

2 Zielstellung

Als gemeinsame strukturelle Merkmale von zellpenetrierenden Peptiden gelten das Vorhandensein positiver Ladung sowie häufig auch amphipathische Eigenschaften. Inwiefern diese Strukturcharakteristika eine Rolle für die Vermittlung der Internalisierung sowie biologischen Wirkung von hydrophilen Wirkstoffen spielen, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Als Peptidkomponente sollte hierbei schwerpunktmäßig das zellpenetrierende α -helikale amphipathische Modell-Peptid KLALK LALKA LKAAL KLA-NH₂ (KLA oder auch als MAP bezeichnet) verwendet werden. Ausgehend von diesem Peptid sollten strukturelle Merkmale wie Ladung, Amphipathie sowie Helizität variiert werden, um deren Einfluss auf die Funktion als Schleppermolekül zu ermitteln. Vergleichend sollten zellpenetrierende Sequenzen, wie die Penetratin- oder Tat-Sequenz, eingesetzt werden. Als Transportsubstrat sollten Peptidnukleinsäuren (PNAs) als typische Vertreter membranimpermeabler bioaktiver Agentien mit Wirkort im Zellinneren dienen.

Es ergaben sich folgende Aufgabenstellungen:

- Synthese und analytische Charakterisierung von Peptidnukleinsäuren
- Design, Synthese und analytische Charakterisierung von Peptid-PNA-Konjugaten mit unterschiedlicher Verknüpfungsart (stabil oder spaltbar) und –position (N- bzw. C-terminal)
- Quantifizierung der Internalisierung der Peptid-PNA-Konjugate und Untersuchungen zur Lokalisation im Zellinneren mittels kapillarelektrophoretischer Verfahren sowie konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie
- Vergleichende Untersuchungen zur zellulären Aufnahme der Peptid-PNA-Konjugate an Zelltypen aus unterschiedlichen Organen und Spezies
- Untersuchungen zum Aufnahmemechanismus unter Variation des Energiestatus und Temperatur sowie unter Verwendung lysosomotroper Agentien

Ergänzend hierzu sollten Untersuchungen zur biologischen Aktivität der Konjugate durchgeführt und die Resultate mit den Ergebnissen der Transportuntersuchungen verglichen werden.