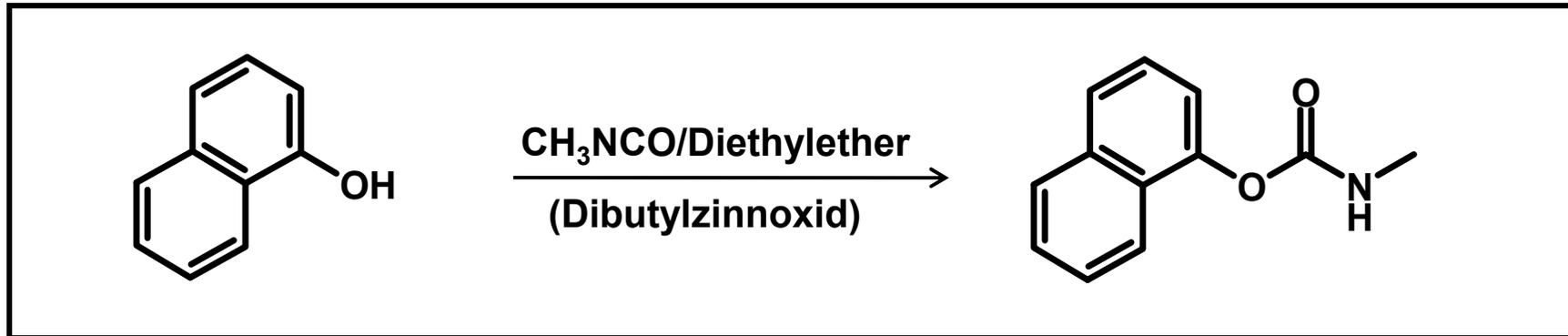
Phoxim



Demeton-O

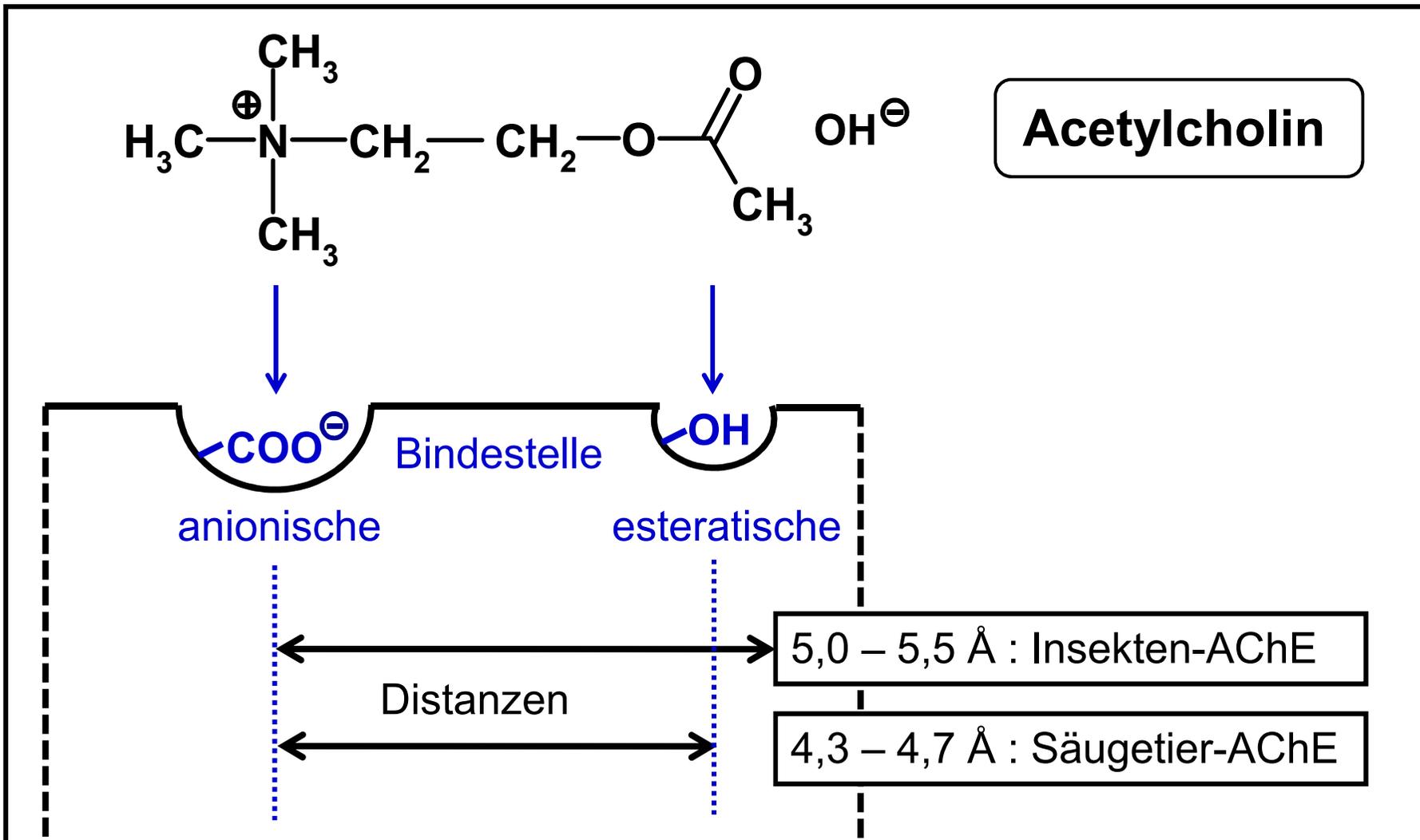
Acetylcholinesterase(AChE)-Hemmer

Synthesen N-Methylcarbamat, Phosphorsäureester:



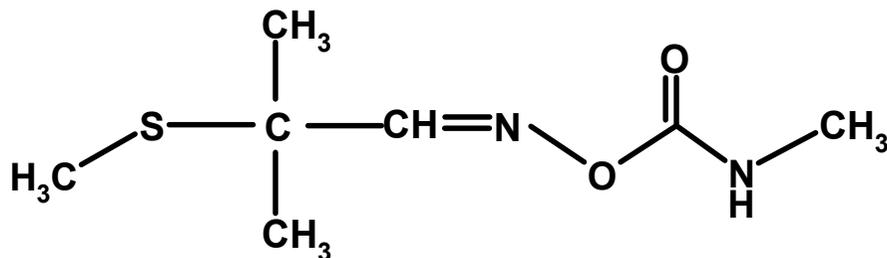
Acetylcholinesterase (AChE), aktive Zentren (vereinfacht)

Unterschiedliche ACh-Esterasen bei Insekten/Säugetieren:

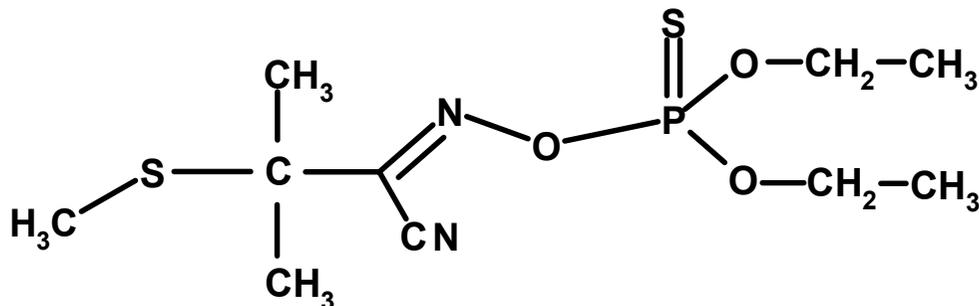


Acetylcholinesterase(AChE)-Hemmer (Beispiele)

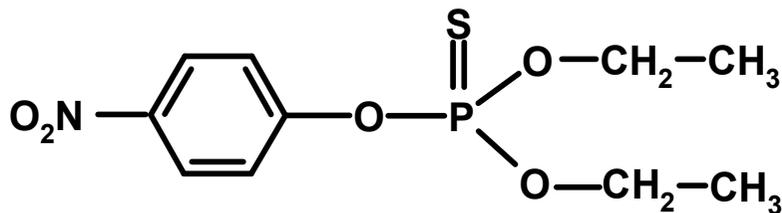
Verkaufsprodukte / Laborprodukt:



Aldicarb (Temik®), UCC



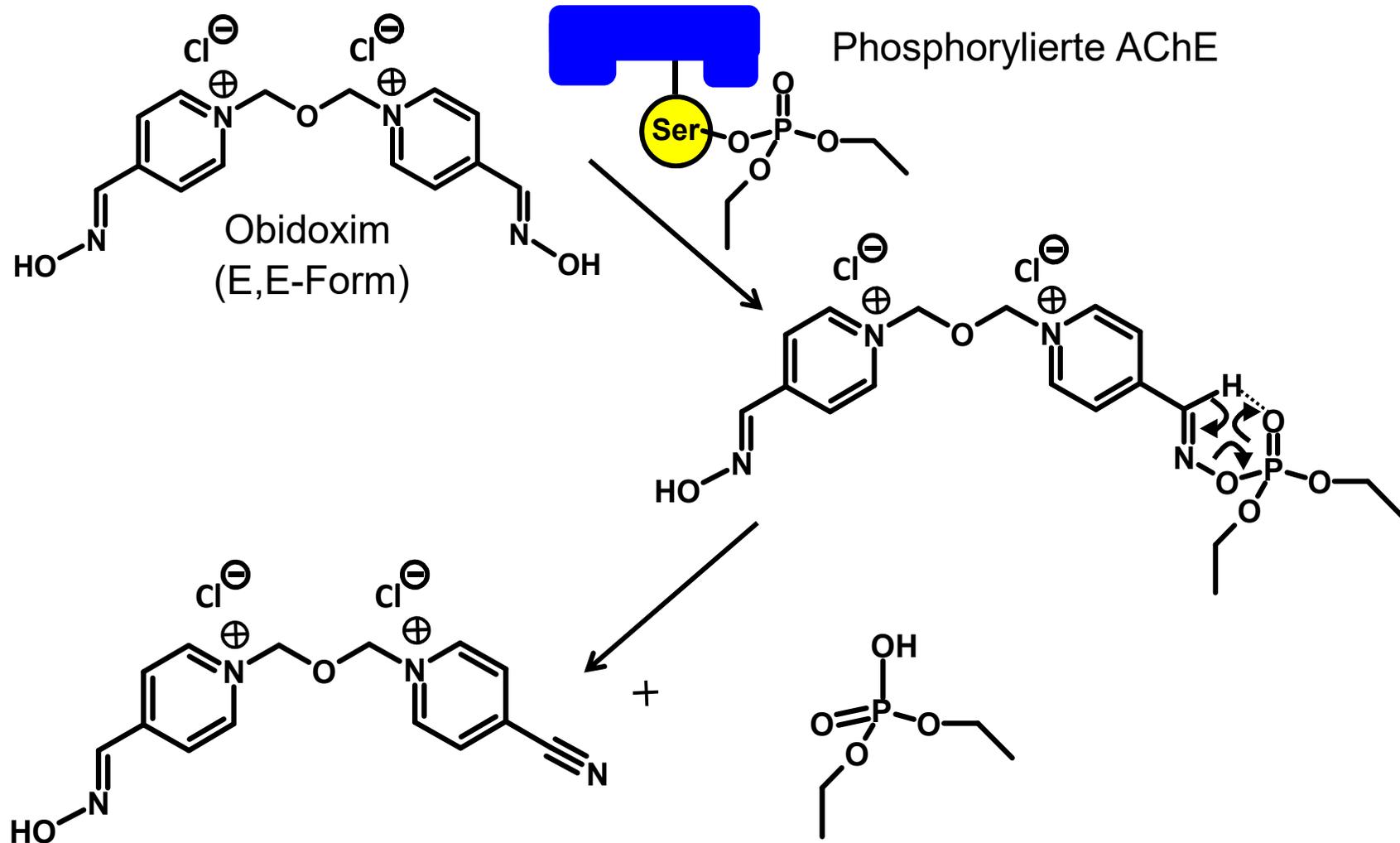
EP 0150822A2, BASF SE



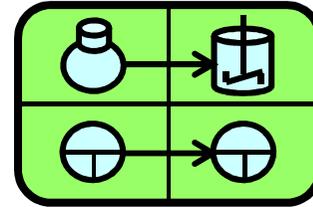
Parathion (E 605®), Bayer

Acetylcholinesterase-Hemmer, AChE-Reaktivierung

Obidoximchlorid, Antidot per „Ligand-Verdrängung“:



FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



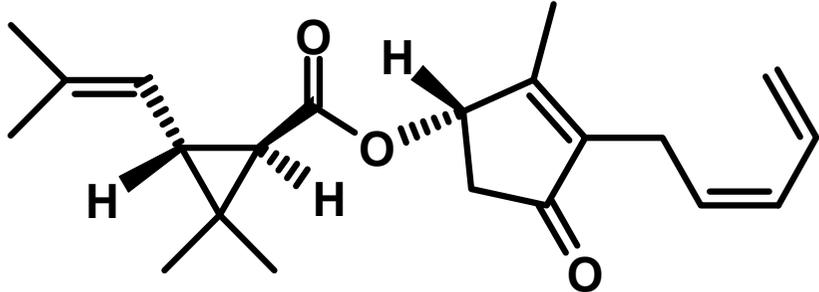
Lerninhalt



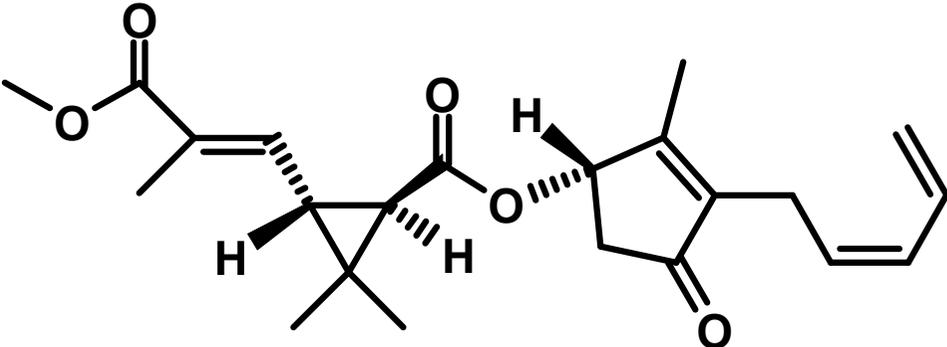
***Technischer
Fortschrittssprung***

***Chemisch-Biologische Grundlagen:
Insektizide „Natriumkanal-Aktivatoren“.***

Natriumionenkanal-Aktivatoren: Pflanzeninhaltsstoffe aus *Chrysanthemum cinerariifolium* (Wucherblume).

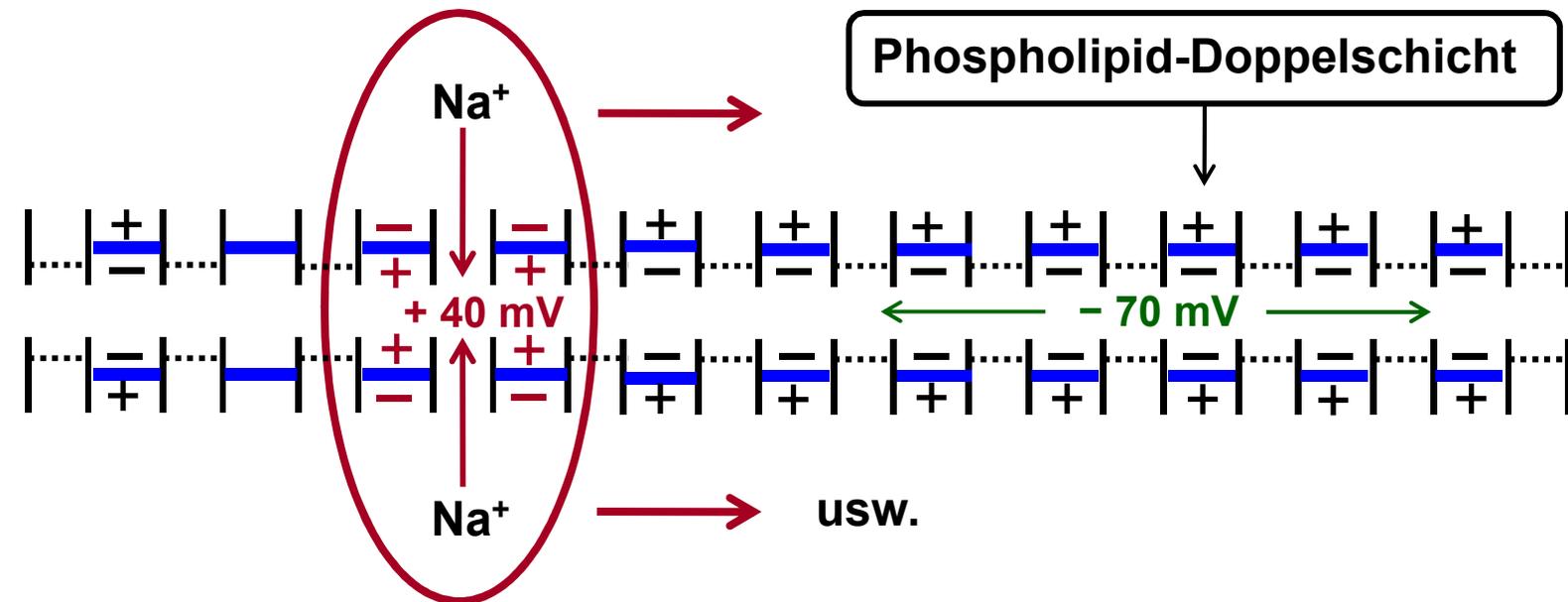
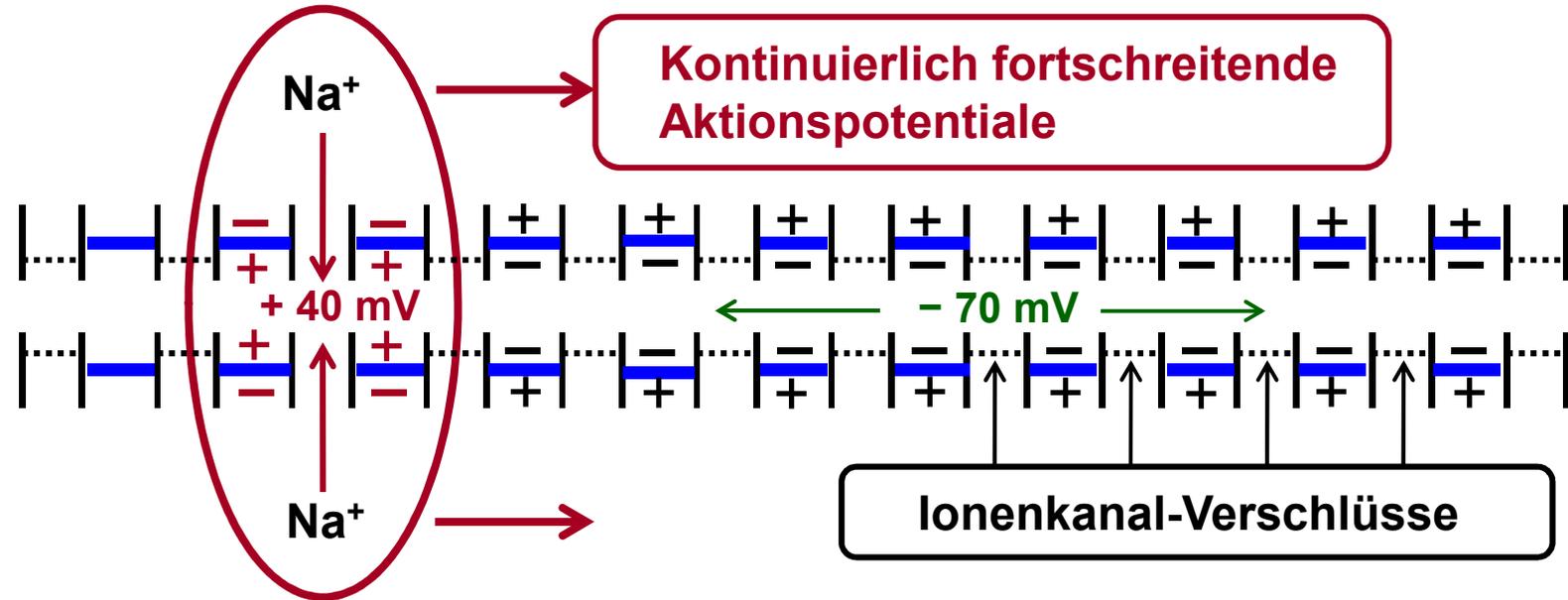


Pyrethrin I

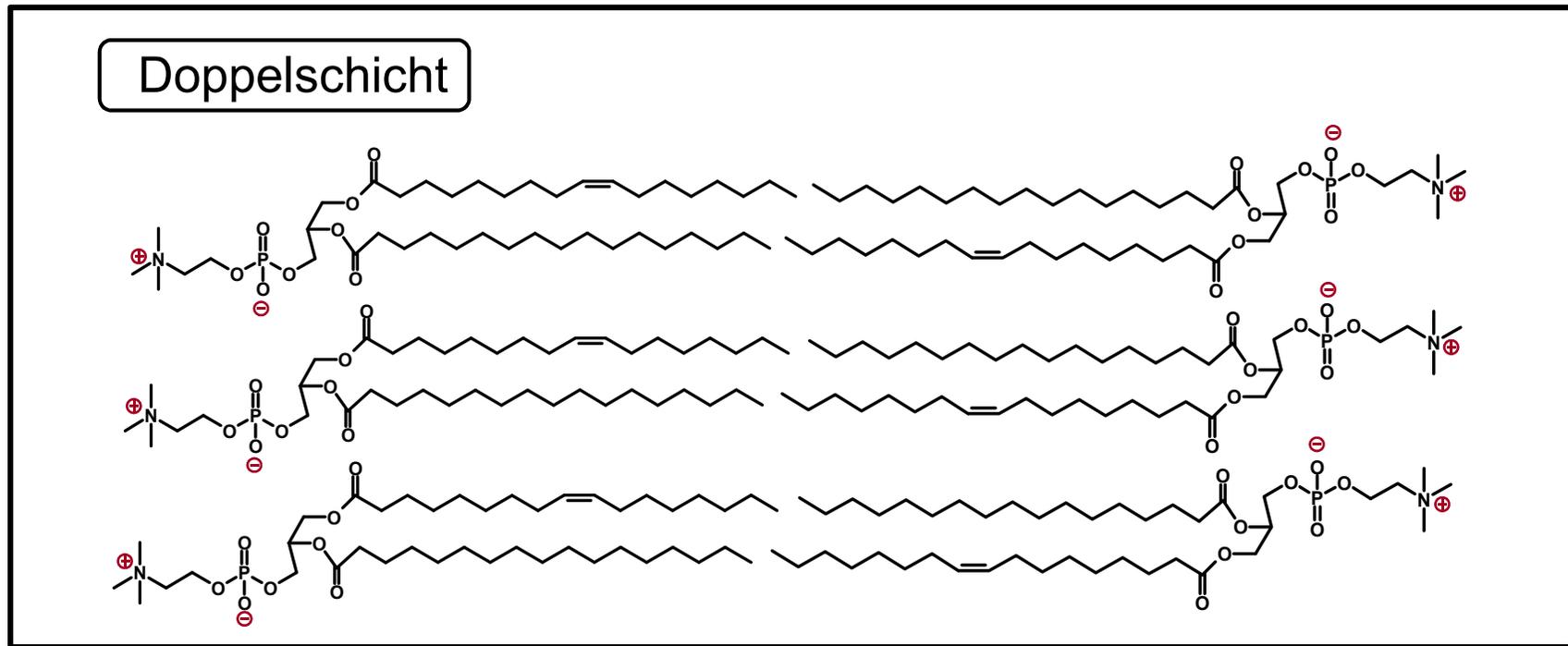
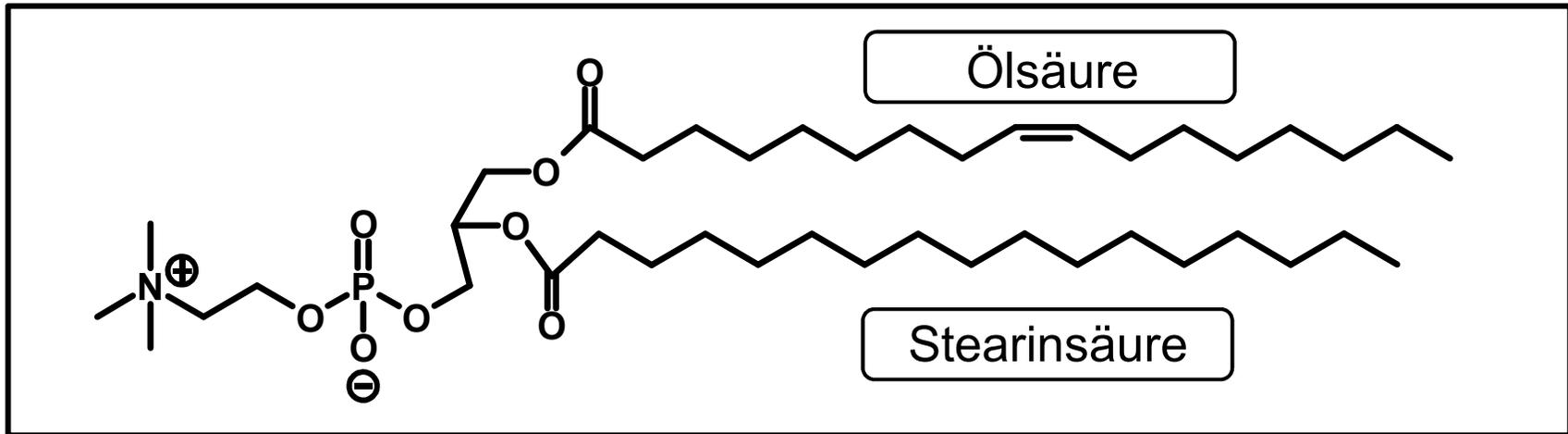


Pyrethrin II

Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon des Neurons

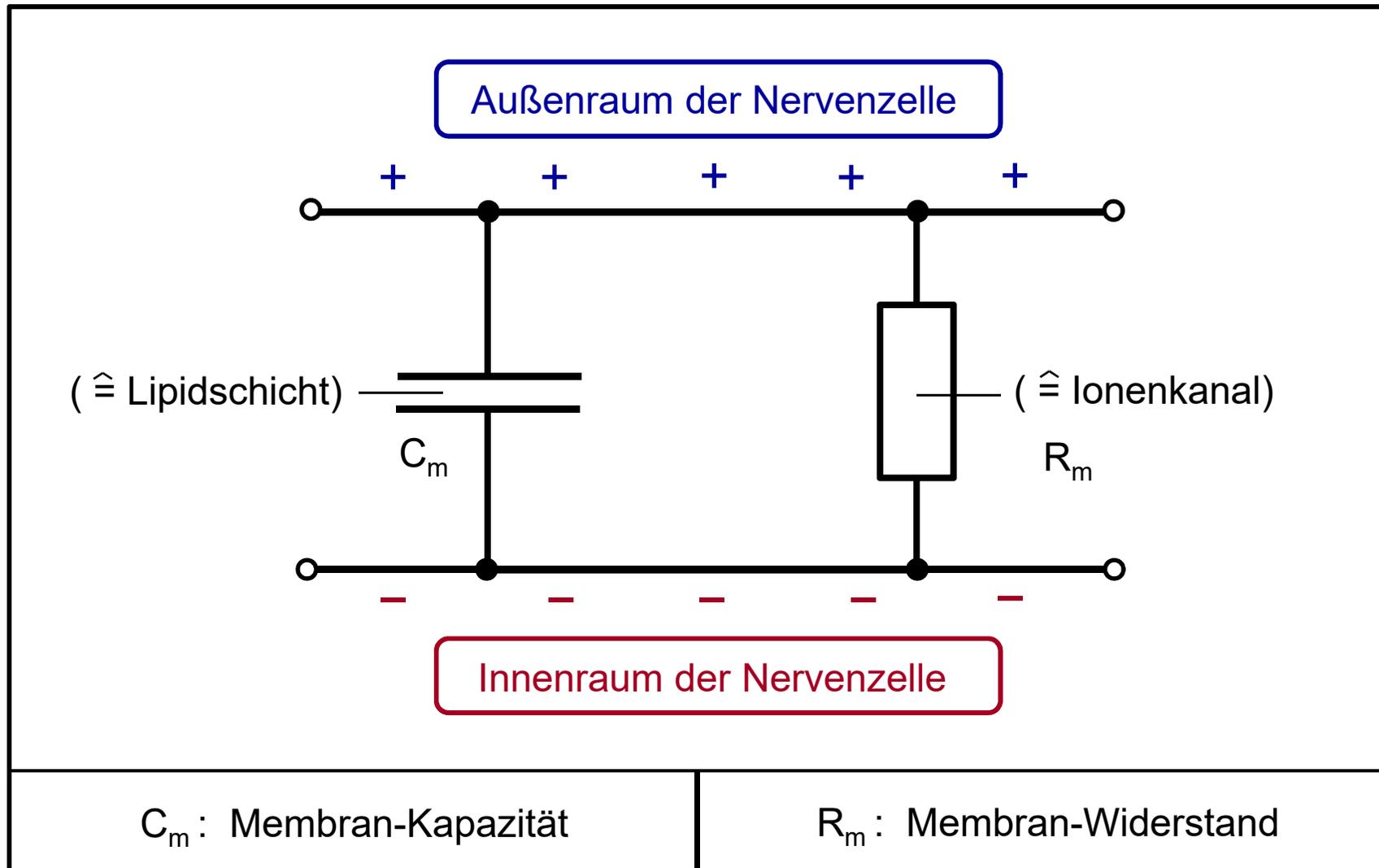


Phospholipid, Strukturformel (Beispiel), Doppelschicht



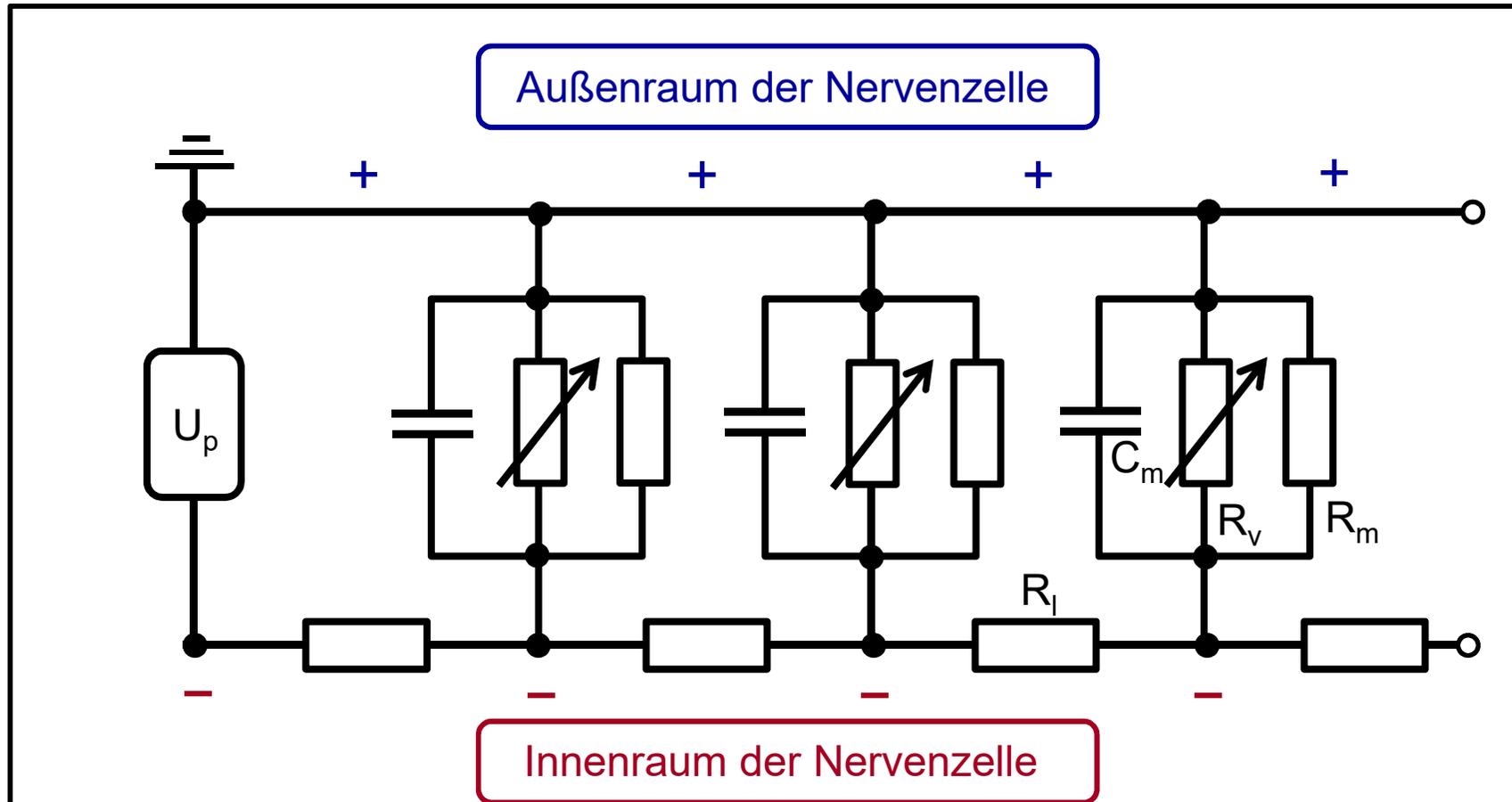
Neuron-Ausschnitt: Analoge Elektrische Schaltung“.

„RC-Glied“ als Modell eines Membranausschnitts:



Neuron-Ausschnitt: Analoge Elektrische Schaltung“.

„RC-Netzwerk“ als Modell eines Membranabschnitts:

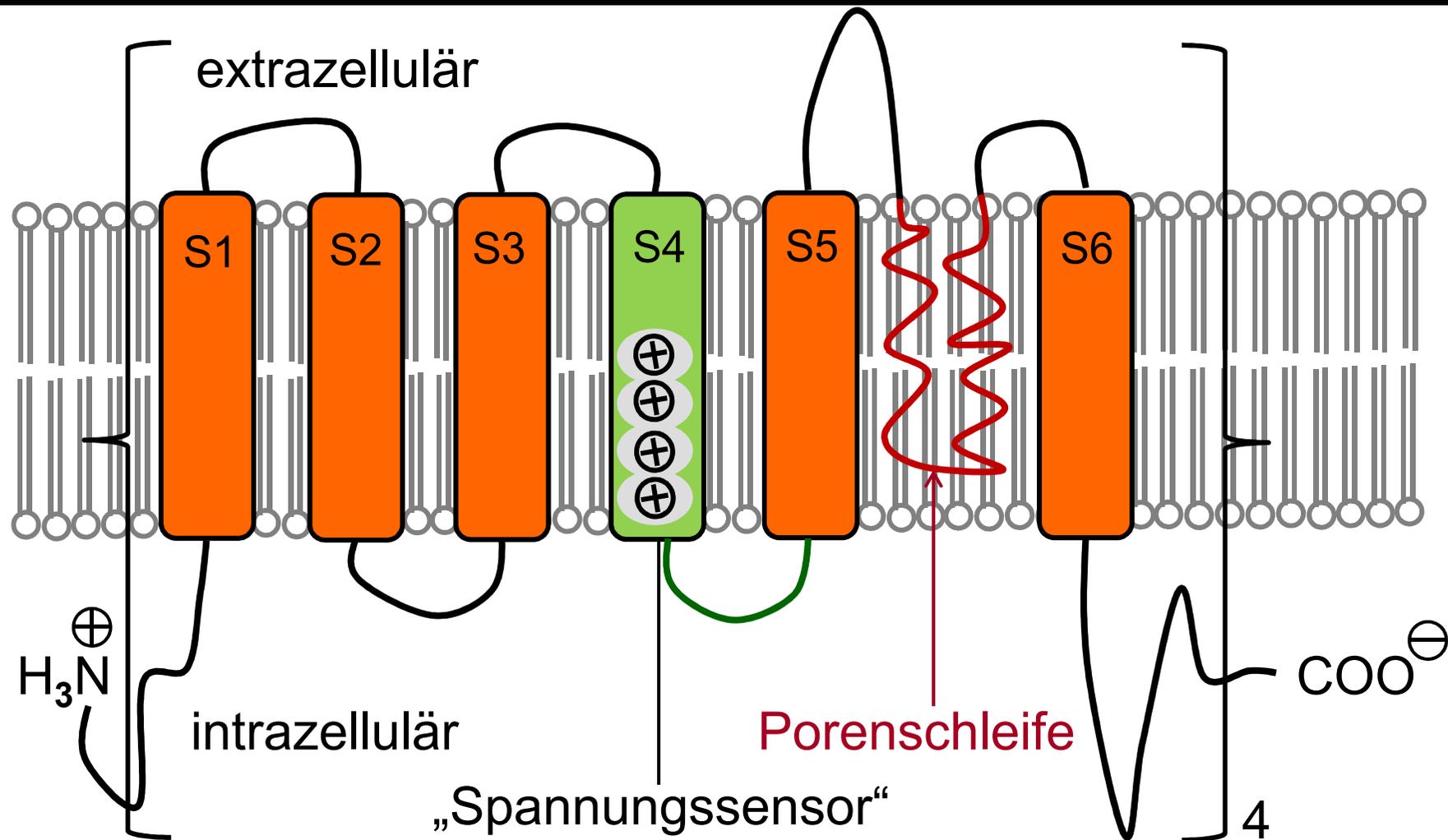


U_p : Spannungspuls-Generator.
 R_l : Längswiderstand.

R_v : Regulierbarer Widerstand
(Aktivierbarer Ionenkanal).

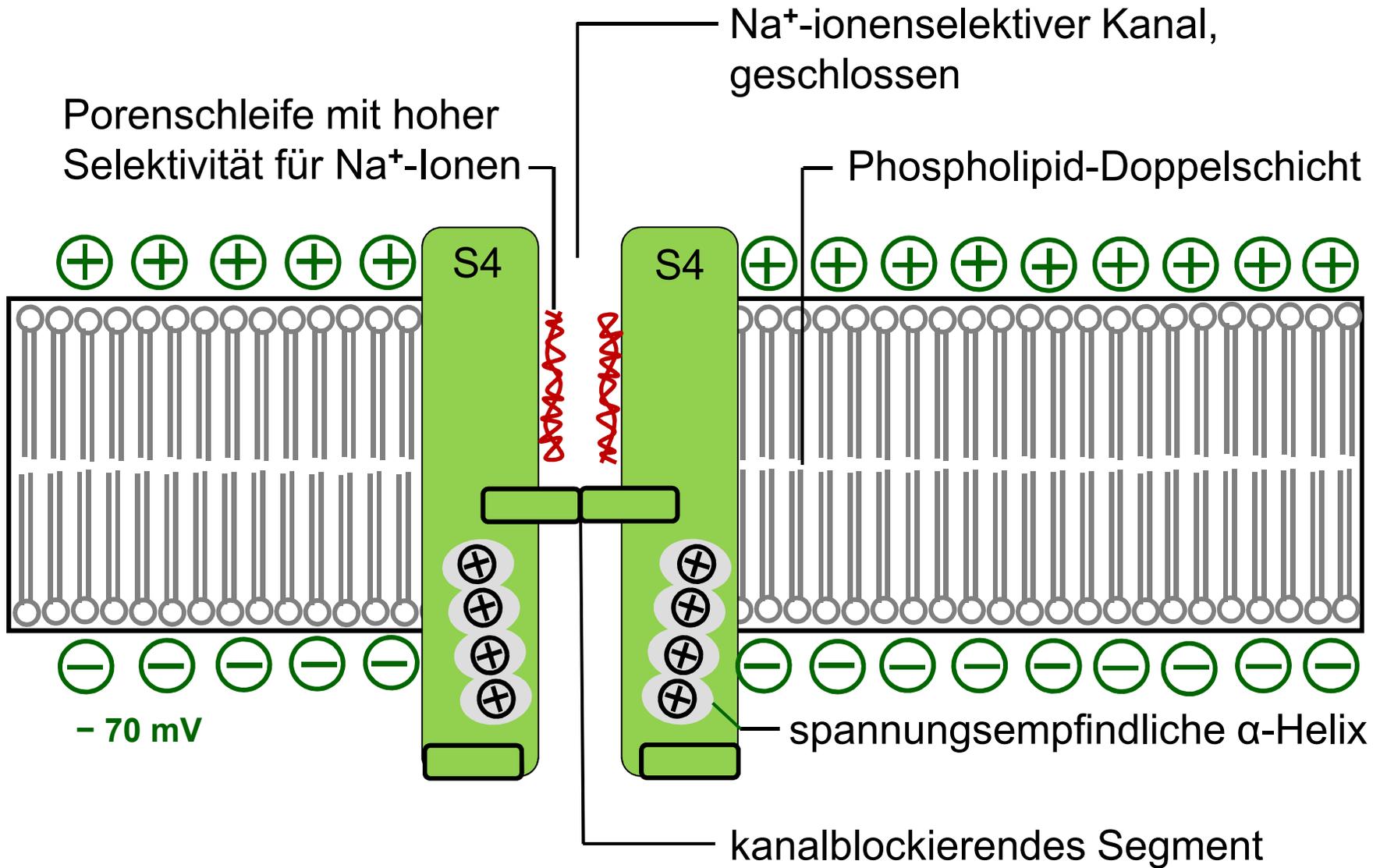
Struktur eines spannungsabhängigen Na⁺-Kanals

Schleifenbildendes Protein mit 4 x 6 = 24 helicalen Transmembran-Segmenten S1, S2, S3, S4, S5, S6:



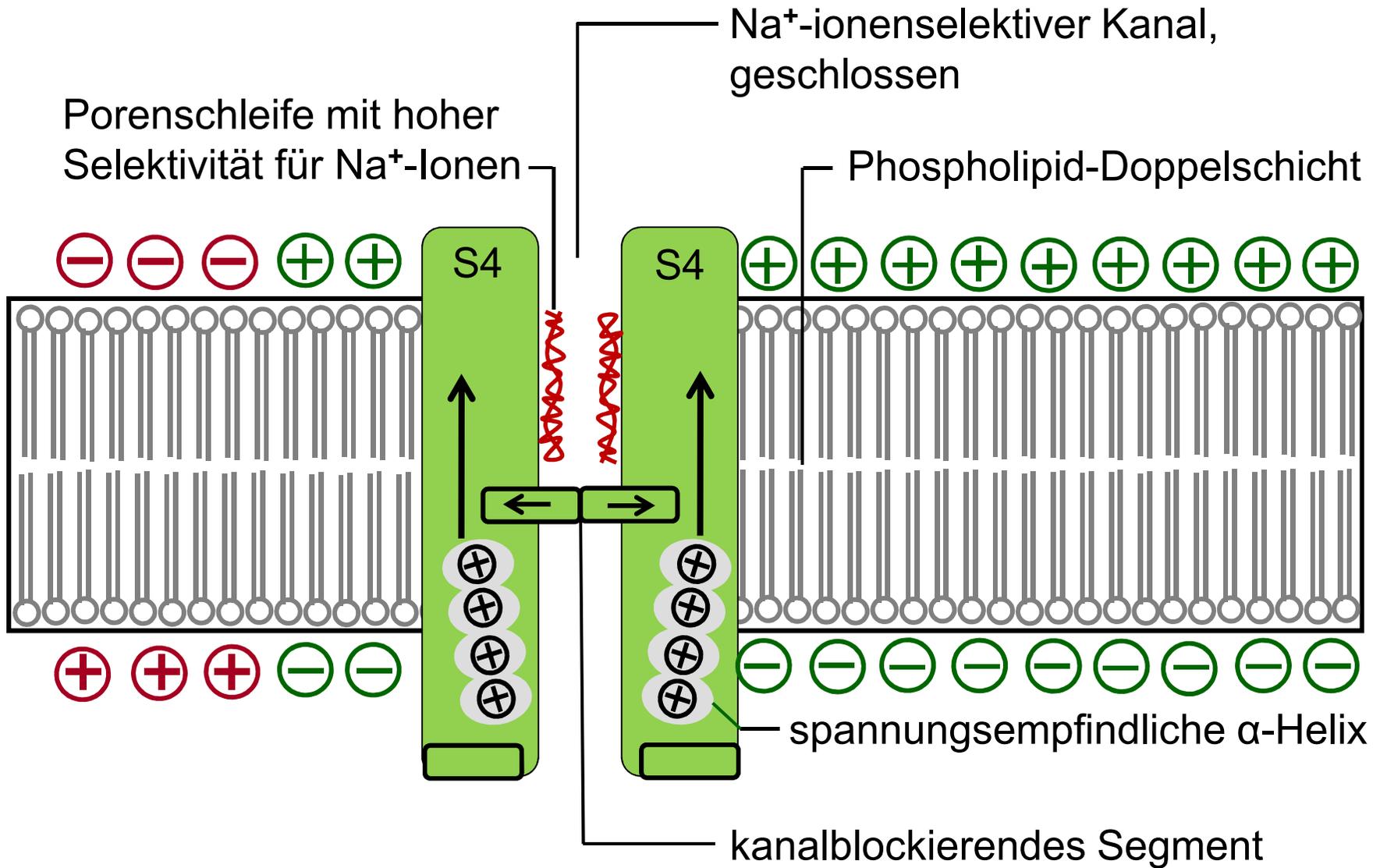
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Ruhezustand:



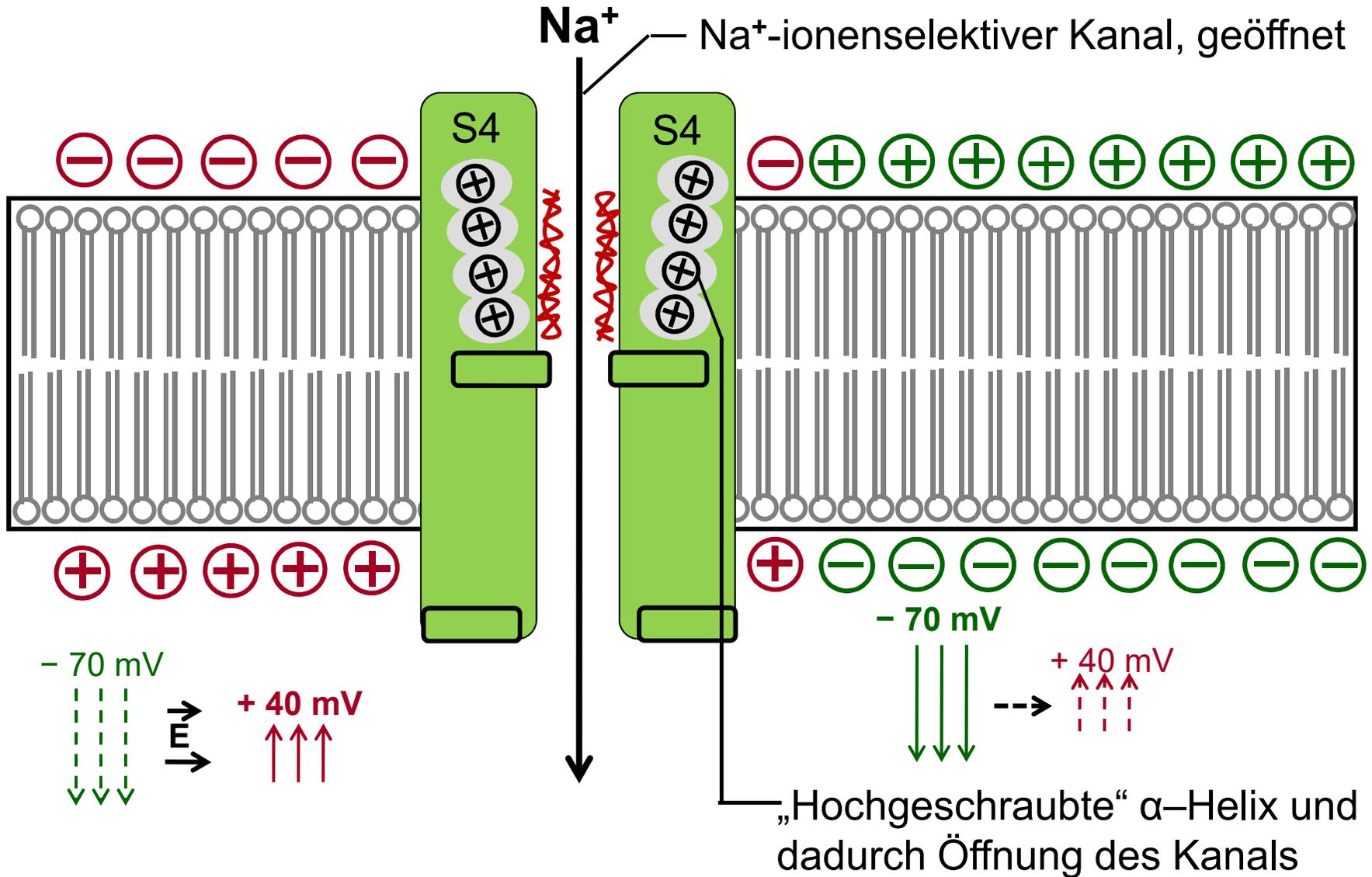
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Beginnende Depolarisation:

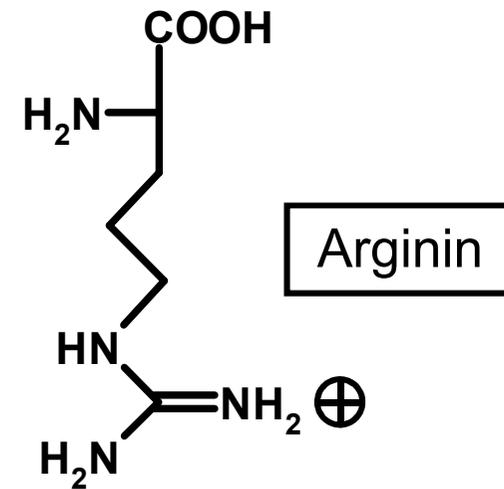
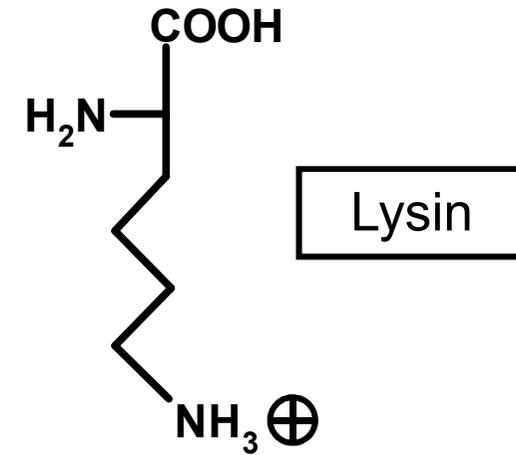
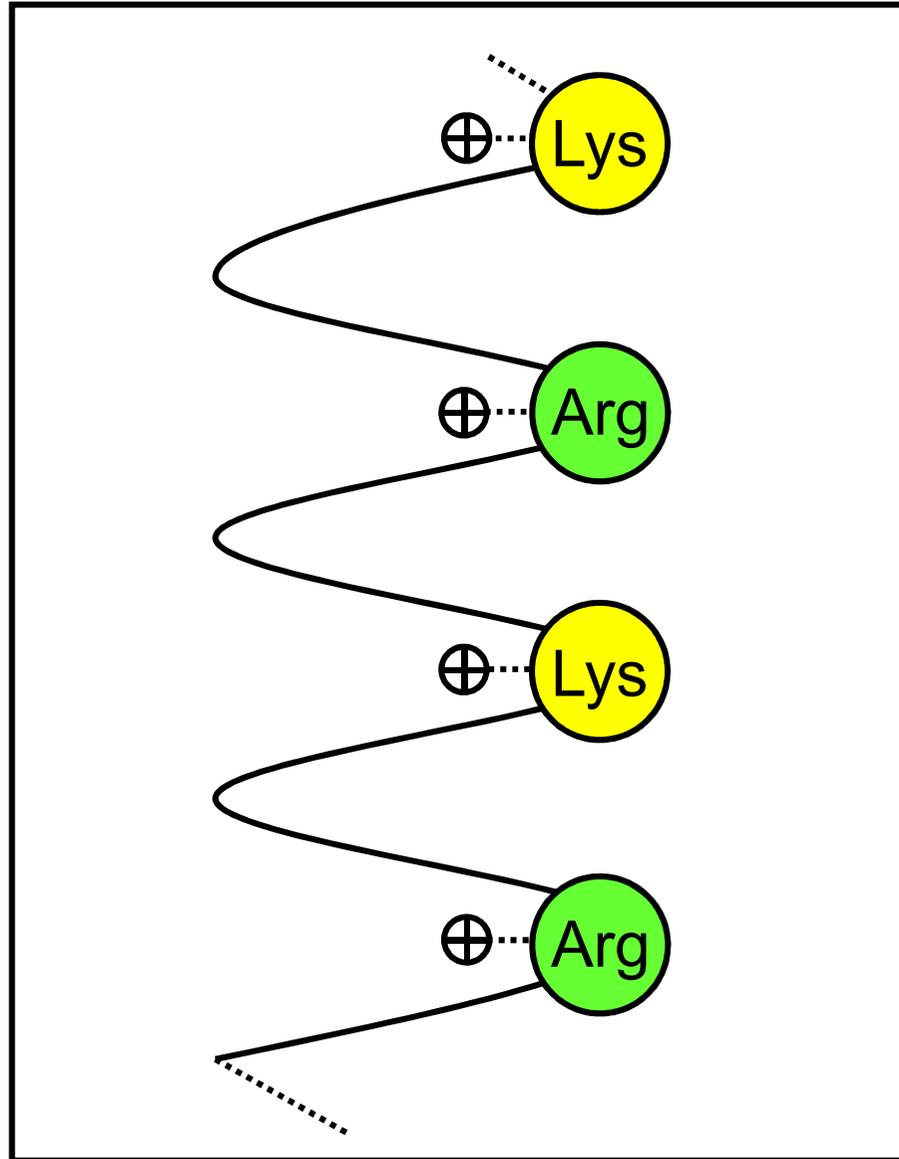


Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Fortschreitende, kanalübergreifende Depolarisation:

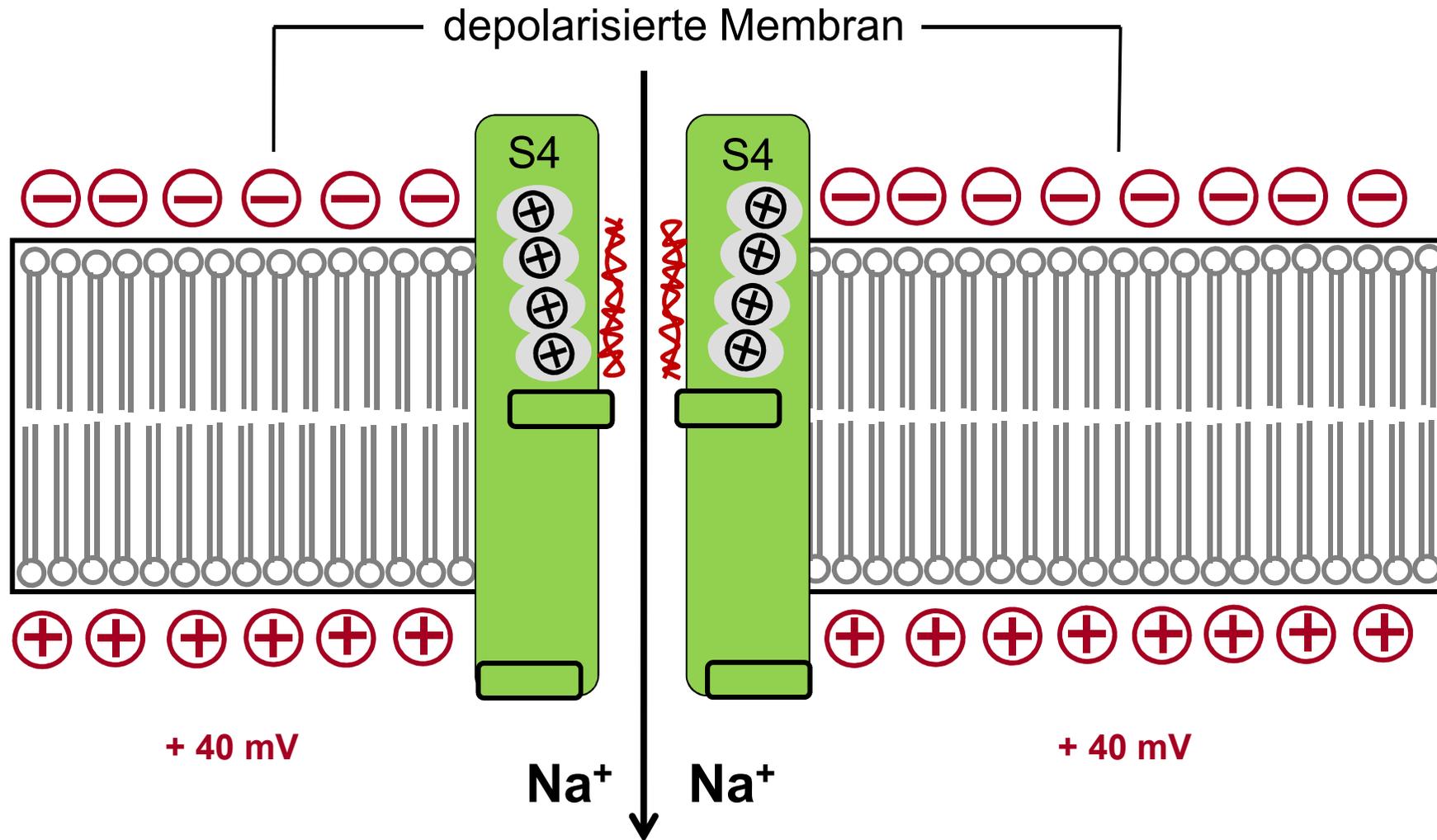


Spannungsempfindliche α -Helix in S4, Aufbauprinzip



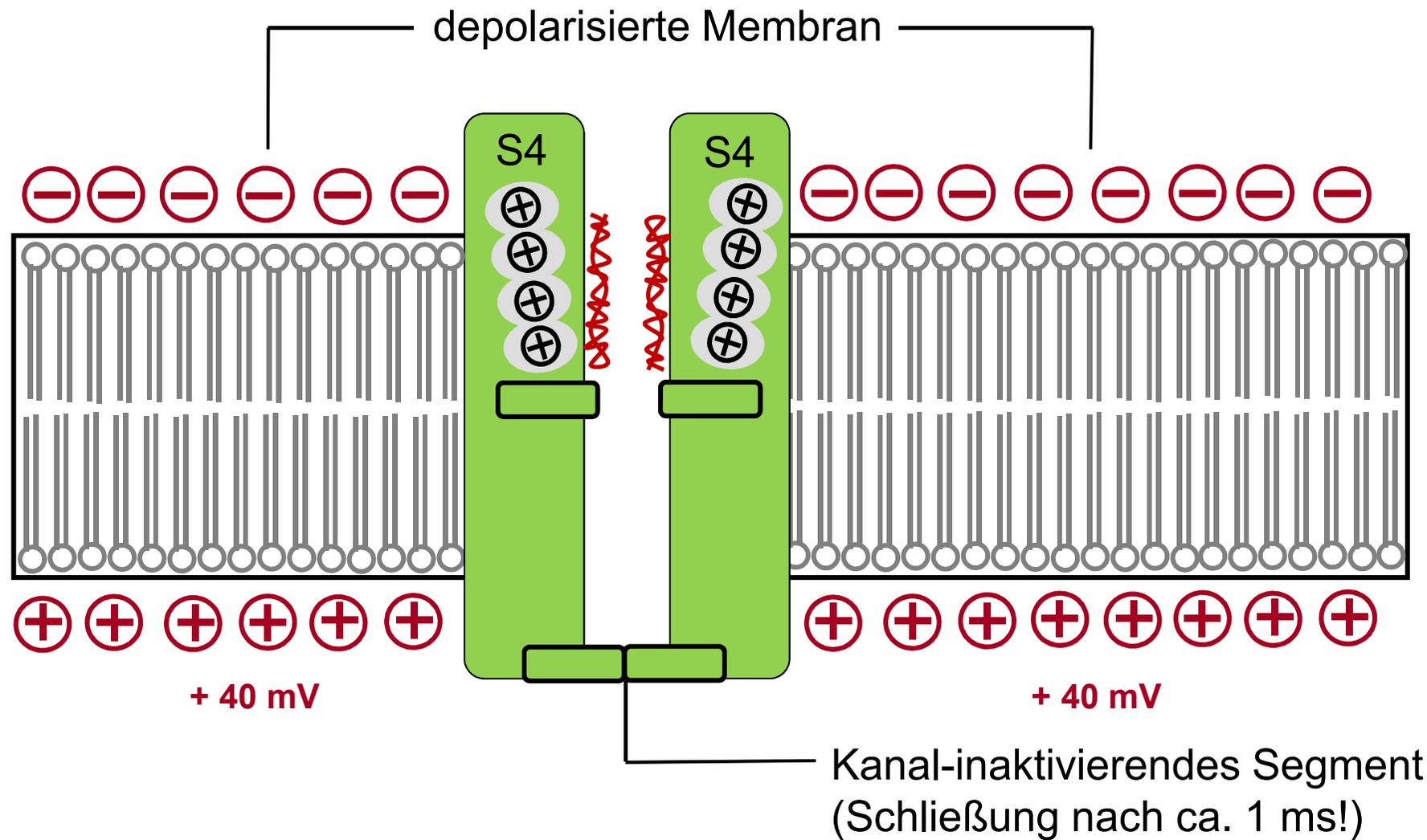
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Vollständige Depolarisation, geöffneter Kanal, Na⁺-Einstrom:



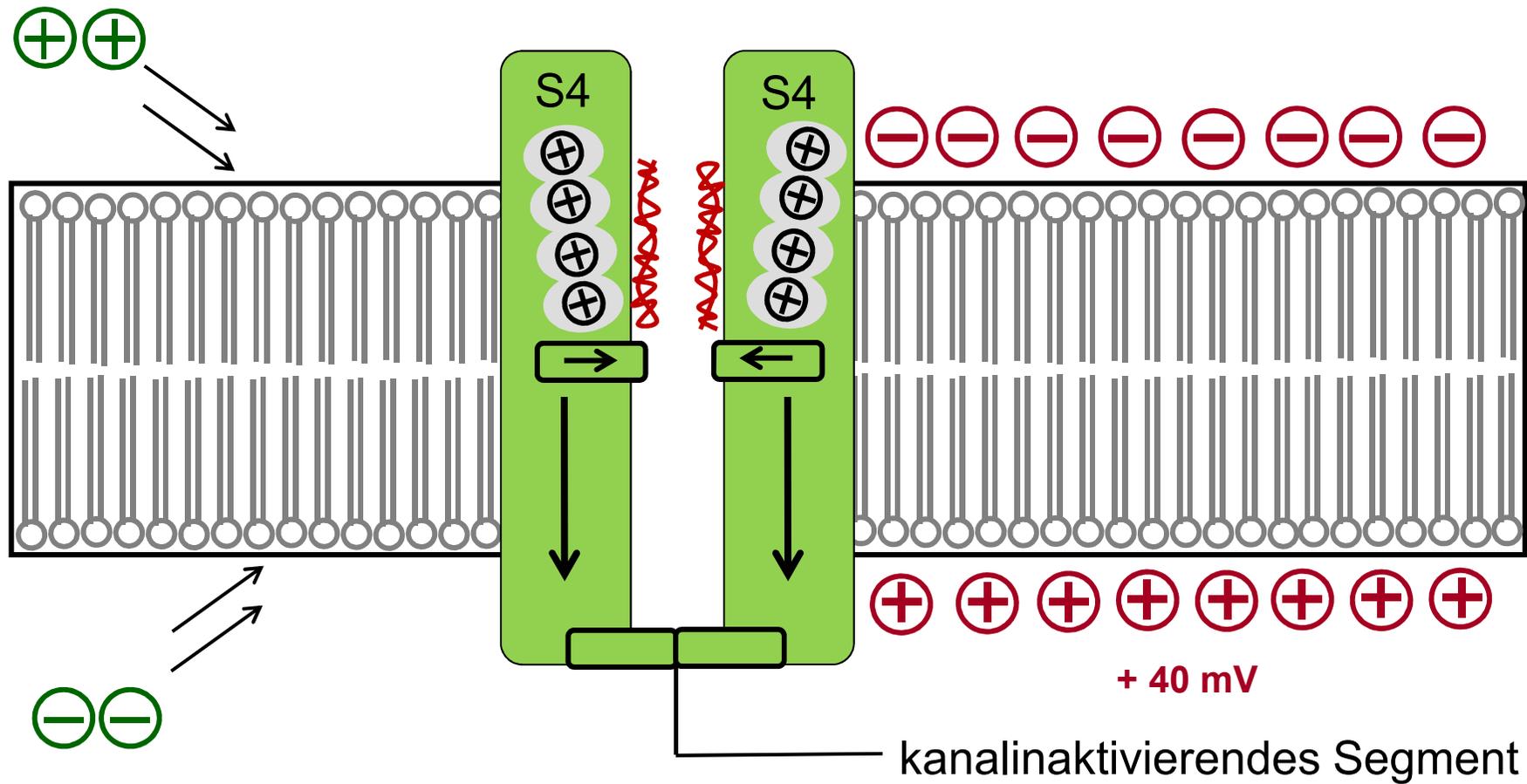
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Vollständige Depolarisation, Kanal-Inaktivierung:



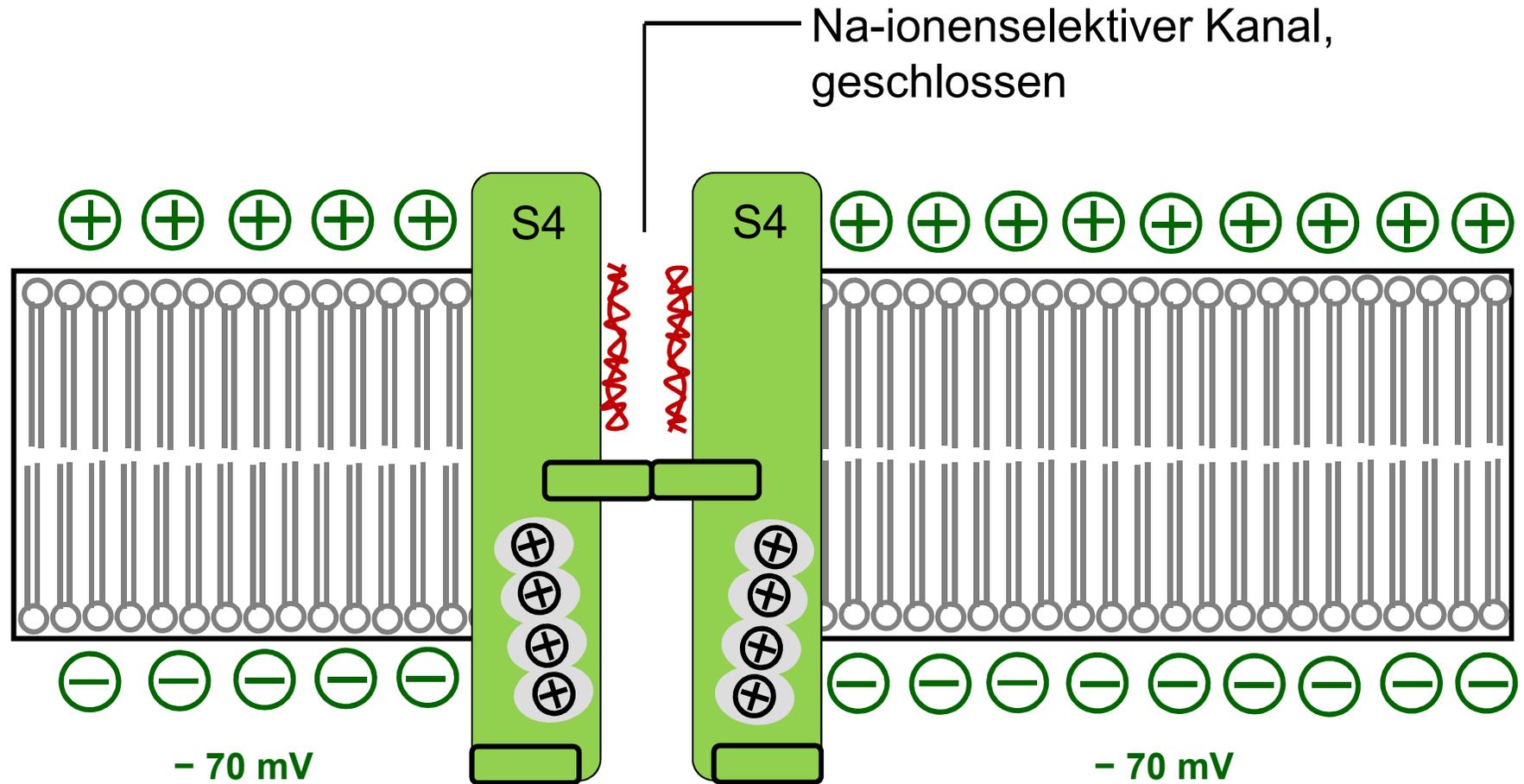
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Refraktärzustand, temporär unpolarisierte Abschnitte:



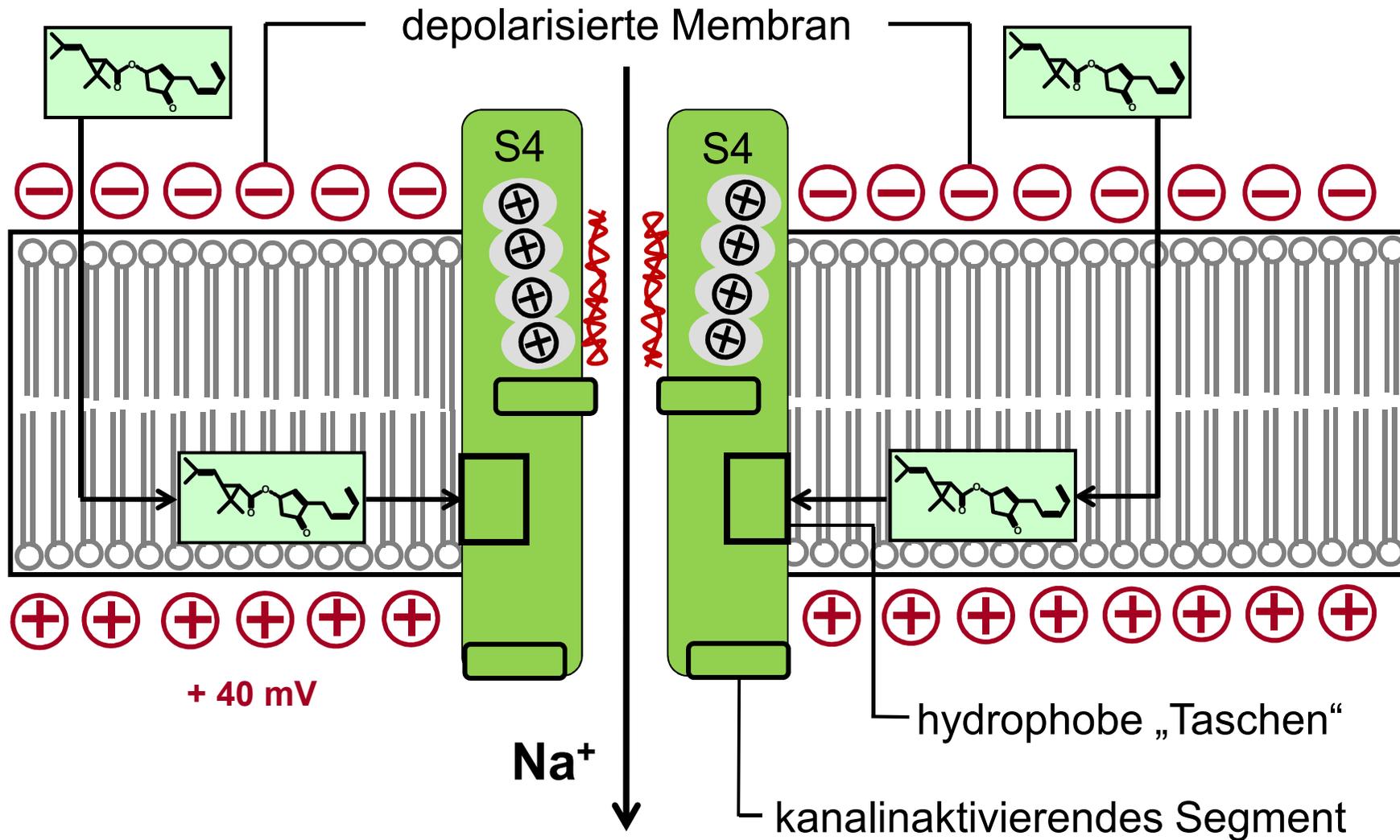
Kontinuierliche Erregungsleitung am Axon (vereinfacht)

Ruhezustand:



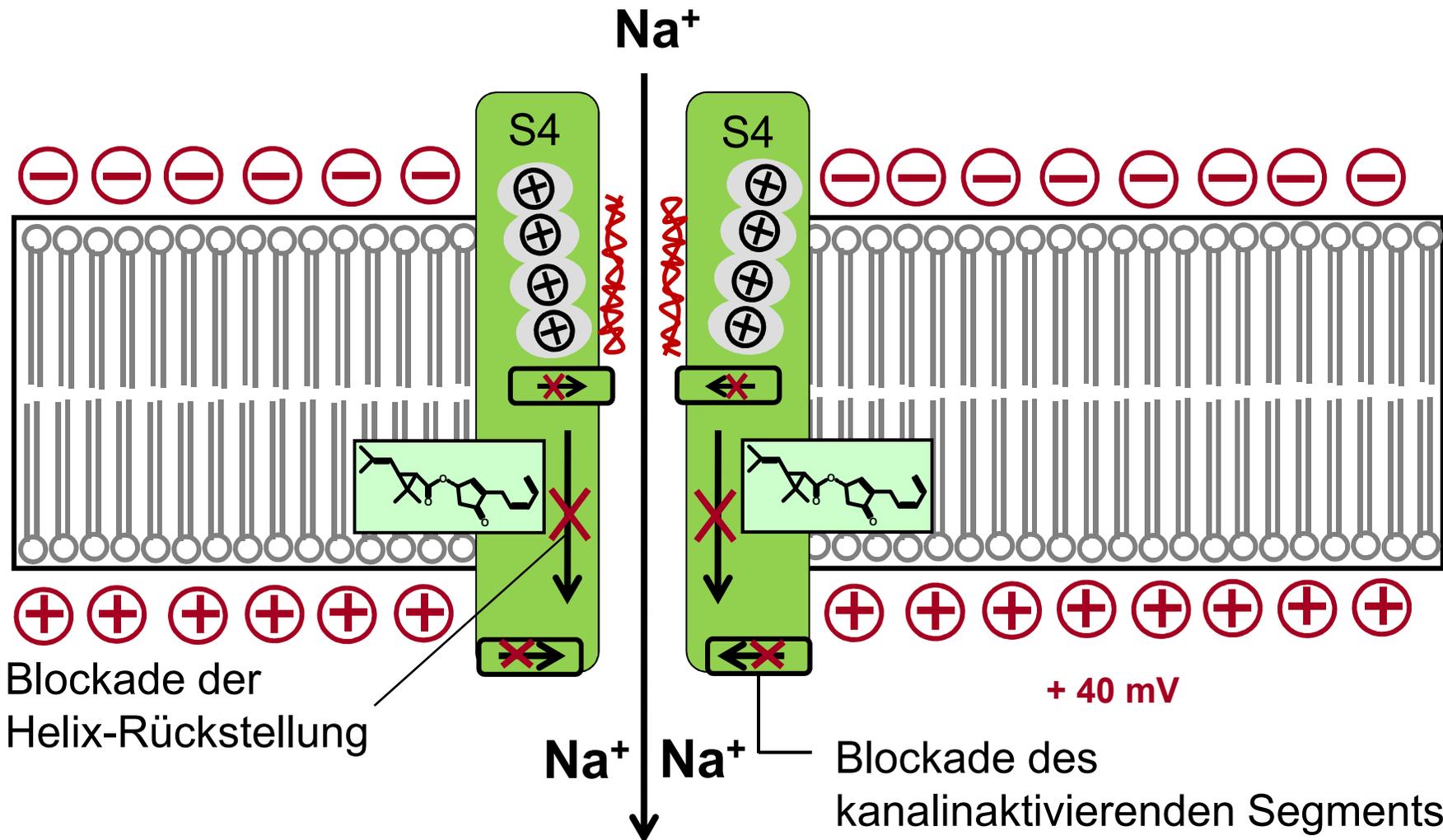
Wirkung eines Pyrethroids am Axon (A. O. O'Reilly, 2006)

Diffusion des Wirkstoffes in die Phospholipid-Schicht:



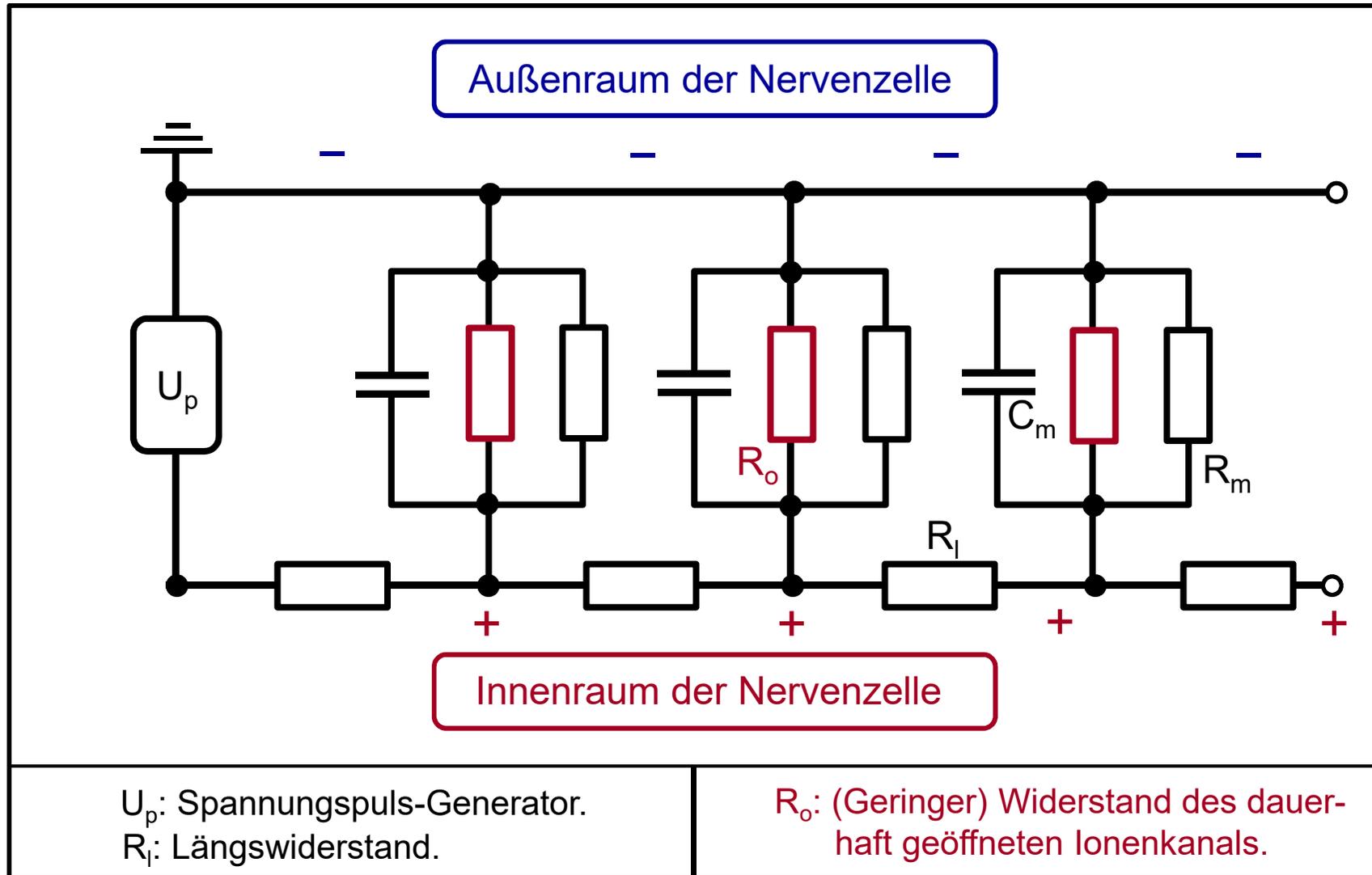
Wirkung eines Pyrethroids am Axon (A. O. O'Reilly, 2006)

Bindung des Wirkstoffes in den hydrophoben Taschen des Kanal-Proteins: Dauerhafte Öffnung → Dauererregung.



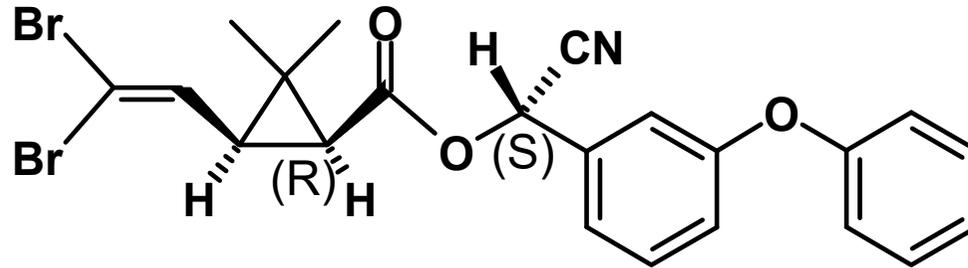
Neuron-Ausschnitt: Analoge Elektrische Schaltung“.

„RC-Netzwerk“, Membranabschnitt in Dauererregung:

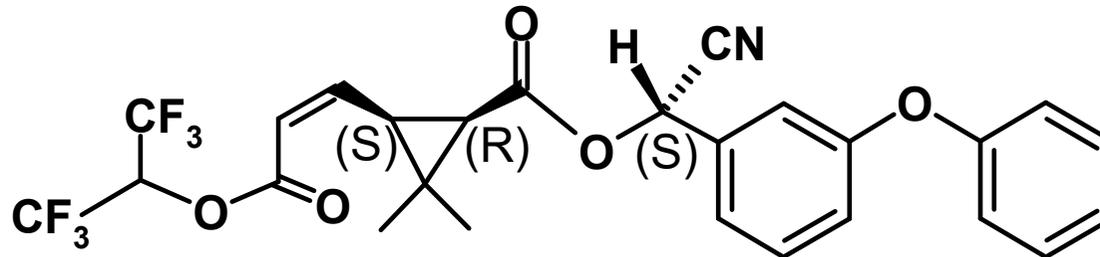


Natriumionenkanal-Aktivatoren, Pyrethroide

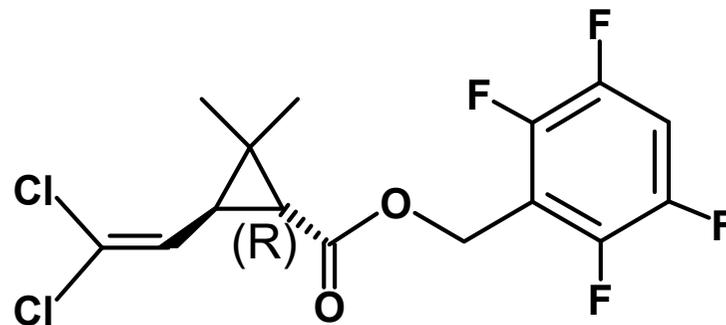
Handelsübliche Wirkstoffe, chemische Strukturen:



Deltamethrin



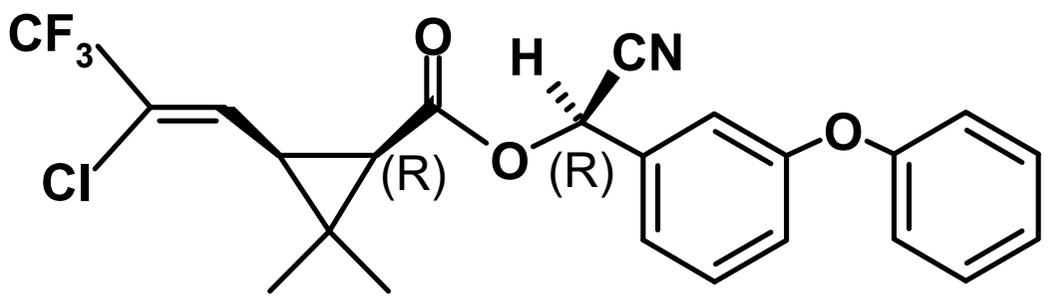
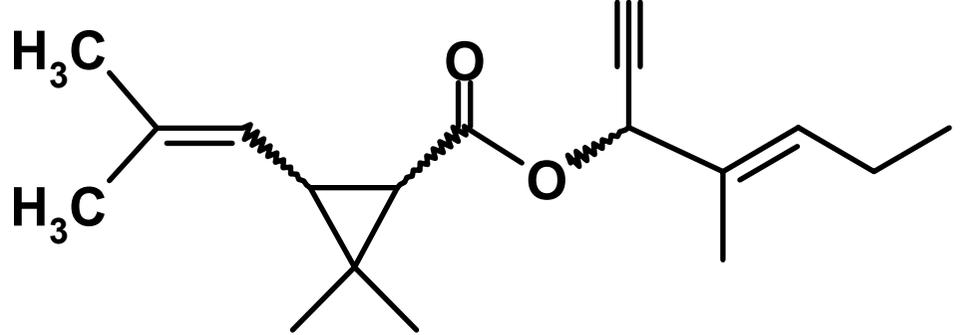
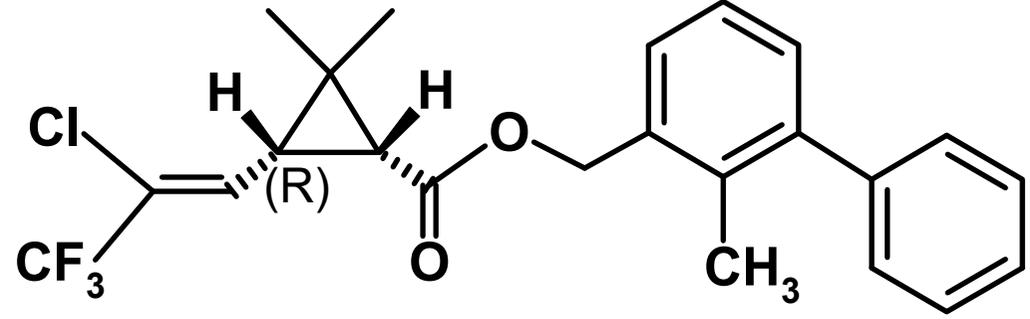
Acrinathrin



Transfluthrin

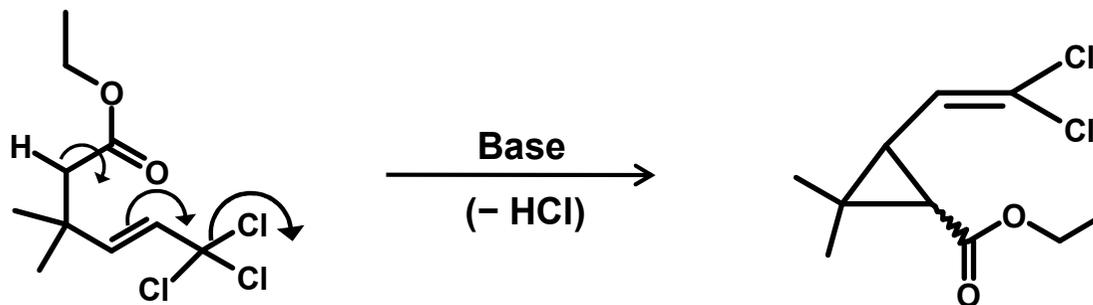
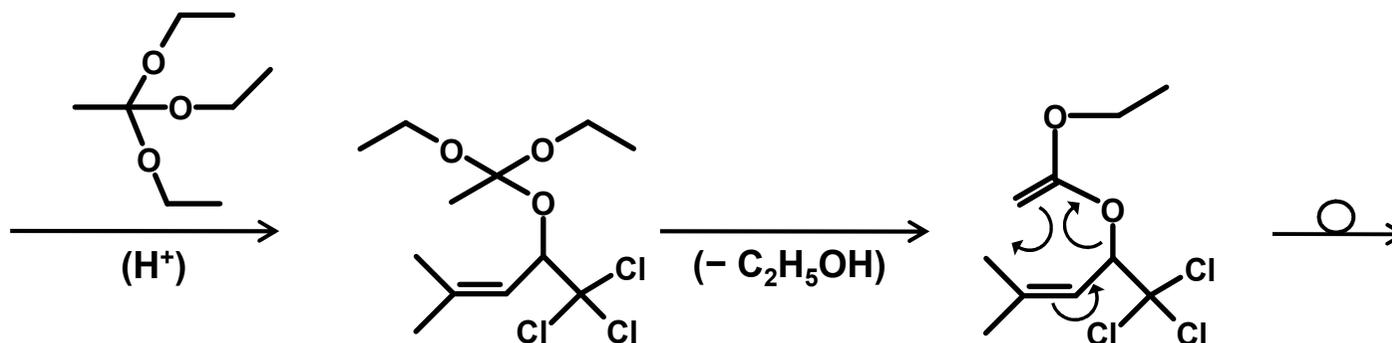
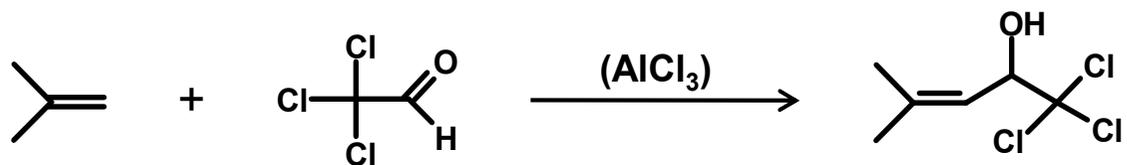
Natriumionenkanal-Aktivatoren, Pyrethroide

Neuere, handelsübliche Wirkstoffe:

| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a cyclopropane ring with a quaternary carbon. One carbon of the ring is substituted with a vinyl group (CF₃ and Cl) and a carboxylate group. The carboxylate group is linked via an ester bond to a chiral center (R) which has a hydrogen atom (H) and a cyano group (CN). This chiral center is further linked to a biphenyl group.</p> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">λ-Cyhalothrin</div> |
|  <p>The structure shows a cyclopropane ring with a quaternary carbon. One carbon of the ring is substituted with two methyl groups (H₃C) and a carboxylate group. The carboxylate group is linked via an ester bond to a chiral center (R) which has a propargyl group (alkyne) and a propenyl group (alkene).</p> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Empenthrin</div> |
|  <p>The structure shows a cyclopropane ring with a quaternary carbon. One carbon of the ring is substituted with a vinyl group (Cl and CF₃) and a carboxylate group. The carboxylate group is linked via an ester bond to a chiral center (R) which has a hydrogen atom (H). This chiral center is further linked to a biphenyl group with a methyl group (CH₃) on the central ring.</p> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Bifenthrin</div> |

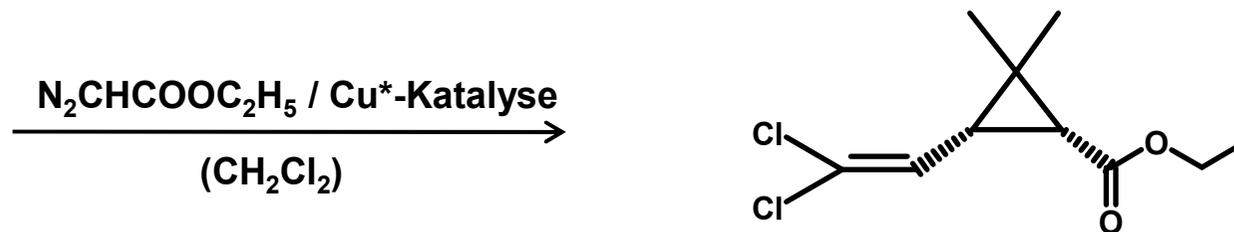
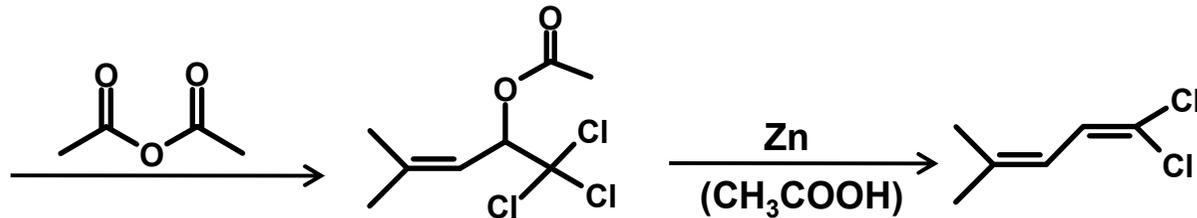
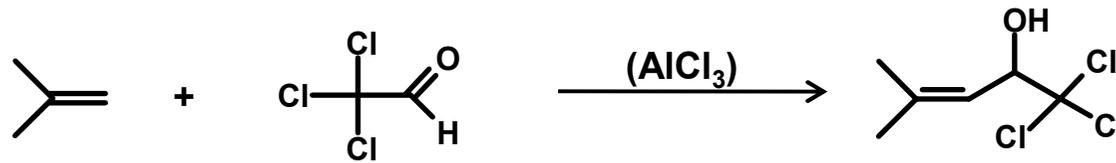
Natriumionenkanal-Aktivatoren, Pyrethroide

Dichlor-Chrysanthemumsäure-Ester; Technische Synthese:

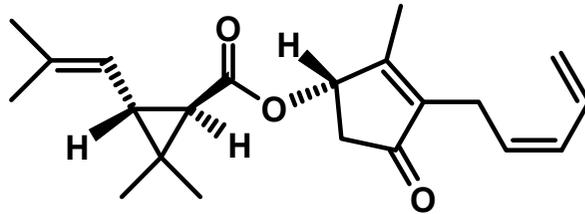


Natriumionenkanal-Aktivatoren, Pyrethroide

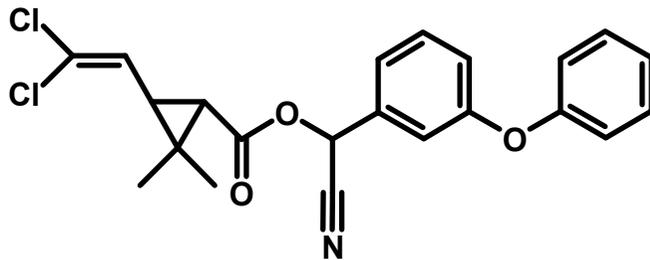
Dichlor-Chrysanthemumsäure-Ester; Technische Synthese:



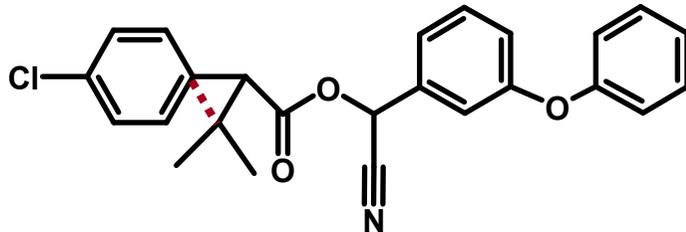
Natriumionenkanal-Aktivatoren, **Pyrethroid-Varianten**



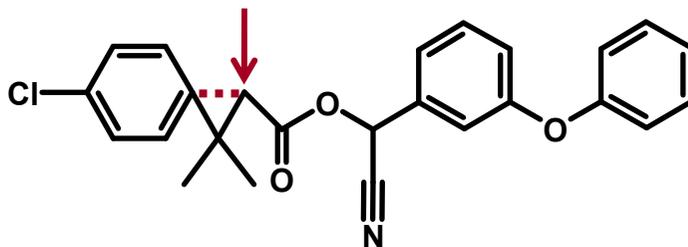
Pyrethrin I, (Naturstoff
aus Chrysanthemum)



Cypermethrin (Shell plc)
(Stereoisomerengemisch)



Fenvalerat (Sumitomo, J)
(Stereoisomerengemisch)

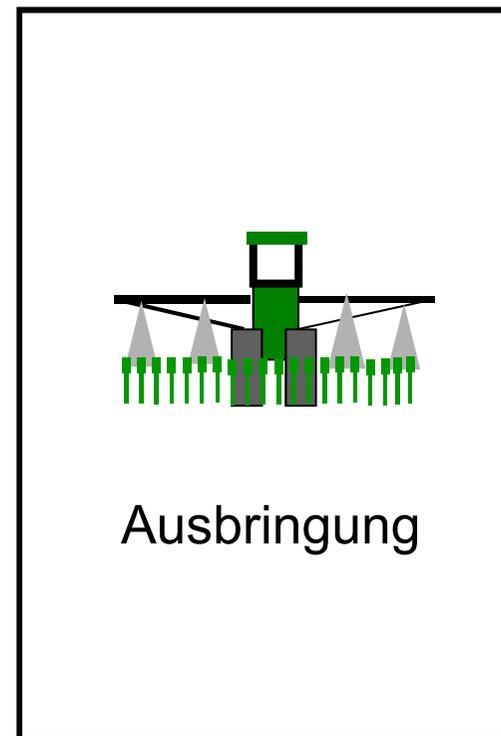
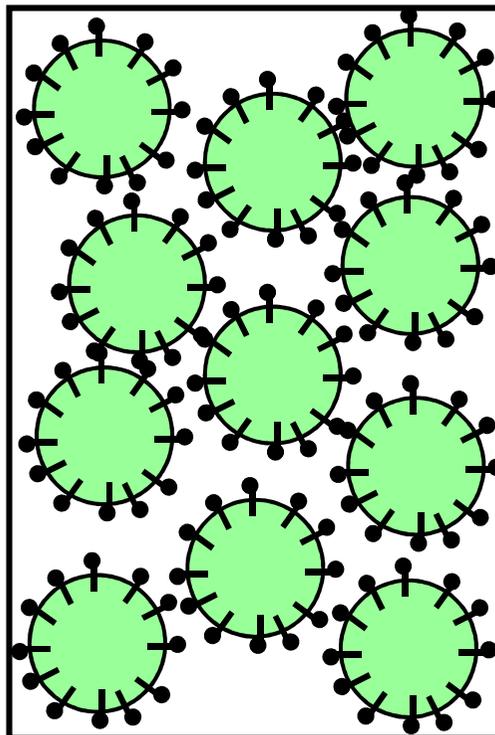
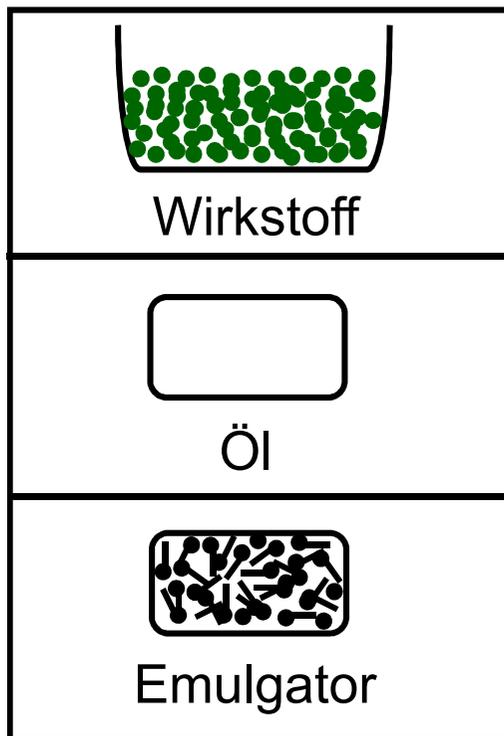


Inaktives Laborprodukt. →
Oxidative Funktionalisierung
im Insektenorganismus (?)

Wichtige Arten der Formulierung von Pflanzenschutzwirkstoffen

| | | |
|-----------|---------------------------------------|---|
| EC | Emulsionsbildendes Konzentrat | Lösung des festen oder flüssigen Wirkstoffs und Emulgator in einem organischen Lösemittel. |
| EW | Emulsion von Öl in Wasser | Lösung des Wirkstoffs in Öl, welches mit Wasser und Emulgator eine stabile Emulsion bildet. |
| SL | Wasserlösliches Konzentrat | Konzentrierte Lösung vom Wirkstoff in Wasser oder wassermischbaren Solvenzien. |
| SC | Suspensionskonzentrat | Stabilisierte Suspension von fein verteiltem, festem Wirkstoff in Wasser. |
| WP | Wasserdispergierbares Pulver | Feste Wirkstoffe in Kombination mit Trägermaterialien, Dispergier- und Netzmitteln, fein vermahlen. |
| WG | Wasserdispergierbares Granulat | Fester Stoff im Granulat, welches nach der Dispergierung in Wasser eine stabile Suspension bildet. |

Formulierung, Ausbringung von Pflanzenschutzwirkstoffen

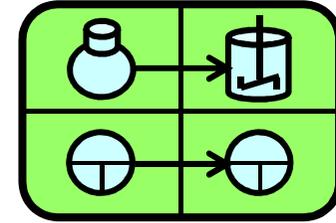


Formulierung des insektiziden Wirkstoffs, zum Beispiel als Lösung in Öl (hellgrün), welches danach in Wasser emulgiert wird (EW).

Weiterführende Literatur (Fachbücher, Fachartikel) zu den Themen: „Insektizide Natriumkanal-Aktivatoren“ / „Insektizide „AChE-Hemmer“.

- R. Wegler, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Band 1, Springer, Berlin, 1970.
- K.H. Büchel, Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung, Thieme, Stuttgart, 1977.
- J.R. Coats, Insecticides Mode of Action, Academic Press, New York, 1982.
- I. Stark, Chemie in unserer Zeit, 18, 96 ff., 1984.
- M. Beckmann, K.-J. Haack, Chemie in unserer Zeit, 37, 88 ff., 2003.
- K. Naumann: Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structures and Properties, Springer, Berlin, 1990.
- Bhupinder P.S. Khambay: *Pyrethroid Insecticides*. Pesticide Outlook, 2002, 49-54, Research Information Ltd., Buckinghamshire, U.K.
- B. Schäfer, Naturstoffe der chemischen Industrie, Spektrum Akademischer Verlag, München, 2007.
- A.O. O'Reilly, B.P.S. Khambay, M.S. Williamson, L.M. Field, B.A. Wallace, T.G.E. Davies, Biochem. J. 2006, 255 ff.
- G. Klebe, Wirkstoffdesign, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2008.
- H. Dvir, I. Silman, M.Harel, T.L. Rosenberg; J.L.Sussman, Chem. Biol. Interact. 187, 10-22, 2010.
- K.S.Silver, Y. Du, Y. Nomura, E.E. Oliveira, V.L. Salgado, B.S. Zhorov, K. Dong, Voltage Gated Sodium Channels as Insecticidal Targets, Adv. In Insect Phys., 46, 389-433, 2014.
- J.M. Berg, J.L.Tymoczko, L. Stryer, Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2018.
- M.F.Bear, B.W.Connors, M.A. Paradiso, Neurowissenschaften, Springer Spektrum, Heidelberg, 2018.
- W. Müller-Esterl, Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2018.
- D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, John Wiley & Sons, Hoboken, 2016.
- W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke, M. Witschel, Modern Crop Protection Compounds, Wiley-VCH, Weinheim, 2019.
- K. Roth, E. Vaupel, Chemie in unserer Zeit, 51, 162-184, 2017.

FuE-Projektmanagement
in der Chemieindustrie

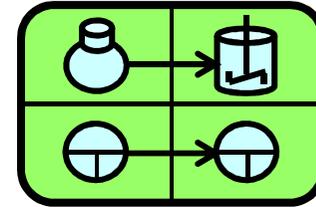


Zusatzmodul 02 für (Bio)Chemiker (m/w/d)

Informationsmaterial zum Lerninhalt:
Strategische Erfindung / Auswählerfindung.

**„DNA-Computer für die massive
parallele Datenverarbeitung“.**

FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



Lerninhalt



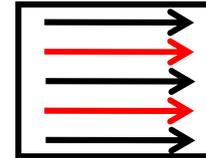
***Strategische Erfindung,
Auswahlerfindung***

***„DNA-Computer für die massive
parallele Datenverarbeitung“.***

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

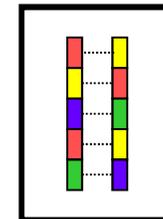
Problem (Handlungsbedarf auf dem IT-Sektor):

Leistungsfähige Computer, die massive parallele Datenverarbeitungen nutzen können.



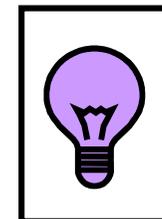
Biochemischer Lösungsansatz:

Die hochkomprimierten Informationsinhalte zahlreicher verschiedener „DNA-Fragmente“



Erstpublikation und „Strategische Erfindung“:

“Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems”. L. M. Adleman, Science 266: 1021-1024 (1994).

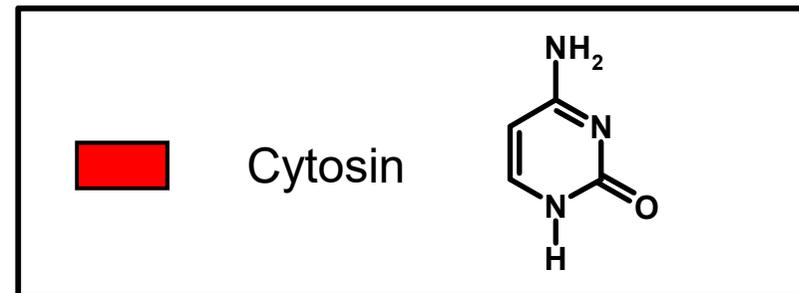
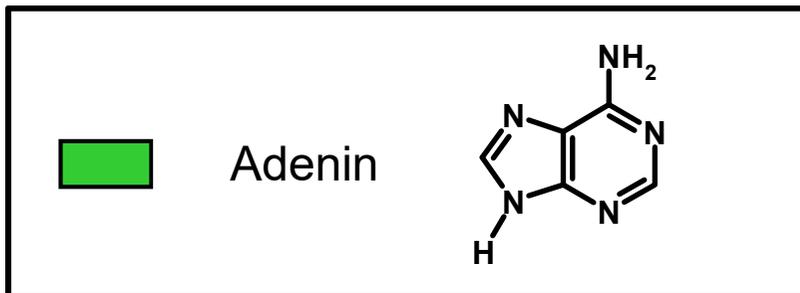
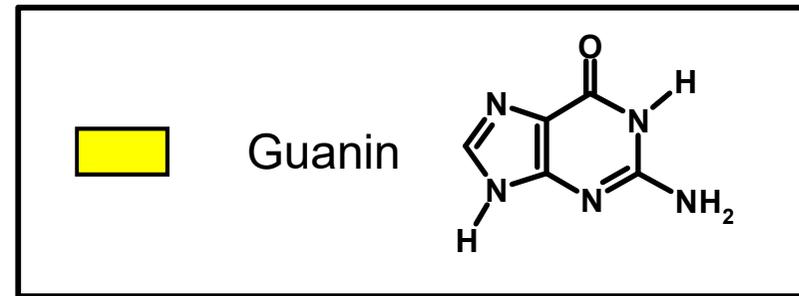
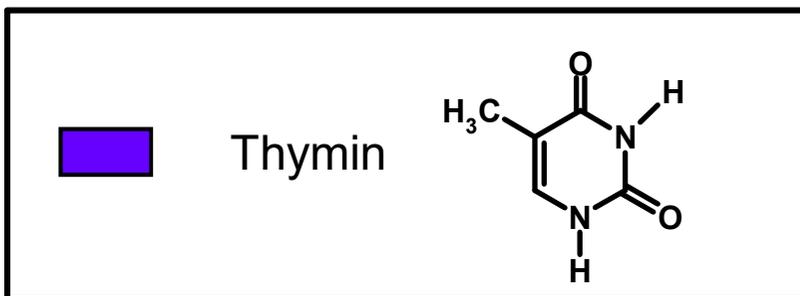
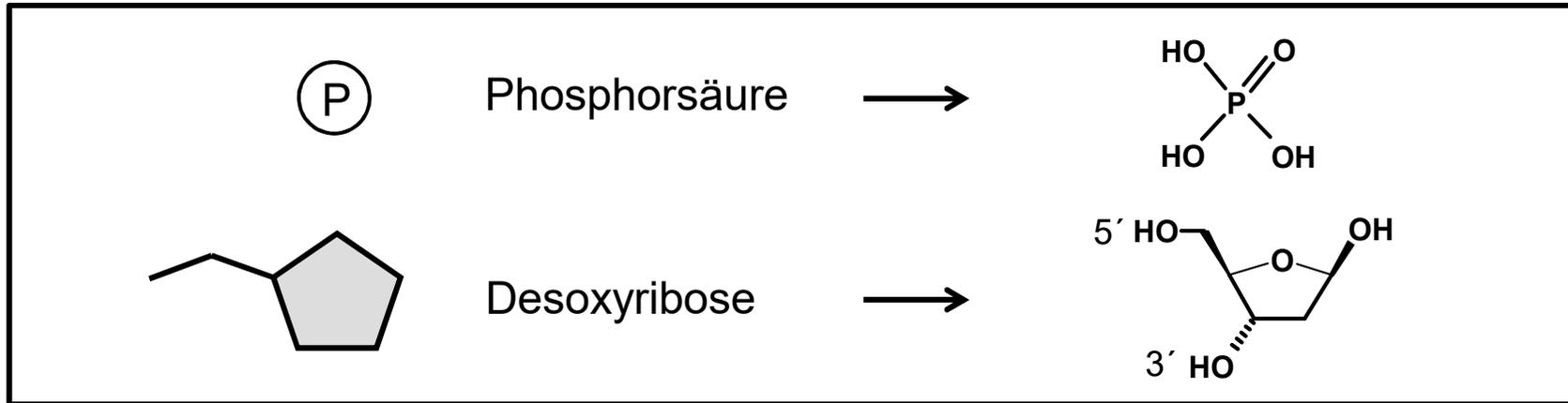


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

| | |
|------------------|--|
| J.F. Miescher | Entdeckung der DNA als saurer Bestandteil des Zellkerns. |
| E. Chargaff | (1:1)-Verhältnisse der Basenpaare A-T und C-G in der DNA. |
| R. Franklin | Analysen von Röntgenbeugungsdiagrammen der DNA. |
| M. Wilkins | Röntgenbeugungsexperimente: Strukturmuster kristalliner DNA. |
| J. Watson | Doppelhelix-Modell der DNA. |
| F. Crick | Doppelhelix-Modell der DNA. |
| A. Maxam | DNA-Sequenzierung durch basenspezifische Spaltungen. |
| W. Gilbert | DNA-Sequenzierung durch basenspezifische Spaltungen. |
| F. Sanger | DNA-Sequenzierung mittels Kettenabbruch-Synthesen. |
| C. Cantor | Gepulste Gelelektrophorese zur Polynucleotid-Trennung. |
| L. Hood | Automatisierte DNA-Sequenzierung. |
| R. Letsinger | Synthese von Oligonukleotiden mittels Phosphoramiditen. |
| R. B. Merrifield | Festphasensynthesen von Biopolymeren. |
| K. Mullis | PCR, Polymerase-Chain-Reaction zur DNA-Multiplikation. |
| L. Adleman | Verifikation des Funktionsprinzips eines DNA-Computers. |

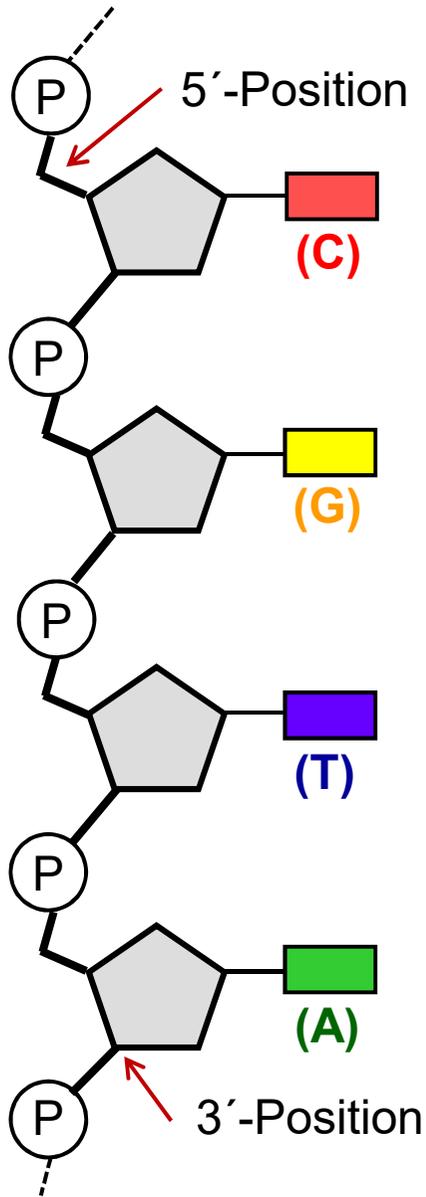
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Struktur der DNA; Einzelbausteine:



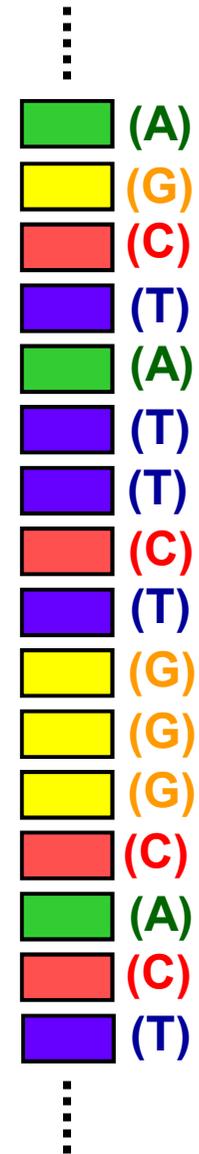
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Oligonukleotid-Ausschnitt aus einem DNA-Einzelstrang:



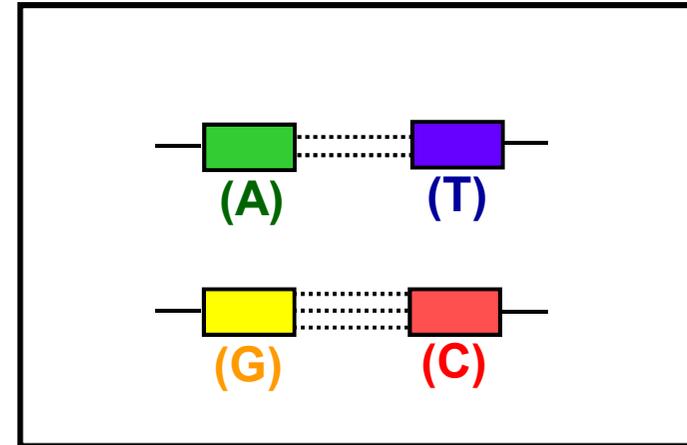
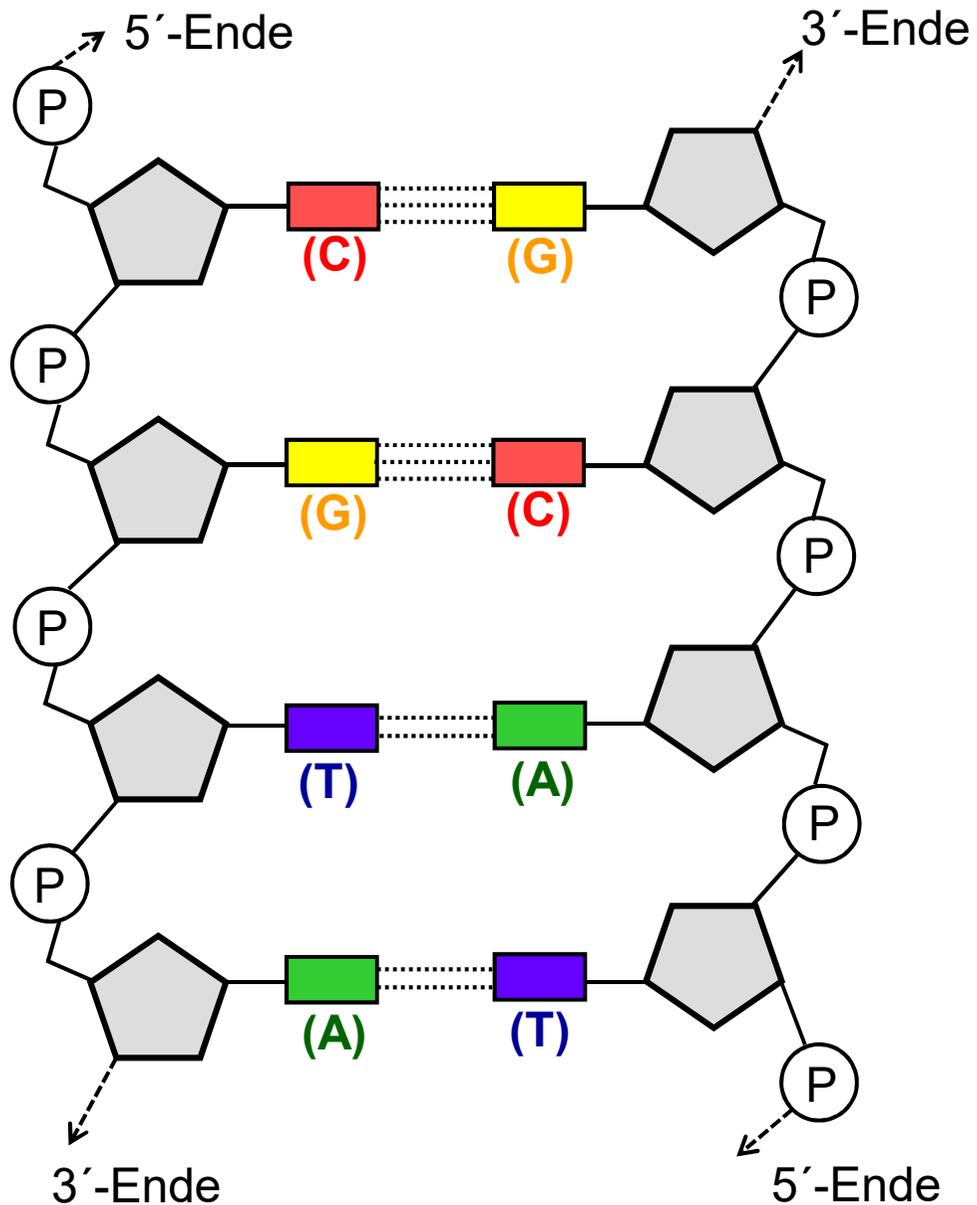
Der Oligonukleotid-Einzelstrang dient durch seine charakteristische **Abfolge der Basen** Adenin (A), Cytosin (C), Thymin (T) und Guanin (G) als **Informationsspeicher**.

Diese Sequenz ist die Basis für eine universelle Programmiersprache (Genetischer Code, u.a. auch der Code für die Proteinsynthesen). **Das „Rückgrat“** des Einzelstrangs, bestehend aus Phosphat- und Zuckerresten, **sorgt** durch seine kovalenten Bindungen für die **Stabilität der Information**.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

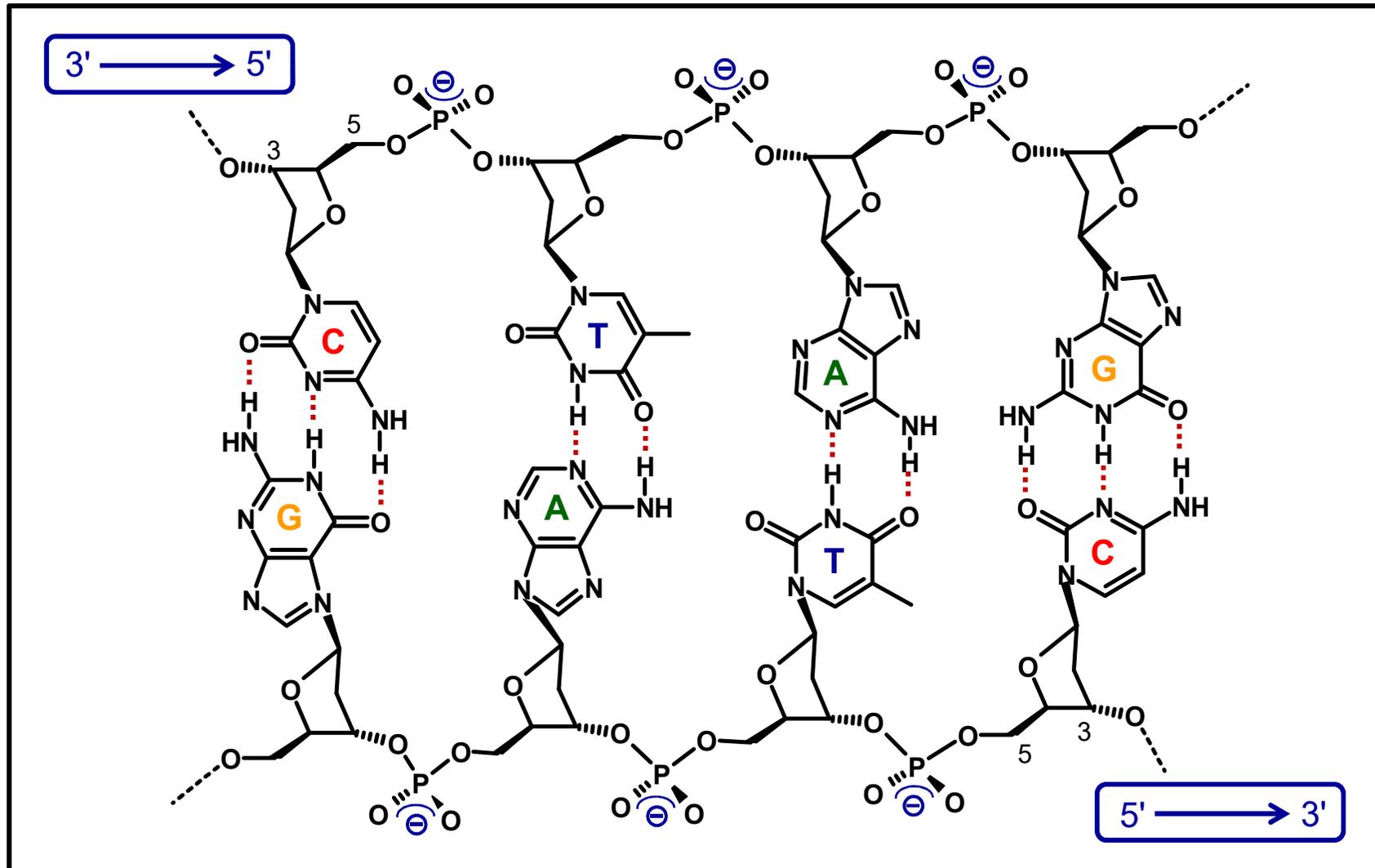
Oligonukleotid-Doppelstrang, DNA-Ausschnitt (Schema):



Komplementäre Basenpaare, deren paarweise Anordnungen sich über 2 oder 3 intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisieren.

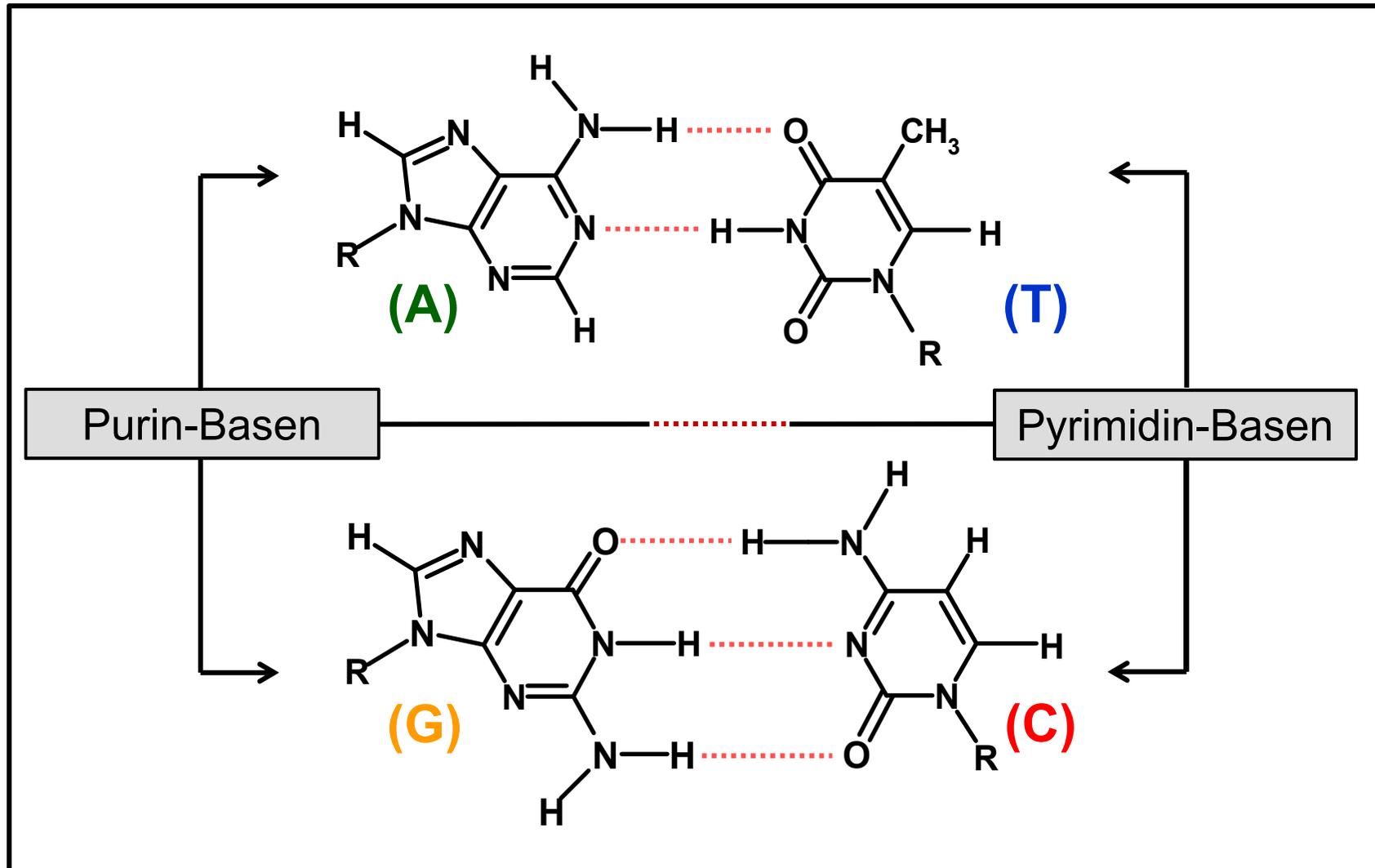
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Molekül (Ausschnitt), vereinfachte Darstellung:



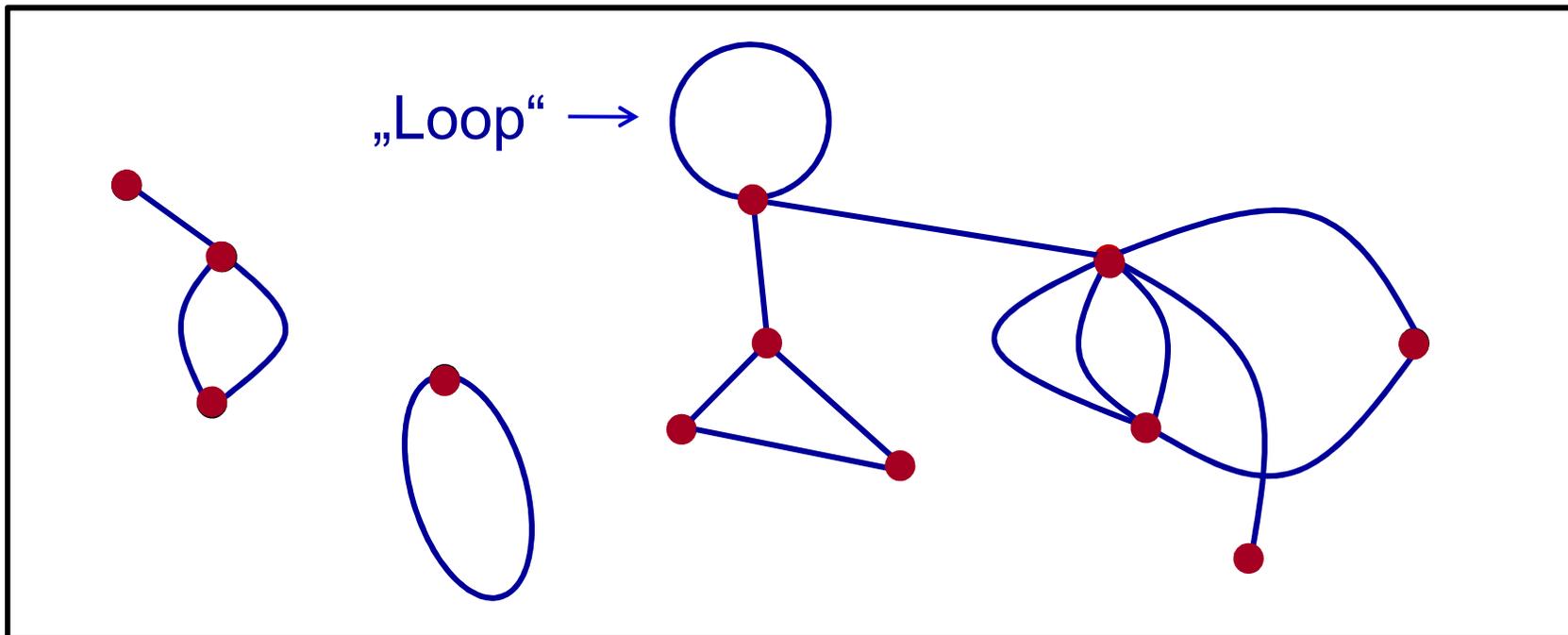
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

H⁺-Brücken zwischen den komplementären DNA-Basen:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

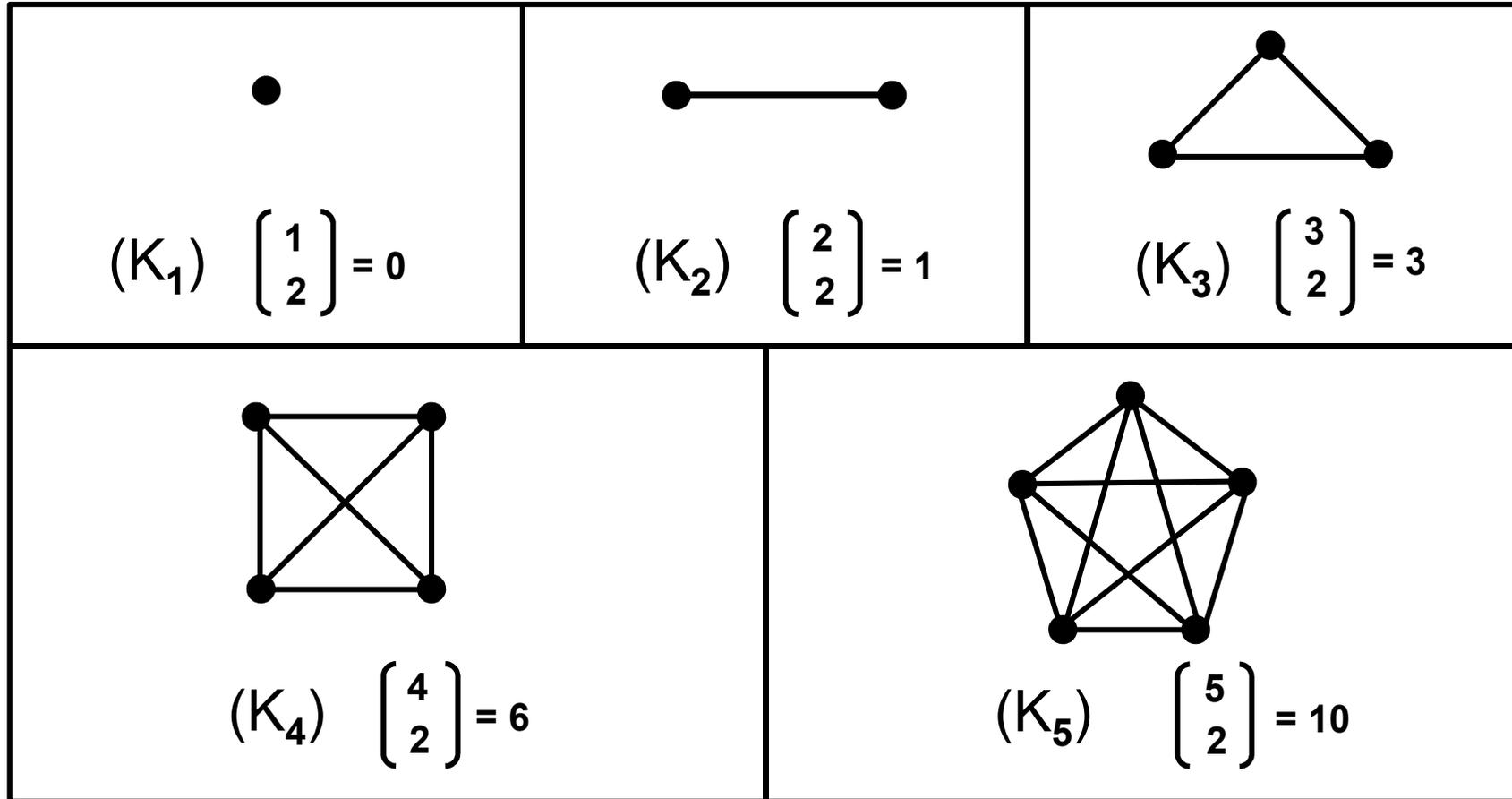
Graph → Mathematische **Definition**: Nichtleere Menge von Punkten und eine Menge von Linien, von denen jede zwei Punkte oder einen Punkt mit sich selbst verbindet. Die Punkte heißen **Knoten** (Vertices) und die Linien nennt man **Kanten**.



Beispiel: Graph mit **12 Knoten** und **16 Kanten**.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

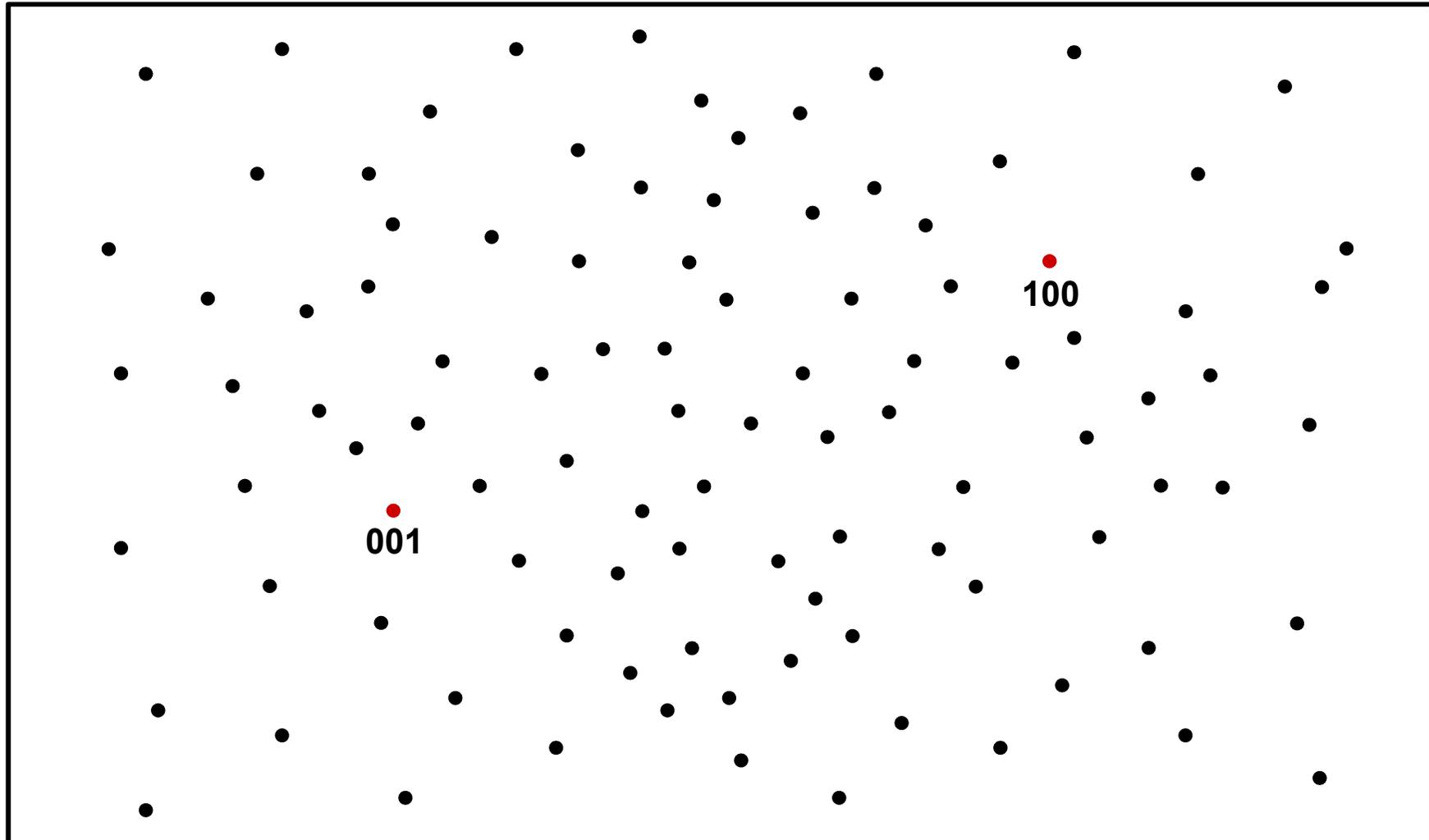
Graphentheorie; **Vollständiger Graph** („Simplex“, (K_n)) :



$$n \text{ Knoten} \longrightarrow \frac{n(n-1)}{2} \text{ Kanten} \longrightarrow (K_n)$$

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Anwendung: Hamilton – Pfade in komplexen Netzwerken.



Graph mit 100 Knoten. Die Kanten wurden zunächst weggelassen!

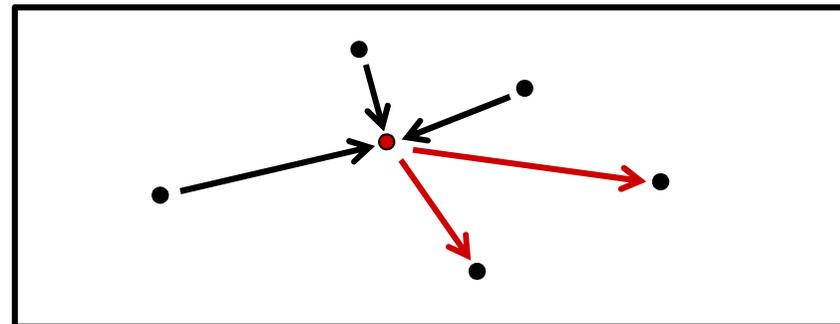
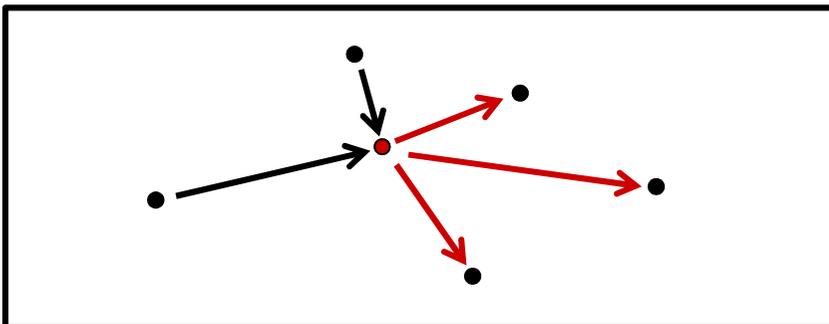
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Anwendung: Hamilton – Pfade in komplexen Netzwerken.

Als zusammenhängendes Netz mit definierten Pfaden sind gegeben:
100 Knoten, 240 Kanten, 257 Pfade (Pfad: Kante zwischen zwei Knoten mit festgelegter Durchlaufrichtung).

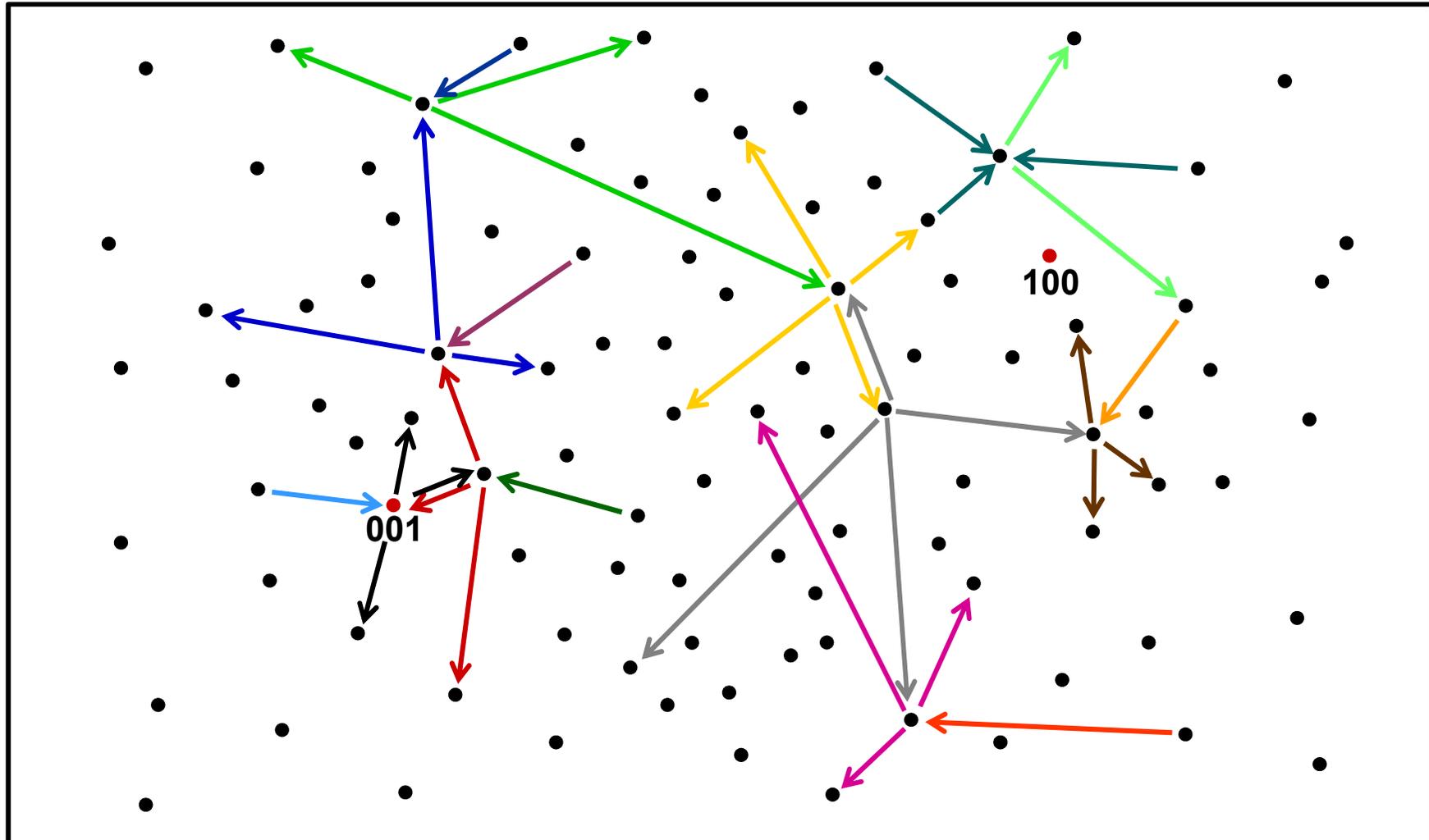
Zu jedem einzelnen Knoten führt mindestens ein Pfad (Vektor) direkt entlang der entsprechenden Kante.

Von jedem einzelnen Knoten ausgehend ist mindestens ein anderer Knoten aus der Gesamtmenge aller Knoten entlang der entsprechenden Kante per Pfad (Vektor) direkt erreichbar.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

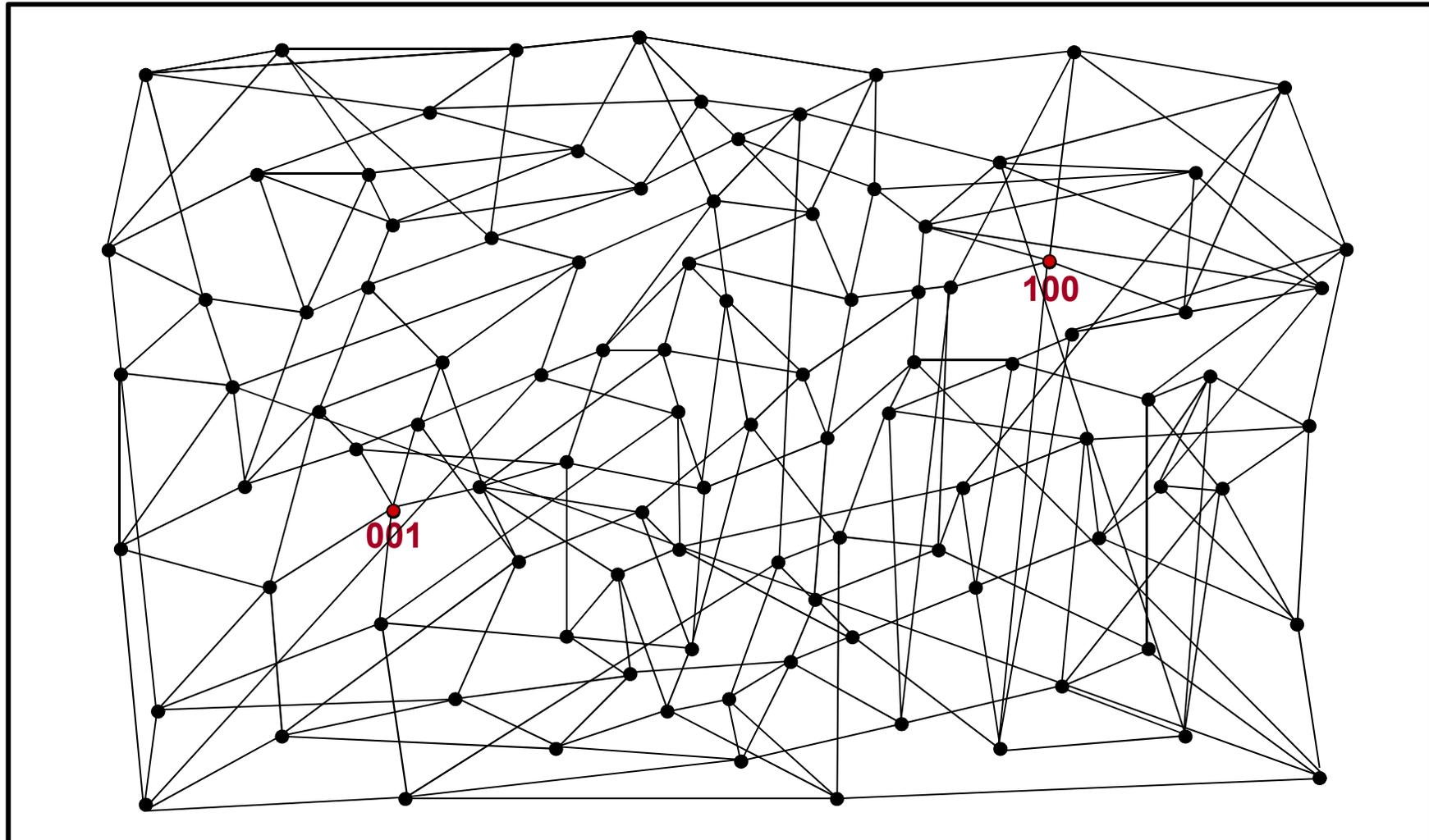
Anwendung: Hamilton – Pfade in komplexen Netzwerken.



Definition und Zeichnung einzelner gerichteter Kanten.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

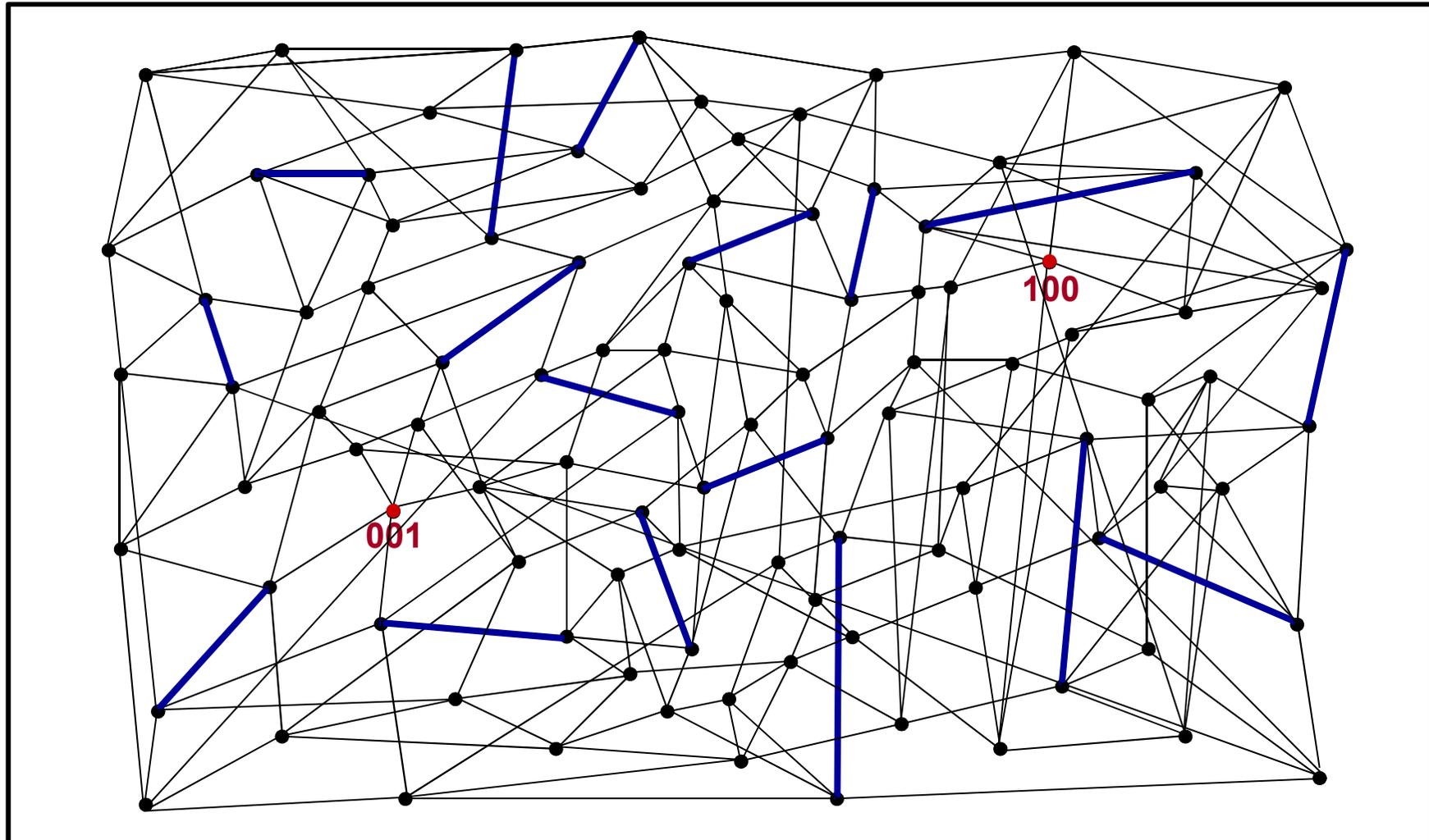
Anwendung: Hamilton – Pfade in komplexen Netzwerken.



Graph mit 100 Knoten und 240 (gerichteten) Kanten (Hier ohne Pfeile!).

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Gesucht: Ein/Die Hamilton – Pfad(e) von 001 nach 100!



— = „Einbahnpfad“ (\rightarrow ; \leftarrow)

— = „Doppelpfad“ (\longleftrightarrow)

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Abschätzung aller möglichen *Pfadkombinationen*, wenn von jedem einzelnen Knoten ausgehend durchschnittlich 2,5 weitere Knoten erreichbar sind.

Näherungszahl für alle *Pfadkombinationen* $\longrightarrow 2 \left[(2,5)^{95} \right] \approx 1,3 \times 10^{38}$

Annahme:

Die Leistung eines Linearrechners entspricht 1 Billion (10^{12}) Pfadsummen pro Sekunde.

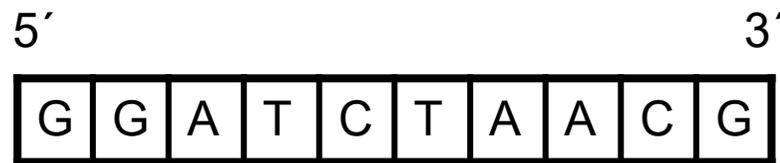
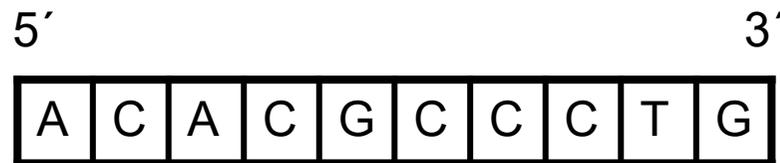
Sequenzielle Rechendauer: $\approx 1,3 \times 10^{26}$ Sekunden \approx
 4.0×10^{18} Jahre! Alter des Weltalls: ca. $1,6 \times 10^{10}$ Jahre!

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die benutzte „Hardware“ besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.

Definierte Nukleotide \longrightarrow
Jedem einzelnen **Knoten** 001, 002, 003..., 098, 099, 100,
wird genau **eine Dekanukleotid-Sequenz** zugeordnet.

Beispiele für definierte „Knoten-Dekanukleotide“:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Hardware besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.

Definierte Nukleotide:

Jedem einzelnen der 257 **Pfade** im Netz **wird eine** definierte **Dekanukleotid-Sequenz zugeordnet**, deren Basenfolge dadurch festgelegt ist, dass die ersten fünf **Basen komplementär** zu den letzten fünf Basen desjenigen Knoten sind, von dem dieser Pfad ausgeht, und die letzten fünf Basen komplementär zu demjenigen Knoten sind, zu dem dieser Pfad hinführt.

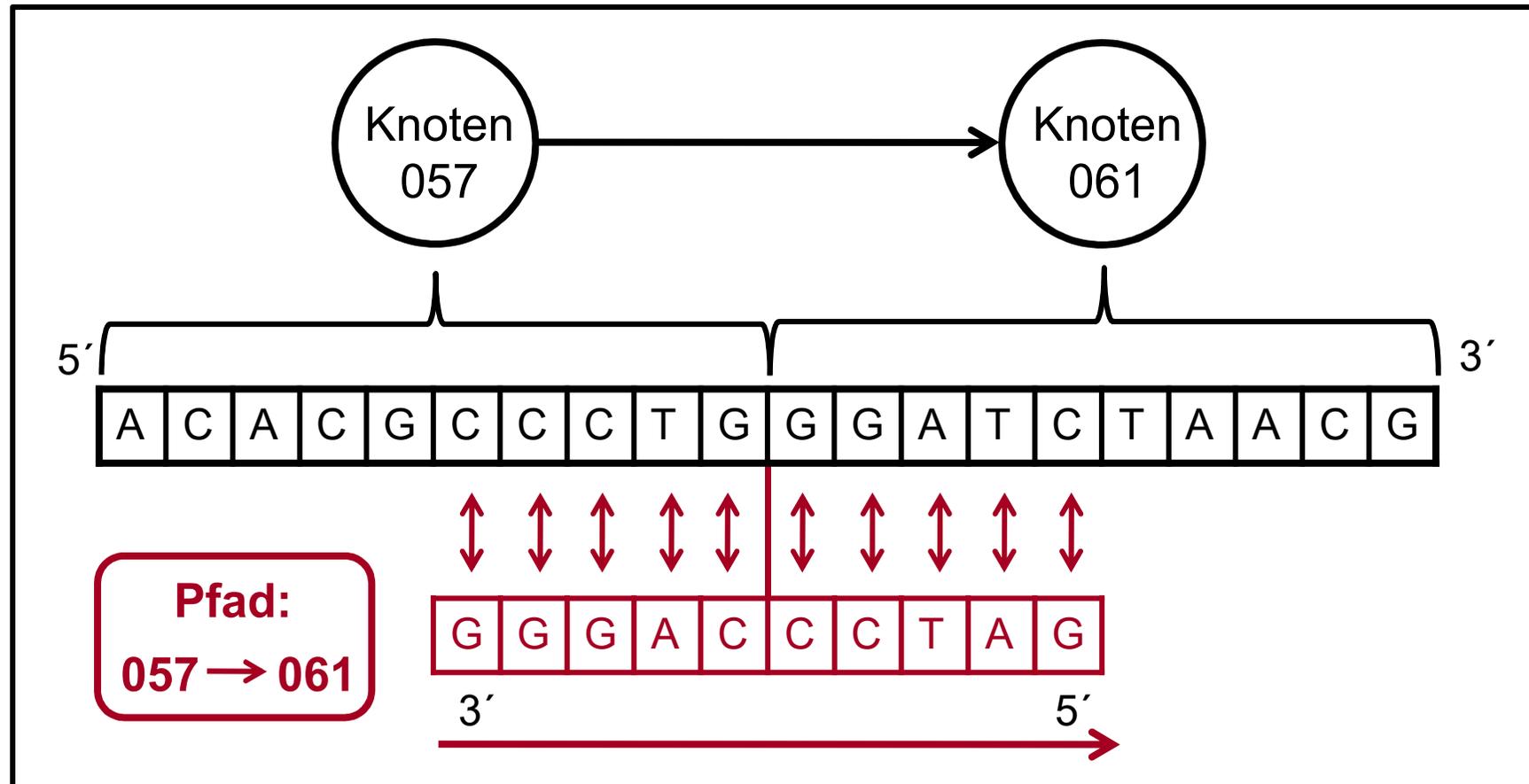
Beispiele



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Hardware besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.

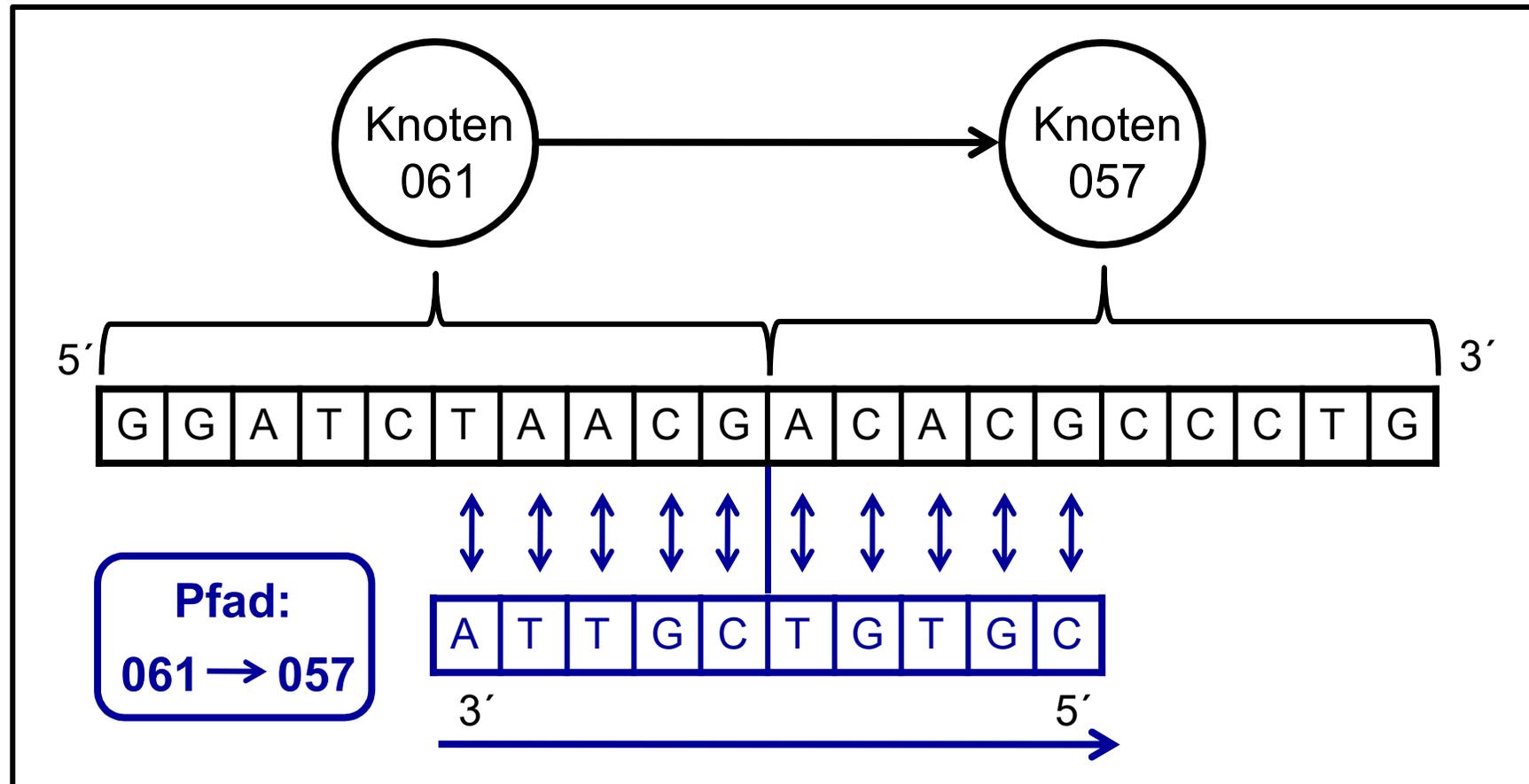
Beispiel für ein definiertes „Pfad-Dekanukleotid“:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Hardware besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.

Beispiel für ein definiertes „Pfad-Dekanukleotid“:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Hardware besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.

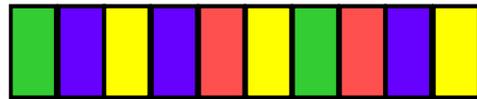
Definierte Nukleotide:

Synthese der 100 verschiedenen, für die Knoten codierenden Dekanukleotide und der 257, für die vorgegebenen Pfade codierenden, jeweils durch ihre Komplementarität festgelegten Pfad-Dekanukleotide, **mittels einer automatisierten Festphasenmethode**, zum Beispiel der zyklisch ablaufenden Phosphitriesterreaktion.

Hinweis: Die Zahl *aller* möglichen **Dekanukleotide** mit *frei* gewählten Basen A,C,T und G für jede der 10 Positionen beträgt: 4^n (mit $n = 10$): 1.048.576.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Die Hardware besteht aus Reagenzgläsern, definierten Nukleotiden, Trenn- und Analysegeräten.



2 Basenquintette

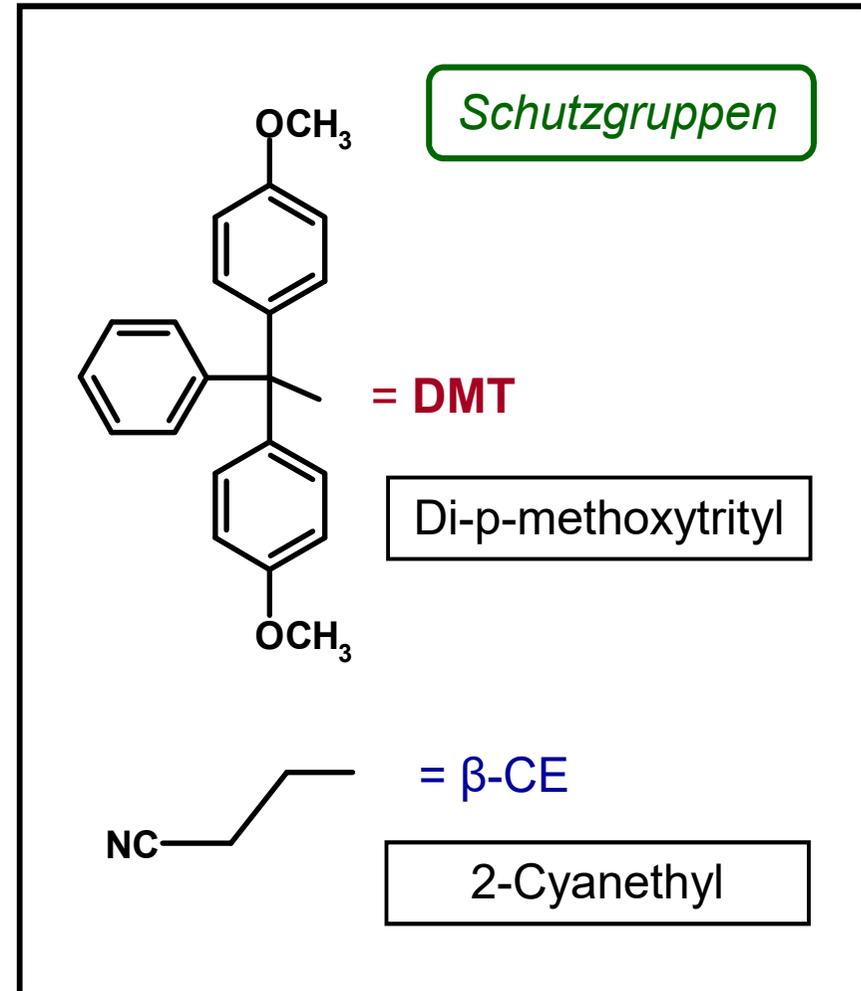
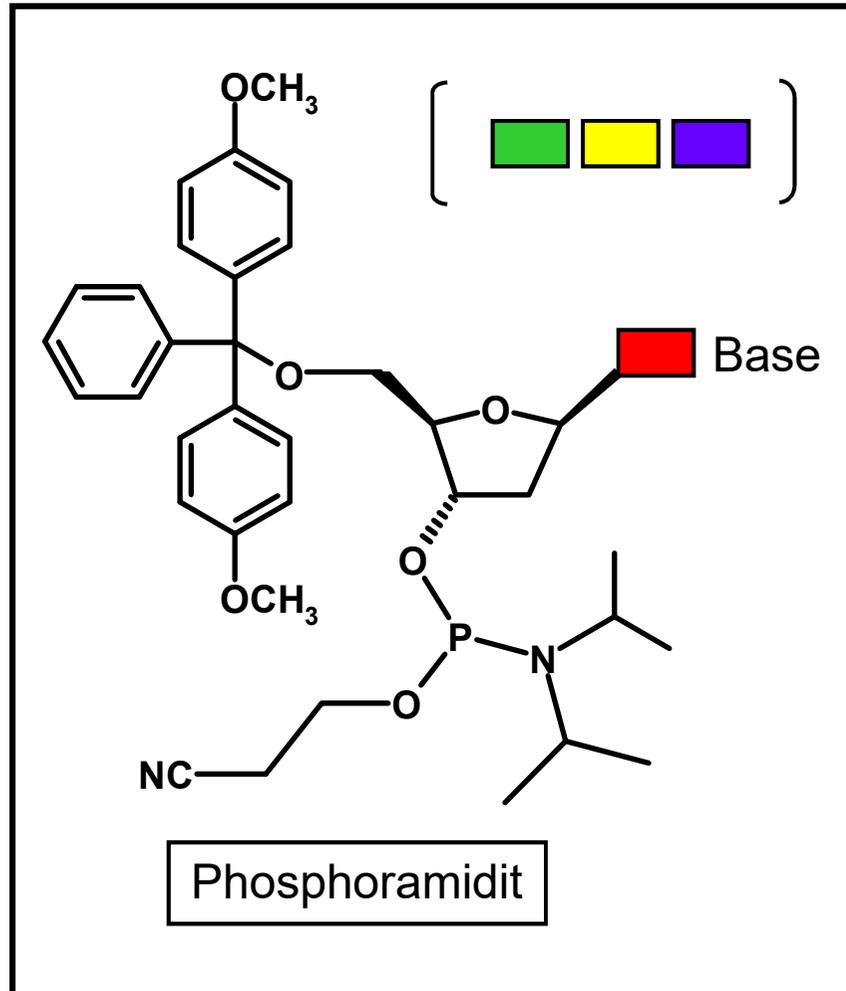
$4^5 = 1024$ Basenquintette, daraus ergeben sich
 $4^{5/2} = 512$ nicht komplementäre Basenquintette

100 Dekanukleotide entsprechen formal 200 Pentanukleotid-Paaren, jeweils bestehend aus zwei miteinander verknüpften Basenquintetten. Um zu vermeiden, dass sich einzelne Ecken spontan miteinander verbinden und Pfad-Dekanukleotide nicht eindeutig sind, müssen die formal zugeordneten Pentanukleotide →

- alle verschieden sein (Gesamtauswahl: $4^5 = 1024$).
- keine Komplementarität untereinander aufweisen (Gesamtauswahl: $4^{5/2} = 512$).

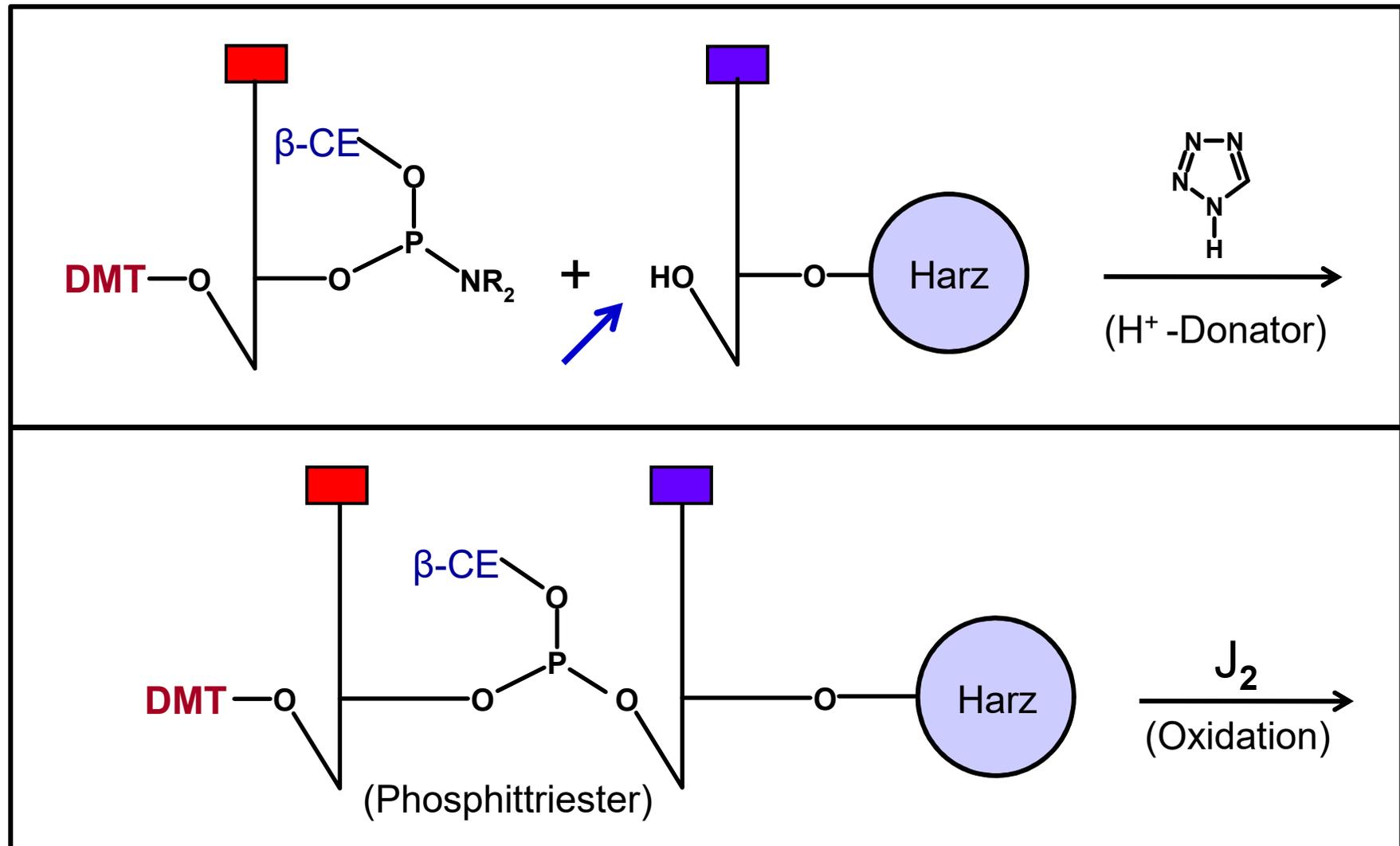
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Polynukleotid-Synthesen nach der automatisierten Phosphitriester-Methode (Festphasen-Kopplung, Merrifield-Prinzip).



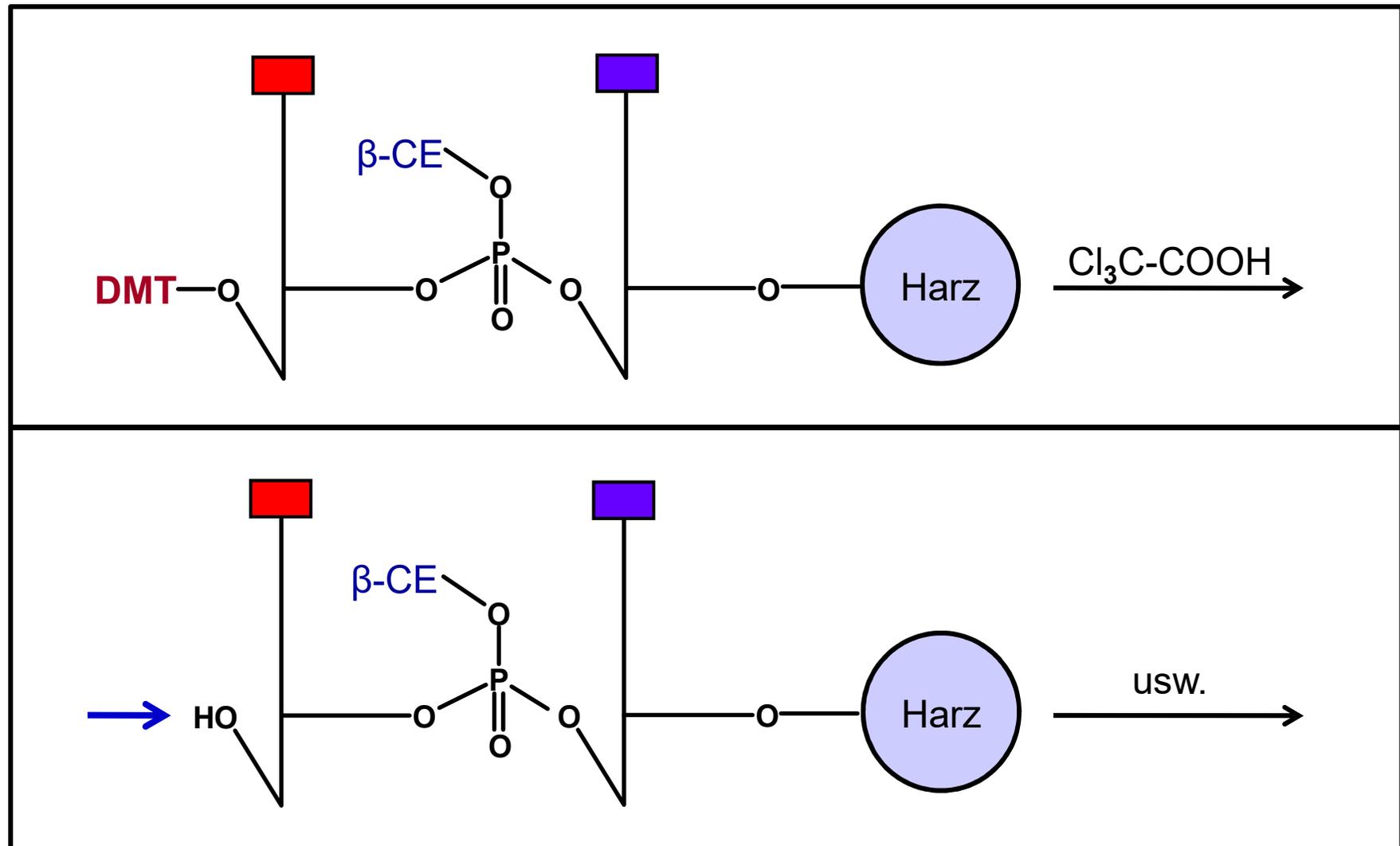
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Polynukleotid-Synthesen nach der automatisierten Phosphitriester-Methode (Festphasen-Kopplung, Merrifield-Prinzip).



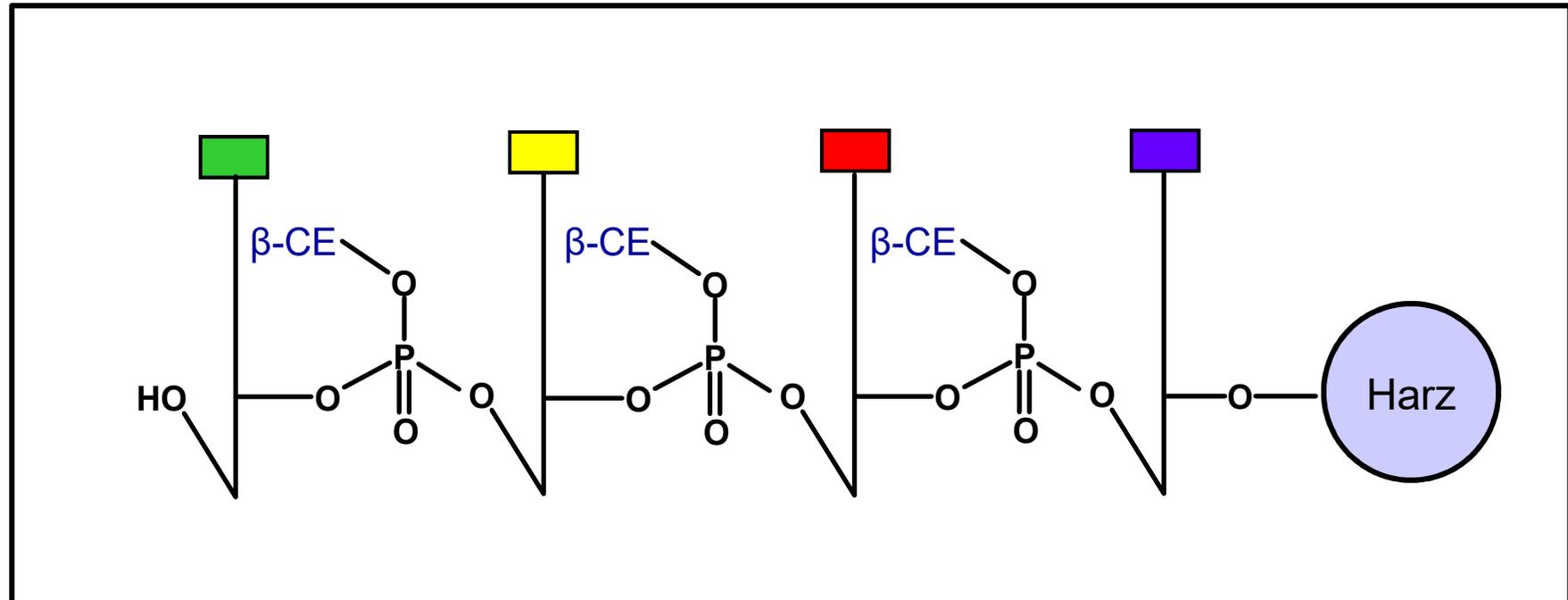
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Polynukleotid-Synthesen nach der automatisierten Phosphitriester-Methode (Festphasen-Kopplung, Merrifield-Prinzip).



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

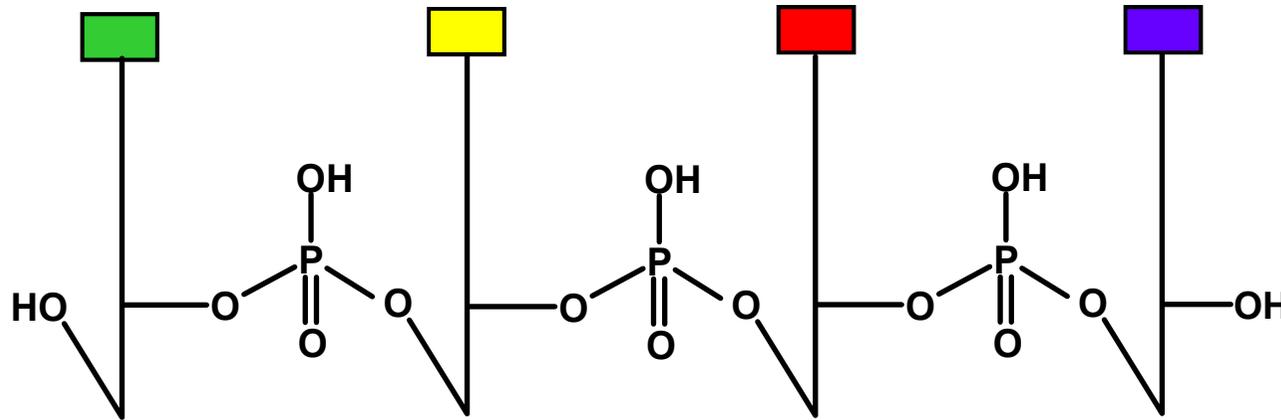
Polynukleotid-Synthesen nach der automatisierten Phosphit-triester-Methode (Festphasen-Kopplung, Merrifield-Prinzip).



Zum Schluss der Reaktionsfolge wird NH_3 hinzu gegeben (Entfernung aller β -CE-Gruppen und Abspaltung vom Harz).

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Polynukleotid-Synthesen nach der automatisierten Phosphitriester-Methode (Festphasen-Kopplung, Merrifield-Prinzip).



Die Reinigung des Polynukleotids erfolgt mit HPLC oder durch Elektrophorese an Polyacrylamidgelen.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

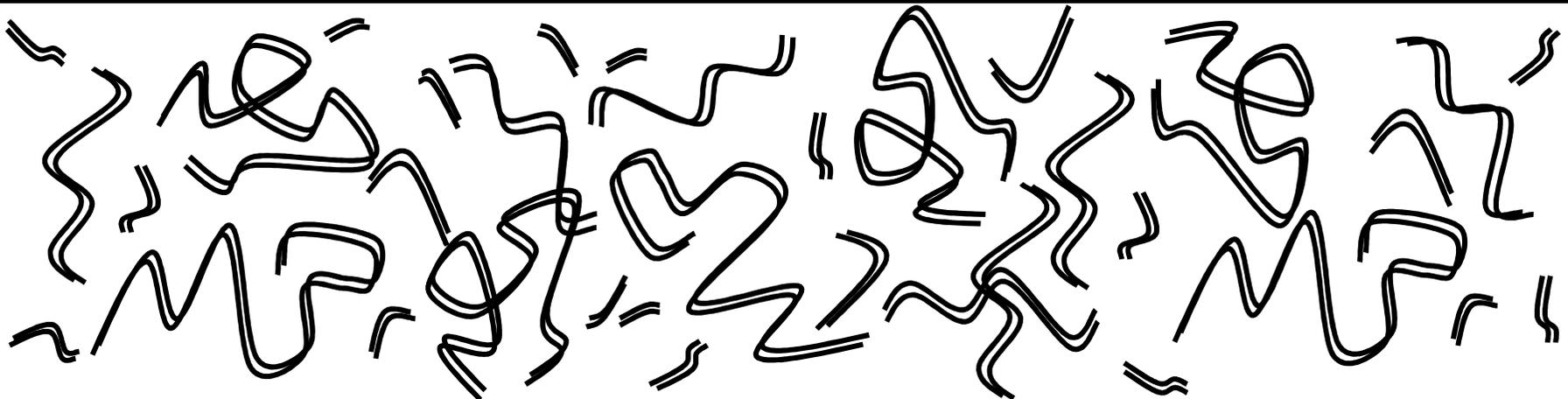
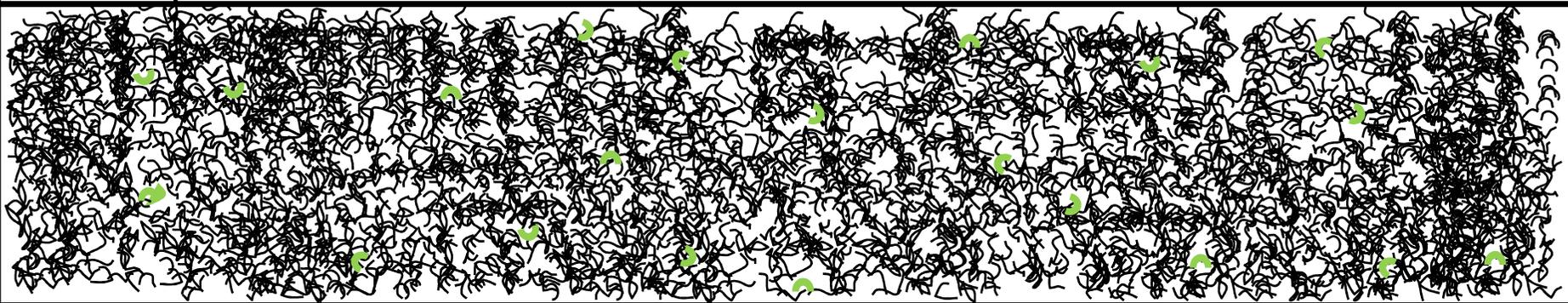
DNA – Computer: **Adleman-Algorithmus** zur Lösung von Hamiltonpfad-Problemen, **fünf Schritte (1. – 5.)**:

| | |
|----|--|
| 1. | Erzeuge „stabile“ Zufallswege zwischen den Knoten 001, 002, 003,..., 097, 098, 099, 100. |
| 2. | Verwerfe alle Pfadkombinationen, die nicht mit Knoten 001 anfangen und mit Knoten 100 enden. |
| 3. | Verwerfe alle Pfadkombinationen, auf denen nicht genau 100 Knoten besucht werden. |
| 4. | Verwerfe alle Pfadkombinationen, auf denen nicht jeder der 100 Knoten besucht wird. |
| 5. | Wenn ein oder mehrere Pfadkombinationen übrig bleiben, so ist/sind dies(e) die Lösung(en). Falls nicht, gibt es keine Lösung. |

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

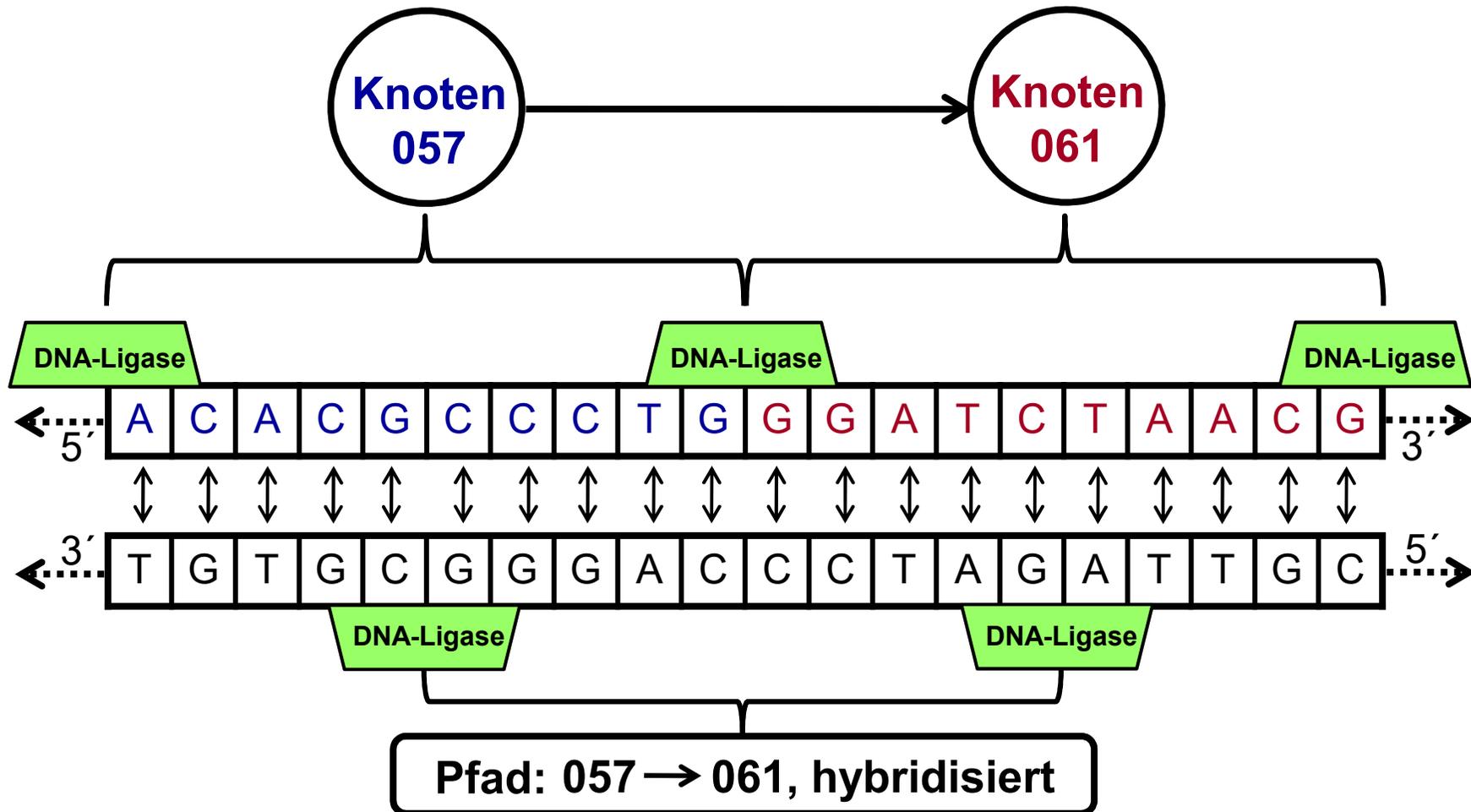
Schritt 1 des Adleman-Algorithmus: **Erzeuge Zufallswege.**

Hier: Ligase-katalysierte DNA-Synthesen durch simultane Ligation und Hybridisierung von Hunderten Billionen Dekanukleotid-Molekülen. Demzufolge durch eine massive, parallele Verarbeitung von Informationen.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

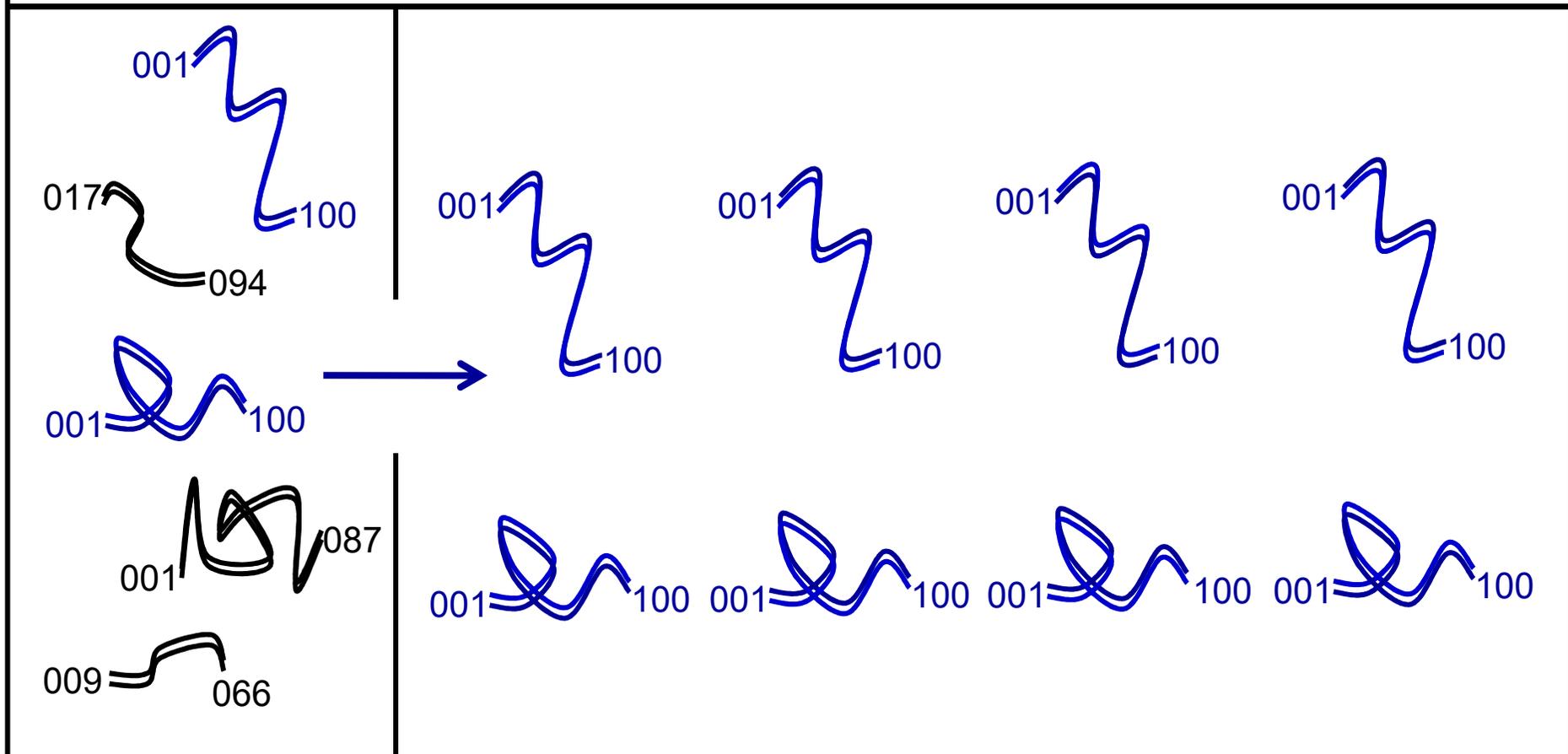
Schritt 1 des Adleman-Algorithmus: Erzeuge Zufallspfade. Ligation und Hybridisierung der Knoten- und der Pfad-DNAs (Ausschnitt).



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 2 des Adleman-Algorithmus: **Verwerfe alle Pfadkombinationen, die nicht mit Knoten 001 anfangen und mit Knoten 100 enden.**

Hier: Vervielfältige exponentiell alle DNA-Stränge, die mit Knoten 001 anfangen und mit Knoten 100 enden, mittels der PCR-Technik:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

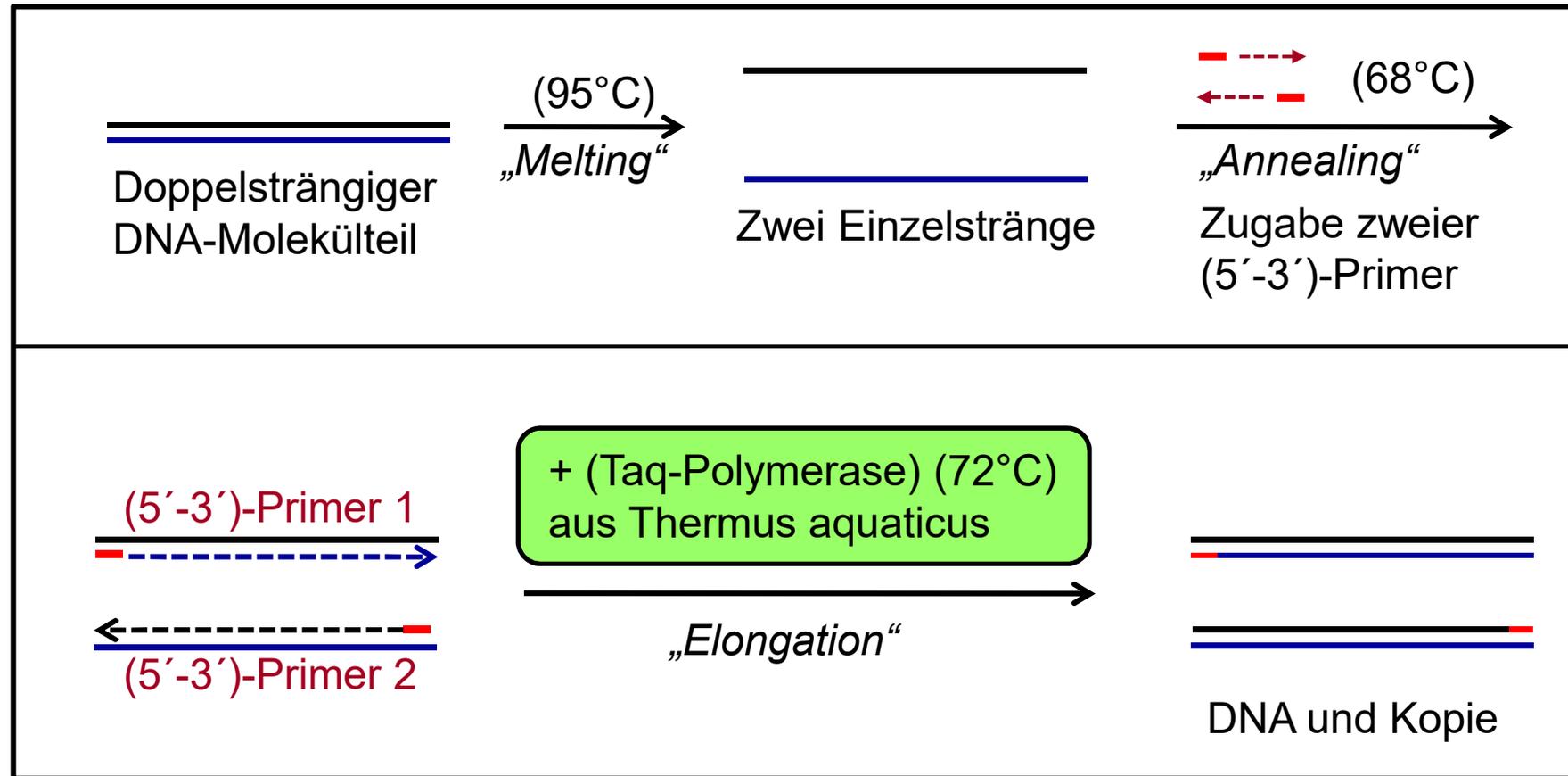
Schritt 2 des Adleman-Algorithmus: **PCR-Technik**,
Polymerase-Kettenreaktion zur Vervielfältigung von DNA.

Die Polymerase-Chain-Reaction nach K. Mullis erfolgt
in drei definierten Schritten:

- 1) Strangtrennung der betreffenden DNA durch Erhitzen, nämlich 15 Sekunden lang auf 95°C.
- 2) Schnelles Abkühlen auf 54°C und Hybridisierung mit den in Lösung befindlichen Primern.
- 3) Synthese neuer DNA bei 72°C mittels *Taq*-DNA-Polymerase als hitzestabilem Enzym aus *Thermus aquaticus*.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 2 des Adleman-Algorithmus: PCR-Technik, Polymerase-Kettenreaktion zur Vervielfältigung von DNA.

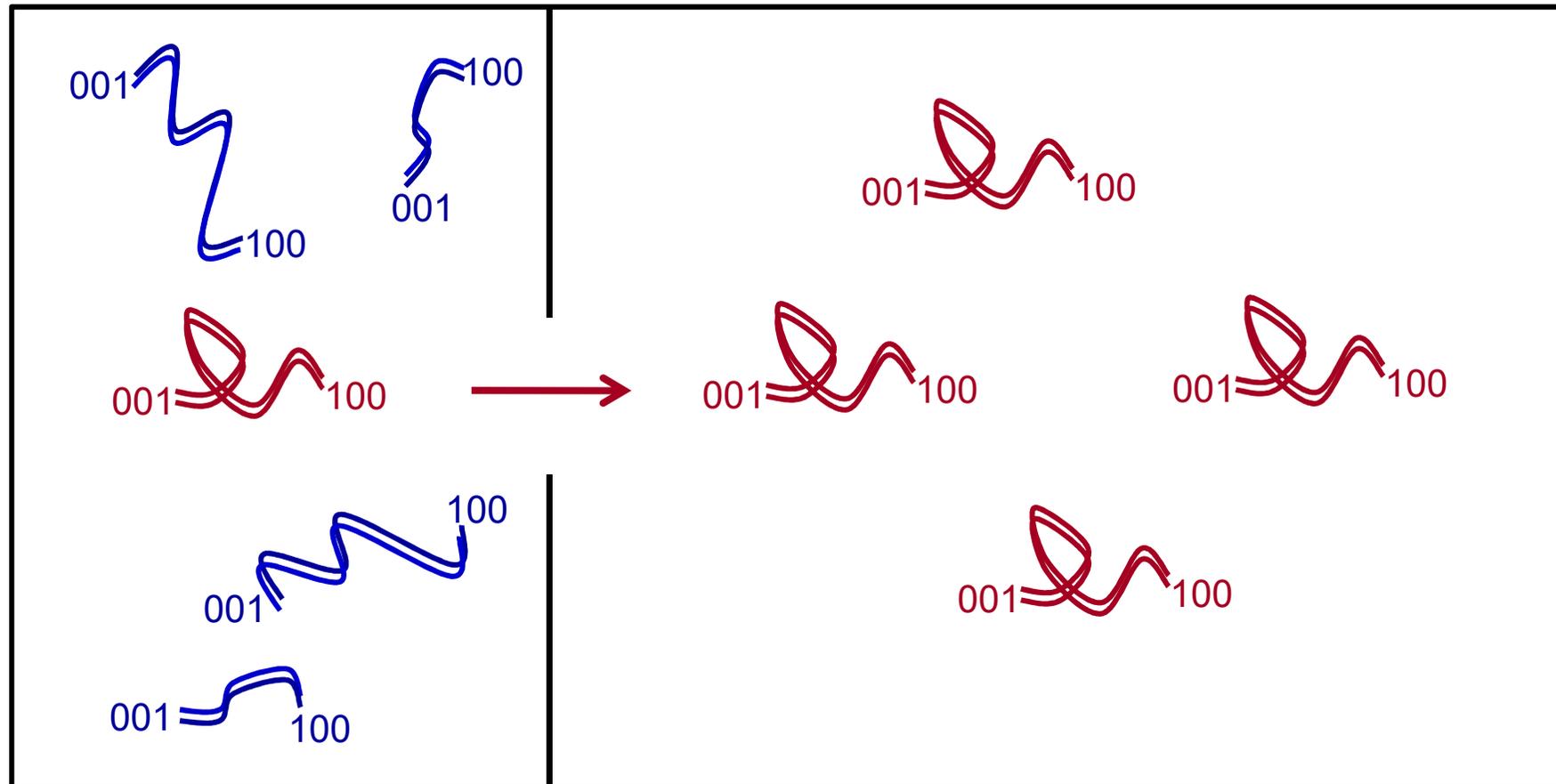


Wiederholung dieses Zyklus` führt zu einer exponentiellen Anreicherung der gewünschten DNA-Moleküle.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

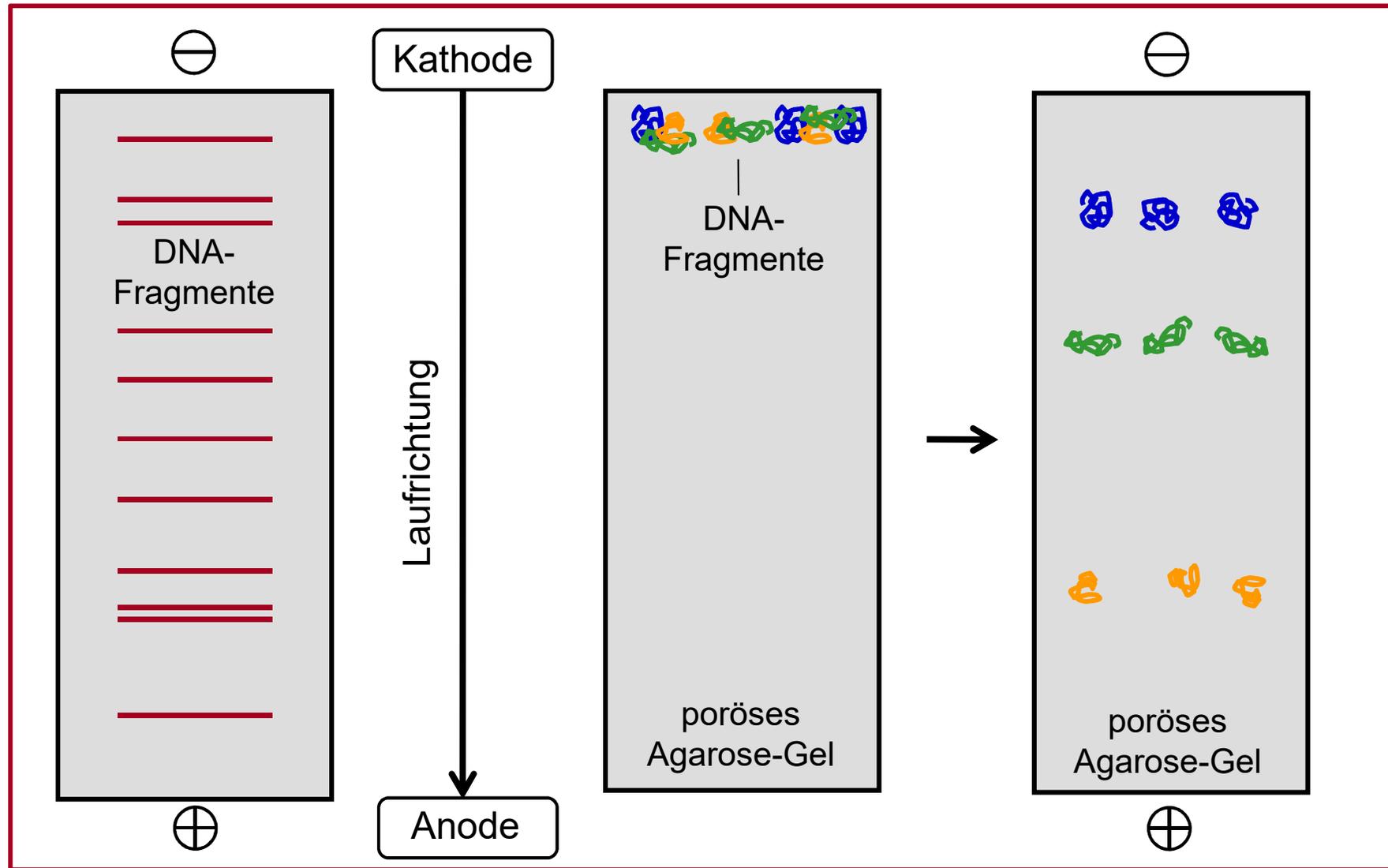
Schritt 3 des Adleman-Algorithmus: Verwerfe alle Pfadkombinationen, auf denen nicht genau 100 Knoten besucht werden.

Hier: Abtrennen derjenigen DNA-Moleküle, die 1000 Basenpaare (100 x 10) enthalten, mittels (gepulster) Gelelektrophorese.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 3 des Adleman-Algorithmus: Konventionelle Gelelektrophorese zur Trennung von DNA-Molekülfragmenten im homogenen Feld.

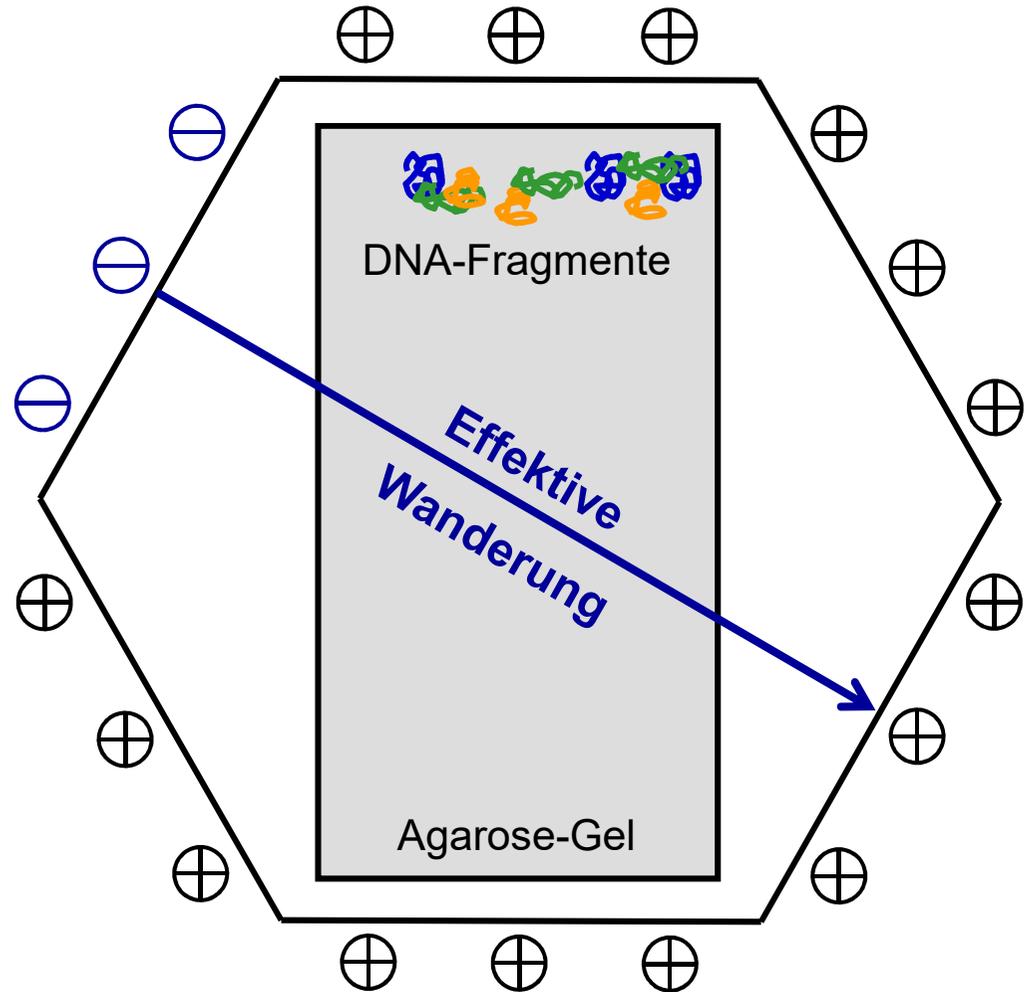
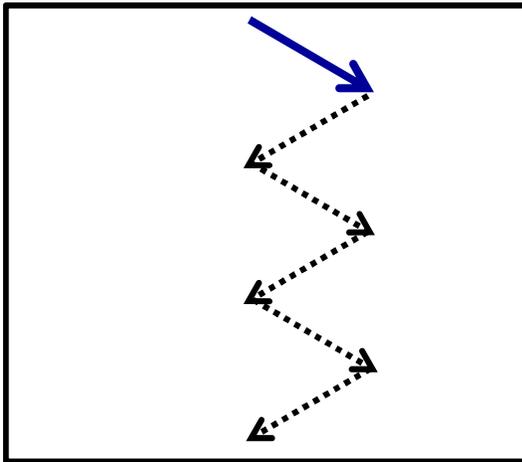


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 3 des Adleman-Algorithmus: Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) zur Trennung von DNA-Molekülfragmenten in Wechselfeldern.

Richtung der effektiven Wanderung im elektrischen Feld: **+ 60°**.
Contour-Clamped Homogeneous Electric Field („CHEF-Methode“)

DNA-Wanderung:

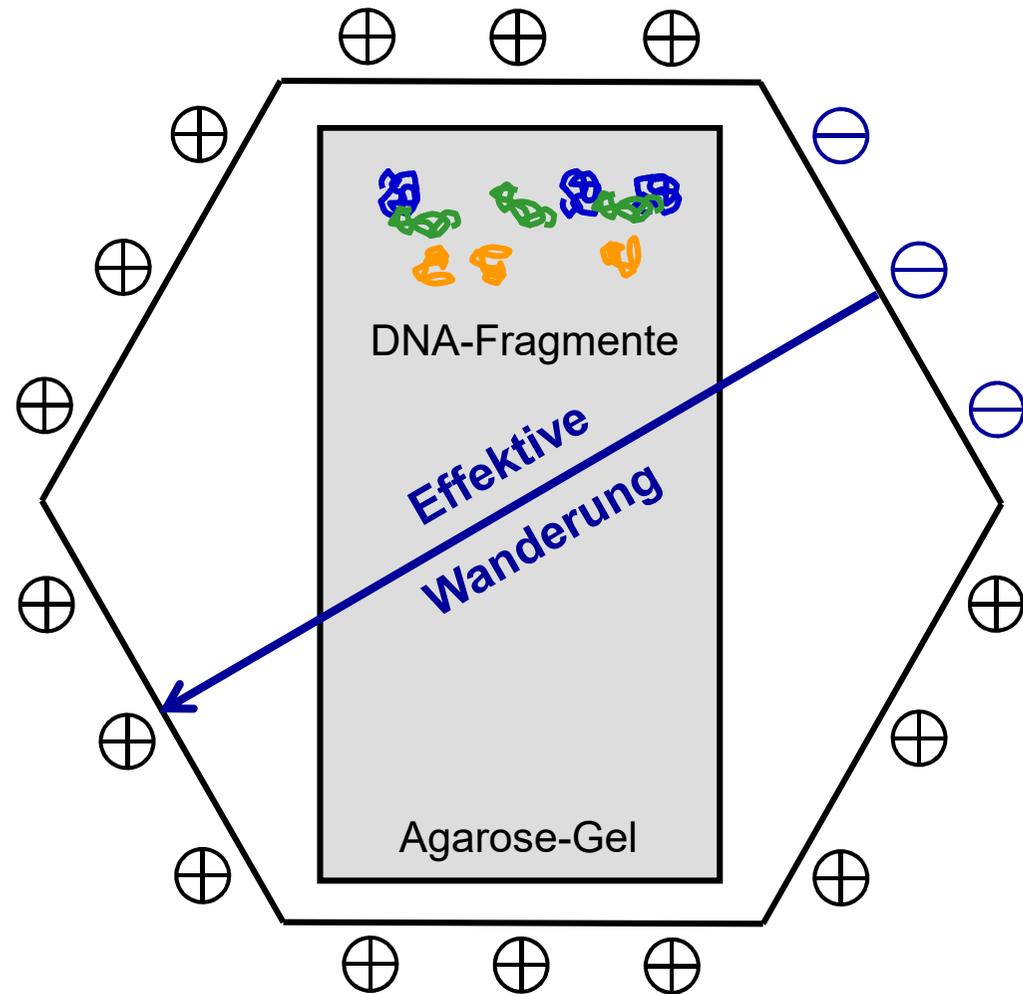
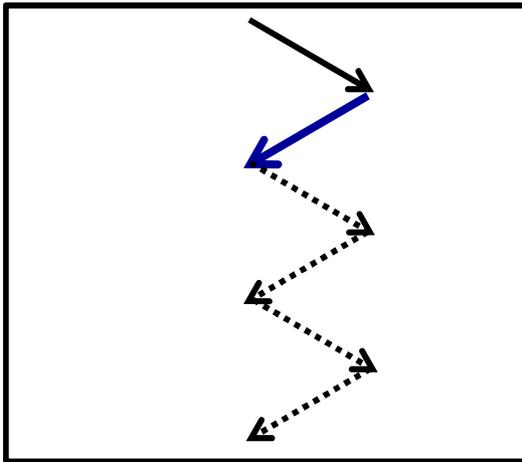


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 3 des Adleman-Algorithmus: Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) zur Trennung von DNA-Molekülfragmenten in Wechselfeldern.

Richtung der effektiven Wanderung im elektrischen Feld: -60° .
Contour-Clamped Homogeneous Electric Field („CHEF-Methode“)

DNA-Wanderung:

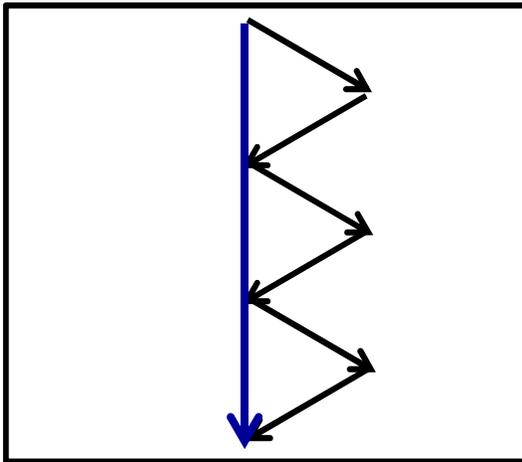


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

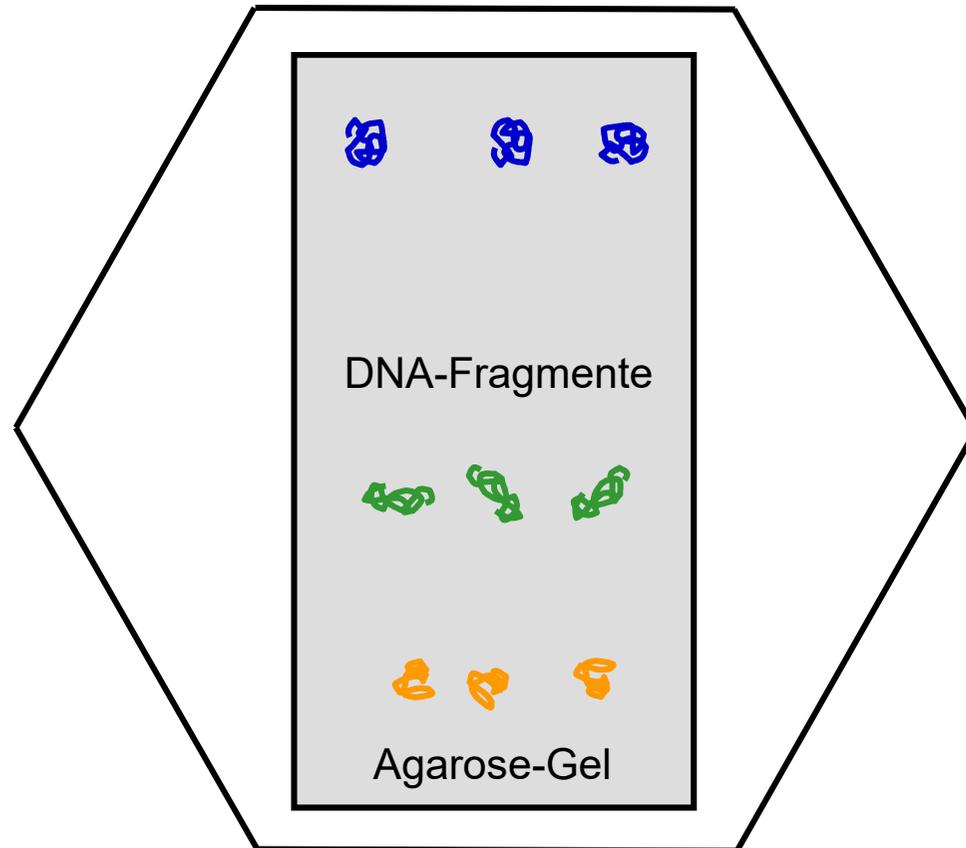
Schritt 3 des Adleman-Algorithmus: Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) zur Trennung von DNA-Molekülfragmenten in Wechselfeldern.

Gesamtrichtung der effektiven Wanderung im elektrischen Wechselfeld:
 $n \times (-60^\circ / +60^\circ)$.
(„CHEF-Methode“)

DNA-Wanderung:



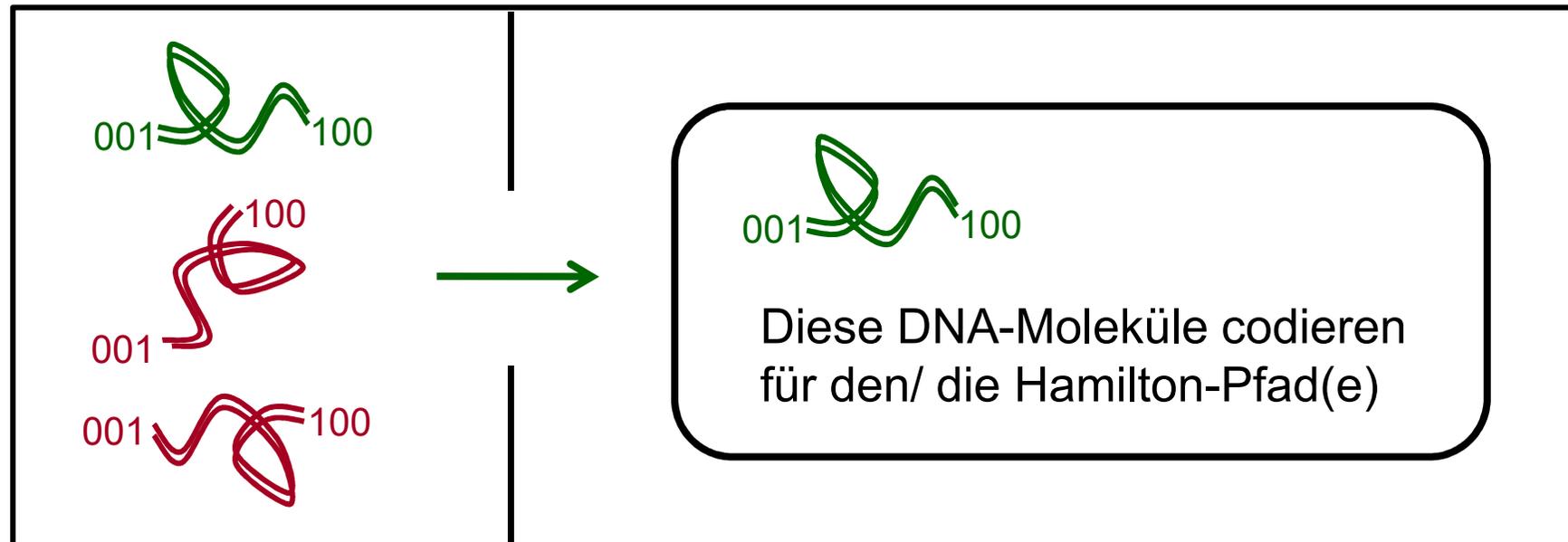
Endergebnis



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

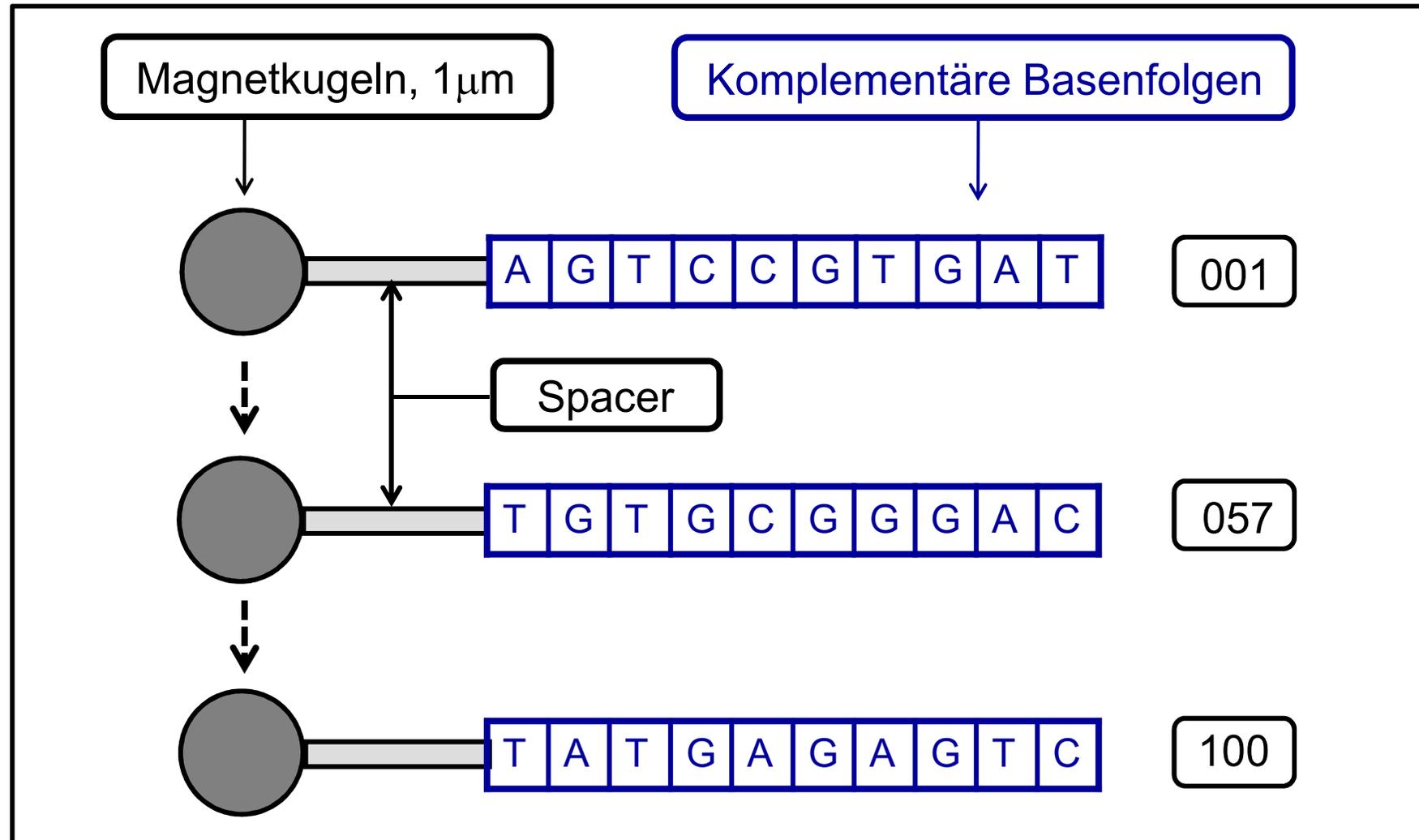
Schritt 4 des Adleman-Algorithmus: **Verwerfe alle Pfadkombinationen, auf denen nicht jeder der 100 Knoten besucht werden.**

Hier: Affinitätsauslese (Affinity Separation) mittels 100 verschiedener 1- μm -Magnetkugeln, die auf ihrer Oberfläche jeweils die komplementäre Basenfolge eines Knotens des Netzes fixiert haben. Dieser Vorgang wird mit allen 100 verschieden belegten Magnetkugeln nacheinander durchgeführt.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Schritt 4 des Adleman-Algorithmus: Affinitätsauslese. Nachweis der jeweils vorhandenen Basensequenz für jeden einzelnen Knoten.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

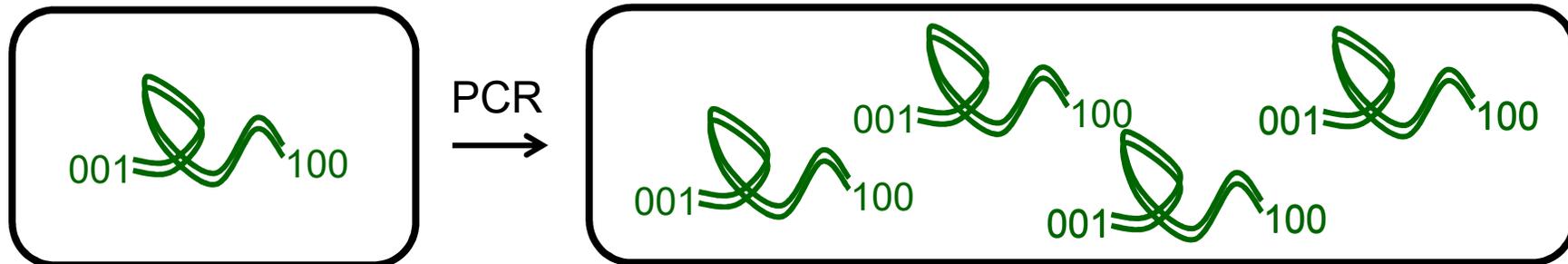
Schritt 5 des Adleman-Algorithmus:

Wenn eine oder mehrere Pfadkombinationen übrigbleiben, so ist/sind dies(e) die Lösungen.

Folgeschritte:

Exponentielle Anreicherung des/der verbleibenden DNA-Moleküle mit Hilfe der PCR-Technik

Sequenzierung, d.h., Bestimmung der Basenfolge und somit der Folge von Ecken im Netz, welche den/die Hamilton-Pfad(e) darstellen.



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Enzymatische DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger: „Terminatorverfahren“.

Eine Mischung aus einheitlichen Einzelsträngen mit unbekannter DNA-Sequenz, einem geeigneten Primer, dATP, dCTP, dGTP und dTTP, sowie **geringe Mengen eines radioaktiv markierten Didesoxynukleosidtriphosphats** wird in Gegenwart von Taq-DNA-Polymerase zur Reaktion gebracht.

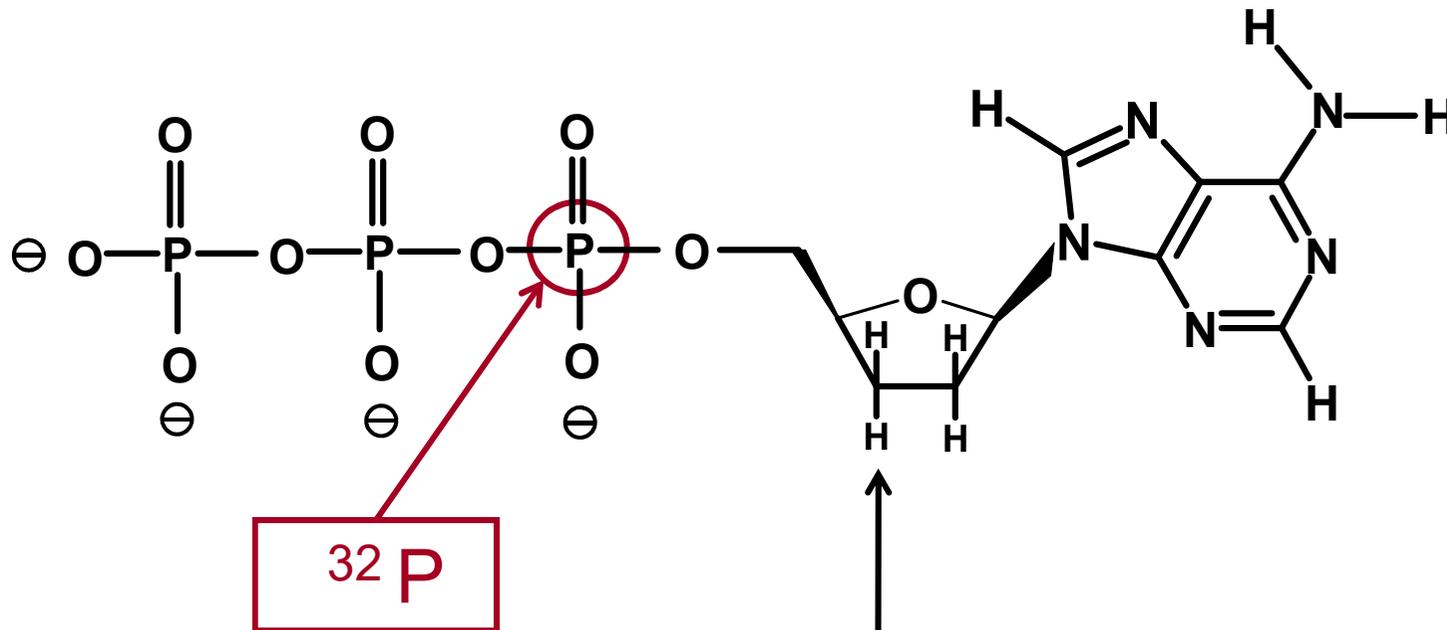
Die erhaltene Mischung der Kettenabbruchfragmente wird gelelektrophoretisch mit einer Genauigkeit auf einzelne Nukleotide getrennt. Die erhaltene Basenfolge ist komplementär zu der des unbekanntes Einzelstrangs:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

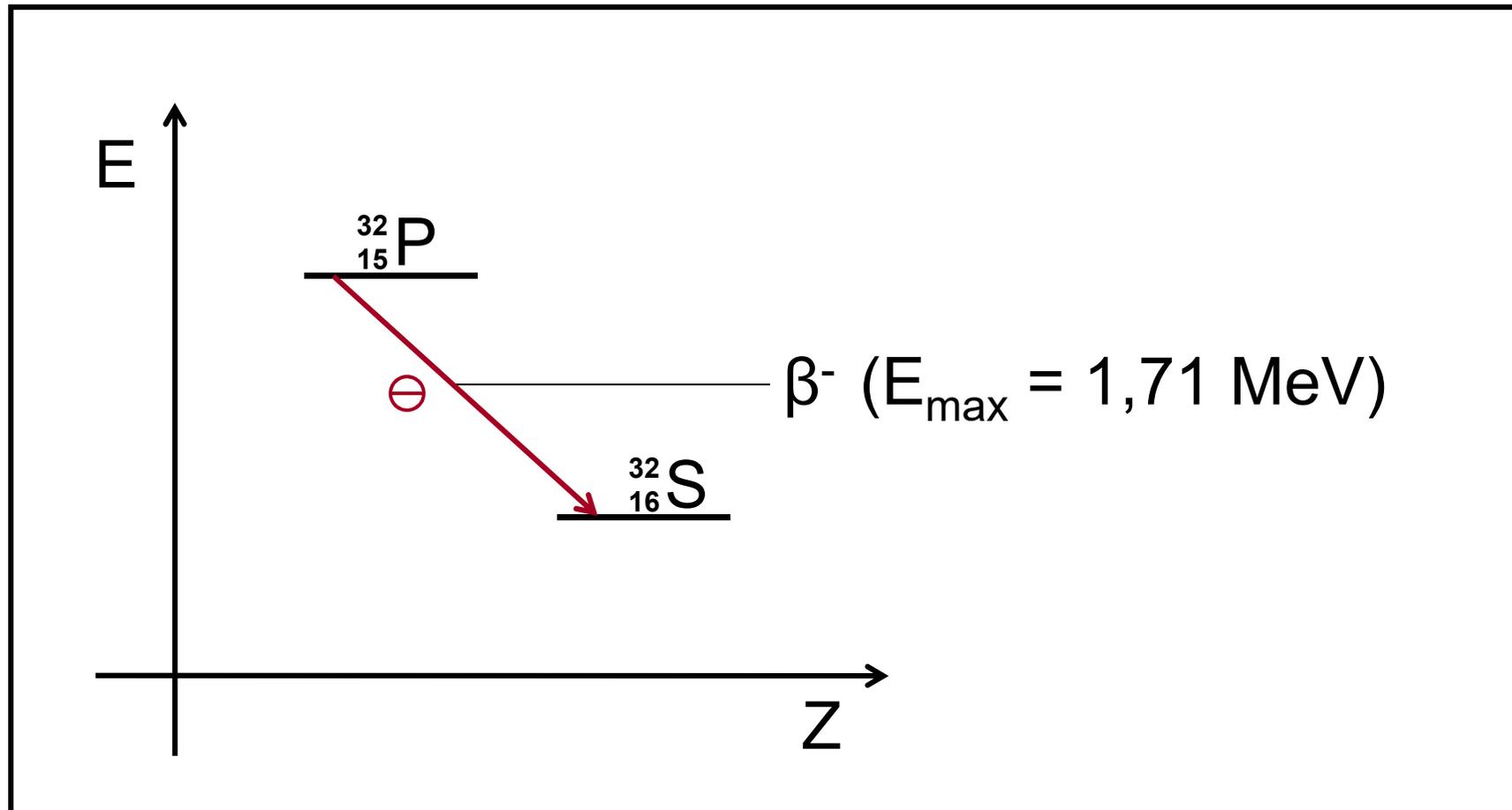
Enzymatische DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger („Terminatorverfahren“), Markierung des jeweiligen Didesoxy-NTP mit ^{32}P :

Beispiel: ^{32}P -Dideoxy-Adenosin-Triphosphat



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Enzymatische DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger („Terminatorverfahren“), Markierung des jeweiligen Didesoxy-NTP mit ^{32}P :



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

Enzymatische DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger („Terminatorverfahren“); Funktionsprinzip der **Fluoreszenzsequenzierung:**

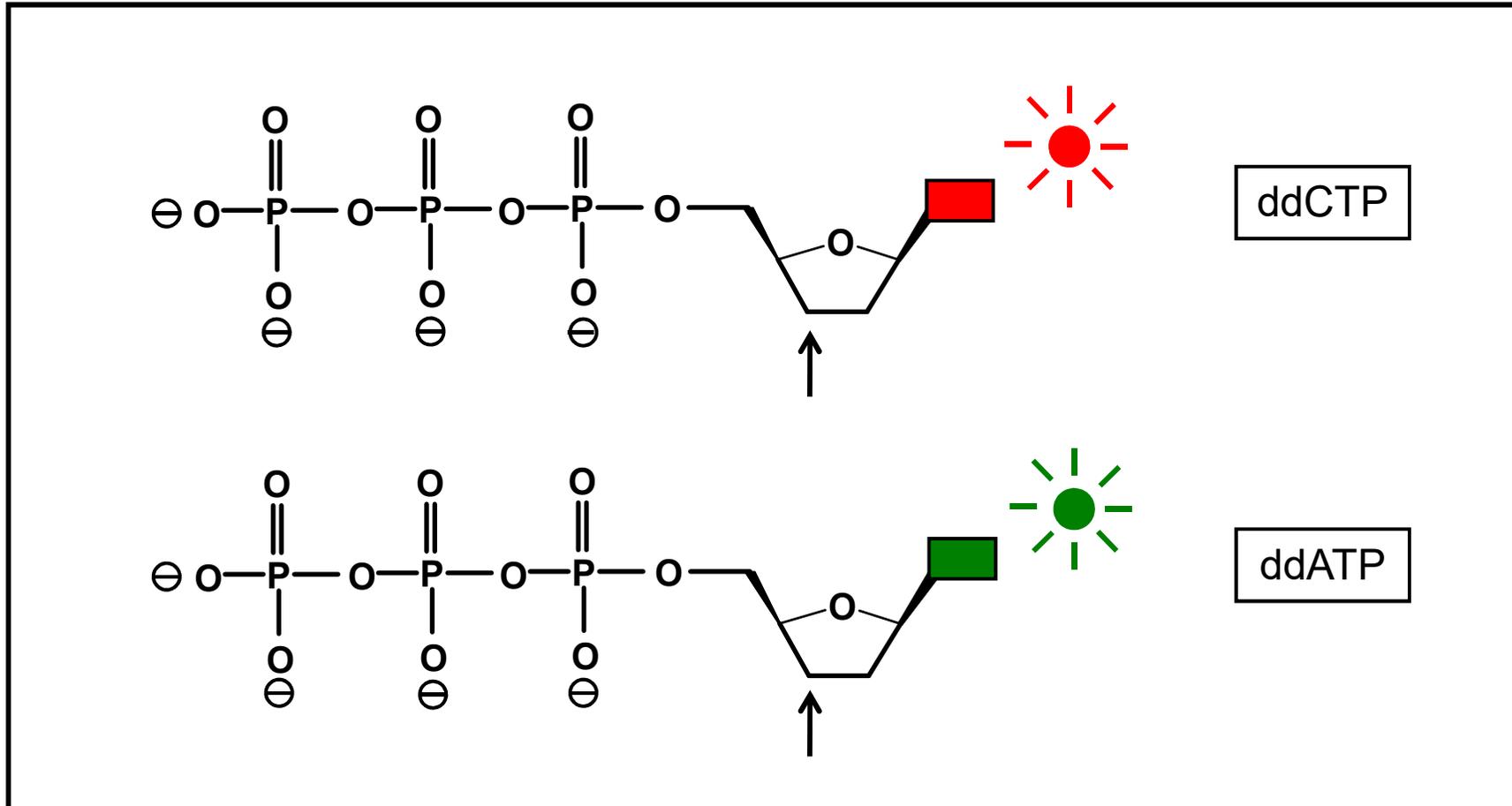
Eine Mischung aus einheitlichen Einzelsträngen mit unbekannter DNA-Sequenz, einem geeigneten Primer, dATP, dCTP, dGTP und dTTP, sowie **geringe Mengen analoger, fluoreszenzmarkierter Didesoxynukleosidtriphosphate** wird in Gegenwart von Taq-DNA-Polymerase zur Reaktion gebracht.

Die erhaltene Mischung der Kettenabbruchfragmente wird gelelektrophoretisch mit einer Genauigkeit auf einzelne Nukleotide getrennt. Die erhaltene Basenfolge ist komplementär zu der des unbekanntes Einzelstrangs:



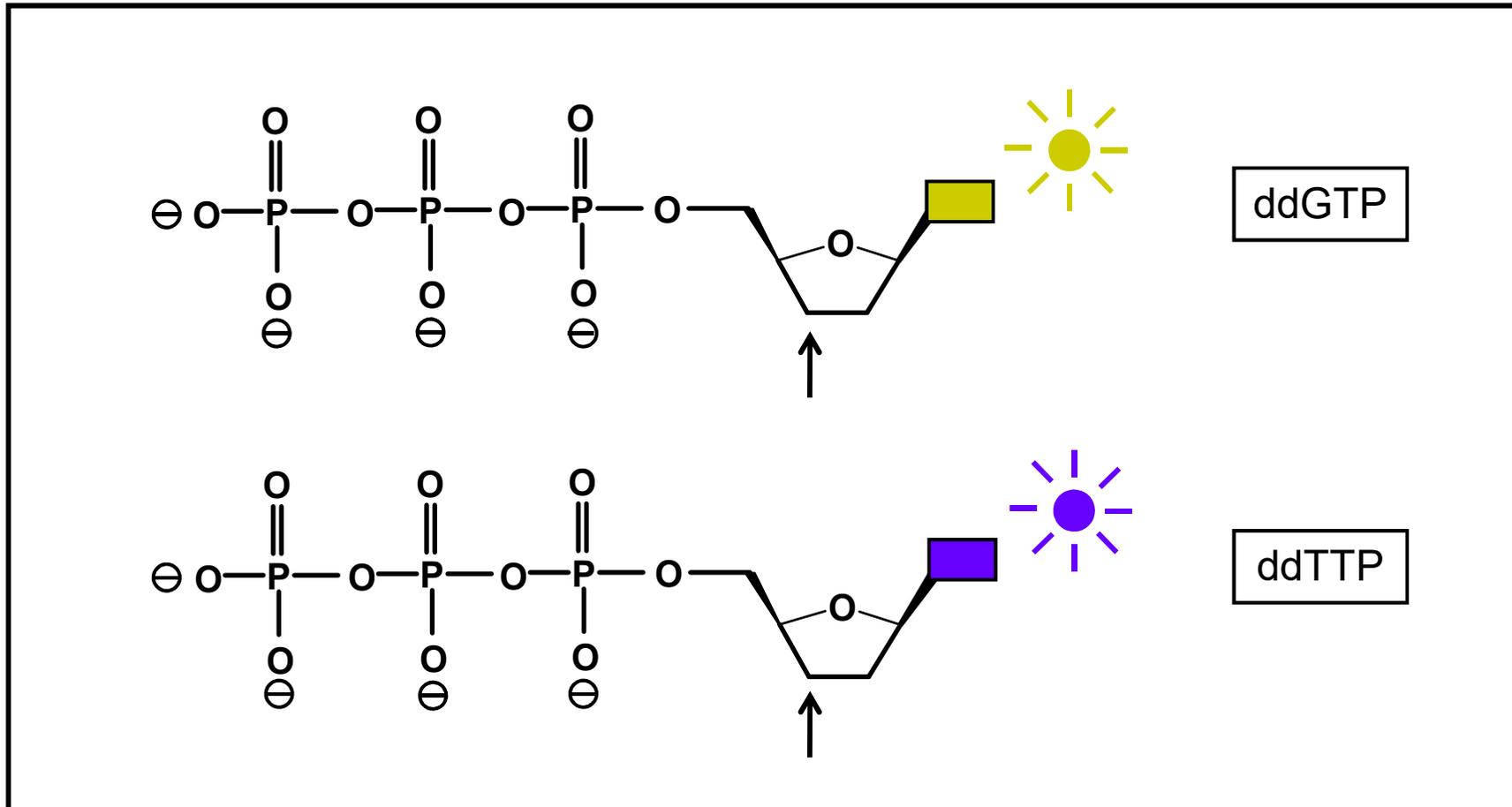
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung mittels Kettenabbruchverfahren nach Frederick Sanger, **Fluoreszenzsequenzierung**;
Dideoxy-Nukleosidtriphosphate mit Fluoreszenzmarker:



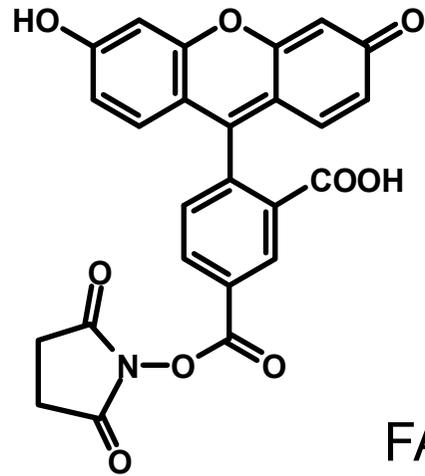
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung mittels Kettenabbruchverfahren nach Frederick Sanger, **Fluoreszenzsequenzierung**;
Dideoxynukleosidtriphosphate mit Fluoreszenzmarker:

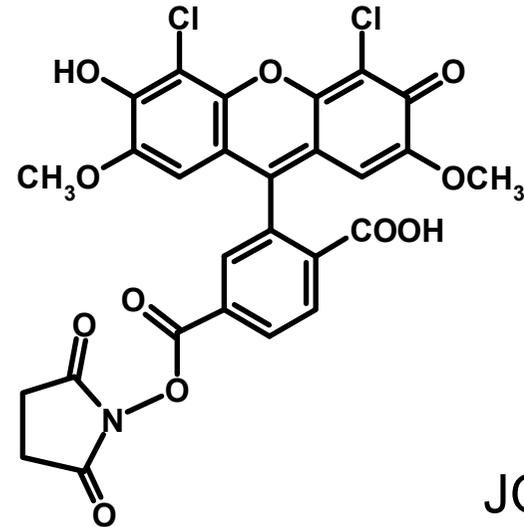


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

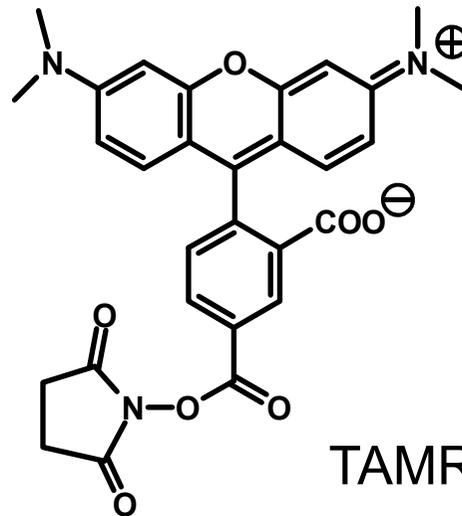
Fluoreszenzfarbstoffe (Fluorophore)
für die 4-Farben-Detektion, Aktivester.



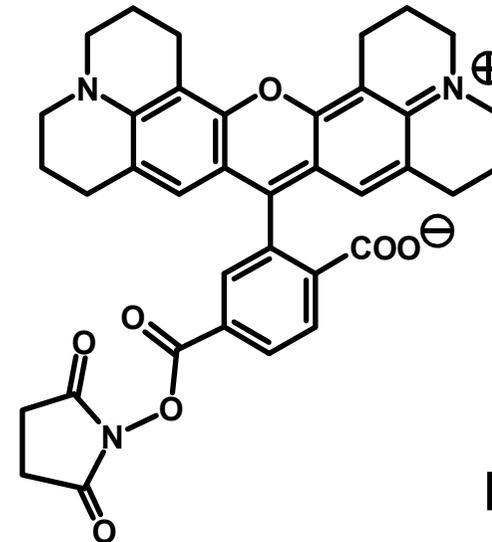
FAM



JOE



TAMRA



ROX

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung mittels kontrolliertem Kettenabbruch nach Frederick Sanger; **Sequenzierung per Fluoreszenz-Markierung:**

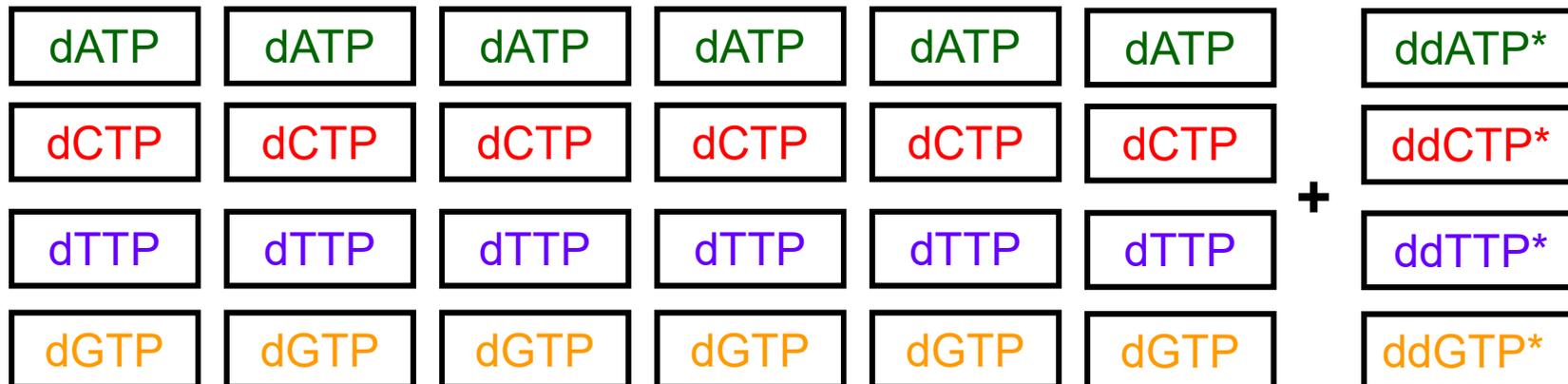
T C C G G C C C T G A C A C G C C C T G

Unbekannte DNA-Sequenz

A G G C

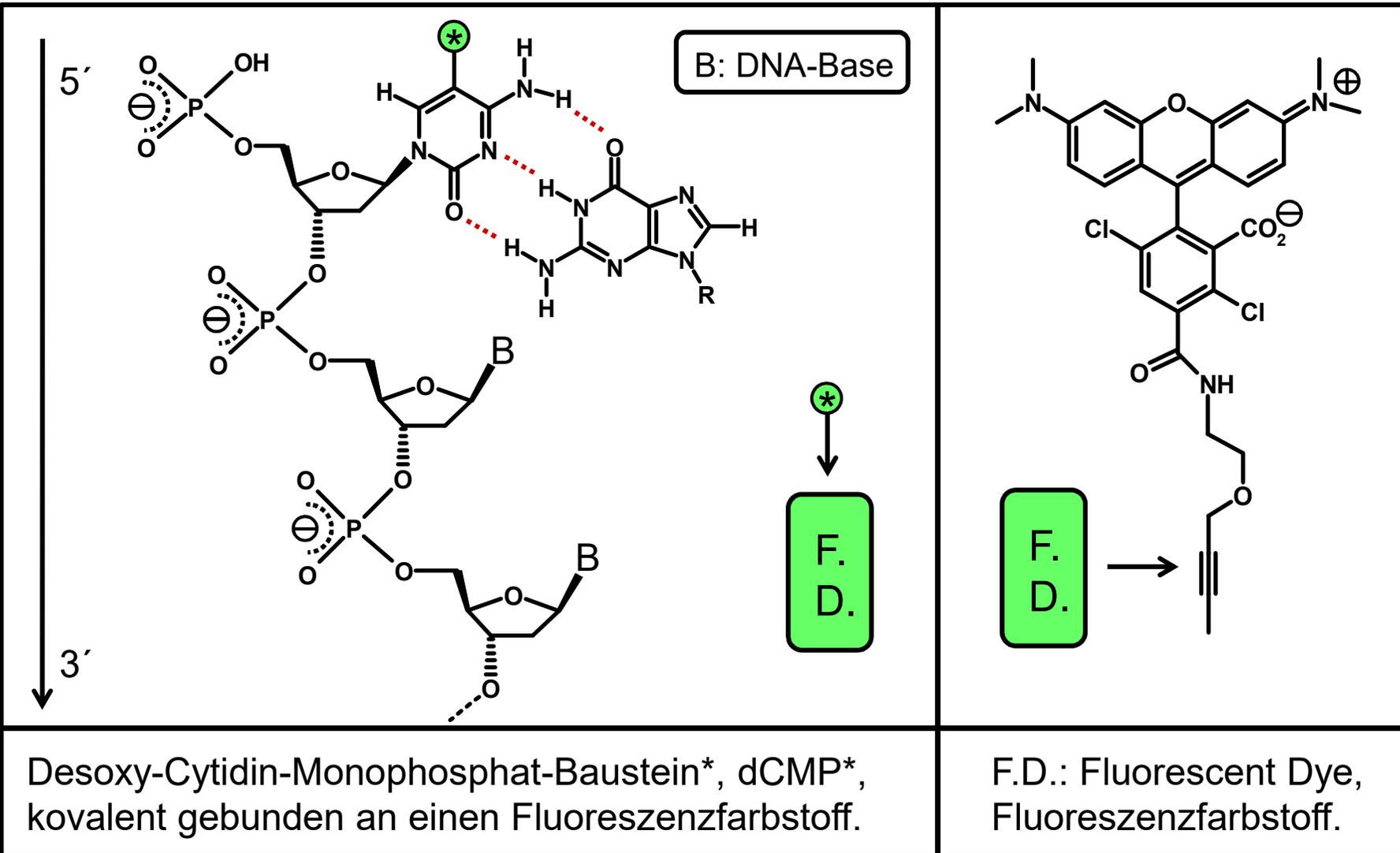
(Primer,
vereinfacht)

+ (Taq-Polymerase) (72°C) aus *Thermus aquaticus*



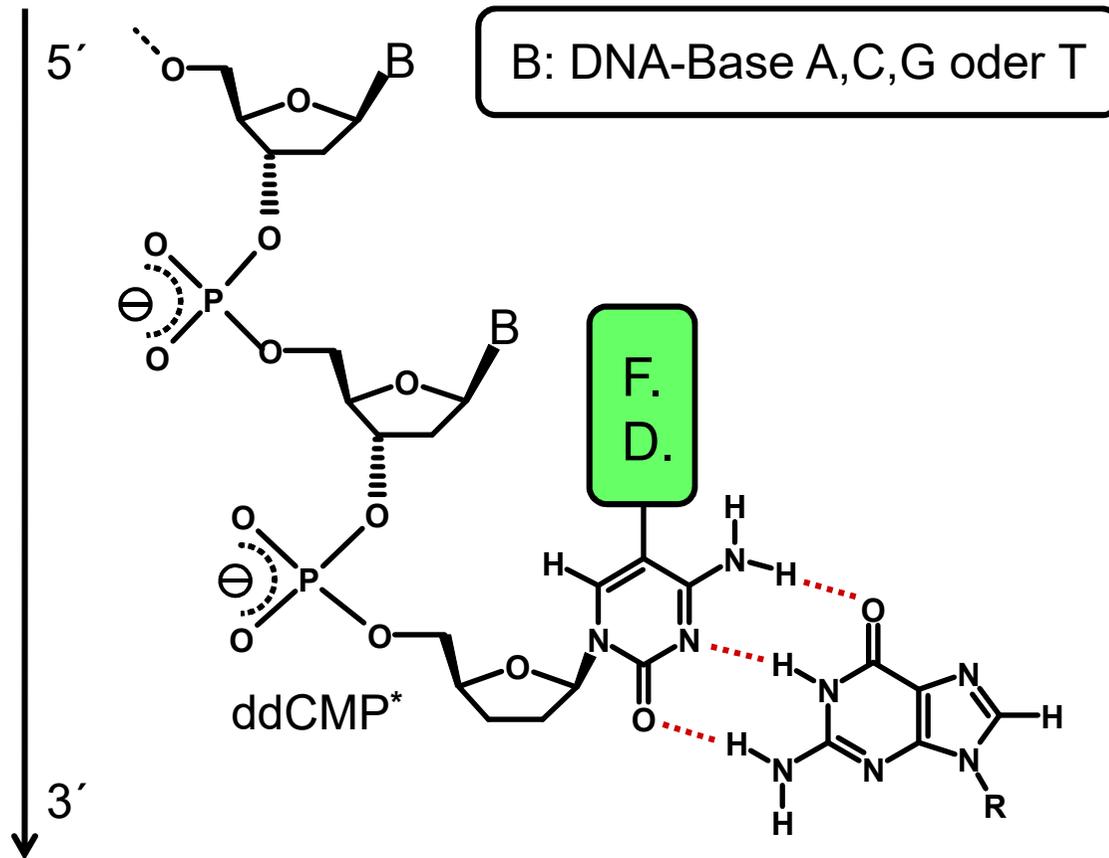
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenstart mit einem fluoreszenzmarkierten PCR-5'-DNA-Primer, (Dye-Primer-Verfahren).

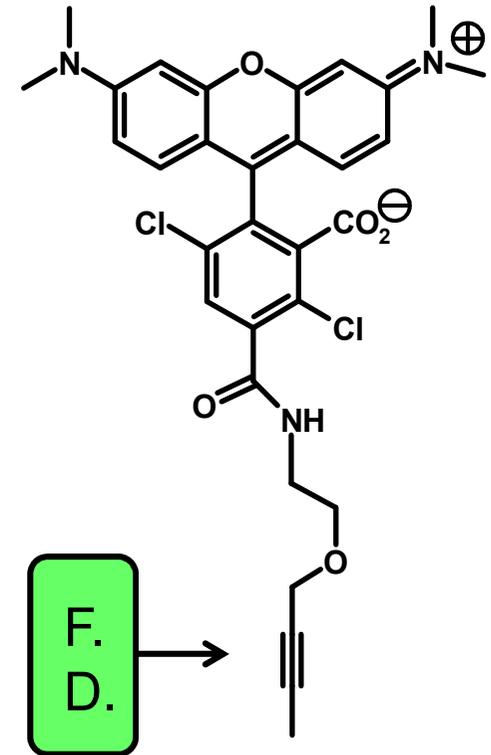


DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Ketten**abbruch** mit fluoreszenzmarkiertem **ddNTP-Baustein**, (Dye-Terminator-Verfahren).



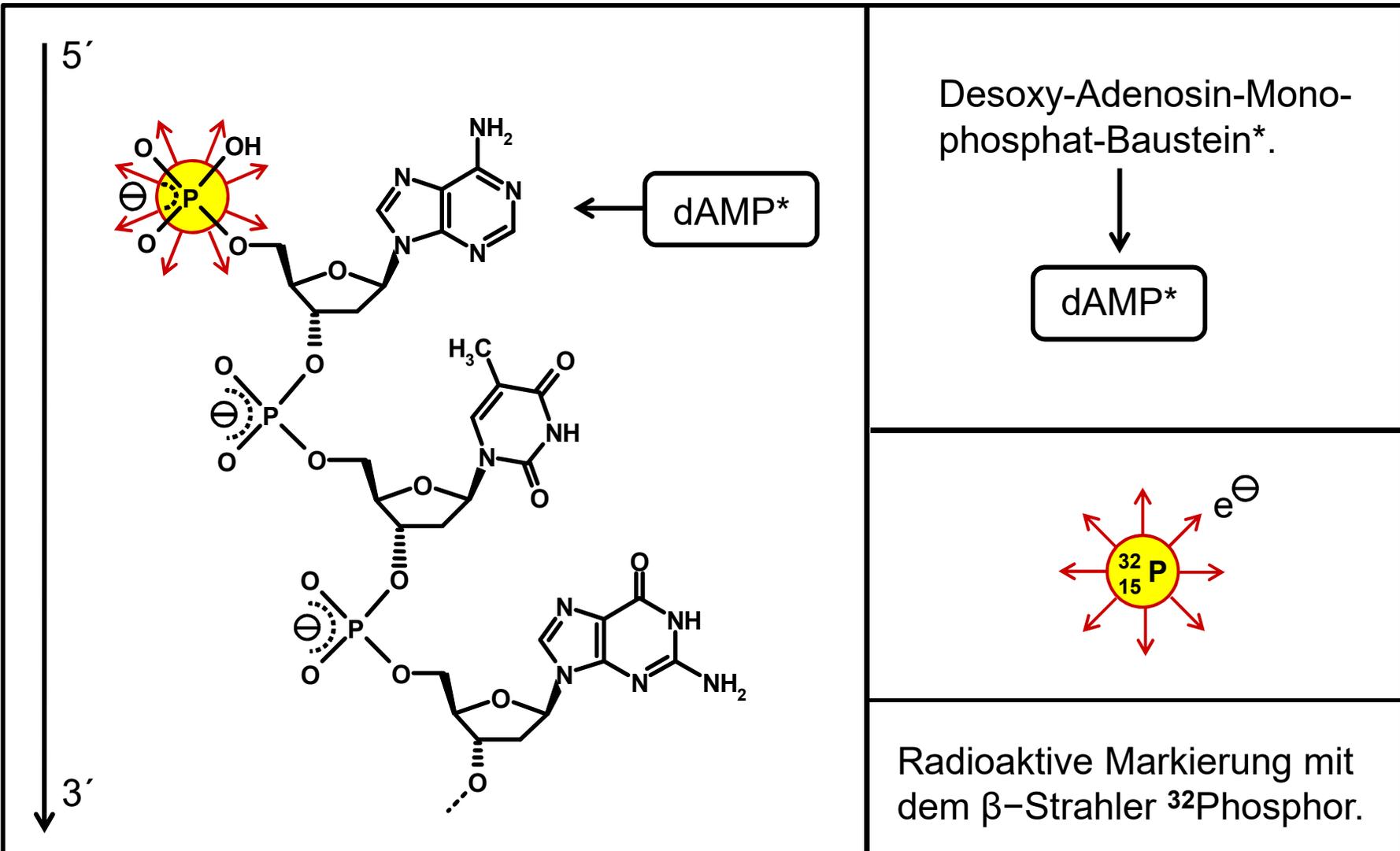
Didesoxy-Cytidin-Monophosphat-Baustein*, ddCMP*, kovalent gebunden an einen Fluoreszenzfarbstoff.



F.D.: Fluorescent Dye, Fluoreszenzfarbstoff.

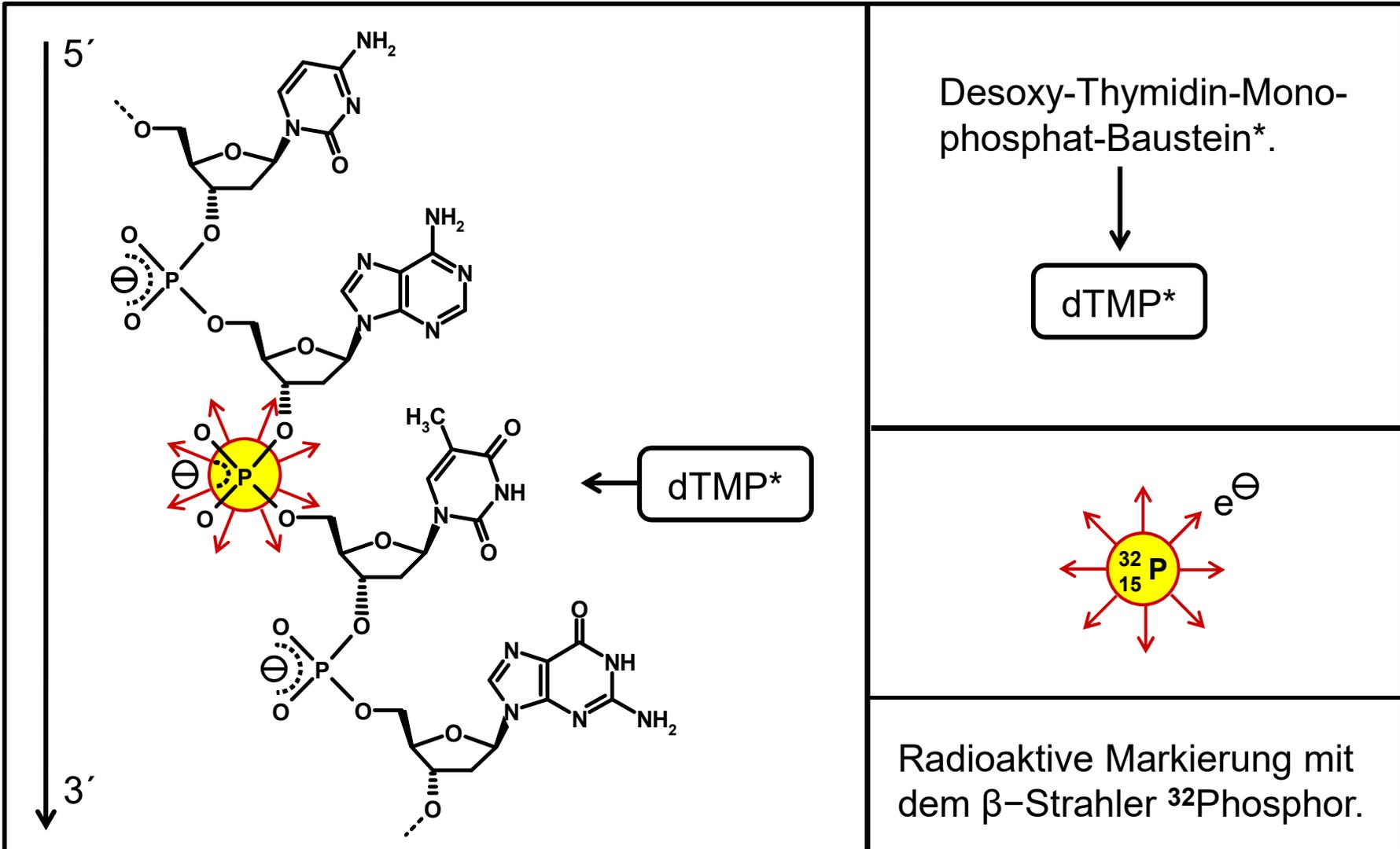
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenstart mit einem radioaktiv (^{32}P) markierten PCR-5'-DNA-Primer:



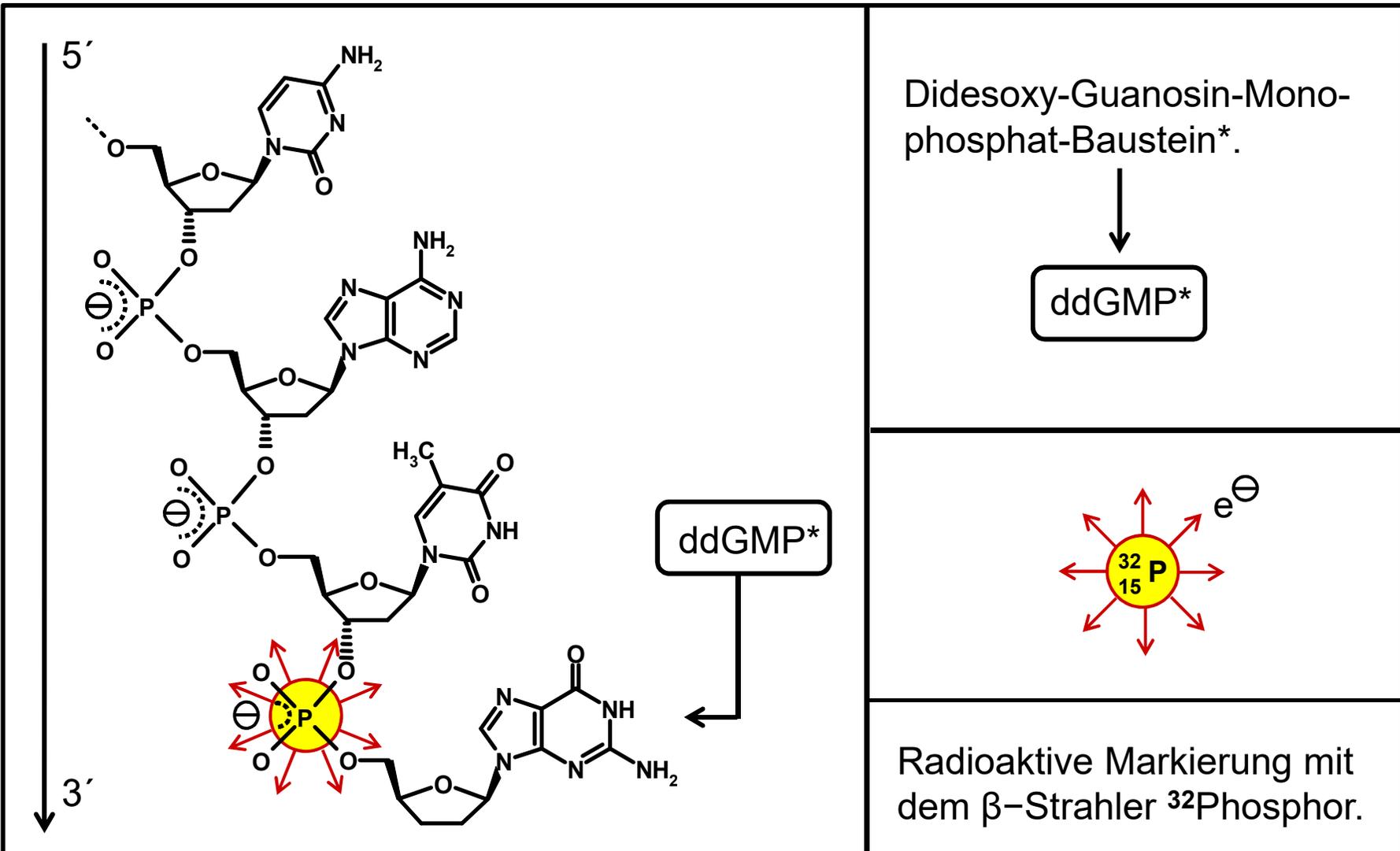
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenwachstum mit einem radioaktiv (^{32}P) markierten PCR-Nukleotid-Baustein:



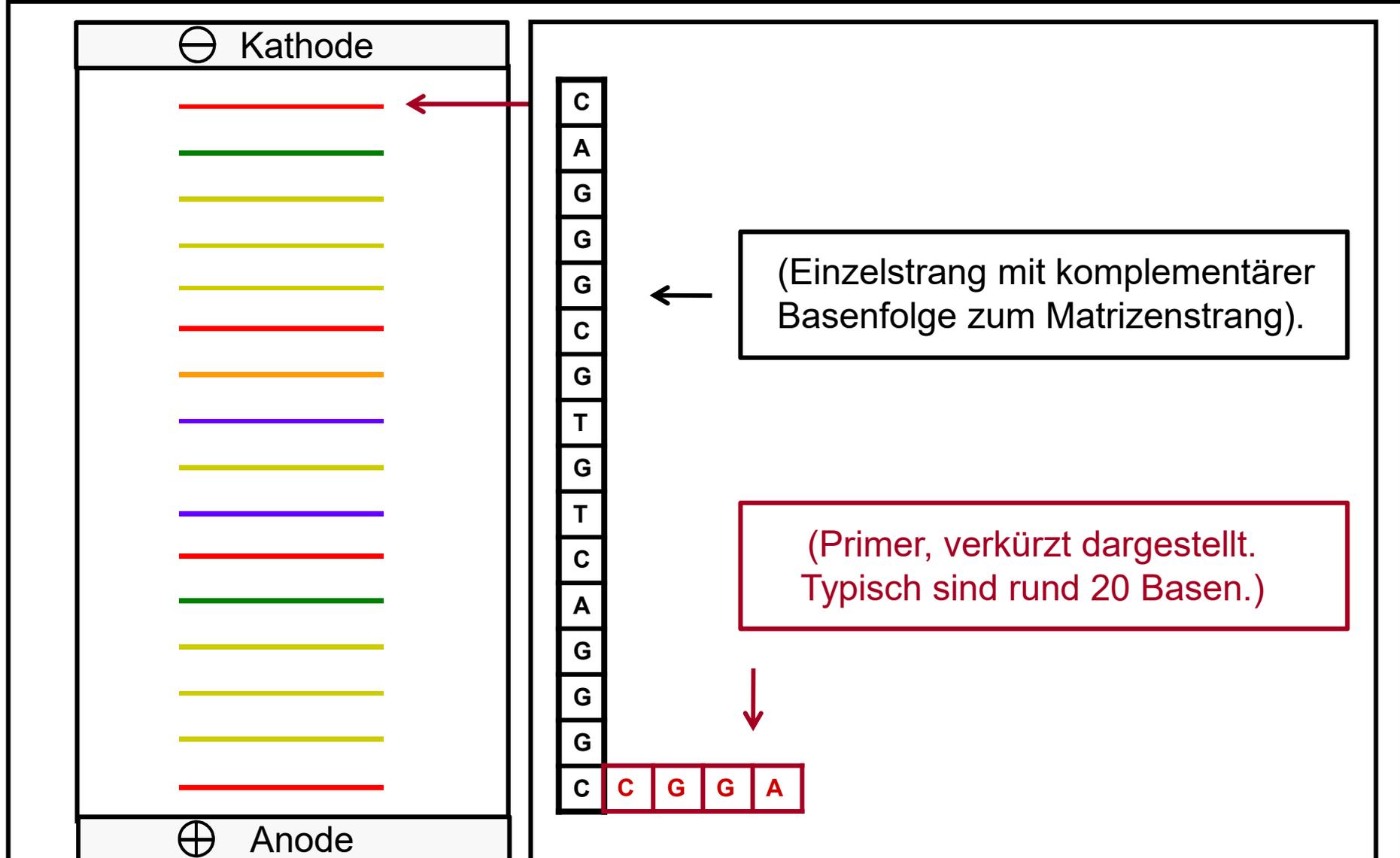
DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenabbruch mit einem radioaktiv (^{32}P) markierten PCR-3'-DNA-Terminator:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger; Gelelektrophorese an Polyacrylamid-Gel:



DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenabbruch mit Fluoreszenzfarbstoff-markierten Dideoxy-Nucleosid-Triphosphaten (Terminatorverfahren):

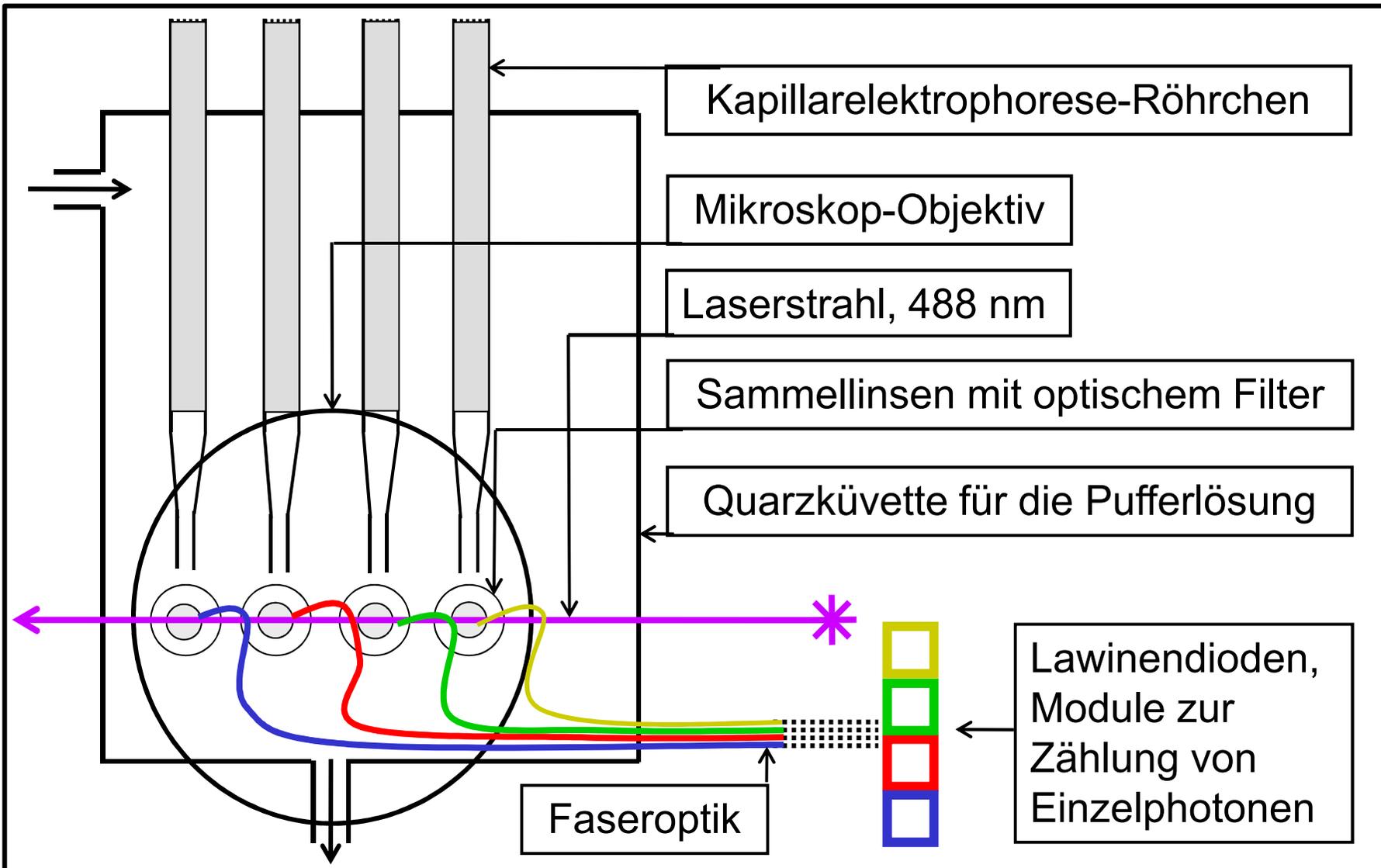
- Für den Prozesstart: Zugabe eines Oligonucleotids als Sequenzierungsprimer. Dieser kann z.B. mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert sein (Primer-Markierung).
- Das Kettenwachstum wird enzymatisch katalysiert durch eine hitzestabile *Taq*-Polymerase.
- Zyklische Reaktionsführung, dadurch hohe Fragmentausbeuten.
- 4 Dye - 1 Lane - Methode bei der Elektrophorese.
- Hohe Automatisierbarkeit mittels Kapillartrennung und Laser-Fluoreszenzspektroskopie.

DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung

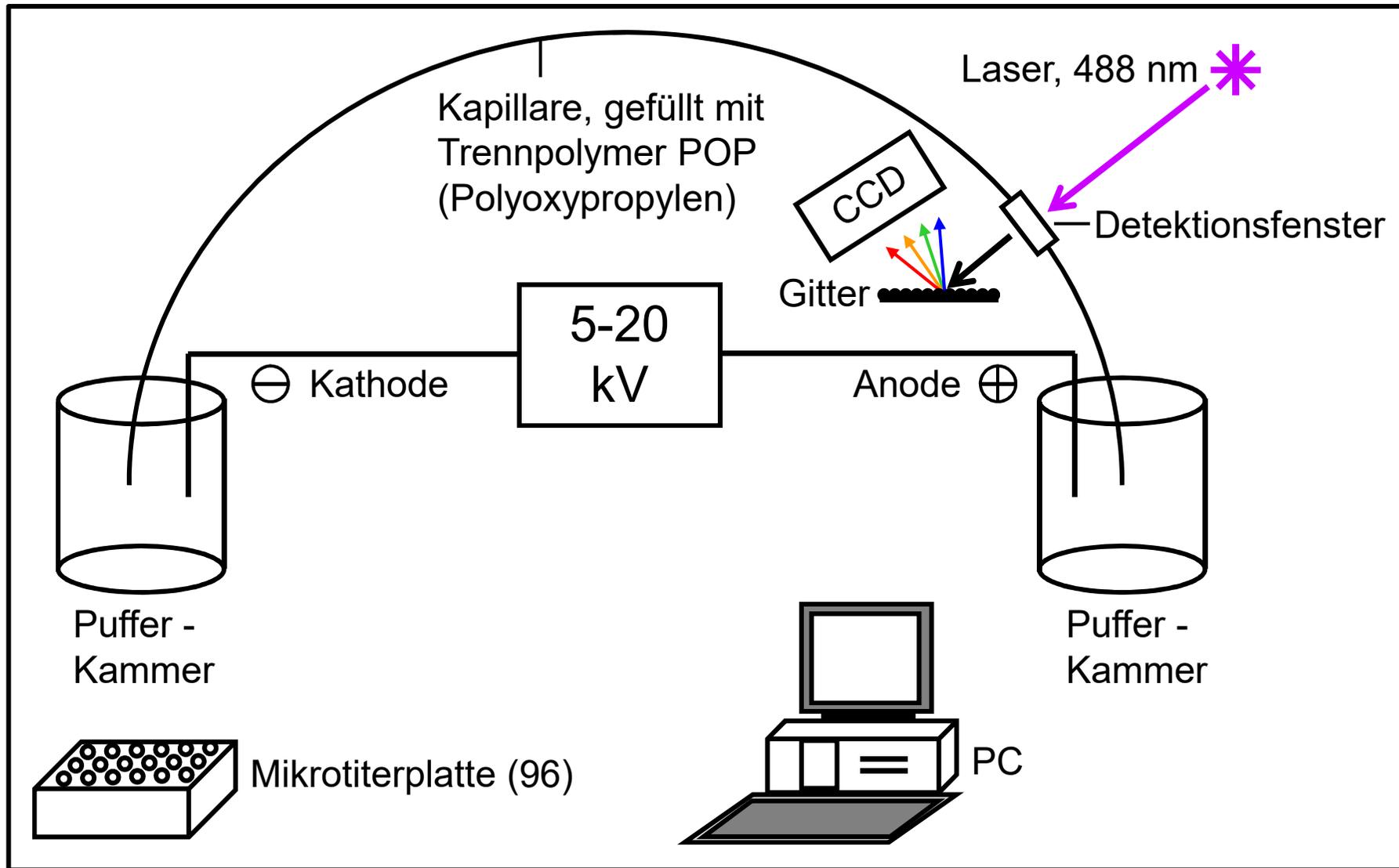
DNA-Sequenzierung nach Frederick Sanger; Kettenabbruch mit Fluoreszenzfarbstoff-markierten Dideoxy-Nucleosid-Triphosphaten (Terminatorverfahren):

- Zum Markieren der Kettenabbruchfragmente (ddNTPs) können Fluorescein-Derivate mit verschiedenen Substituenten-Mustern verwendet werden (ddNTP-Markierung).
- Die Farbstoffmoleküle vergrößern deutlich die mit ihnen verknüpften DNA-Bausteine und beeinflussen somit das Laufverhalten der DNA-Fragmente auf dem Gel oder in der Kapillare.
- Die markierten ddNTPs werden allerdings nur sehr schlecht von der *Tac*-Polymerase akzeptiert.
Verhältnis der Einbauraten dNTP : ddNTP = 1000 : 1

DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs nach Frederick Sanger; **Sheath-Flow-Elektrophorese**, Detektion mit Laser-induzierter Fluoreszenzspektroskopie:



DNA-Sequenzierung mittels kontrollierten Kettenabbruchs
nach Frederick Sanger; **Kapillar-Elektrophorese**,
Detektion mit **Laser-induzierter Fluoreszenzspektroskopie**:



Anmeldung einer strategisch orientierten Erfindung:

„Verfahren zur massiv-parallelen Informationsverarbeitung mittels definierter physikalisch-chemischer Wechselwirkungen“ (Fiktives Beispiel zur Demonstration).

**Patent-
behörde**

Claims (Patentansprüche, Ausschnitte, rein fiktive Angaben)

1. Moleküle, Molekül-, Ionen- oder Atomanordnungen, deren Einzelbestandteile gleich oder verschieden sind, welchen man durch charakteristische Verknüpfungen und/oder definierte räumliche Anordnungen eindeutig Informationen zuordnen kann, welche sich für Codierungen, Informationsspeicherungen, Informationsweitergaben und für Simultanberechnungen mit massiver paralleler Datenverarbeitung eignen..., usw.
2. Methoden zur Synthese, zur Anordnung, zur Fixierung oder zur Herstellung von Molekülen, Molekül-, Ionen- oder Atomanordnungen gemäß Anspruch 1..., usw.

→ **Abstraktheit**

→ **Offenheit**

Anmeldung einer strategisch orientierten Erfindung:

„Verfahren zur massiv-parallelen Informationsverarbeitung mittels definierter physikalisch-chemischer Wechselwirkungen“ (Fiktives Beispiel zur Demonstration).

**Patent-
behörde**

Claims (Patentansprüche, Ausschnitte, rein fiktive Angaben)

3. Methoden zur Berechnung und Optimierung von Netzwerken, dadurch gekennzeichnet, dass man informationshaltige, codierende Moleküle, Molekül-, Ionen- oder Atomanordnungen gemäß Anspruch 1 simultan miteinander reagieren oder wechselwirken lässt, und die entstandenen Produkte oder Assoziante auf ihren Informationsgehalt hin analysiert..., usw.

4. Verfahren zur Berechnung von Hamilton-Wegen für die rasche Lösung komplexer (Transport) Routen- und Streckenaufgaben im Flugverkehr, Schienenverkehr, Gütertransport, in Logistik-, Materialfluss- und Produktionssystemen, sowie Lagersystemen, Verteilersystemen, Laborautomaten und bei Kurierdiensten, dadurch gekennzeichnet, dass man Moleküle, Molekül- oder Atomanordnungen gemäß Anspruch 1 als Informationsträger einsetzt..., usw.



Offenheit



Vielfalt/Breite

Anmeldung einer Auswählerfindung:

„DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung zur Optimierung von Flugverkehrsrouten“ .
(Fiktives Beispiel zur Demonstration des Unterschieds).

**Patent-
behörde**

Claims (Patentansprüche, Ausschnitte, rein fiktive Angaben)

1. DNA-Fragmente in Form von Oligonucleotid-Einzelsträngen mit Basensequenzen, die jeweils aus fünf bis dreißig voneinander unabhängigen, nichtkomplementären Nucleotiden bestehen, die für Knoten und Kanten in einem verbundenen Graphen codieren und sich in Gegenwart des Enzyms Ligase nach dem Zufallsprinzip simultan zu DNA-Strängen mit unterschiedlichen Längen und Informationsinhalten polymerisieren lassen..., usw.
2. Methoden zur Synthese von DNA-Fragmenten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach der Festphasensynthese nach Merrifield geschützte Phosphoramidit-Bausteine..., usw.
3. IT-System und IT-Verfahren zur Berechnung kürzester Flugrouten auf Basis komplementärer DNA-Fragmente als Informationsträger, dadurch gekennzeichnet, dass man jedem einzelnen Flughafen und jeder vorgesehenen Flugstrecke definierte Oligonucleotide in der Weise zuordnet, dass man..., usw.



Fokussierung



Konkretisierung

Fallstudienaufgabe zum FuE-Projektmanagement



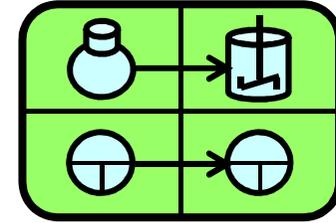
Planen Sie für Ihr Forschungsvorhaben „DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung“ ein geeignetes Projekt!

- Rahmenbedingung: Das zu planende Forschungsprojekt hat für Ihr Start-up-Unternehmen bzw. für Ihr Forschungsinstitut Pioniercharakter!
- Definieren sie ein aus Ihrer Sicht plausibles Zielsystem für dieses Forschungsvorhaben: Chemisch-technische, potenziell wirtschaftliche und zeitliche Ziele unter Beachtung möglicher, sinnvoller Einsatzfelder. Benutzen Sie zur Einschätzung der Einsatzpotenziale, des Standes der Wissenschaft und des gesellschaftlichen Umfeldes ergänzende Daten und Fakten aus dem Internet/WWW!
- Schätzen Sie grob den für die vollständige Erreichung des Zielsystems notwendigen Personal- und Sachaufwand ab!
- Entscheiden Sie sich für eine zweckdienliche Projektorganisation!
- Bestimmen Sie die zielrelevanten Aufgaben und klassifizieren Sie diese jeweils nach der Anzahl der bei ihrer Lösung beteiligten Fachfunktionen!
- Führen Sie darauf basierend eine grobe Projektstrukturplanung (Skizze) durch!
- Skizzieren Sie einen einfachen Projektphasenplan/Ablaufplan mittels Balken auf einer Zeitachse nach Henry Gantt!
- Erstellen Sie für das Forschungsprojekt eine aus Ihrer Sicht plausible SWOT Analyse!

Weiterführende Literatur (Fachbücher, Fachartikel) zu dem Thema: „DNA-Computer für die massive parallele Datenverarbeitung“.

- L. M. Adleman, Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems, *Science* 266, 1021-1024, 1994.
- T. Buchholz, M. Kutrib, Molekulare Computer. Rechnen im Reagenzglas, *Spiegel der Forschung, das Wissenschaftsmagazin der JLU Giessen*, 15, 1, 27–36, 1998.
- D. Boneh, C. Dunworth, R. J. Lipton, J. Sgal, On the computational power of DNA, *Discrete Applied Mathematics*, Volume 71, 79–94, 1996.
- G. Paun, G. Rozenberg, A. Salomaa, *DNA Computing*, Springer, Heidelberg, 2005.
- L. M. Adleman, Rechnen mit DNA., *Spektrum der Wissenschaft*, 2000, 50–57, Heidelberg.
- Yaakov Benenson, Binyamin Gil, Uri Ben-Dor, Rivka Adar, Ehud Shapiro, An autonomous molecular computer for logical control of gene expression. *Nature* 429, 423-429, 2004.
- C. Borchard-Tuch, *Chemie in unserer Zeit*, 38, 90, 2004.
- J. Blasiak, T. Krasinski, T. Poplawski, S. Sakowski, *DNA-Computing*, *Postepy Biochem.*, 57, 13-23, 2011.
- Zoya Ignatova, Israel Martinez-Perez, Karl-Heinz Zimmermann, *DNA Computing Models*. Springer, Science + Business Media, New York, 2008.
- W. Müller-Esterl, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2018.
- D. Voet, J.G. Voet, *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2016.
- By Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto jr., Lubert Stryer, *Biochemie*, Springer Spektrum, Berlin, 2018.
- F. Wang, H.Lv, Q. LI, J. LI, X. Zhang; J. Shi, L. Wang, C, Fan, Implementing digital computing with DNA-based switching circuits, *Nature Communications*, 11, 121, 2020.
- D. Wöhrle, H. Wöhrle, *Materialien in Rechnern und digitalen Computern*, *Chemie in unserer Zeit*, 54, 220-233, 2020 und die dort zitierte Literatur.

FuE-Projektmanagement
in der Chemieindustrie

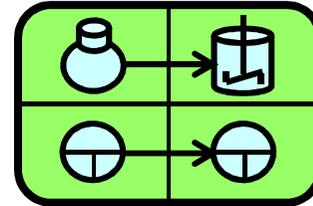


Zusatzmodul 02 für (Bio)Chemiker (m/w/d)

Informationsmaterial zum Lerninhalt:
„Richtige“ Markteinführungszeitpunkte.

**„Juvenilhormon-Mimimetika gegen
stechend-saugende Insekten“.**

FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



Lerninhalt

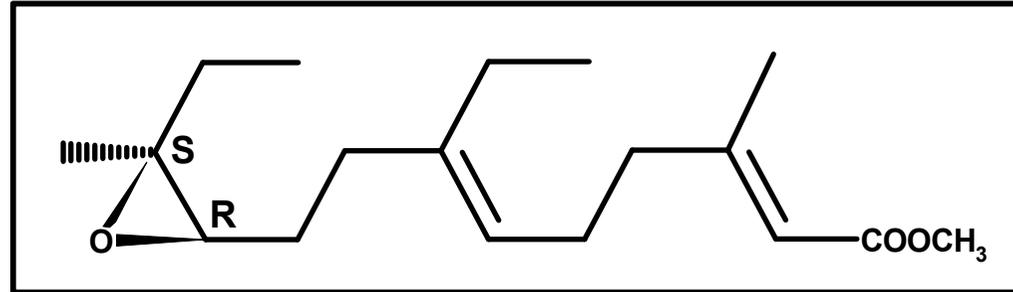


***„Richtige“ Marktein-
führungszeitpunkte***

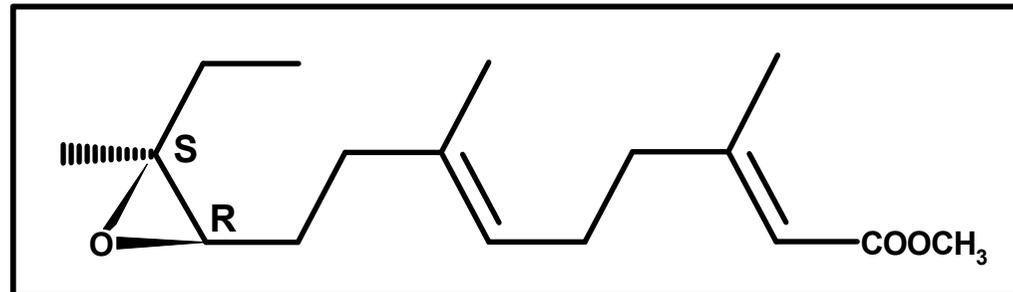
***„Juvenilhormon-Mimetika gegen
stechend-saugende Insekten“.***

Innovationen: „Richtige“ Markteinführungszeitpunkte

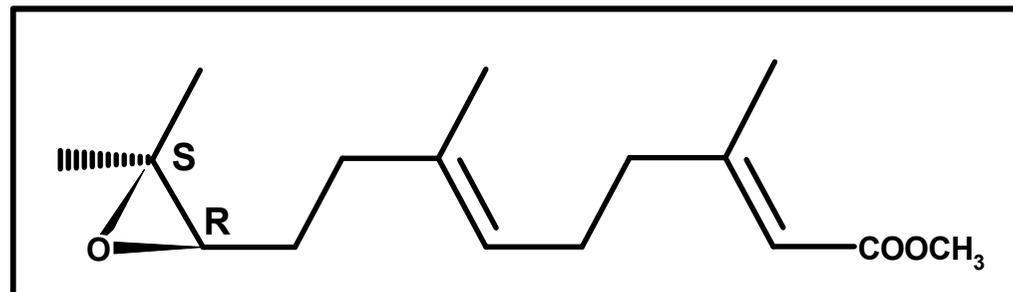
Natürliche Juvenil hormone von Insekten (*corpora allata*):



JH I, Naturstoff aus *Hyalophora cecropia* (Seidenspinnerraupe).



JH II, kommt nur in Lepidopteren (Schmetterlingen/Motten) vor.

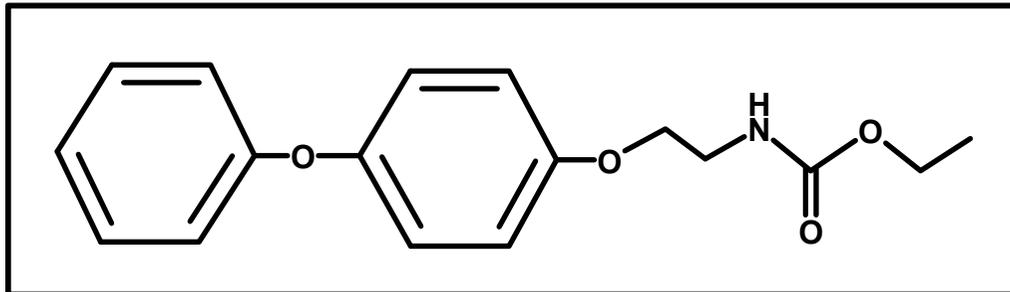


JH III, wird im Organismus *aller* Insektenarten gebildet.

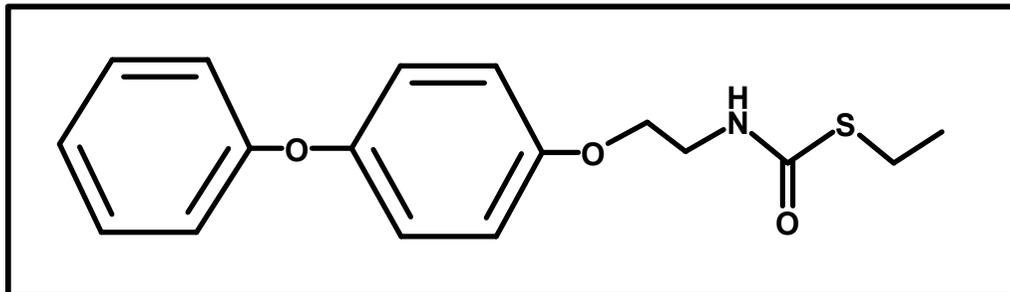
Innovationen: „Richtige“ Markteinführungszeitpunkte

Synthetische Juvenilhormon-Mimetika:

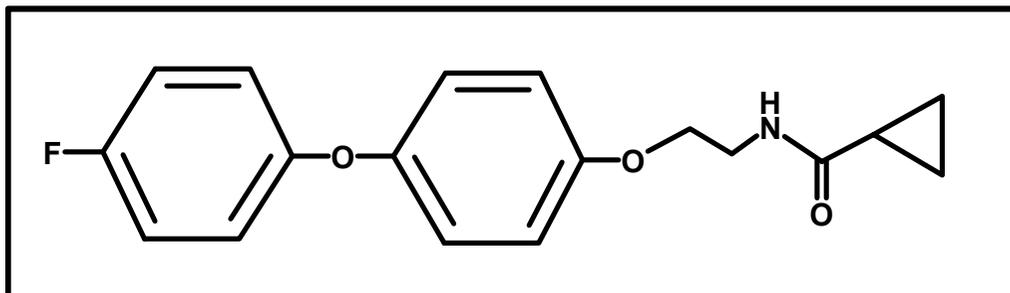
Beispiele



Fenoxycarb, Insegar®; Maag, 1985. Heute noch Handelsprodukt der Syngenta Group.

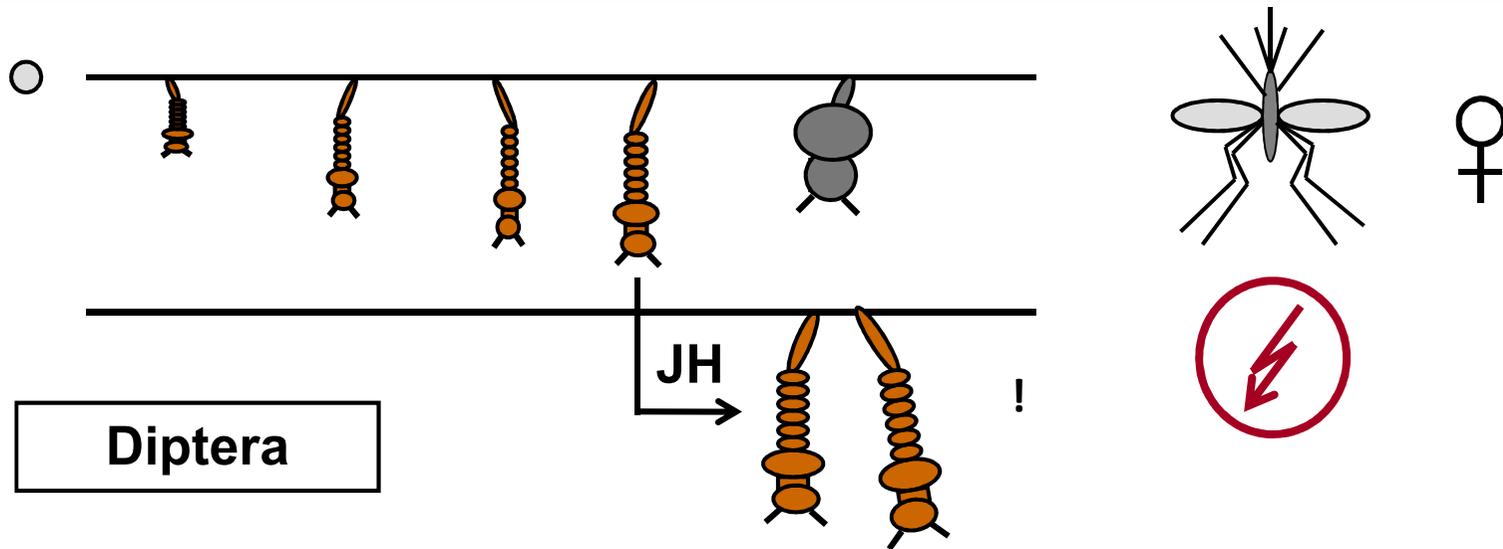
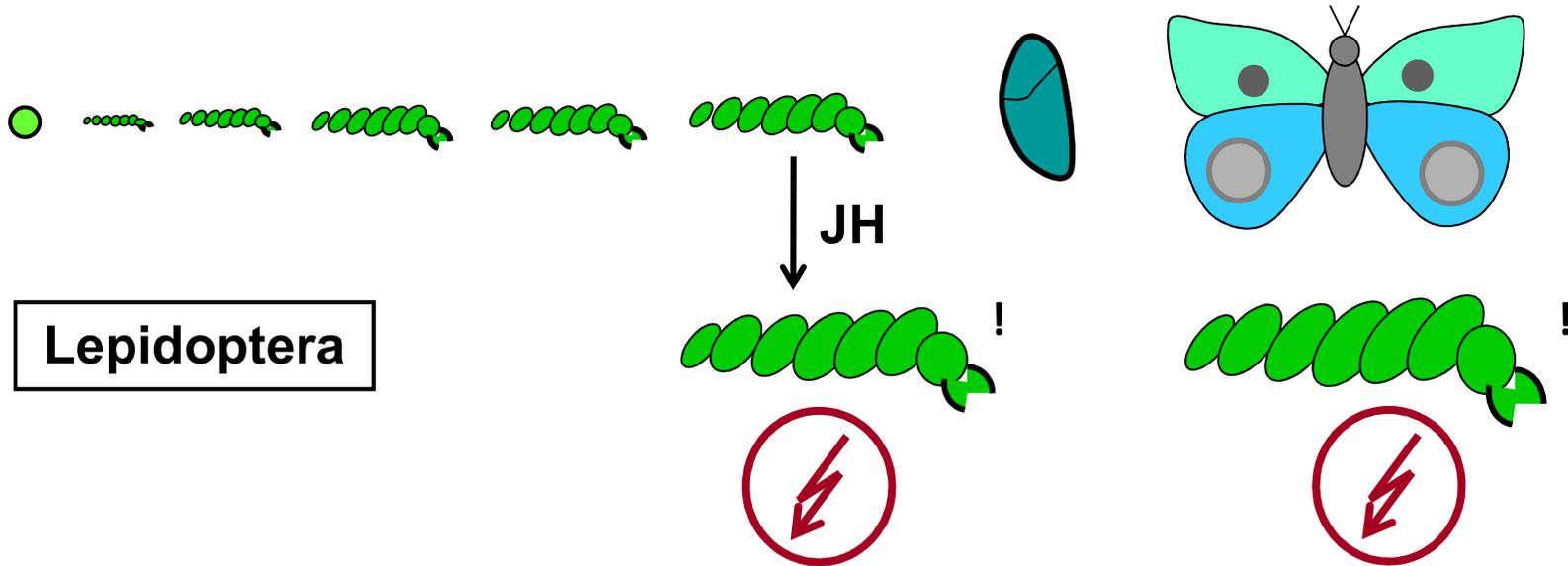


RO 137.744, 1985. Ehemaliges Versuchsprodukt von Hoffmann La Roche.



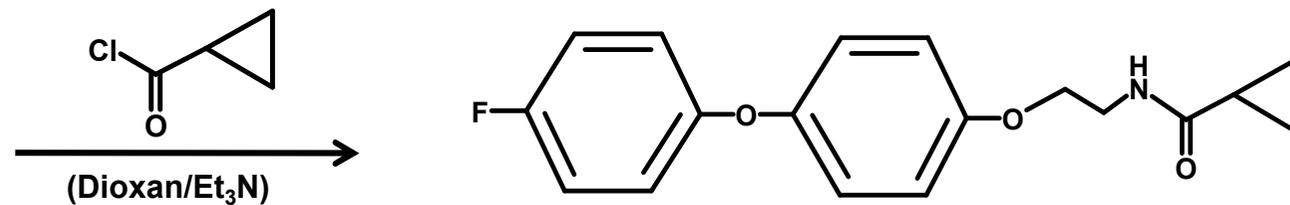
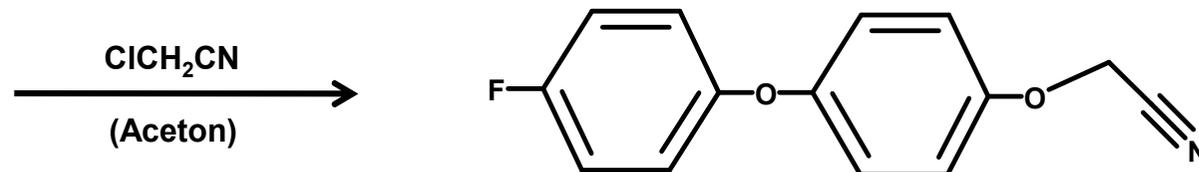
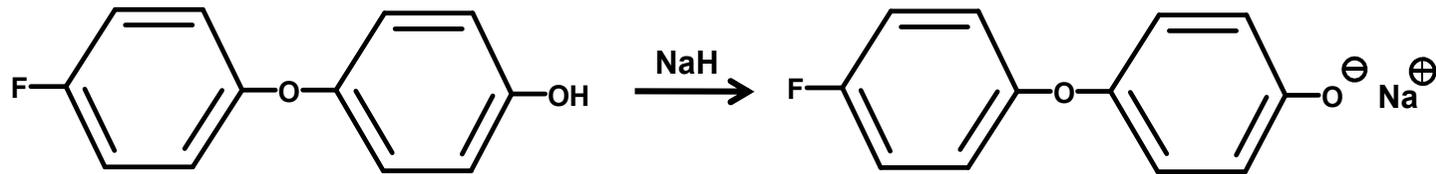
EP 372.330, 1987. Ehemaliges Labor- und Testprodukt der BASF.

Juvenilhormon-Mimetika: Holometabole Insekten.



Innovationen: „Richtige“ Markteinführungszeitpunkte

Juvenilhormon-Mimetikum, Laborsynthese:



Juvenilhormon-Mimetika, Entscheidung seitens Markt: BT!

Zeitgleiche Einführung von BT-Toxin gegen Zweiflügler!

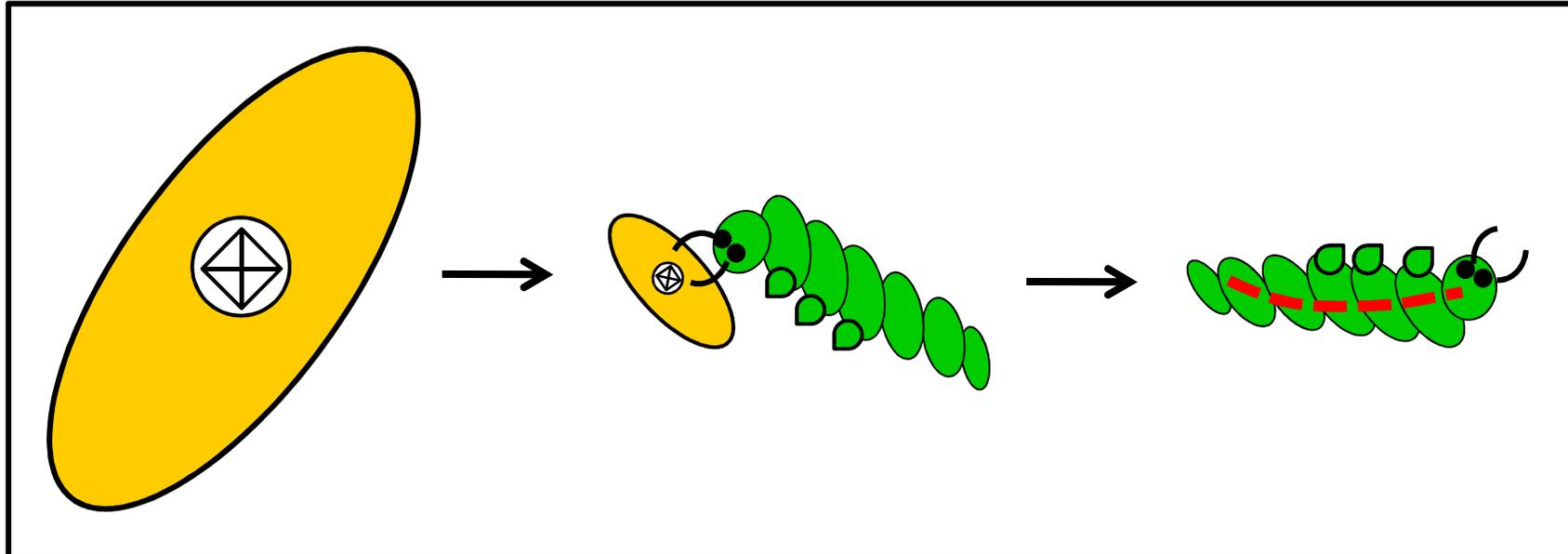
Deutlich verminderte Marktchancen der JH-Mimetika! 

- BT, *Bacillus thuringiensis*, grampositives Bodenbakterium (δ -Endotoxin).
- Kristallines Protein-Toxin aus *Bacillus thuringiensis*-Sporen.
- Zerstören die Darmepithelzellen von Insekten (Perforation).
- Wirksam gegen Dipteren, Lepidopteren und Coleopteren.
- Produkte: Biotrol BTB, Thuricide HP.
- Geringe Langzeitwirkung im Freiland.
- Daher als neuer Problemlösungsansatz: Einbau Toxin-codierender Gene in Kulturpflanzen. → Transgene Pflanzen.

Juvenilhormon-Mimetika



Entscheidung seitens Markt: Bacillus Thuringiensis, BT!



Bacillus-Spore mit Toxin-haltigem, kristal-linem Einschluss.

Wird gefressen von der Insektenlarve: Das „Cry-Protein“ wird freigesetzt.

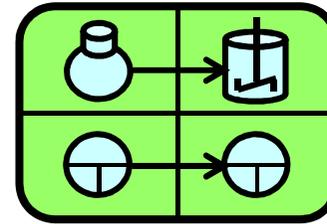
Insektenlarve stirbt an der Zersetzung ihres Darmtraktes.

(⊕) Cry-Protein = Crystalline Protein)

Weiterführende Literatur (Fachbücher, Fachartikel) zu dem Thema: „Juvenilhormon-Mimetika gegen stechend-saugende Insekten“.

- A. Nakayama, H. Iwamura, T. Fujita, Quantitative structure-activity-relationship of insect juvenile hormone mimetic compounds, *J. Med. Chem.* 27, 1493, 1984.
- A. Nakayama, H. Iwamura, A. Niwa, Y. Nakagawa, T. Fujita, Development of juvenile hormone active oxime-O-ethers and carbamates, *J. Agric. Food Chem.* 33, 1034, 1985.
- L.M. Riddiford, "Cellular and molecular actions of juvenile hormone I. General considerations and premetamorphic actions". *Advances in Insect Physiology*, 24: 213–274, 1994.
- W. Draber, T. Fujita, *Rational Approaches to Structure, Activity and Ecotoxicology of Agrochemicals*, CRC Press, Ann Arbor, 1992.
- H.F. Nijhout, *Insect Hormones*, Princeton University Press, 1994.
- T.S. Dhadialla, G.R. Carlson, D.P. Le, *Annual Review of Entomology* 43(1), 545-569, 1998.
- J.J. Sullivan, *Chemistry and Environmental Fate of Fenoxycarb. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol 202., Springer, New York, 2010.
- L.A. Defelipe, E. Dolghih, A.E. Roitberg, M. Nouzova, J.G. Mayoral, F.G. Noriega, A.G. Turjanski, "Juvenile hormone synthesis: "esterify then epoxidize" or "epoxidize then esterify"? Insights from the structural characterization of juvenile hormone acid methyltransferase", *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 41 (4): 228–235, 2011.
- W. Goodman, M. Cusson, *The Juvenile Hormones*, in: L.I. Gilbert, *Insect Endocrinology*, Academic Press, Cambridge/U.S.A., 2012.
- K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, W.H. Freeman and Company, New York, 2018.
- J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie*, Springer Spektrum, Heidelberg, 2017.

FuE-Projektmanagement
in der Chemieindustrie

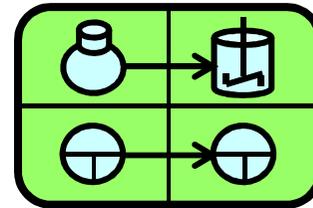


Zusatzmodul 02 für (Bio)Chemiker (m/w/d)

Informationsmaterial zum Lerninhalt:
*Chemisch-Biologische Grundlagen für
die Lösung einer **Fallstudienaufgabe**.*

**Synthetic Mimics of Antimicrobial
Proteins ("SMAMPs").**

FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



Lerninhalt

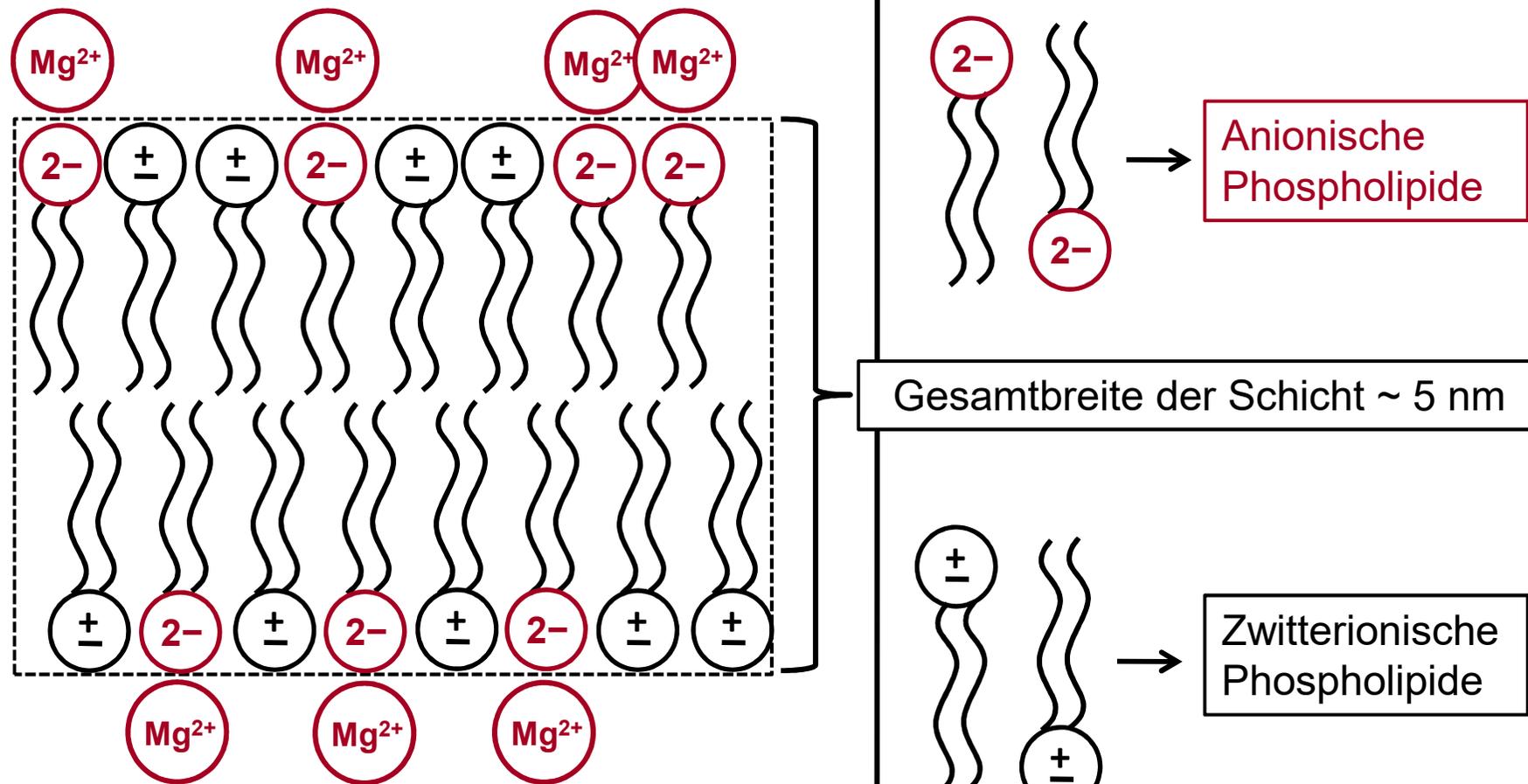


***Chemisch-Biologische
Grundlagen (+ Aufgabe)***

***Synthetic Mimics of Antimicrobial
Proteins ("SMAMPs").***

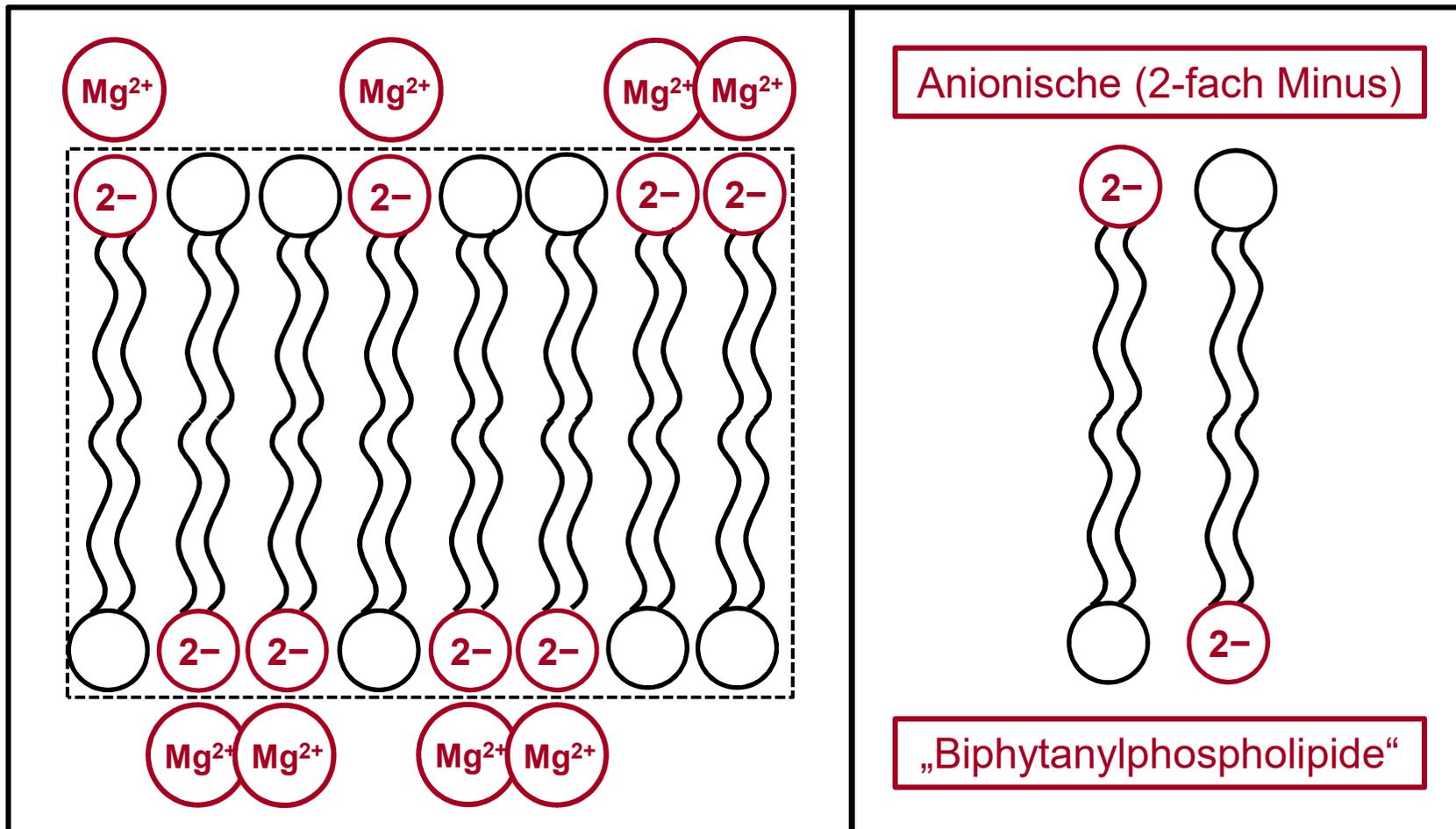
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung Bakterielle Zellmembran (1): Lipid-Doppelschicht, Aufbau.



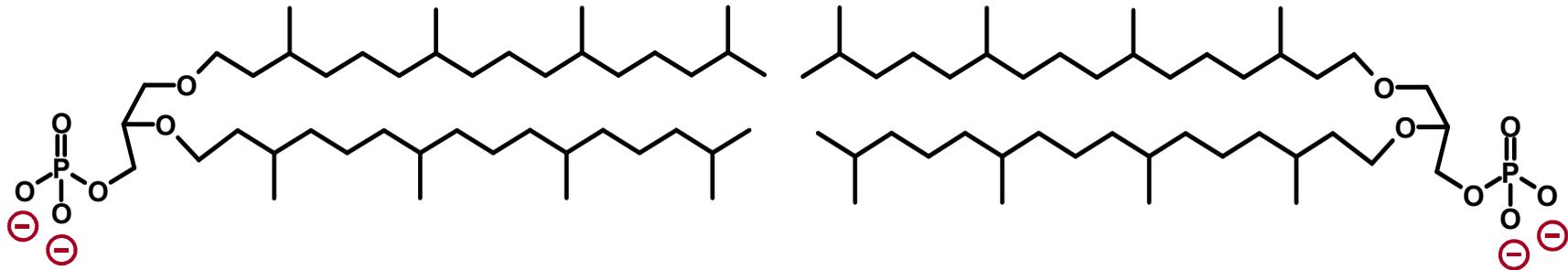
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung Bakterielle Zellmembran (2): Lipid-Einzelschicht, Aufbau.

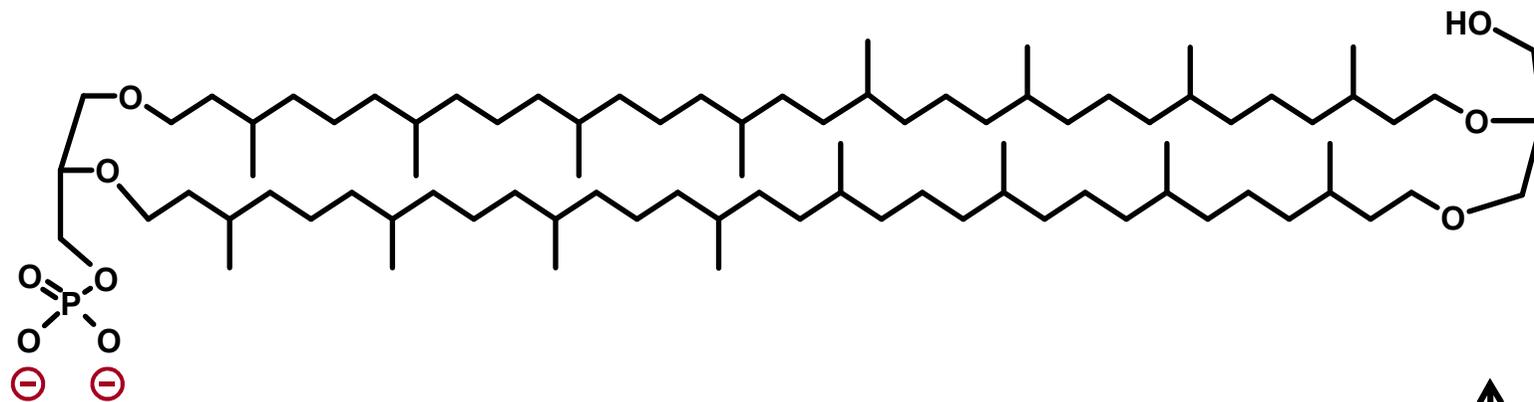


Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Bakterielle Zellmembran, chemische Grundbausteine:
Glycerin-diether/Diglycerin-tetraether.**



Doppelschicht aus zwei Glycerin-phytanyl-diethern



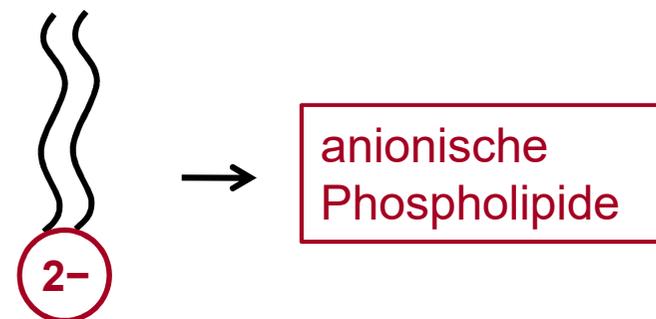
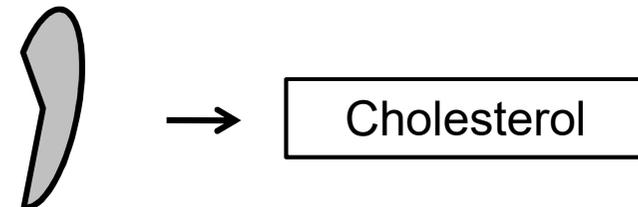
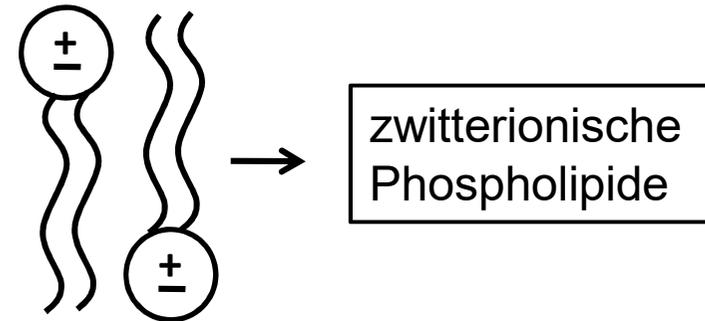
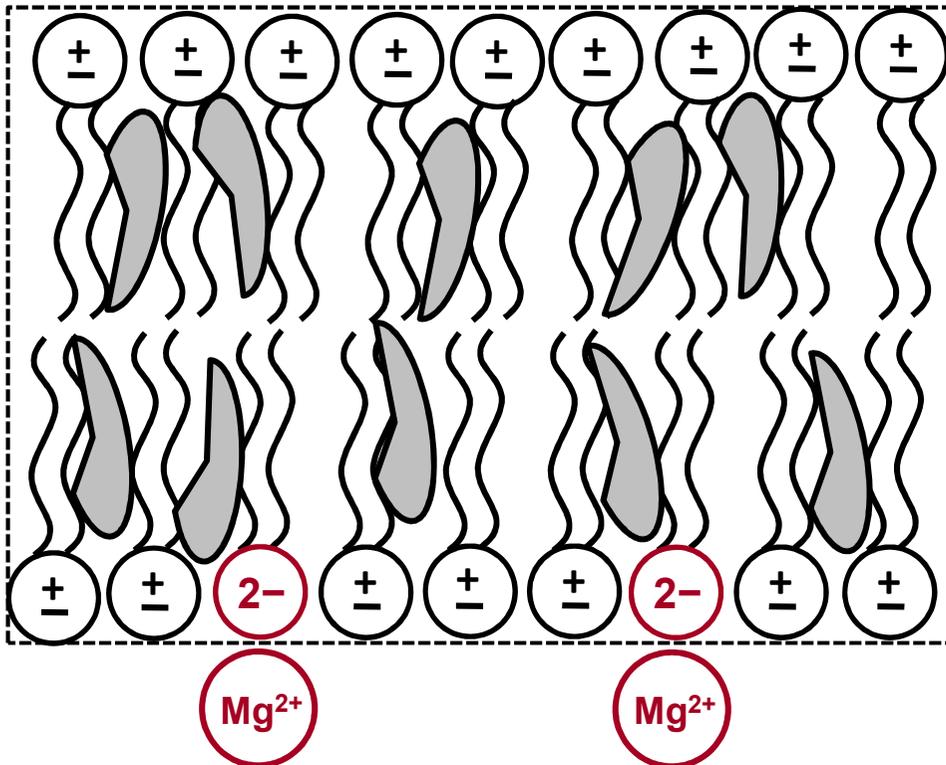
Einzelschicht aus Diglycerin-biphytanyl-tetraethern

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung.

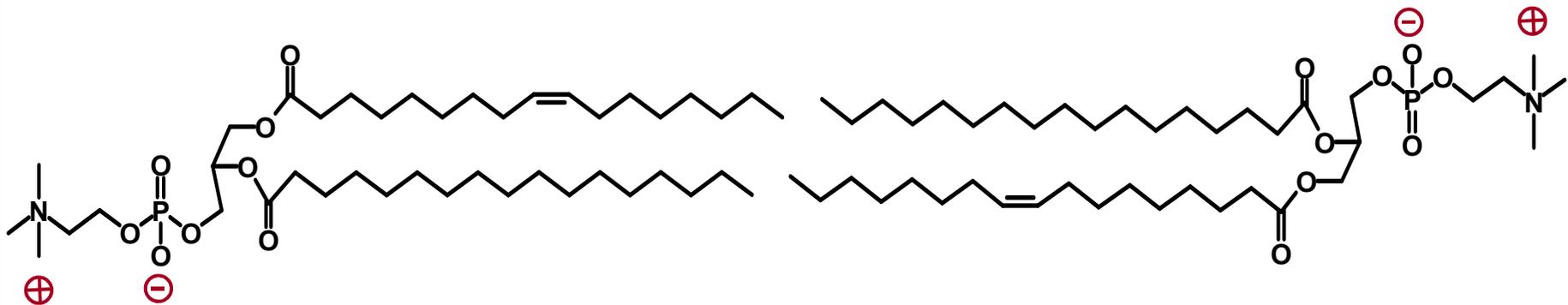
Eukaryontische Zellmembran: Lipid-Doppelschicht, Aufbau.

Cholesterol dient als „Gefrierschutzmittel“, um bei einer Abkühlung der Zellmembran den Phasenübergang vom Flüssigkristall zum Gel zu blockieren!



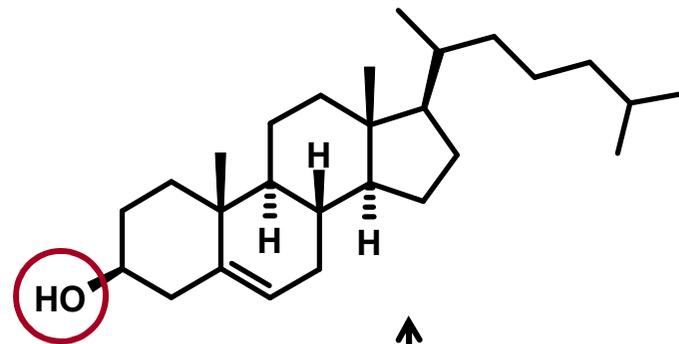
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung.
Eukaryontische Zellmembran: Phospholipid-Doppelschicht.**



Zwitterionische Glycerin-triester

○ → Polarer Molekülteil



Cholesterol (5-Cholesten-3 β -ol)

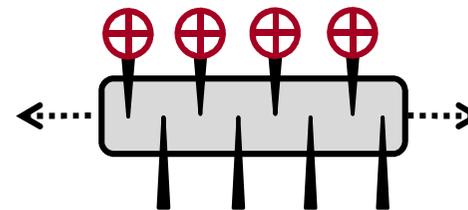
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Startpunkt: Natürliche, entzündungshemmende Proteine.

- Körpereigene Proteine mit 33-47 Aminosäuren, „Defensine“.
- Diese zeigen breite mikrobizide Wirkungen, u.a. durch Zerstörung (Lyse) der Zellmembran des Krankheitserregers, und sie sind robust gegen die Bildung von Resistenzen.
- Bei Entzündungen steigt ihre Konzentration im Blutplasma.
- Sie tragen auf der Primärstruktur in lokalem Wechselmodus kationische (⊕) und hydrophobe (▲) Aminosäure-Reste.

- Die Defensine haben demnach Proteinstrukturen mit lokaler, facialer Amphiphilie.

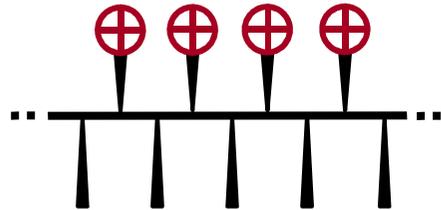
Strukturschema



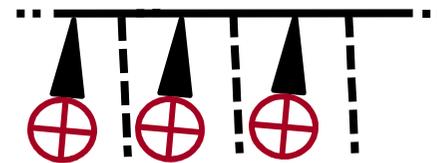
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Amphiphilie von SMAMP-Polymeren, Strukturschemata.
(SMAMP: Synthetic Mimic of Antimicrobial Proteins).

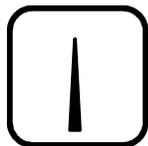
Aufsicht



Seitenansichten als $f(\varphi)$



... ————— ...
 Polymer-Gerüst



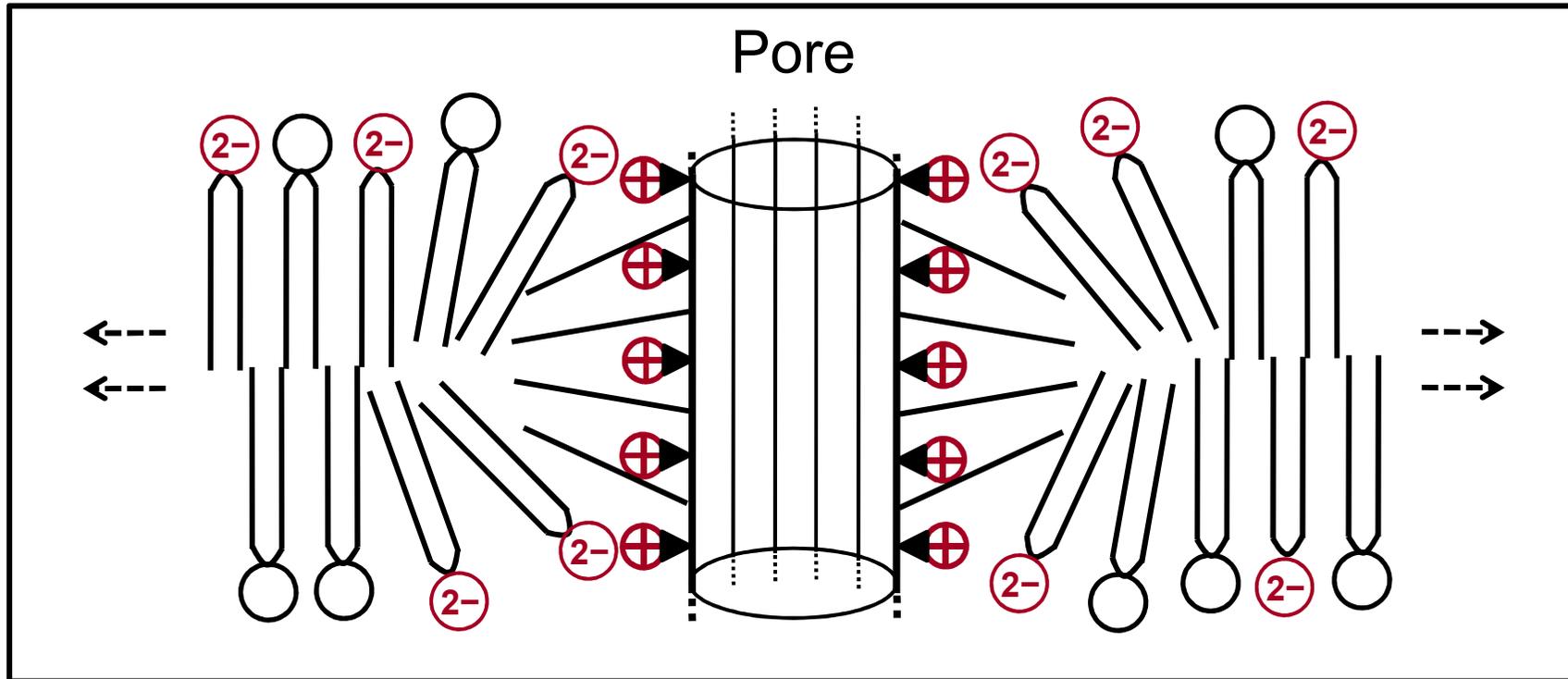
Hydrophober Rest

Hydrophiler Rest

φ : \rightarrow Betrachtungswinkel

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Möglicher Mechanismus der Zell-Lyse: → Porenbildung.**



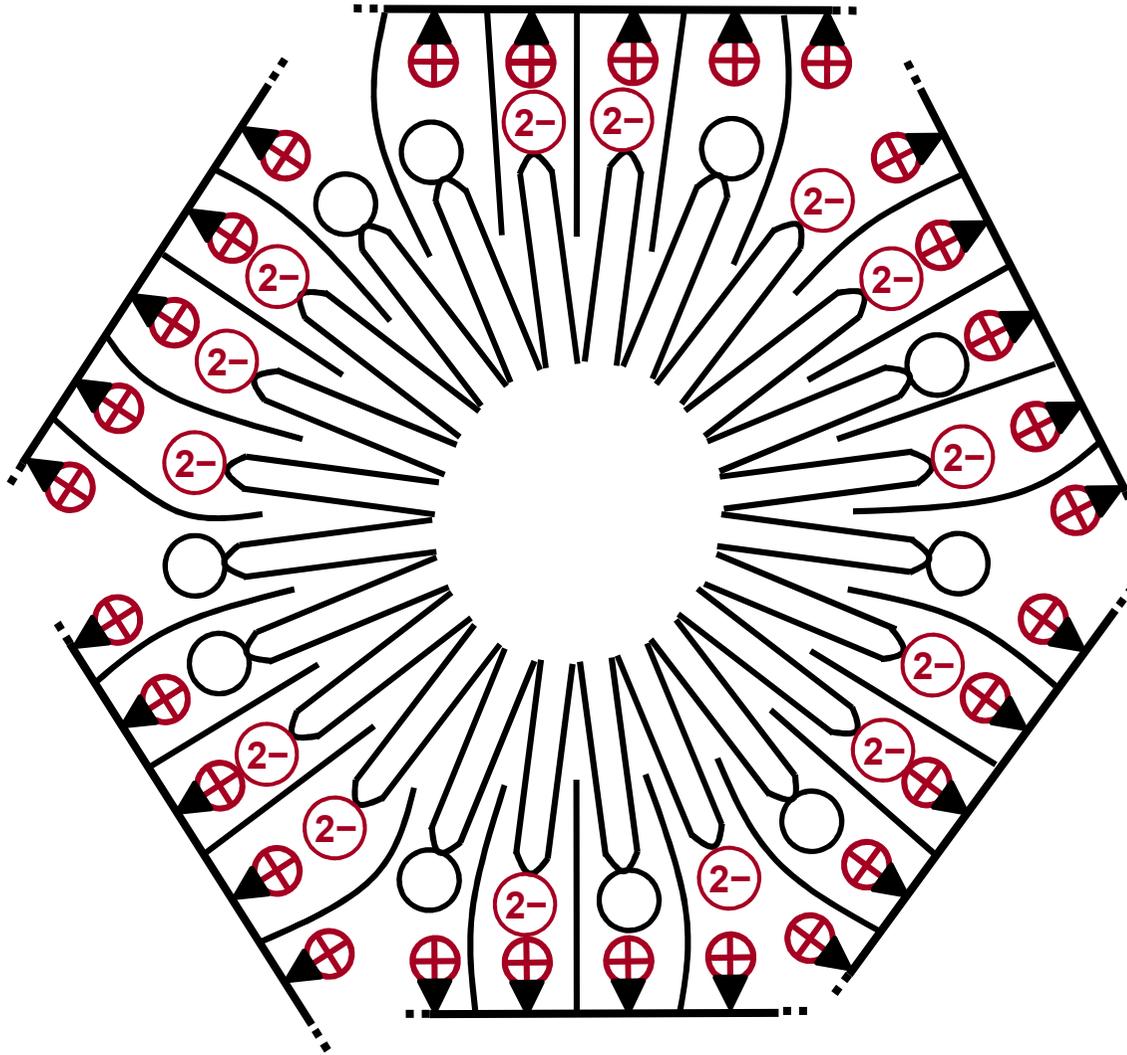
"Barrel-Stave-Model"



Bildung von Poren
in der Membran

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Möglicher Mechanismus der Zell-Lyse: → Mizellenbildung**

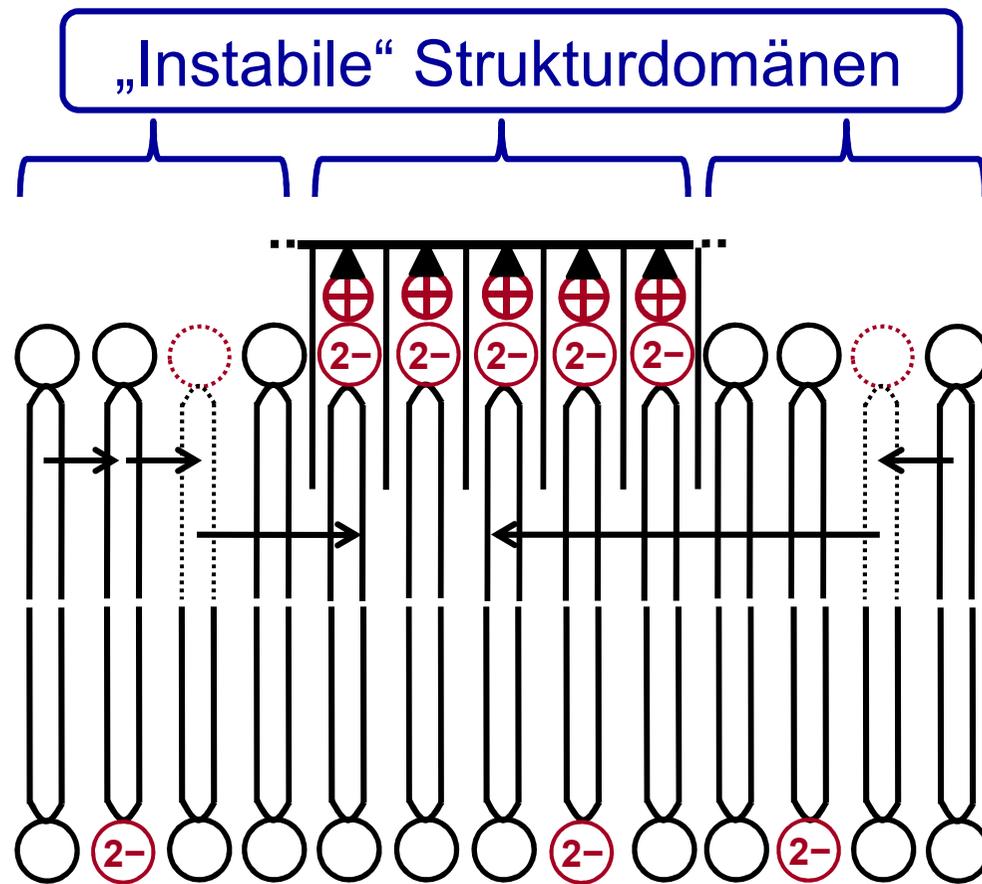


"Carpet-Model"

→ Bildung von Mizellen

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Möglicher Mechanismus der Zell-Lyse: \longrightarrow
Aggregation von zweifach negativ geladenen Anionen.



"Aggregation-Model"

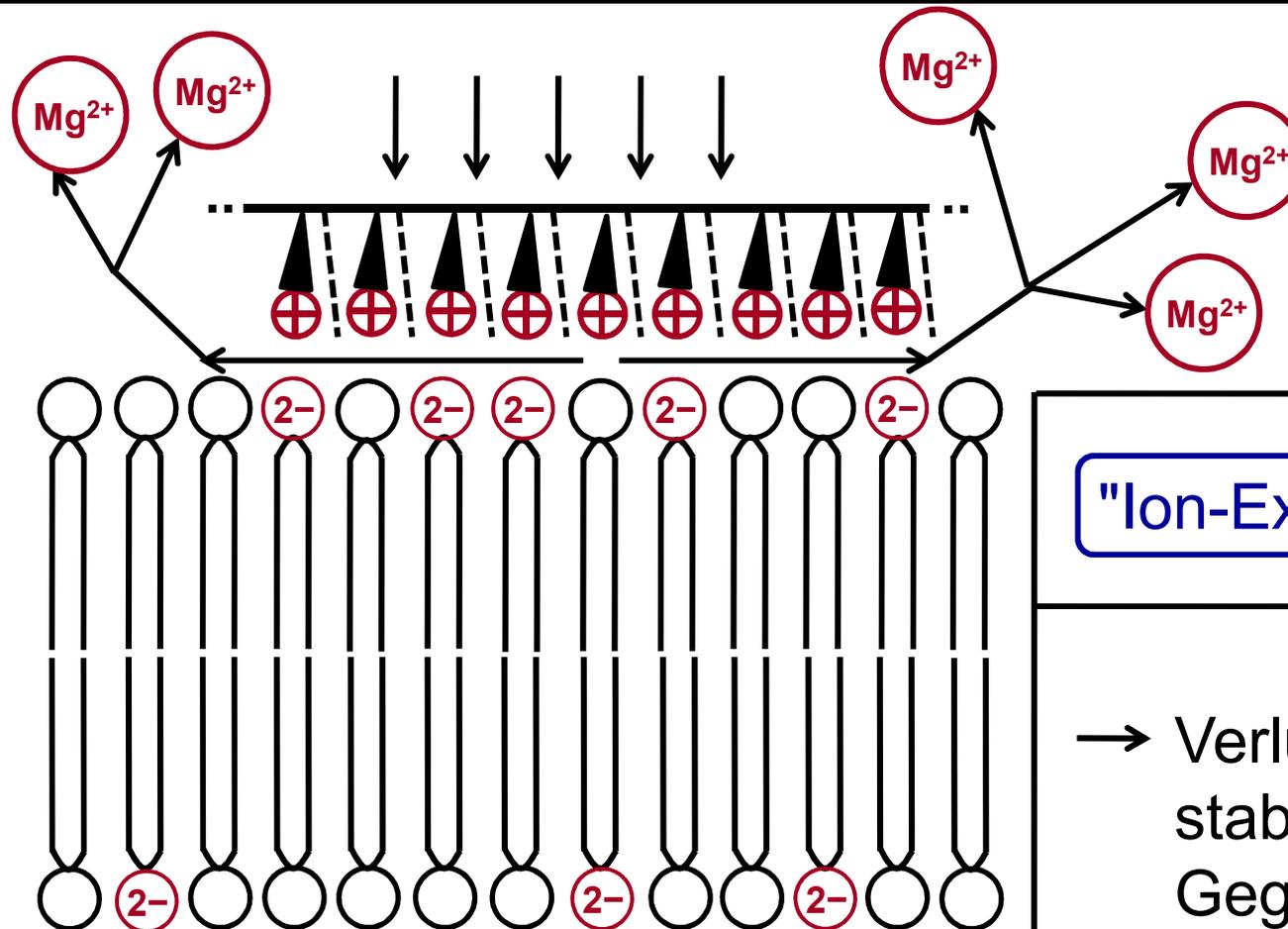
\longrightarrow Reorganisation
der Nahordnung
neutraler Lipid-
Moleküle

\longrightarrow Membran-Defekte

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Mögliche Mechanismen der Zell-Lyse: → Ionenaustausch.**

Entfernen der von der Zelloberfläche abgelösten Mg^{2+} -Ionen.



"Ion-Exchange-Model"

→ Verlust der Struktur stabilisierender Gegenionen (Mg^{2+})

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Messung der biologischen Wirkung: MIC₉₀ → Definition.**

Die minimale Hemmkonzentration (Minimal inhibitory concentration), **MIC₉₀**, ist die Konzentration an SMAMP-Polymer in µg/mL, bei der 90% des Wachstums einer Bakterienkultur gehemmt werden.

Im Fokus stehen Tests mit folgenden multiresistenten Keimen:

- *Escherichia coli* (Dickdarm)
- *Bacillus subtilis* (Boden, Mist)
- *Enterococcus faecium* (Darm)
- *Staphylococcus aureus* (Nasenhöhle, Lunge)
- *Klebsiella pneumoniae* (Lungenentzündung)
- *Serratia marcescens* (Stärkehaltige Nährböden)
- *Salmonella typhimurium* (Typhus, Bakterien-Ruhr)
- *Shigella dysenteriae* (Bakterien-Ruhr)

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Messung der biologischen Wirkung: MIC₉₀ → Definition.**

Die minimale Hemmkonzentration (Minimal inhibitory concentration), **MIC₉₀**, ist die Konzentration an SMAMP-Polymer in µg/mL, bei der 90% des Wachstums einer bestimmten Bakterienkultur gehemmt werden.

Typische Messwerte bei SMAMPs: → 10 µg/mL (E.coli)
05 µg/mL (S.aureus)

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Messung der biologischen Wirkung: MIC₉₀ → Definition.**

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration im Labor,
praktisches Vorgehen/Experiment

Die zu untersuchende Mikrobenart wird über Nacht bei 37°C in einer Müller-Hinton-Nährlösung kultiviert und zu Versuchsbeginn mit frischer Nährlösung auf eine optische Dichte von 0,001 bei $\lambda = 600\text{nm}$ gebracht (Entspricht etwa 10^5 Zellen pro mL). Das SMAMP-Polymer wird in Dimethylsulfoxid mit einer Konzentration von 40 mg/mL gelöst. Diese „Stammlösung“ fügt man in verschiedenen Mengen den zuvor präparierten Nährlösungen hinzu. Nach 6h bei 37°C wird im Spektralphotometer (bei $\lambda = 600\text{nm}$) deren jeweilige optische Dichte gemessen. Als Referenzprobe dient die optische Dichte der SMAMP-freien Bakterienkultur unter gleichen Bedingungen.

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Messung der biologischen Wirkung: HC_{50} → Definition.**

Die Hämolysekonzentration (Hemolytic concentration), **HC_{50}** , ist die Konzentration an SMAMP-Polymer in $\mu\text{g/mL}$, bei der 50% der roten Blutkörperchen einer Probe zerstört werden.

Eingesetzt werden frisch gezogene, rote Blutzellen des Menschen, die vom Serum abgetrennt wurden.

Typische Messwerte für SMAMPs: → $50 \mu\text{g/mL}$

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

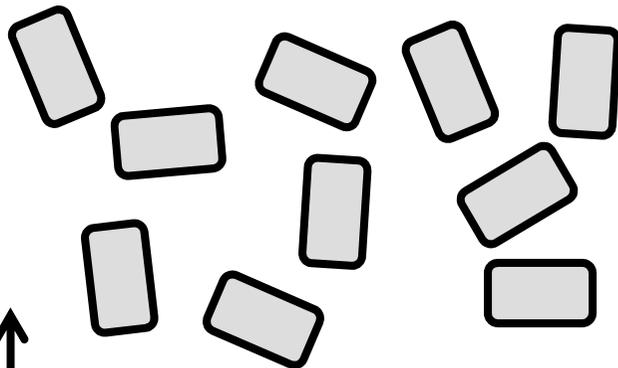
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Messung der biologischen Wirkung: HC_{50} → Definition.**

Bestimmung der hämolytischen Aktivität im Labor,
praktisches Vorgehen/Experiment

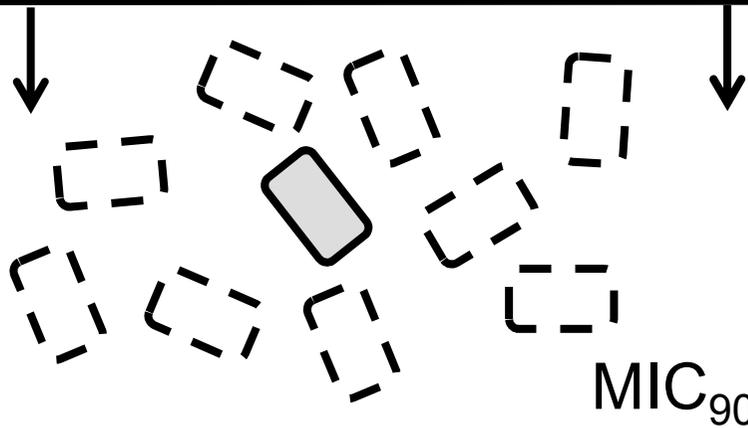
30 µg rote Blutkörperchen werden in 10 µl Tris-gepufferter, physiologischer NaCl-Lösung suspendiert, an einer 22 µm-Polyethersulfon-Membran filtriert, resuspendiert und je drei Mal zentrifugiert und suspendiert. Zu 100µl Suspension wird jeweils die Lösung des SMAMP-Polymers in DMSO gegeben, und unter Rühren 30 Minuten lang bei 37°C gehalten. Nach Zentrifugieren wird die Absorption des Überstands bei 414 nm (Hämoglobin) gemessen. Referenz ist eine mit Triton-X-100 vollständig (100%) hämolysierte Probe.

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

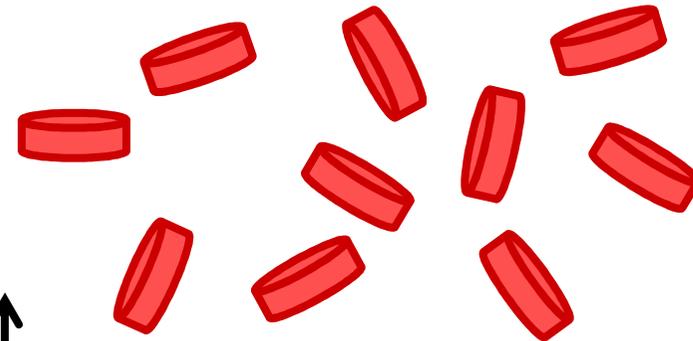
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Biologische Wirkung: MIC₉₀ und HC₅₀, Visualisierung.**



Neu hinzu gewachsene Zellen



90% Wachstumsinhibierung



Erythrozyten, 100%, vollständig



Erythrozyten nach 50% Lyse

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Biologische Wirkung, Definition der Selektivität.

Die Selektivität Erythrocytentoxizität / Bakterienzelltoxizität ist folgendermaßen definiert:

Selektivität eines
SMAMP-Polymers



HC₅₀

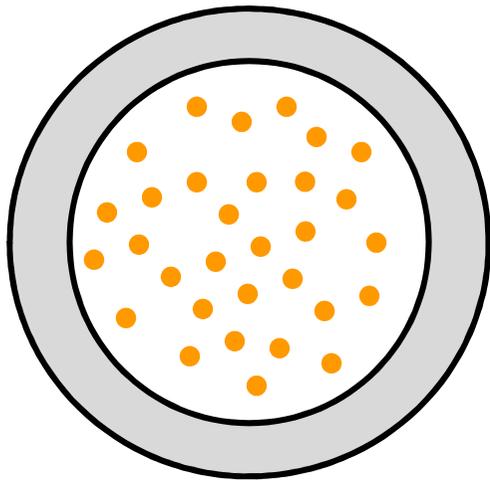
MIC₉₀

Maganin (Frosch-Defensin) hat eine Selektivität von 10, menschliche Defensine zeigen Selektivitäten von rund 100.

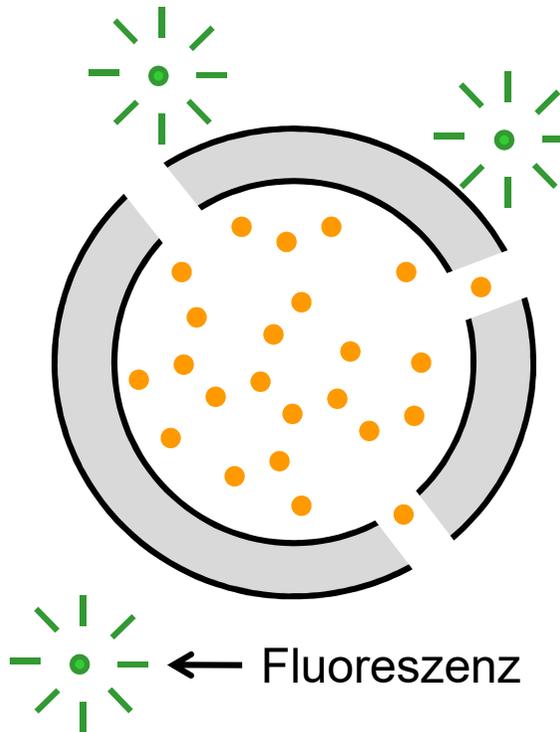
Ziel für die praktische Verwendbarkeit als Desinfektionsmittel ist demzufolge ein möglichst hoher Selektivitätswert.

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

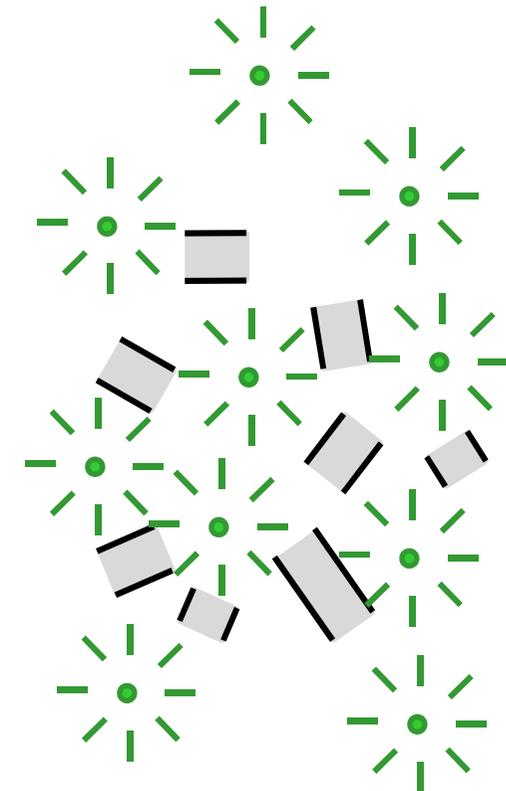
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Stabilität von Vesikel-Membranen: Dye-Leakage-Versuch.**



Phospholipid-Vesikel mit
selbstausschendem
Fluoreszenzfarbstoff: ●



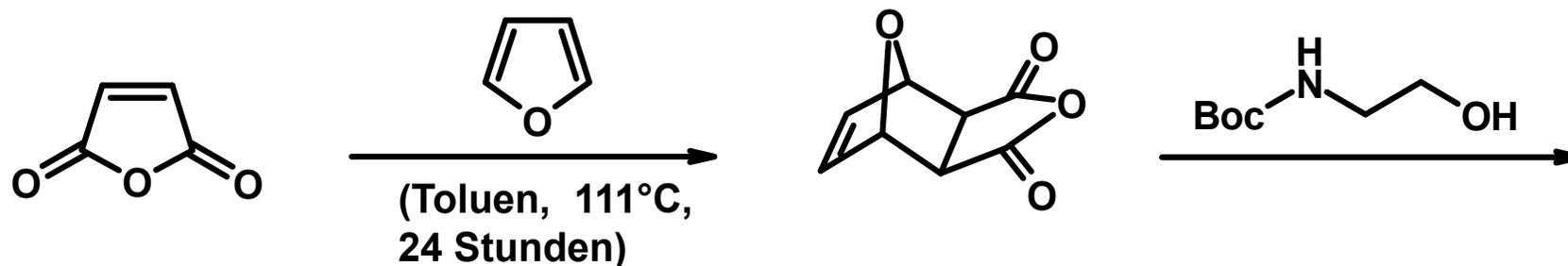
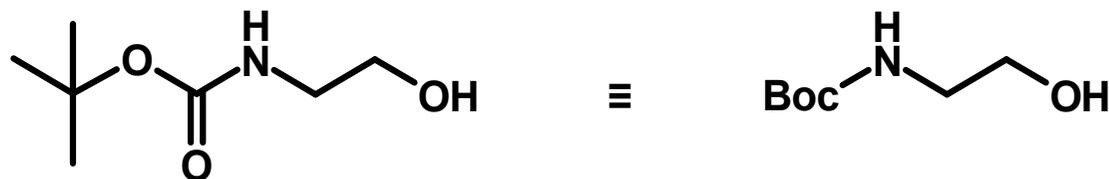
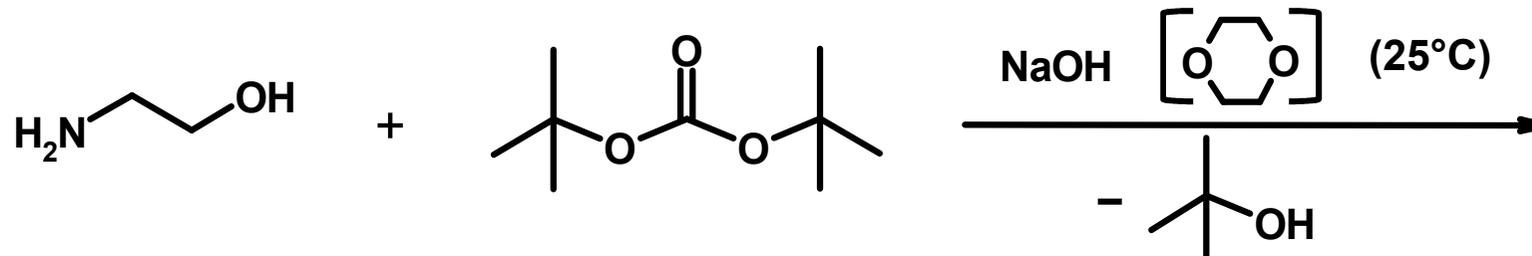
Per SMAMP-Zugabe:
Defektstellen in der
Phospholipid-Membran



Triton-X-Zugabe:
Vollständige Lyse des
Phospholipid-Vesikels

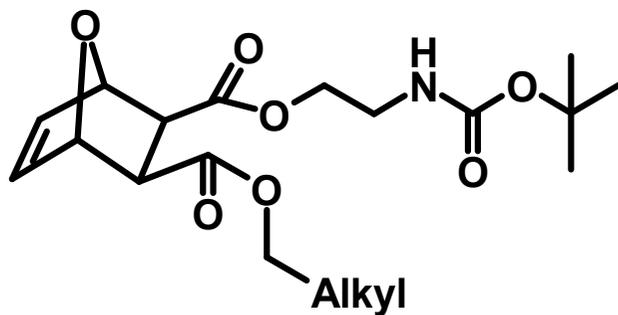
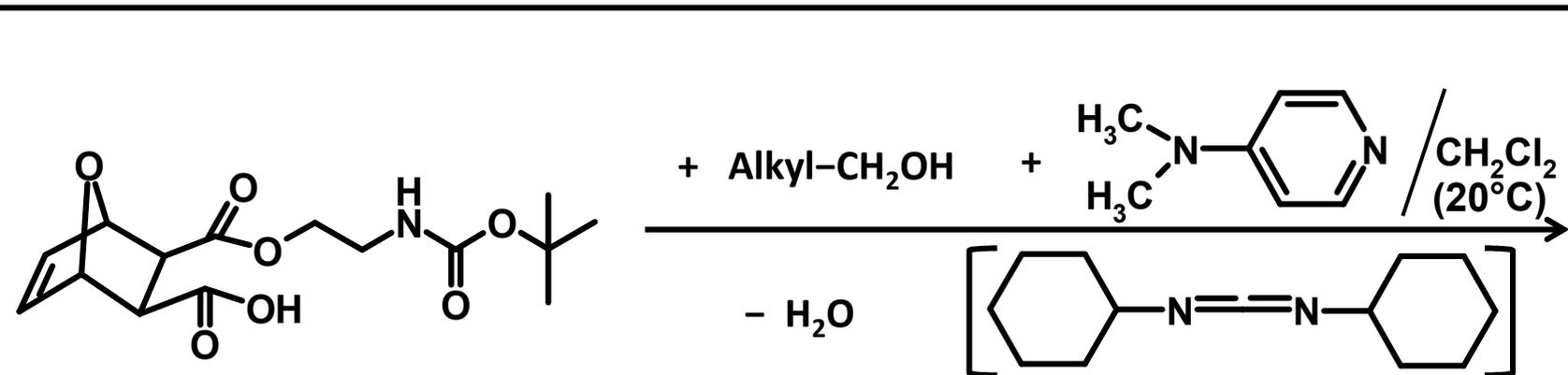
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese von Poly(oxanorbornenen): Monomer-Aufbau (1).**



Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

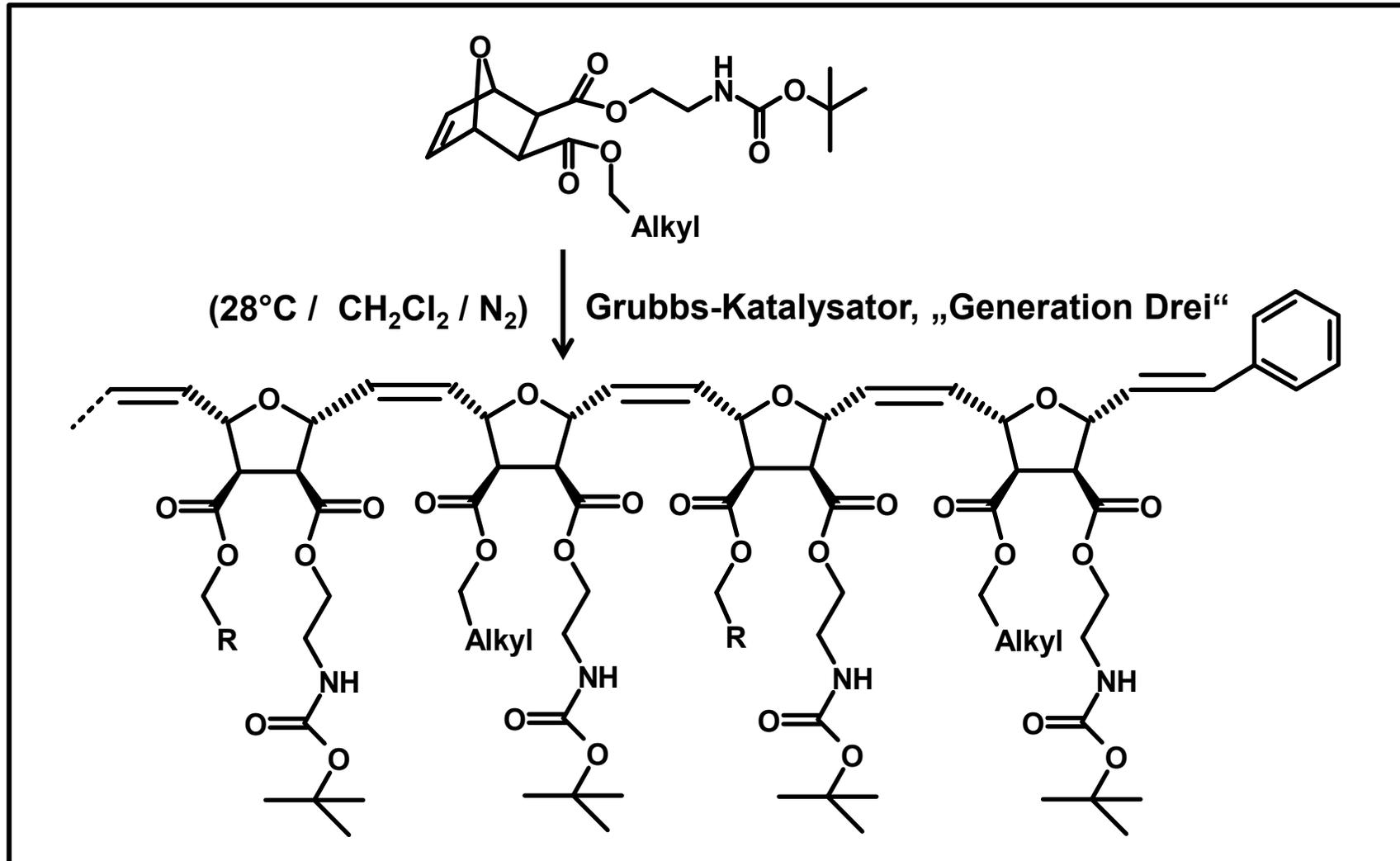
Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Synthese von Poly(oxanorbornenen): Monomer-Aufbau (2).



„Steglich-Veresterung“ unter sehr
milden Bedingungen in Gegenwart
von 4-Dimethylaminopyridin.

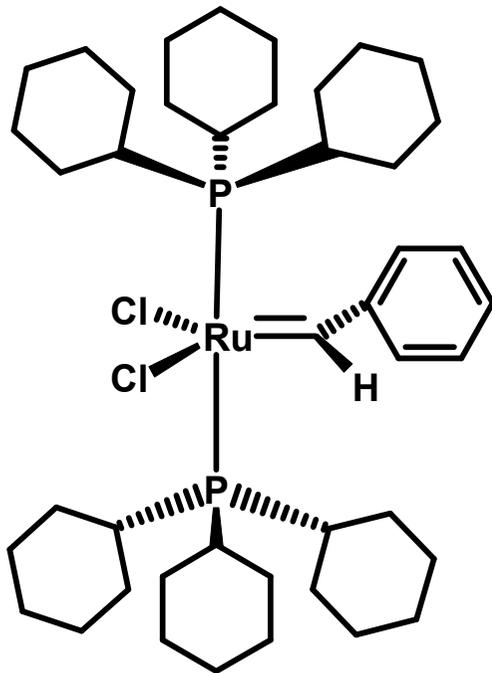
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese von Poly(oxanorbornenen): ROMP des Monomers.**

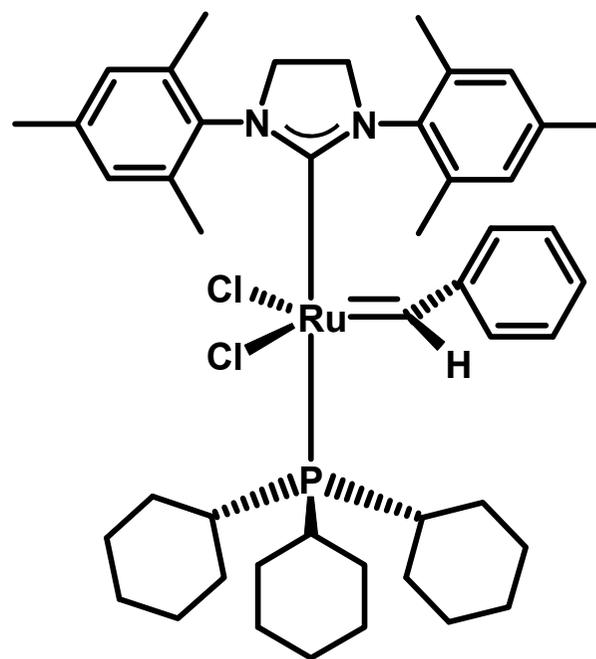


Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

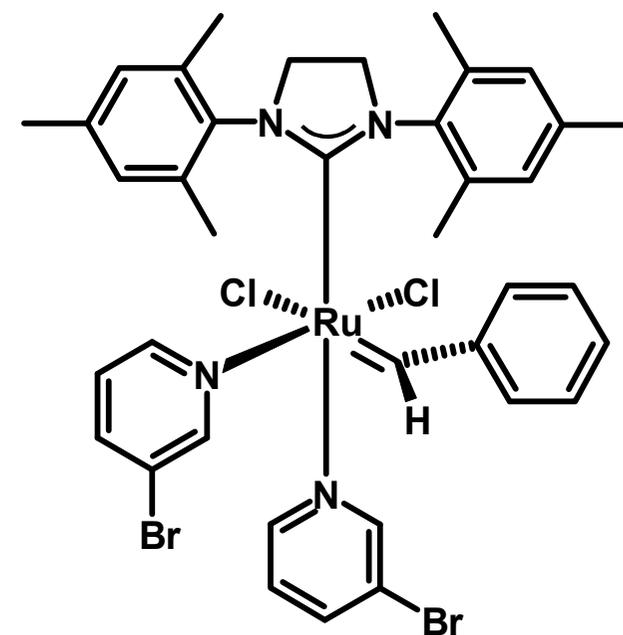
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese von Poly(oxanorbornenen): Grubbs-Katalysatoren.**



„Generation Eins“



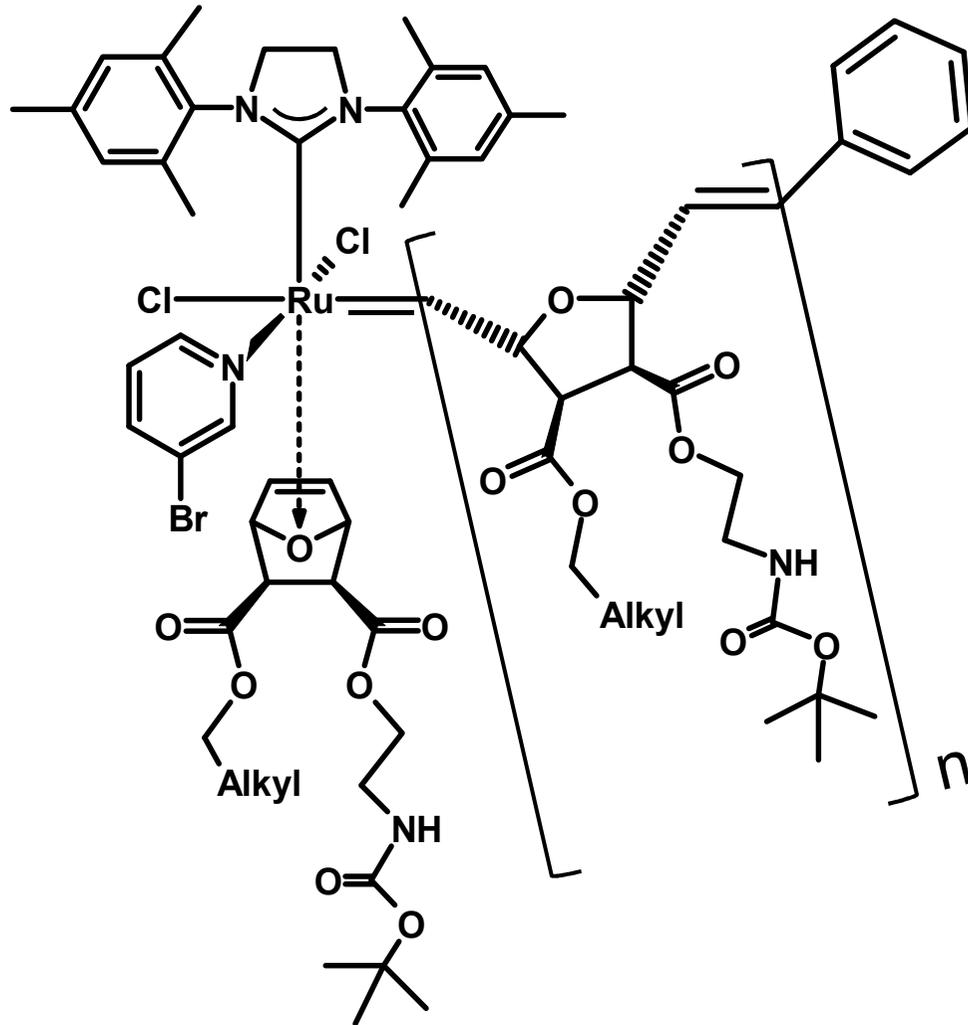
„Generation Zwei“



„Generation Drei“

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Grubbs-Katalysatoren, Mechanismus der ROMP.



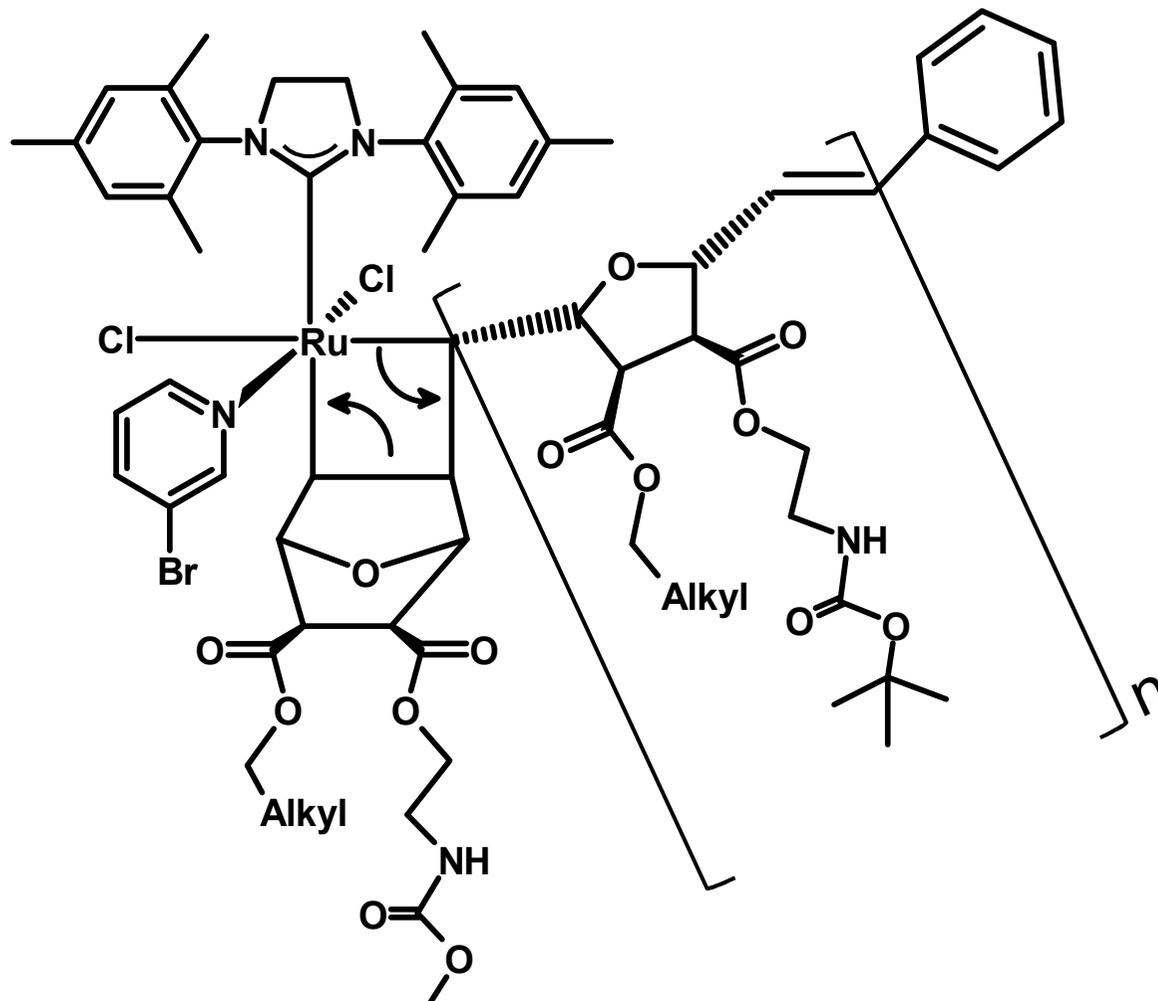
Olefin-Addition



Bildung eines
 π -Komplexes
am Metallcarben

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Grubbs-Katalysatoren, Mechanismus der ROMP.



(1)

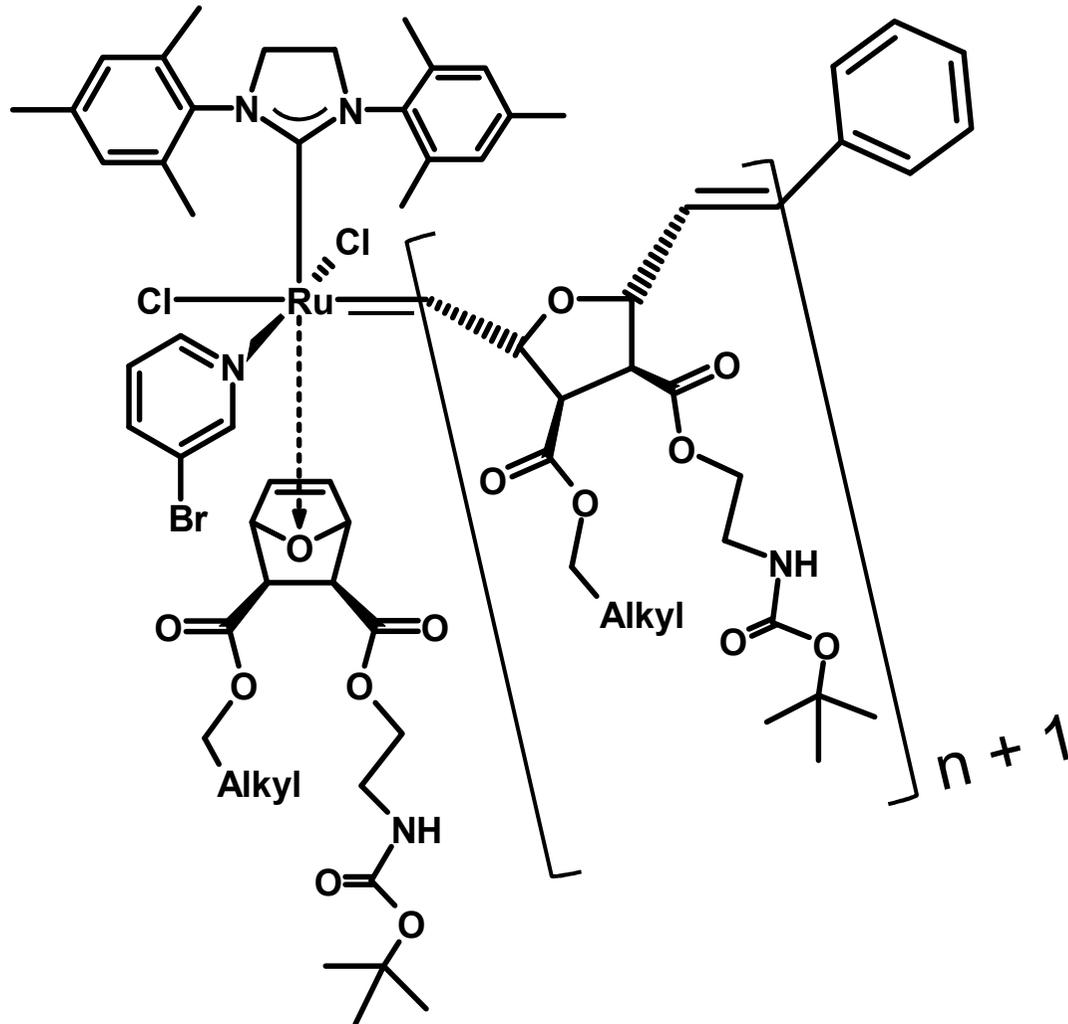
[2+2]–Cycloaddition:
Bildung eines
Metallacyclobutans

(2)

[2+2]–Cycloreversion:
Bildung eines (n + 1)-
Metallcarbena

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Grubbs-Katalysatoren, Mechanismus der ROMP.**



Olefin-Addition



Erneute Bildung
eines π -Komplexes
am $n + 1$ -Metallcarben

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Neue Poly(oxanorbornene) durch ROMP-Reaktionen:
Biologisches und technisches Anforderungsprofil. →**

Wirksamkeit gegen multi-
resistente Krankenhaus-
Bakterien, „Superbugs“

MIC₉₀-Werte →

S. aureus: ≤ 30 µg/mL

E. coli: ≤ 10 µg/mL

E. faecium ≤ 10 µg/mL

B. Subtilis ≤ 05 µg/mL

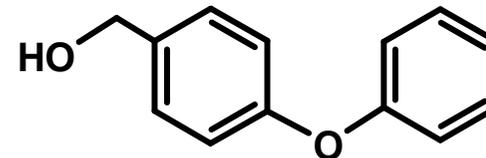
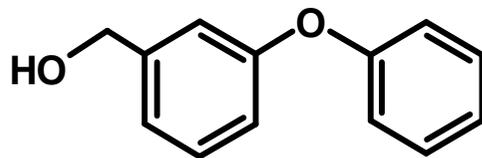
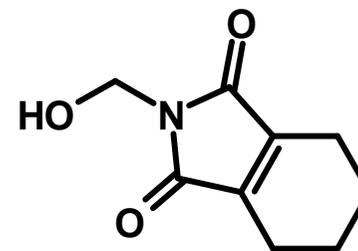
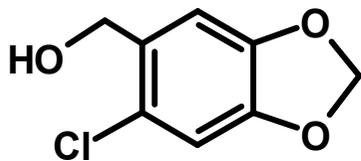
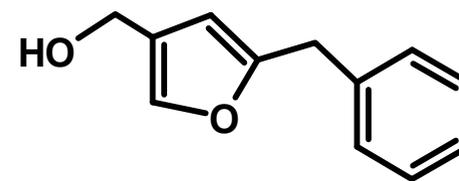
HC₅₀: ≥ 1.000 µg/mL

Technisches Profil der
Beschichtungsmaterialien:

- Thermische Stabilität oberhalb von 150°C.
- Applizierbarkeit in Form einer filmbildenden Dispersion.
- Haftung der Beschichtung auf Oberflächen aus Glas oder Metall.

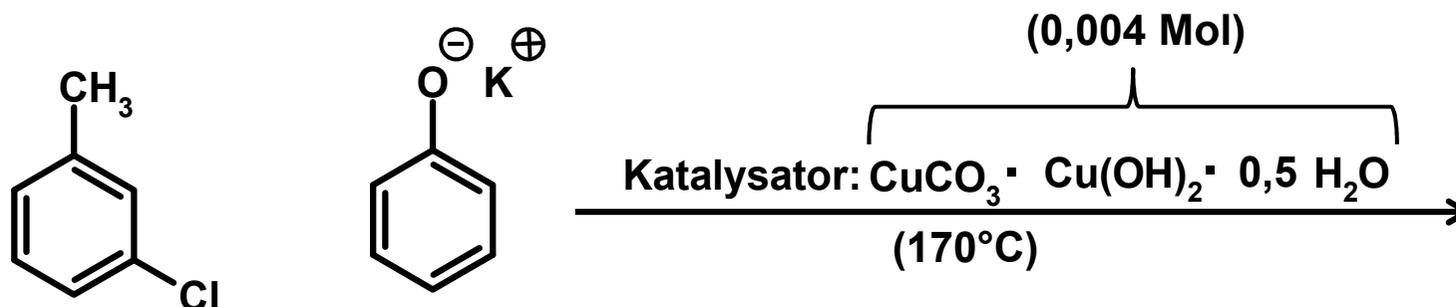
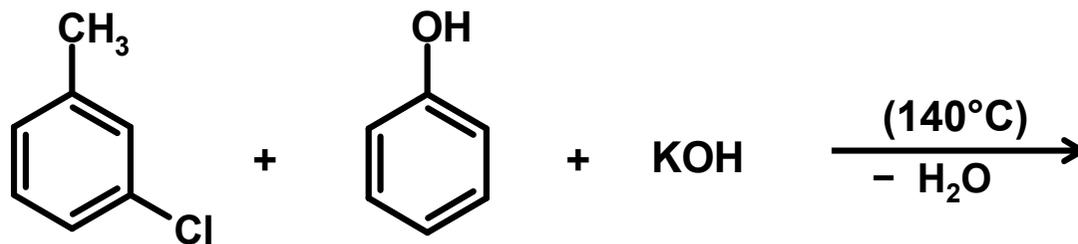
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Neue Poly(oxanorbornene): Einbau von Alkoholen des
Typs RCH_2OH mit $R =$ (Hetero)Aryl, (Hetero)Cycloalk(en)yl.**



Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

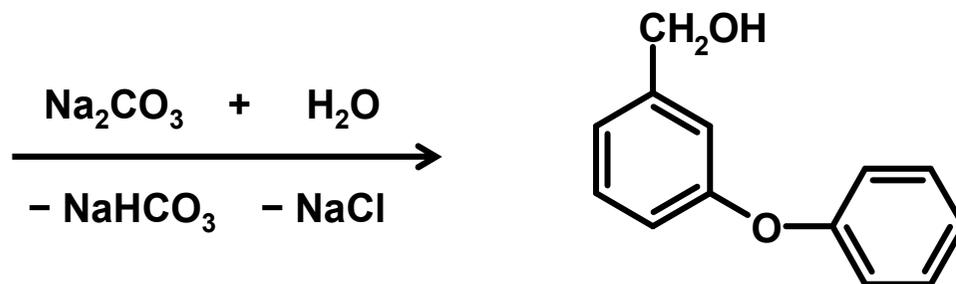
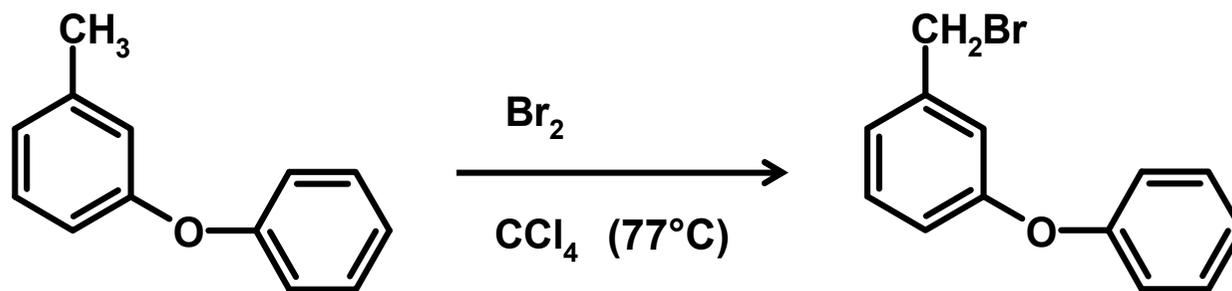
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese von 3-Phenoxybenzylalkohol (1).**



(EP 0051 235A1 vom 12.05.1982)

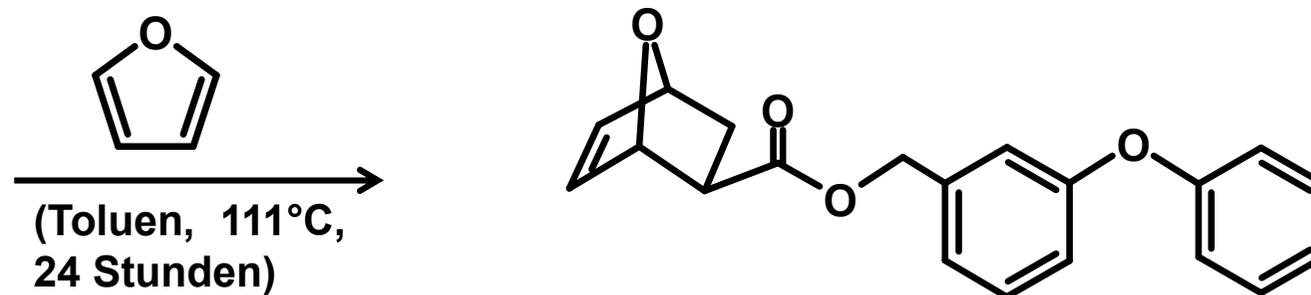
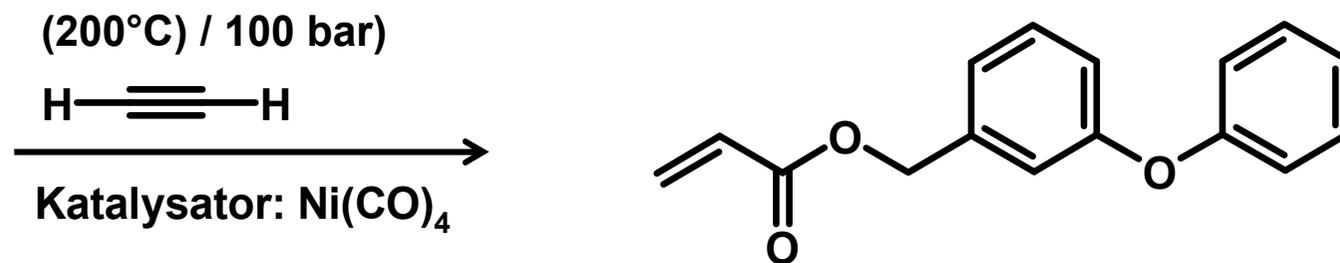
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese von 3-Phenoxybenzylalkohol (2).**



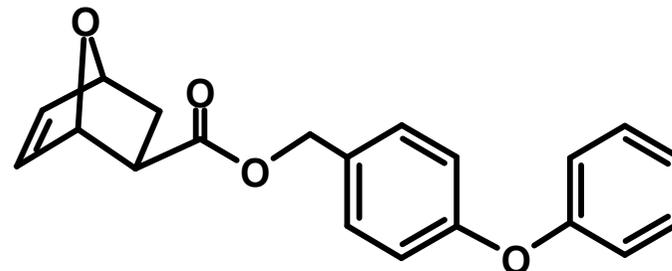
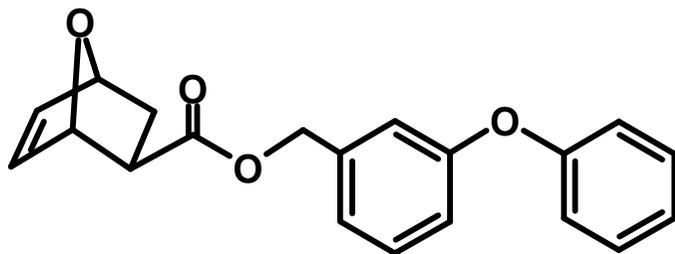
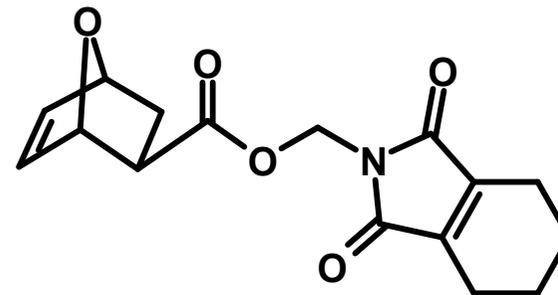
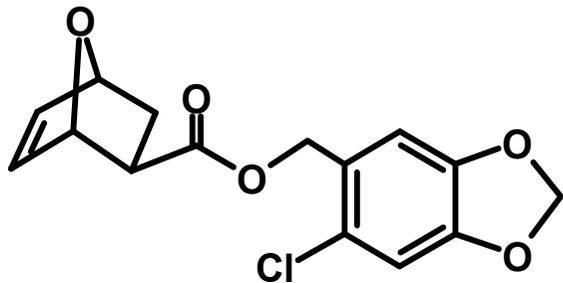
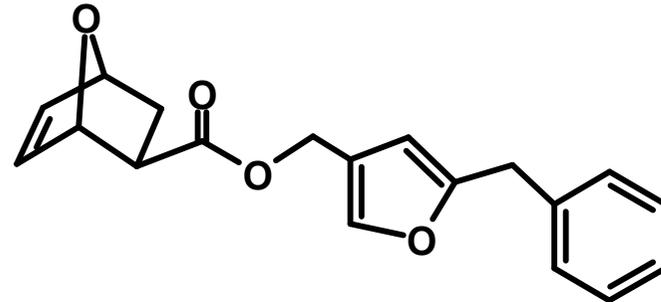
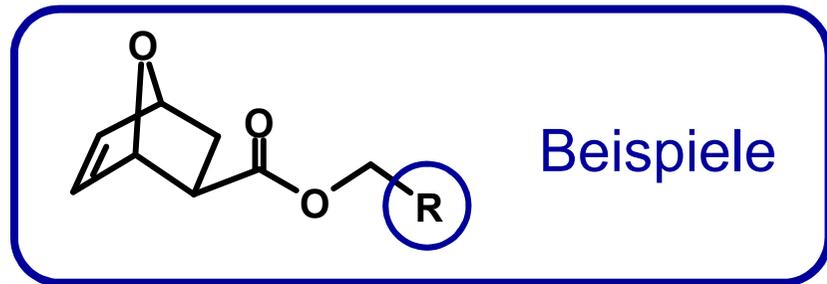
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese des 3-Phenoxybenzylesters von Oxanorbornen-
carbonsäure.**

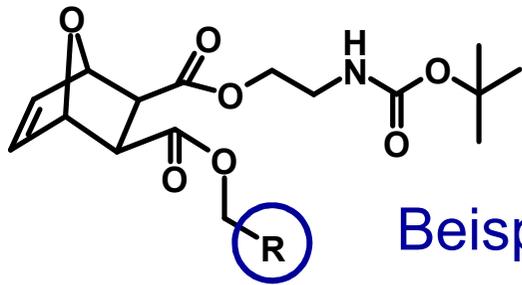


Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

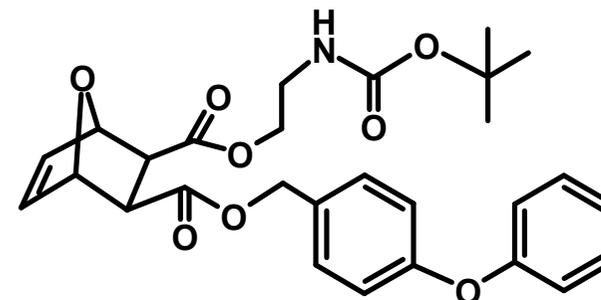
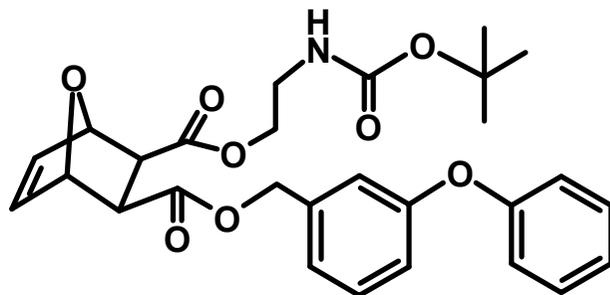
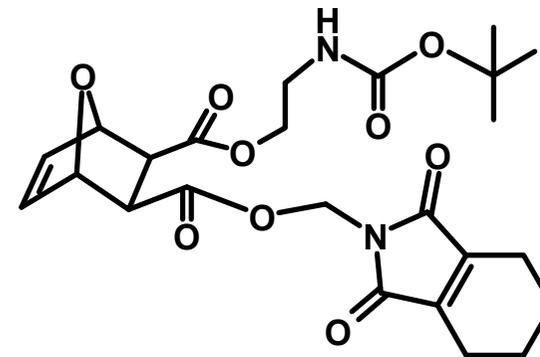
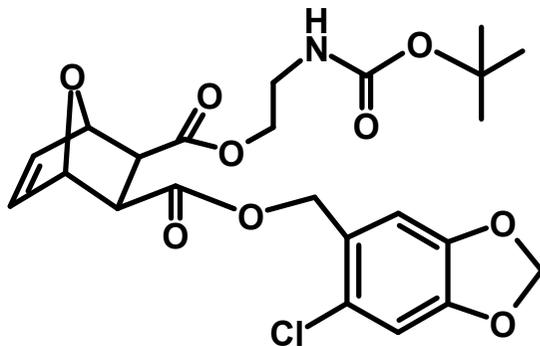
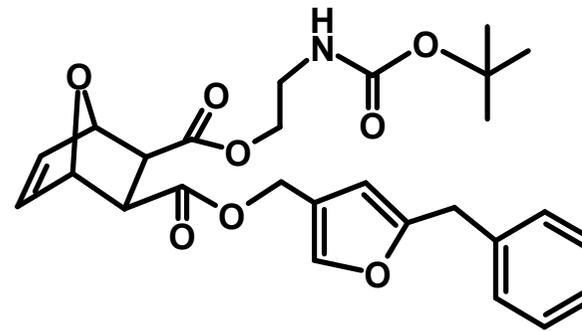
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Neue Poly(oxanorbornene): „Membran-aktive“ Monoester.**



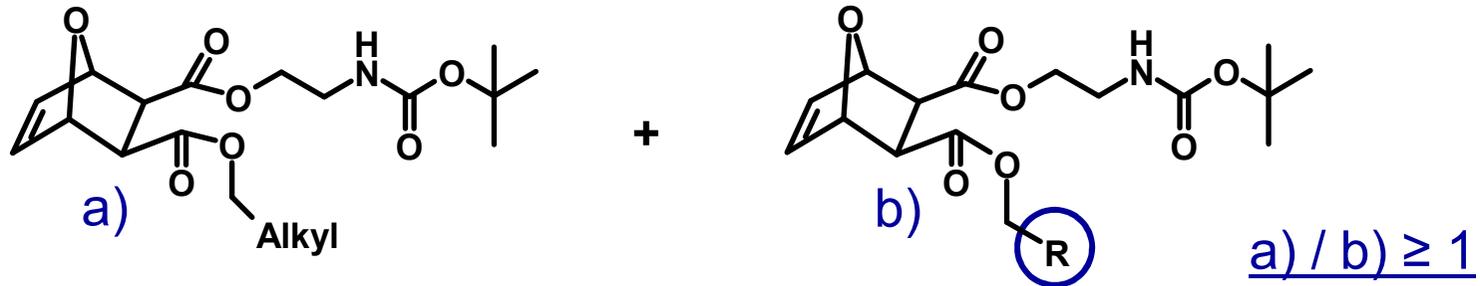
Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Neue Poly(oxanorbornene): „Membran-aktive“ Diester.



Beispiele

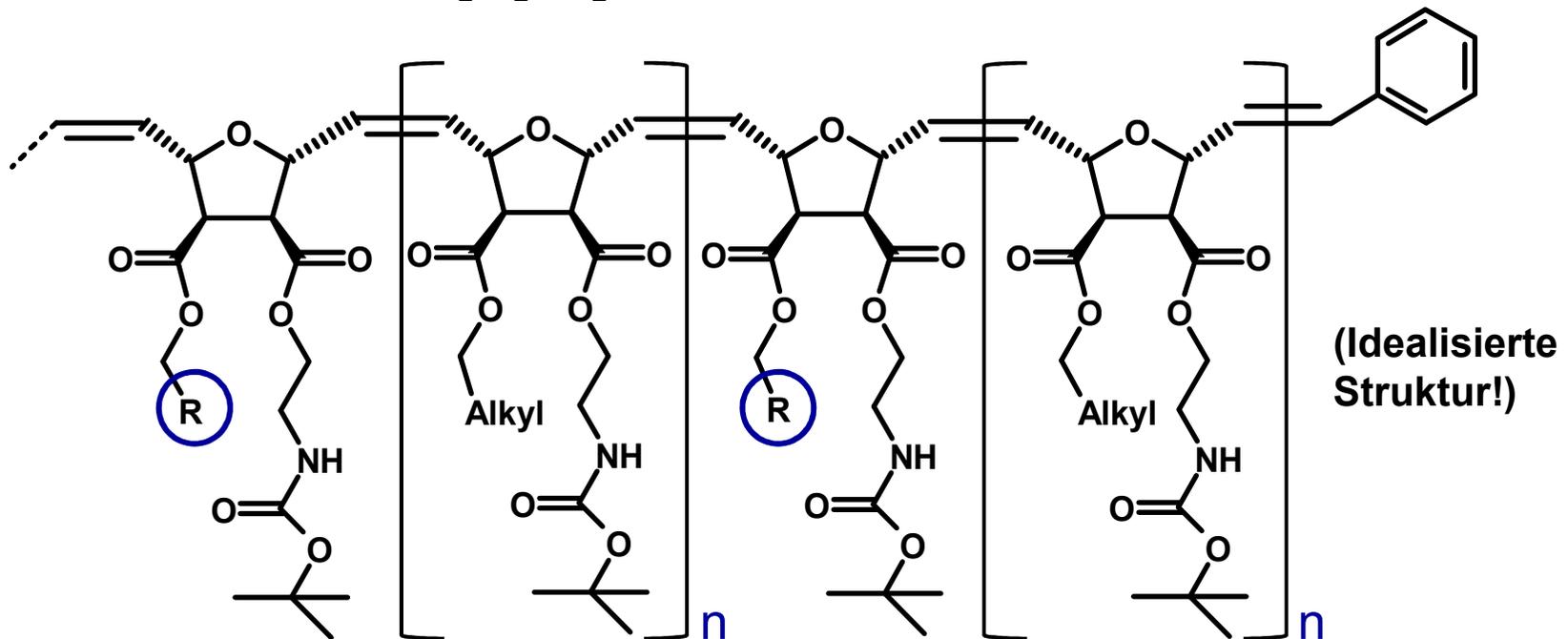


Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Synthese neuer Poly(oxanorbornene): ROMP, Stöchiometrie.



$(28^\circ\text{C} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{N}_2)$

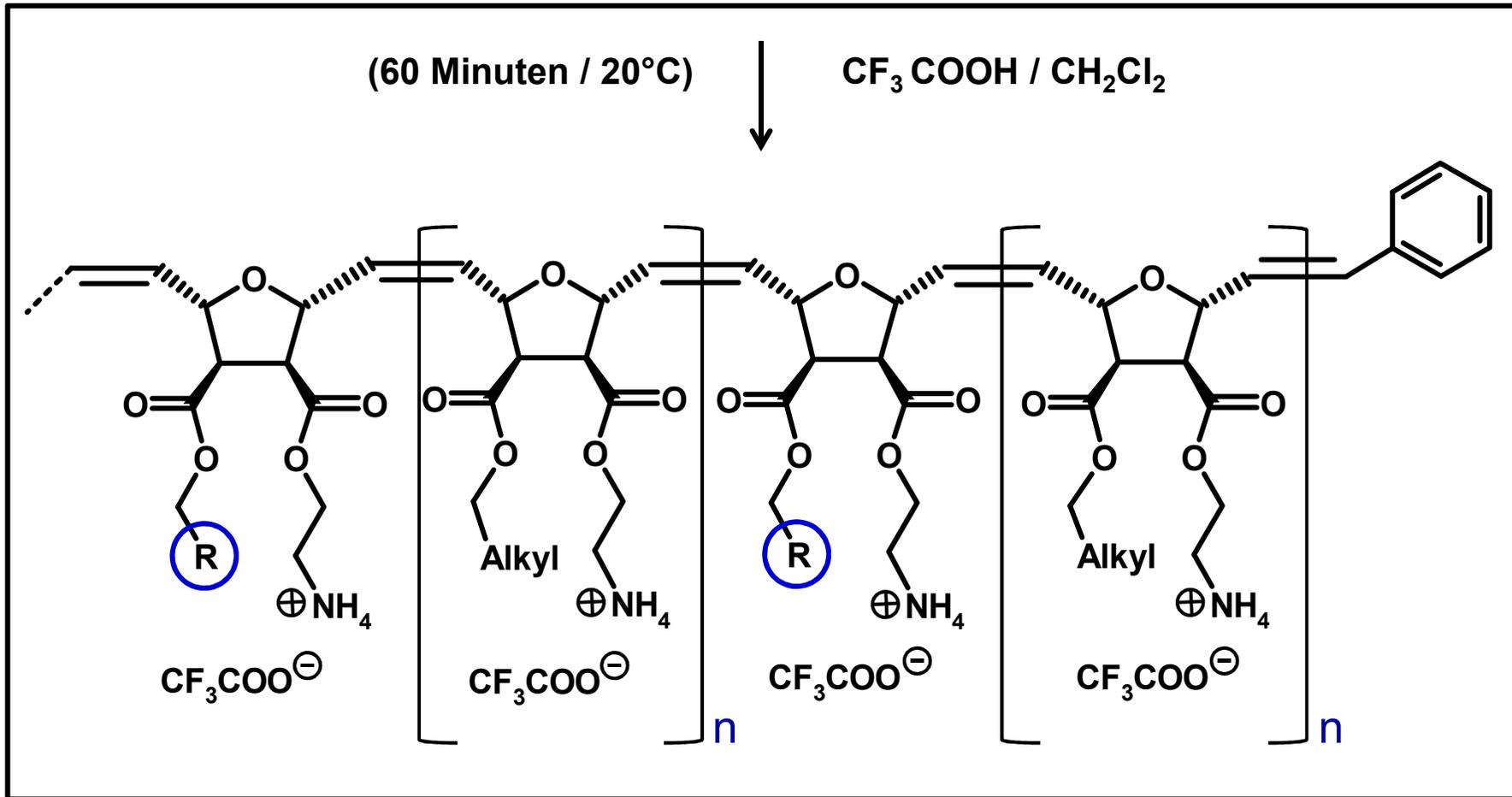
Grubbs-Katalysator, „Generation Drei“



$(n = 1, 2, 5, 10, 20, \dots)$

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

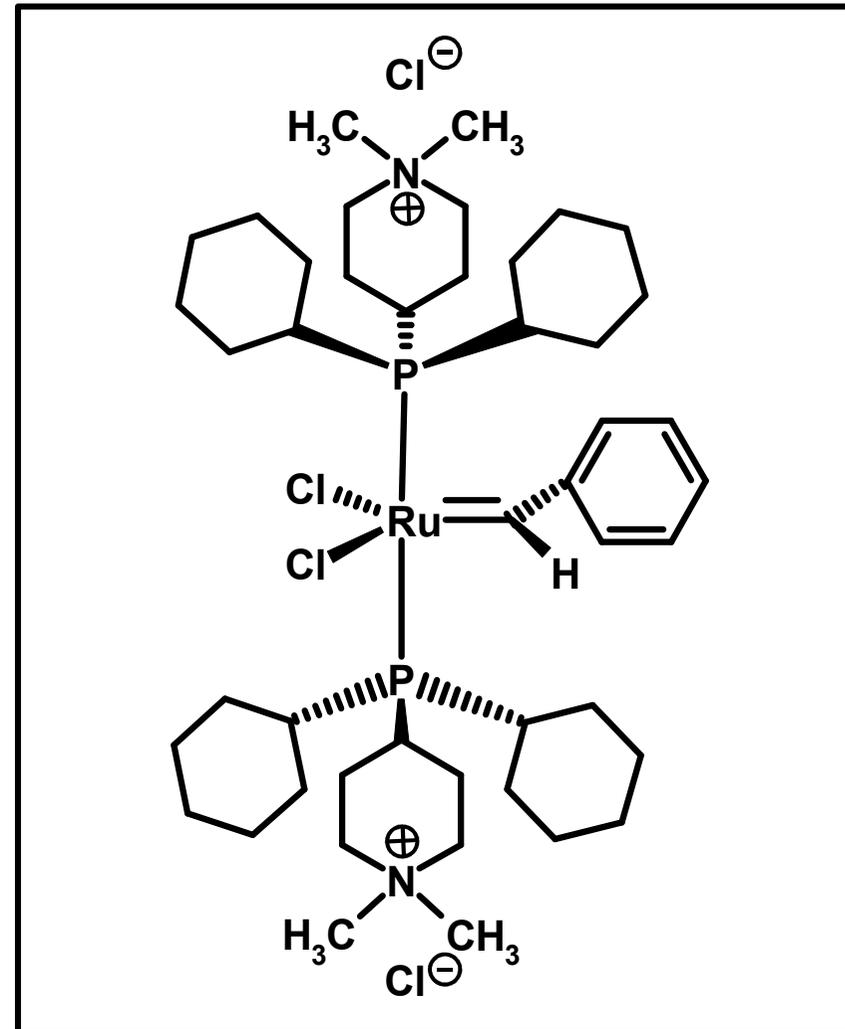
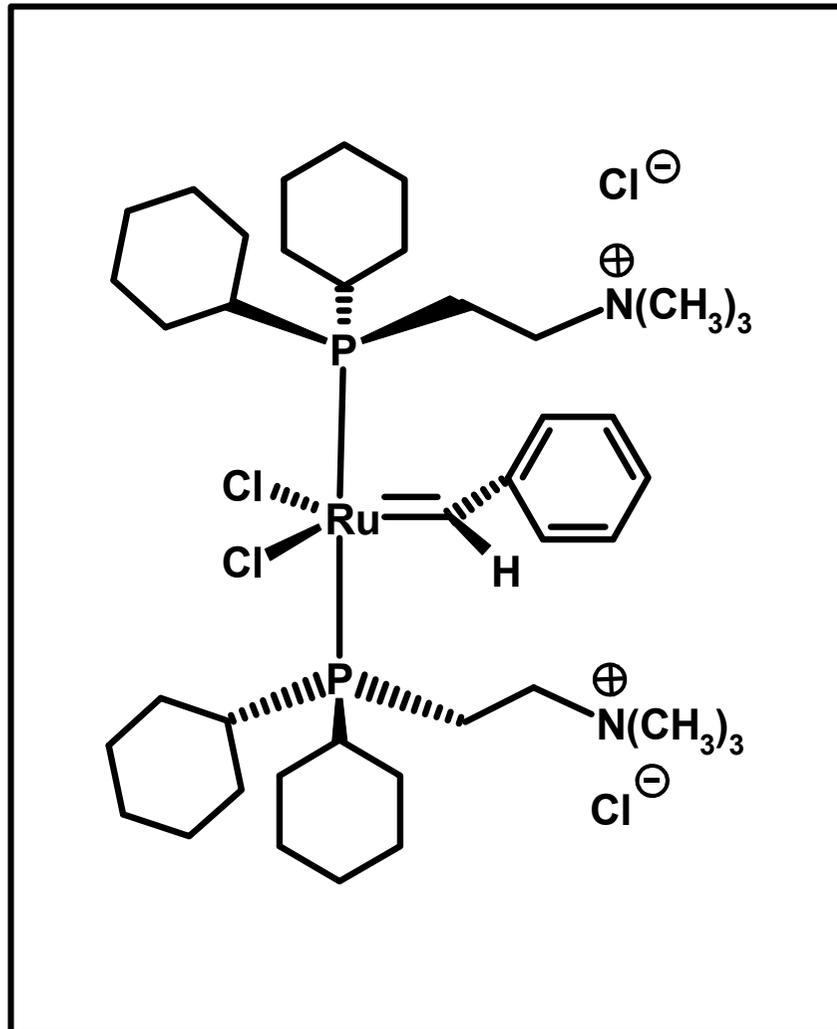
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Synthese neuer Poly(oxanorbornene): Boc-Abspaltung.**



$(n = 1, 2, 5, 10, 20, \dots)$

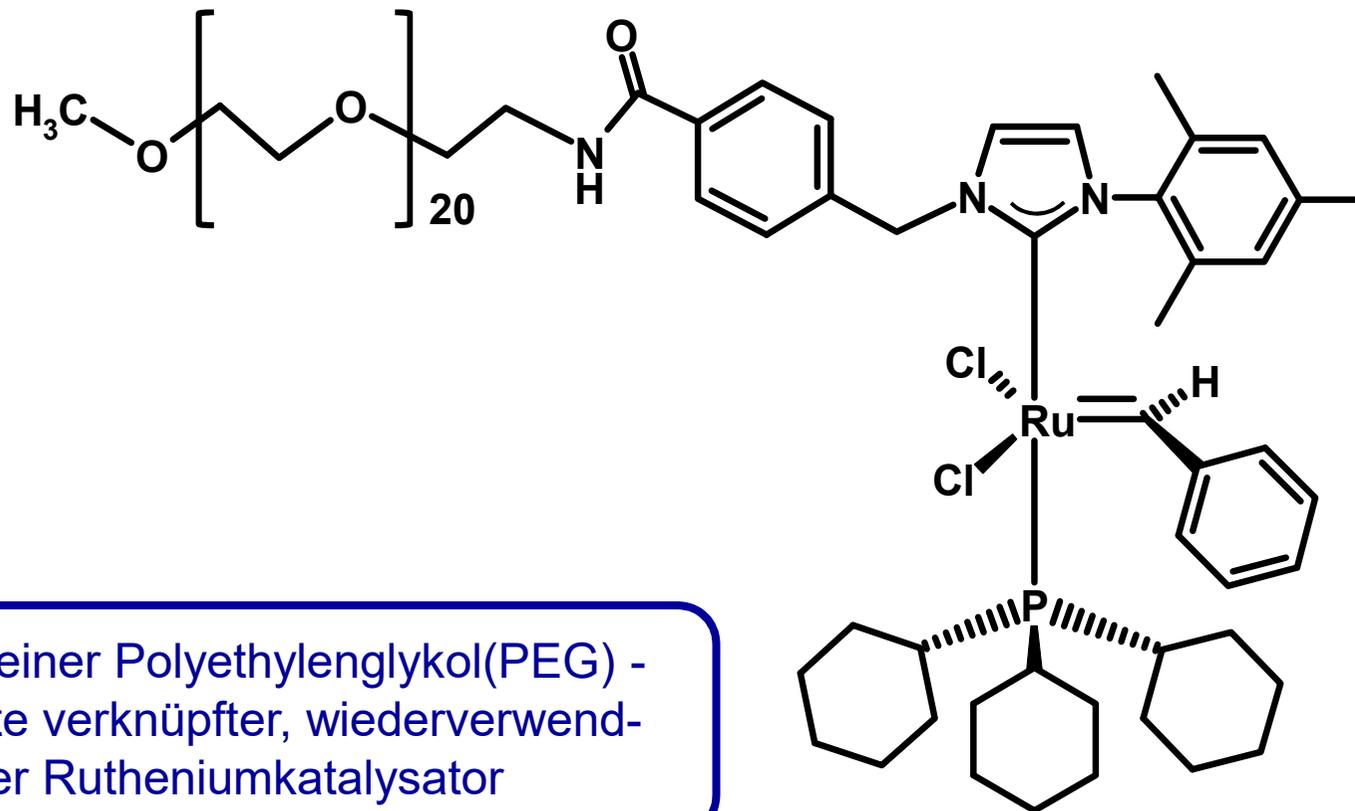
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Wasserverdünnbare Rutheniumkatalysatoren, Beispiele.**



Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

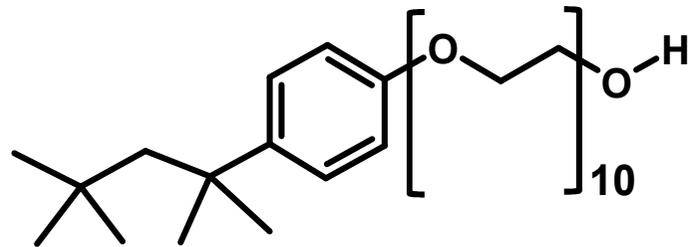
**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Wasserverdünnbare Rutheniumkatalysatoren, Beispiel.**



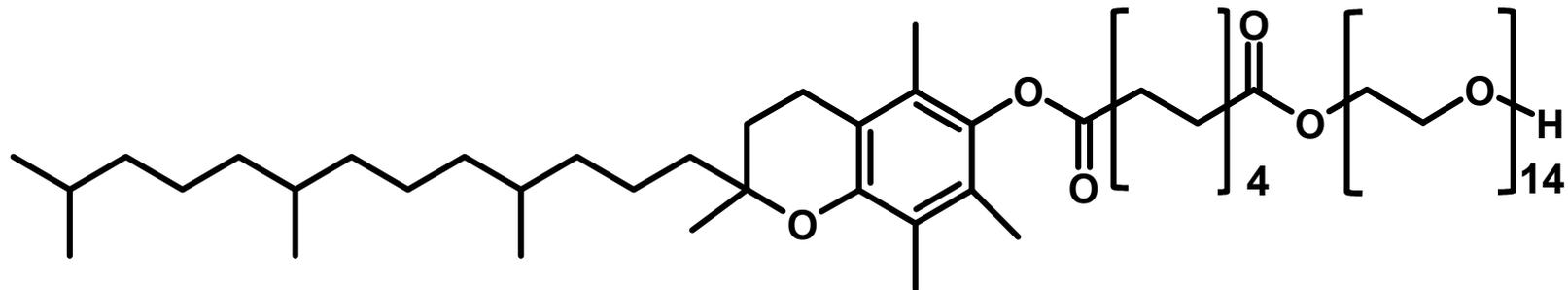
Mit einer Polyethylenglykol(PEG) -
Kette verknüpfter, wiederverwend-
barer Rutheniumkatalysator

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
ROMP in wässrigem Medium: Geeignete Tenside, Beispiele.**



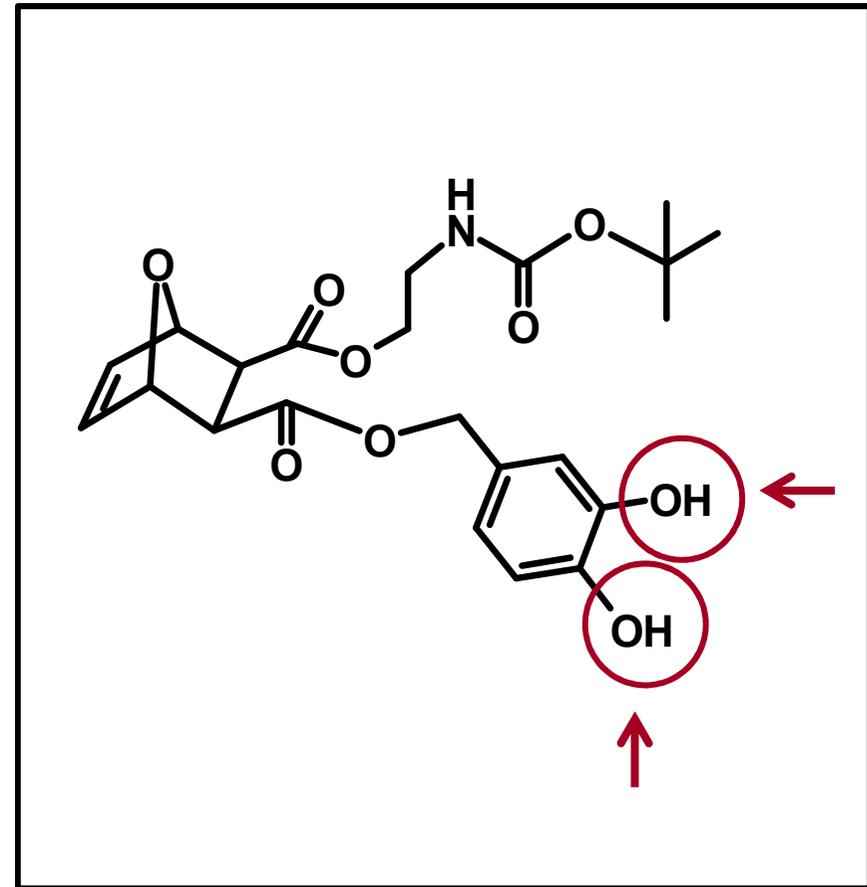
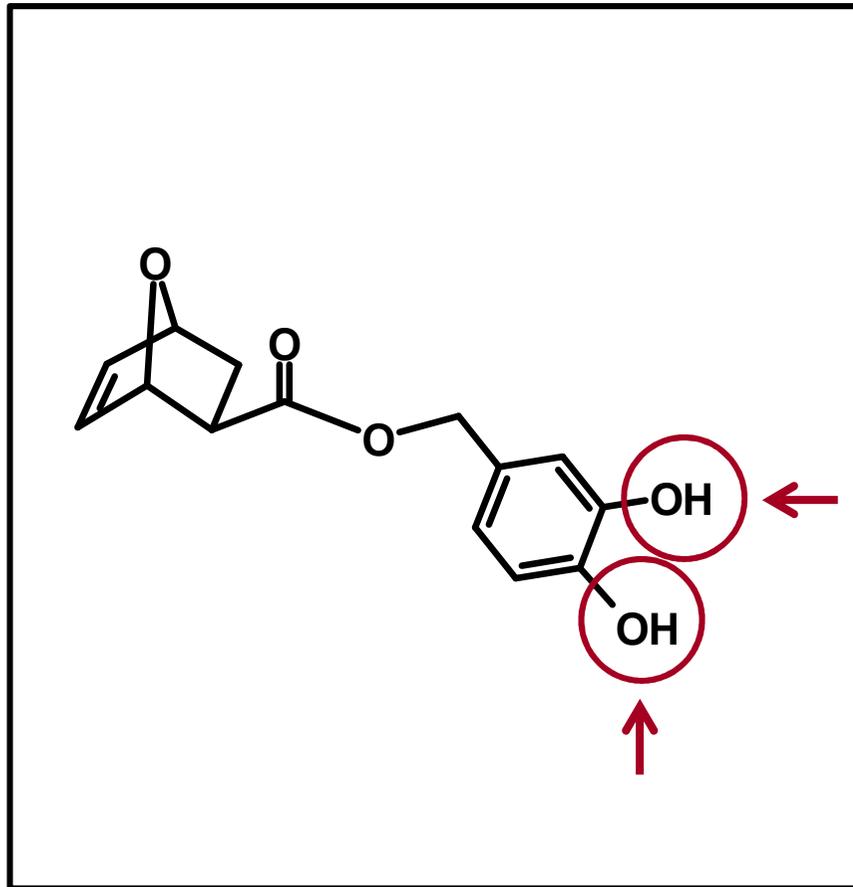
Triton X-100

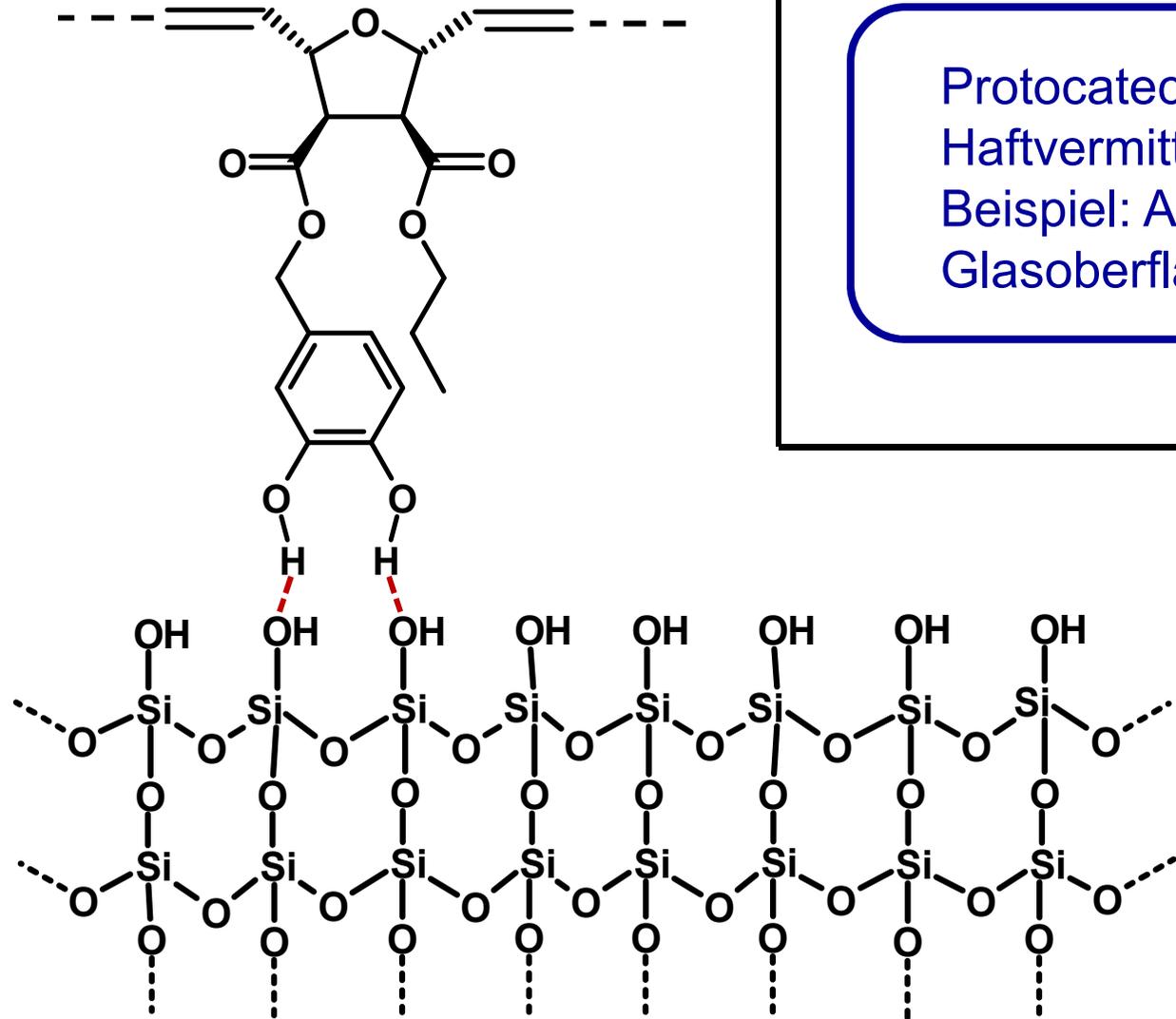


PTS: Polyethoxy-α-tocopheryl-sebacat

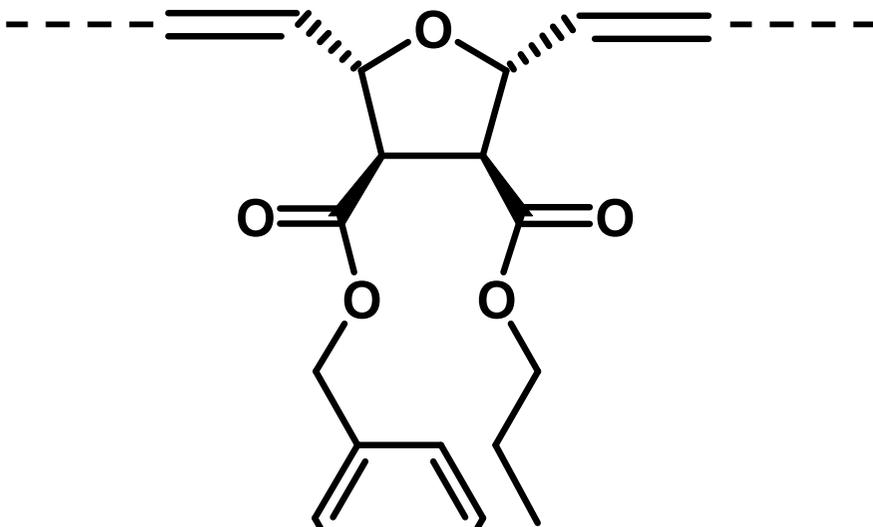
Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

**Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung;
Neue Poly(oxanorbornene): Einbau geringer Mengen von
Protocatechylestern als „Haftvermittler“ für Glas / Metalle.**



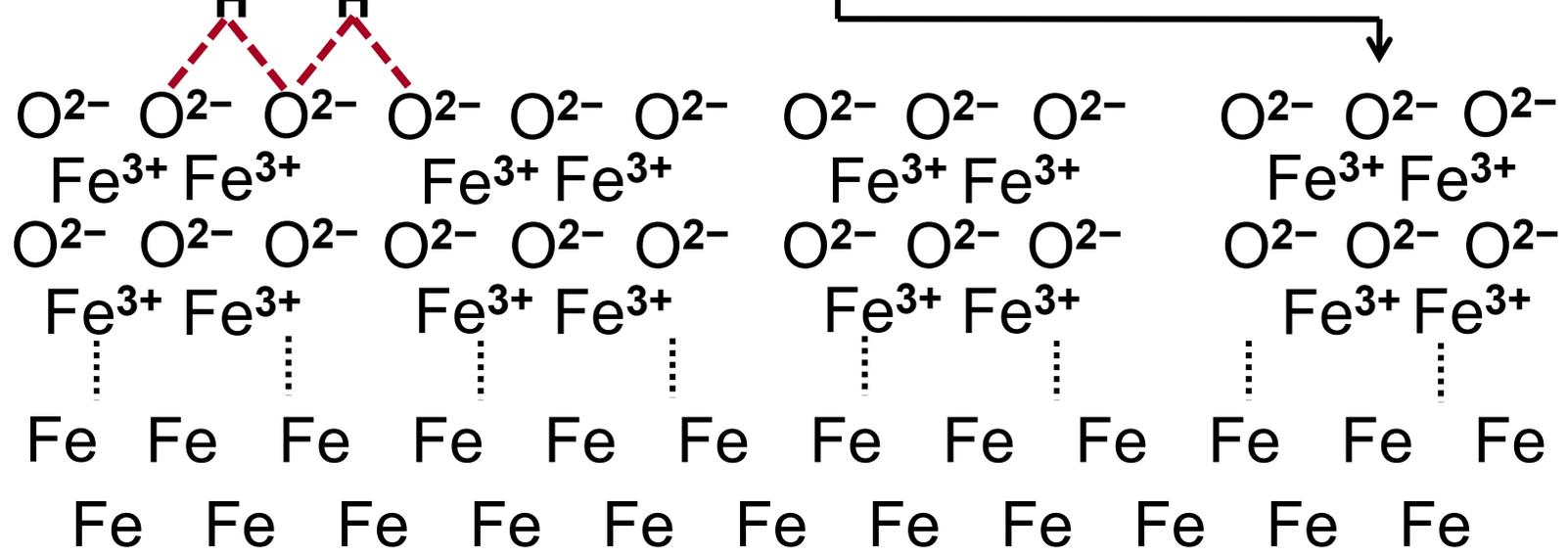


(Glas- bzw. SiO_2 - Oberfläche: Idealisierte Struktur!)



Protocatechylester als Haftvermittler.
 Beispiel: Adhäsion auf Eisenoberflächen.

(Fe_2O_3 : idealisierte Struktur!)



Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Anwendungspotenziale, einige Beispiele.

- Wasserfiltration zur raschen und einfachen Gewinnung keimarmen Trinkwassers in den (Sub)Tropen.
- Nahrungsmittelzusatz für die Langzeitkonservierung.
- Verpackungsmittelindustrie: Alternative zur Pasteurisation.
- Großküchen, Gaststätten: Vermeidung von Kontaminationen mit Coli- oder Salmonellen-Erregern.
- Krankenhaus, Operationssaal: Keimfreie Geräte/Behälter.
- Apotheken/Medical Care: Keimfreie Arznei- und Hilfsmittel.
- Landwirtschaftliche Intensivbetriebe, Schlachthöfe: Sicherstellung der Einhaltung vorgeschriebener Hygiene.

Synthetic Mimics of Antimicrobial Proteins (SMAMPs)

Oberflächenaktive Polymere mit mikrobizider Wirkung; Gewerbliche Anwendung/Marktwachstum für Antibiotika.

Prognose für den Antibiotika-Markt:

- Weltweites Wachstum von 48.000.000.000 € Umsatz in 2020 auf ca. 57.900.000.000 € Umsatz im Jahr 2028 (Durchschnittliche Wachstumsrate: Ca. + 4,5% pro Jahr)

Fakten und Marktbedeutung:

- Größter Markt: Die U. S. A., mit einer Vervierfachung des Marktes für verschreibungspflichtige Mikrobizid-Präparate in den letzten 10 Jahren (ca. 15% Wachstum pro Jahr). Staatliche Schutzprogramme laufen, z.B. gegen das Wiederauftreten von Tuberkulose.
- 2020 steckten sich etwa 1.700.000 Amerikaner/Innen in Krankenhäusern(!) mit pathogenen Keimen an.
- Jahresumsatz mit Antibiotika in D (2020): 820.000.000€.

Fallstudienaufgabe zum FuE-Projektmanagement



Planen Sie für Ihr Innovationsvorhaben "Synthetic Mimics of Anti-microbial Proteins (SMAMPs)" ein entsprechendes FuE-Projekt!

- Rahmenbedingung: Das zu planende FuE-Projekt soll für Ihr Unternehmen (Start-up) bzw. Forschungsinstitut von strategischer Bedeutung sein!
- Definieren sie ein aus Ihrer Sicht plausibles Zielsystem für dieses FuE-Vorhaben: Chemisch-technische, wirtschaftliche und zeitliche Ziele unter Beachtung der aktuellen Entwicklung Marktes, der Wettbewerber, des Standes der Wissenschaft, sowie des Standes der Technik. Benutzen Sie zur Einschätzung des wirtschaftlichen, technischen, gesellschaftlichen Umfeldes zusätzlich Daten und Fakten aus dem Internet/WWW!.
- Schätzen Sie den für die vollständige Erreichung des Zielsystems notwendigen Personal- und Sachaufwand ab!
- Entscheiden Sie sich für eine zweckdienliche Projektorganisation!
- Bestimmen Sie die zielrelevanten Aufgaben und klassifizieren Sie diese jeweils nach der Anzahl der bei ihrer Lösung beteiligten Fachfunktionen!
- Führen Sie darauf basierend eine grobe Projektstrukturplanung (Skizze) durch!
- Skizzieren Sie einen einfachen Projektphasenplan/Ablaufplan mittels Balken auf einer Zeitachse nach Henry Gantt!
- Erstellen Sie für das Projekt eine aus Ihrer Sicht plausible SWOT Analyse!

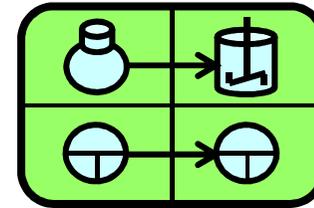
Weiterführende Literatur (Fachbücher, Fachartikel) zum Thema: "Synthetic Mimics of Anti-Microbial Proteins (SMAMPs)"

- M.R. Yeaman, N.Y. Yount, "Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance". *Pharmacological Reviews*. 55 (1): 27–55, 2003.
- K.V. Reddy, R.D. Yedery, C. Aranha, "Antimicrobial peptides: premises and promises". *International Journal of Antimicrobial Agents*. 24 (6): 536–47, 2004.
- V. Dhople, A. Krukemeyer, A. Ramamoorthy, "The human beta-defensin-3, an antibacterial peptide with multiple biological functions". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1758 (9): 1499–1512., 2006.
- G.J. Gabriel, A.E. Madkour, J.M. Dabkowski C.F.Nelson, K. Nüsslein, G.N. Tew, Synthetic Mimic of Antimicrobial Peptide with Nonmembrane-Disrupting Antibacterial Properties, *Biomacromolecules* 9, 11, 2980-2983, 2008.
- R. W. Scott, W. F. De Grado, G. N. Tew, De novo designed synthetic mimics of antimicrobial peptides, in: *Chemical biotechnology / Pharmaceutical biotechnology*, Edited by H. Zhao, W. Chen, D. Payne, K. Bush, Volume 19, Issue 6, 541-660 , Elsevier, 2008.
- L. Martin, A. van Meegern, S. Doemming, T. Schuerholz: Antimicrobial Peptides in Human Sepsis. In: *Frontiers in immunology*. Band 6, S. 404, 2015.
- T.H. Lee , K. Hall , A. Mechler, L. Martin, J. Popplewell, G. Ronan, M.I. Aguilar, Molecular imaging and orientational changes of antimicrobial peptides in membranes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 611, 313–315., 2009.
- B. Mojsoska, H. Jenssen: *Peptides and Peptidomimetics for Antimicrobial Drug Design, Pharmaceuticals*, Band 8, Nummer 3, 366–415, 2015.
- K. Lienkamp, G.N. Tew, Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides—A Versatile Ring-Opening Metathesis Polymerization Based Platform for the Synthesis of Selective Antibacterial and Cell-Penetrating Polymers, *Chemistry*, Volume 15, 44, S.11765-12147, 2009, und die dort zitierte Literatur.

Weiterführende Literatur (Fachbücher, Fachartikel) zum Thema: "Synthetic Mimics of Anti-Microbial Proteins (SMAMPs)"

- L.T. Nguyen, E.F. Haney, H.J. Vogel, "The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action". Trends in Biotechnology. 29 (9): 464–72., 2011.
- F. Dorner, A. Malek-Luz, J.S. Saar, S. Bonaus, Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides (SMAMPs) in Layer-by-Layer Architectures: Possibilities and Limitations, Macromolecular Chemistry and Physics, 217 (19), 2016.
- K. Lienkamp, A.E. Madkour, G.N.Tew, Antibacterial Peptidomimetics: Polymeric Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides, Advances in Polymer Science 251, 1-32, 2010.
- M. Seßler, J. Schatz, Organometall-Reaktionen in Wasser, Chemie in unserer Zeit, 2012, 48-59.
- D. Steinborn, Fundamentals of Organometallic Catalysis, WILEY-VCH, Weinheim, 2012.
- H. Menzel, Nachrichten aus der Chemie 2011, S. 1039-1043 .
- S. Suerbaum, H. Hahn , et al., Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie., Springer, Heidelberg, 2012.
- W.C. Wimley, Describing the Mechanism of Antimicrobial Peptide Action with the Interfacial Activity Model ACS, Che. Biol.,2010, S. 905-917.
- J.M. Sanderson, Peptide–lipid interactions: insights and perspectives, Organic & Biomolecular Chemistry, 2005, 201-212.
- W.K. Chang, W.C. Wimley, P.C. Searson, K. Hristova, M. Merzlyakov, Biochim Biophys Acta, 10, 2430-2436, 2008.
- P. Agarwal, G.P. Raghava, "Prediction of antimicrobial potential of a chemically modified peptide from its tertiary structure". Frontiers in Microbiology, 9:,2551, 2018.
- E.M. Kohn, D.J. Shirley , L. Arotsky, A.M. Picciano, Z. Ridgway, M.W. Urban, B.R. Carone, G.A. Caputo , "Role of Cationic Side Chains in the Antimicrobial Activity of C18G". Molecules. 23 (2): 329, 2018.

FuE-Projektmanagement in der Chemieindustrie



Ende Zusatzmodul 02

Rainer Bürstinghaus