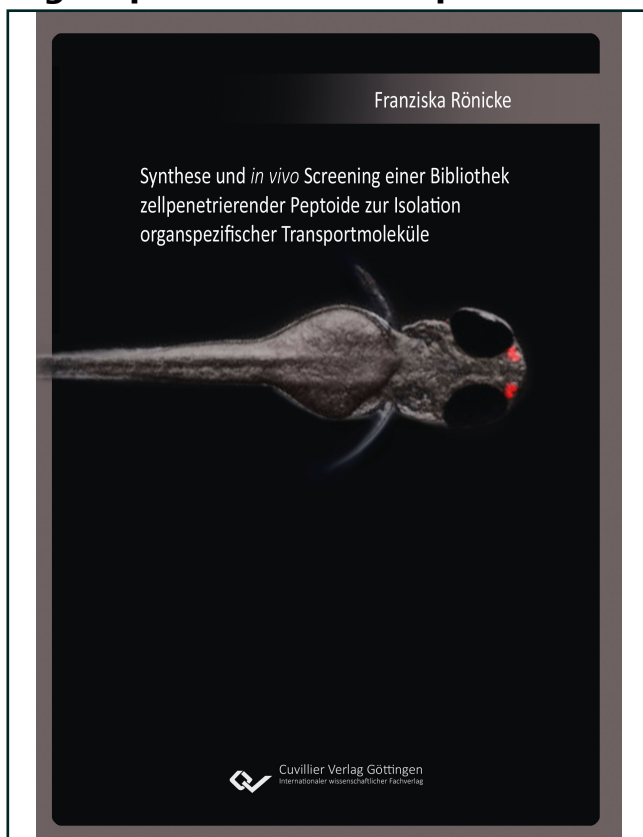




Franziska Rönicke (Autor)
**Synthese und *in vivo* Screening einer Bibliothek
zellpenetrierender Peptide zur Isolation
organspezifischer Transportmoleküle**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7341>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Drug Targeting	3
2.2	Vektorsysteme	4
2.2.1	Zellpenetrierende Peptide	5
2.2.2	Peptidomimetika	15
2.2.3	Peptoide	16
2.3	Modellsysteme	20
3	Ziel der Arbeit	25
4	Die Substanzbibliothek	27
4.1	Strategien zur Entwicklung von Substanzbibliotheken	27
4.1.1	Die Synthese an der festen Phase	27
4.1.2	Die Split-Mix Methode	29
4.1.3	Die IRORI Technologie	31
4.1.4	Die Submonomer Methode	32
4.1.5	Die Nomenklatur von Peptoiden	34
4.2	Kombinatorische Split-Mix Festphasensynthese einer Peptoidbibliothek mit Hilfe der IRORI Technologie	35
4.2.1	Übersicht	35
4.2.2	Reaktionen und analytische Verfahren	38
5	Modellsystem Zellen	57
5.1	Faktoren, die die biologischen Eigenschaften der Peptoide beeinflussen	57
5.1.1	Zytotoxizität	57
5.1.2	Einfluss von Fluoreszenzmarkierungen	63
5.1.3	Variationen des Peptoidrückgrats	68
5.1.4	Auswirkung von Seitenkettenfunktionalitäten	71
5.2	Screening der Peptoidbibliothek auf Zellen	74
5.2.1	Struktur-Funktionsanalyse	79



Inhaltsverzeichnis

5.3	Résumé Zelleexperimente	88
6	Modellsystem Zebrafisch	91
6.1	Etablierung einer Screeningmethode	92
6.2	Mikroskopie	94
6.3	Kategorisierung.....	103
6.3.1	Absterbendes Gewebe	104
6.3.2	Die Kiemenregion	107
6.3.3	Die Herzregion.....	109
6.3.4	Die Niere.....	110
6.3.5	Das Darmsystem.....	112
6.3.6	Die Hauptvene.....	114
6.3.7	Die Neuromastzellen	116
6.3.8	Das olfaktorische System	119
6.4	Detaillierte Untersuchungen des olfaktorischen Systems.....	122
6.4.1	Co-Lokalisation der Peptide mit GFP markierten olfaktorischen Rezeptorneuronen	122
6.4.2	Nahaufnahmen des olfaktorischen Systems	123
6.4.3	Résumé Embryoscreening.....	132
6.5	Adultes Screening	134
6.5.1	Scanner für adulte Zebrafische	136
6.5.2	Peptoidbehandlung der adulten Zebrafische.....	137
6.5.3	Bestimmung der zeitabhängigen Peptoidverteilung.....	138
6.5.4	Bestimmung der Organspezifität	139
6.5.5	Optimierung des Fluorophors	140
7	Résumé.....	145
8	Material und Methoden.....	149
8.1	Synthese der Peptoidbibliothek.....	149
8.1.1	Quellen und Fmoc-Entschützung des Harzes.....	149
8.1.2	N-Acylierung der immobilisierten Aminogruppe	149
8.1.3	Sortierung mittels IRORI Technologie:	150
8.1.4	Kupplung der Monomere	150
8.1.5	Kupplung von Fluorophoren	151



Inhaltsverzeichnis

8.1.6	Abspaltung der Peptoide vom Harz	151
8.1.7	Ramanspektroskopie.....	152
8.1.8	Matrix assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight (MALDI-TOF) Massenspektrometrie (MS).....	152
8.1.9	High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	152
8.2	Zellexperimente.....	153
8.2.1	Zellkultur	153
8.2.2	Konfokale Fluoreszenzmikroskopie.....	153
8.2.3	Toxizitätstests.....	154
8.2.4	Zell-Screening.....	154
8.3	Fischexperimente	155
8.3.1	Aufzucht und Haltung von Zebrafischen.....	155
8.3.2	Vorbereitung der Larven für das Screening	155
8.3.3	Automatisiertes Screening via Fluoreszenzmikroskopie.....	156
8.3.4	Peptoidinjektion adulter Fische	156
8.3.5	Scannen adulter Fische	157
8.3.6	Euthanasieverfahren.....	157
8.3.7	Verwendete Fischlinien.....	157
8.4	Verwendete Materialien	158
9	Abkürzungsverzeichnis.....	161
10	Literaturverzeichnis	165
11	Wissenschaftlicher Werdegang.....	183
12	Danksagung	187