Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 4

TABELLENVERZEICHNIS 8

1 EINLEITUNG 9

1.1 DIE FUSION DES HIV-1 MIT DER WIRTSZELLE 9
1.2 DIE STRUKTUR DES FUSIONSPEPTIDS DES HIV-1 14
1.3 DIE FUSOGENE AKTIVITÄT DES FUSIONSPEPTIDS DES HIV-1 18
1.4 ANDERE VIRALE FUSIONSPEPTIDE 21
1.5 NICHT-VIRALE FUSIONSPEPTIDE 24

2 MOTIVATION UND AUFGABENSTELLUNG DIESER ARBEIT 27

3 BESCHREIBUNG DER VERWENDETEN METHODEN 29

3.1 FESTPHASENPEPTIDSYNTHESE 29
3.1.1 Prinzip der Festphasenpeptidsynthese 29
3.1.2 Schutzgruppen 31
3.1.3 Aktivierung und Peptidkupplung 32
3.1.4 Razemisierung von 4-CF_3-Phenylglycin 34
3.2 RP-HPLC-ANALYSE UND AUFREINIGUNG DER PEPTIDE 35
3.3 IDENTIFIZIERUNG ENANTIOMERER AMINOSÄUREN 35
3.4 CIRCULARER DICHROISMUS 37
3.5 LIPID-MIXING 40
3.6 DYNAMISCHE LICHTSTREUUNG 41
3.7 FESTKÖRPER-NMR 42
3.7.1 Die chemische Verschiebung 44
3.7.2 Die Dipol-Dipol-Kopplung 48
3.7.3 Die Quadrupolkopplung 50
3.7.4 Datenaufnahme 51
3.7.5 Relaxationszeiten 53
3.7.6 Methoden der Festkörper-NMR 53

4 EXPERIMENTELLE DURCHFÜHRUNG 57

4.1 FESTPHASENPEPTIDSYNTHESE 57
4.1.1 Synthese von FP23 und markierter Varianten 57
4.1.2 Anbringen der Fmoc-Schutzgruppe 59
4.1.3 Abspaltung des Peptids vom Harz 60
4.2 RP-HPLC-ANALYSE UND AUFREINIGUNG DER PEPTIDE 61
4.3 IDENTIFIZIERUNG ENANTIOMERER AMINOSÄUREN 62
4.3.1 Acetylierung von Aminosäuren 62
4.3.2 Enzymatische Separation der D-und L-Enantiomere 63

4.3.3 Derivatisierung freier Aminosäuren mit Marfeys Reagenz *63*
4.3.4 Hydrolyse von Peptiden und Derivatisierung mit Marfeys Reagenz *64*
4.3.5 RP-HPLC-Analyse der derivatisierten Aminosäuren *64*
4.4 CIRCULARER DICHROISMUS 65
4.5 LIPID-MIXING 65
4.6 DYNAMISCHE LICHTSTREUUNG 66
4.7 FESTKÖRPER-NMR 66
4.7.1 Orientierte Proben *66*
4.7.2 Multilamellare Vesikel *68*
4.7.3 NMR-Spektroskopie *69*

5 HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG DER PEPTIDE 70

5.1 FESTPHASENPEPTIDSYNTHESE 70
5.2 RP-HPLC-AUFREINIGUNG UND EPIMEREN-TRENNUNG 72
5.3 ZUORDNUNG DER KONFIGURATIONEN DER PEPTIDEPIMERE 81
5.3.1 Enzymatische Aufspaltung *81*
5.3.2 Zuordnung der Retentionszeiten der Aminosäuren *83*
5.3.3 Konfiguration von L7CF$_3$-Phg/1 und L7CF$_3$-Phg/2 ..... *84*
5.3.4 Konfiguration von F8CF$_3$-Phg/1 und F8CF$_3$-Phg/2 ..... *86*
5.3.5 Konfiguration von L9CF$_3$-Phg/1 und L9CF$_3$-Phg/2 ..... *88*
5.3.6 Konfiguration von F11CF$_3$-Phg/1 und F11CF$_3$-Phg/2 ..... *90*
5.3.7 Konfiguration von L12CF$_3$-Phg/1 und L12CF$_3$-Phg/2 ..... *92*
5.3.8 Zusammenfassung der ermittelten Konfigurationen *94*
5.4 SEKUNDÄRSTRUKTURBESTIMMUNG MIT CD-SPEKTROSKOPIE 95
5.5 BESTÄTIGUNG DER FUSOGENEN AKTIVITÄT DURCH LIPID-MIXING 97
5.6 BESTÄTIGUNG DER AKTIVITÄT MIT DYNAMISCHER LICHTSTREUUNG 99

6 ERGEBNISSE DER NMR-UNTERSUCHUNGEN 100

6.1 ^{31}P-NMR: OPTIMIERUNG DER PROBENHERSTELLUNG 100
6.1.1 Konstante Materialmenge pro Glasplättchen *100*
6.1.2 Konstantes Lösungsvolumen *103*
6.2 ^{19}F-NMR: DIPOLAUFSPALTUNG DES 4-CF$_3$-PHENYLGLYCINS 105
6.2.1 In POPC/POPG 4:1 ..... *105*
6.2.2 In DMPC *115*
6.3 ^{2}H-NMR: QUADRUPOLAUFSPALTUNG DES D$_3$-ALANINS 123
6.4 AUSWERTUNG DER NMR-DATEN MITTELS STARRER STRUKTURPARAMETER 124
6.5 AUSWERTUNG DER NMR-DATEN MITTELS MOLEKULARDYNAMIK 137

7 DISKUSSION UND AUSBLICK 140

7.1 PEPTIDSYNTHESE UND AUFREINIGUNG 140
7.2 KONFIGURATIONSZUORDNUNG 143

7.3 CD-SPEKTROSKOPIE UND AKTIVITÄTSBESTIMMUNG 144
7.4 NMR-UNTERSUCHUNGEN UND STRUKTURANPASSUNGEN 147
7.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK 152

8 ZUSAMMENFASSUNG 153

9 LITERATUR 155

INTERNET-LITERATUR 168

10 ANHANG 169

TABELLE A 169
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 176
BUCHSTABENCODES DER AMINOSÄUREN: 180
GERÄTELISTE 181
CHEMIKALIENLISTE 182

LEBENSLAUF 184