

## 4 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, detaillierte Einblicke in das Wechselspiel zwischen Struktur, Strukturstabilität, Ligandenbindung und Bindungsaffinität am Beispiel der FBP28 WW-Domäne zu erhalten. Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche AS der Primärsequenz der WW-Domäne sind kritisch für deren Stabilität und/oder Ligandenbindungsfähigkeit?
2. Wie ist die Rangliste obiger AS hinsichtlich der Faktoren Stabilität und Ligandenbindung?
3. Sind Austausch einzelner AS durch nichtnatürliche Bausteine (Veränderung des Rückgrates als auch der Seitengruppen) möglich und wie wirkt sich dies auf Bindung und/oder Faltung und Stabilität aus?
4. Welche AS-Zusammensetzung muß ein Ligand für das optimale Binden der FBP28 WW-Domäne aufweisen?
5. Welchen Einfluss hat der Ligand auf die Stabilität der Domäne?

Zur Beantwortung dieser Fragen sollen Techniken der Arrayanalyse, peptidchemische- und biophysikalische Methoden angewandt werden.

Die Optimierung der chemischen Synthese der FBP28 WW-Domäne in Hinblick auf die Erstellung eines WW-Domänen-Arrays anhand der SPOT-Methodik ist der erste zu erreichende Meilenstein, gefolgt vom Auffinden eines geeigneten Peptid-Liganden für die FBP28 WW-Domäne. Für Letzteres sollen wissenbasierte Peptidbibliotheken eingesetzt werden.

Eine komplette Zellulosemembran-gebundene Substitutionsanalyse der FBP28 WW-Domäne und deren Testung auf die Ligandenbindung wird erste richtungsweisende Antworten auf die obigen Fragen liefern. Das quantitative Erfassen der Ligandenbindungsaffinität sowie Strukturstabilität unterschiedlicher WW-Domänen-Varianten wird dann zu detaillierten Einblicken in das Wechselspiel zwischen Struktur, Strukturstabilität, Ligandenbindung und Bindungsaffinität führen.