

Design von β -Haarnadel-Peptidmimetika zur Hemmung der Bindung des α -helicalen HIV-1-Rev-Proteins an das Rev-RNA-Erkennungselement**

Kerstin Moehle, Zafiria Athanassiou, Krystyna Patora, Amy Davidson, Gabriele Varani* und John A. Robinson*

Das viral codierte Rev-Protein (Rev) des humanen Immunodefizienzvirus Typ-1 (HIV-1) übernimmt eine entscheidende Rolle bei der viralen Replikation, indem es den Transport von ungespleißter und partiell gespleißter viraler RNA aus dem Zellkern in das Zytoplasma infizierter Zellen reguliert.^[1,2] Dabei bindet Rev zuerst an einen spezifischen Bereich der mRNA von HIV-1 – das Rev-Erkennungselement RRE (Rev responsive element) in der Stammschleife IIB (Abbildung 1). Anschließend lagern sich ca. zehn weitere Rev-Moleküle über Protein-Protein- oder Protein-RNA-Wechselwirkungen zusammen und bedecken so das komplexe RRE.^[3] Wegen ihrer Bedeutung für die virale Replikation ist die Wechselwirkung zwischen Rev und RRE ein interessantes, bisher jedoch ungenutztes Target für die antivirale Therapie.

Für die Rev-Erkennung der hochaffinen RRE-Bindungsstelle ist eine kleine N-terminale argininreiche Domäne aus 17 Aminosäuren zuständig (Abbildung 1, unten).^[4] NMRspektroskopische und biochemische Untersuchungen ergaben, dass durch Veränderungen der regelmäßigen A-Konformation in RRE-RNA eine tiefe Furche gebildet wird, die durch das Peptid erkannt wird.^[5–9] In ungebundener Form liegt das Protein ungefaltet vor, nimmt aber im Komplex mit RRE eine α -helicale Konformation an.^[6,9] Bisher beschränkte sich die Suche nach RRE-bindenden Wirkstoffen hauptsächlich auf Derivate bekannter Aminoglycosid-Antibiotika, auf Diphenylfurane und auf ähnliche Verbindungen, die in der zugänglichen flachen Furche der DNA binden,^[10] z.B. Proflavine.^[11,12] Allerdings konnte noch kein Inhibitor ge-

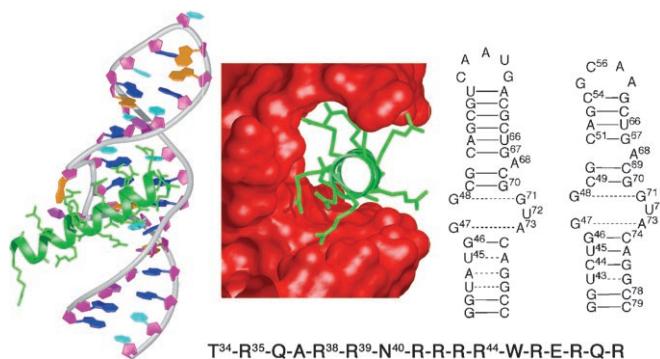


Abbildung 1. Links: Röntgenkristallstruktur von Rev (grün) im Komplex mit RRE IIb des HIV-1 (PDB-Nr. 1ETF). Mitte: wichtige Aminosäurereste in Rev (grün), die in der tiefen Furche von RRE (rote Oberfläche) binden. Rechts: Sekundärstruktur der Rev-Bindungsstelle RRE IIb, wie sie in den EMSA-Untersuchungen verwendet wurde, sowie der modifizierten RRE IIb, wie sie in den NMR-Studien verwendet wurde. Unten: Sequenz der argininreichen RNA-Bindungsdomäne (Rev34–50) des HIV-1-Rev-Proteins.

funden werden, dessen Wirksamkeit und Selektivität eine weitere Entwicklung gerechtfertigt hätte.

Ausgehend von dem kürzlich erfolgreich angewendeten Konzept, ein α -helicales Strukturelement in P53 durch eine β -Haarnadelschleife (β -Hairpin) nachzuahmen und damit die P53-HDM2-Wechselwirkung zu hemmen,^[13] berichten wir hier über einen neuen Ansatz zur Hemmung der Rev-RRE-Wechselwirkung, der auf der Anwendung von konformativ eingeschränkten β -Hairpin-Peptidmimetika als Inhibitoren beruht. Dabei gehen wir davon aus, dass ein β -Hairpin ein robustes Strukturgerüst ist, das die wichtigen Gruppen für die RRE-Erkennung in ähnlicher Anordnung zur RNA präsentiert wie das α -helicale Gerüst der basischen Rev-Domäne mit seinen energetisch wichtigen Aminosäureresten Thr³⁴, Arg³⁵, Arg³⁸, Arg³⁹, Asn⁴⁰ und Arg⁴⁴ (Abbildung 1).^[14] Um diese Hypothese zu testen, wurde zuerst eine kleine Familie cyclischer β -Hairpin-Peptidmimetika (**BIV-1** bis **BIV-8**), die bereits in einer früheren Arbeit beschrieben wurden, auf ihre Fähigkeit untersucht, das α -helicale Rev-Protein nachzuahmen.^[15]

Die RNA-Bindungssequenz des Rev-Proteins weist eine ähnliche argininreiche Domäne auf, wie sie auch bei den Tat-Proteinen des bovinen Immundefizienzvirus (**BIV**) und des HIV auftritt, die zur gleichen Proteinklasse wie das Rev-Protein gehören. Kürzlich war es uns gelungen, ein **BIV**-Tat-Protein durch makrocyclische Peptidmimetika nachzuahmen,

[*] Dr. Z. Athanassiou,^[+] A. Davidson, Prof. G. Varani
Department of Chemistry, University of Washington
Seattle, WA 98195 (USA)
E-Mail: varani@chem.washington.edu

Dr. K. Moehle,^[+] K. Patora, Prof. J. A. Robinson
Departement Chemie, Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-1635-6833
E-Mail: robinson@oci.unizh.ch

Prof. G. Varani
Department of Biochemistry, University of Washington
Seattle, WA 98195 (USA)

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung (an J.A.R.) und die NIH (an G.V.) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

die ein β -Hairpin induzierendes D-Pro-L-Pro-Strukturmotiv enthalten (Abbildung 2, links).^[15,16] In Anbetracht der großen Übereinstimmung zwischen den argininreichen Regionen der Tat- und Rev-Proteine haben wir die gleichen vom BIV-Tat-

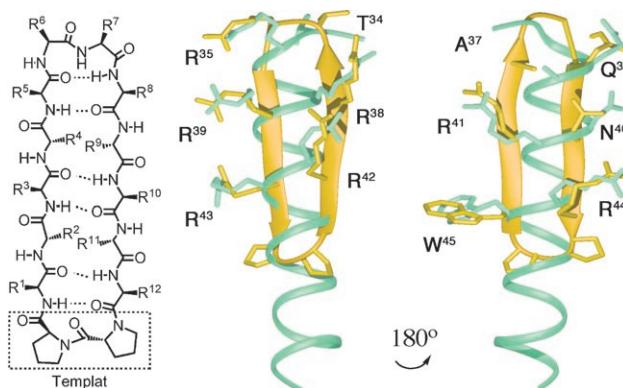


Abbildung 2. Links: 2:2-Prototyp eines β -Hairpin-Mimetikums (Aminosäurereste 1–12, gekuppelt an ein D-Pro-L-Pro-Motiv). Mitte und rechts: Modell eines β -Hairpins (gelb), überlagert auf das helicale Rev-Peptid (cyan). Die C(β)-Atome der dargestellten Seitenketten bilden die Ankerpunkte für die Überlagerung. Das Rückgrat des β -Hairpins kann als Gerüst verwendet werden, um die Seitenketten in einer zum helicalen Peptid ähnlichen Anordnung auszurichten.

Protein abgeleiteten Peptidmimetika für In-vitro-Tests der Bindung an RRE mithilfe eines elektrophoretischen Mobilitätsassays (EMSA) in Polyacrylamid untersucht.^[15,16] Als Positivkontrolle wurde jeweils das vom Rev-Protein abgeleitete Peptid (Rev34–50) eingesetzt.^[4] In Gegenwart eines großen Überschusses ($280 \mu\text{g mL}^{-1}$) von *E. coli*-tRNA, der als Kontrolle für eine unspezifische Bindung eingesetzt wird, liegt die mit EMSA bestimmte Dissoziationskonstante (K_d) des Rev-abgeleiteten Peptids bei 100 nm (Abbildung 3). Ohne den tRNA-Überschuss ergibt sich ein K_d -Wert für die

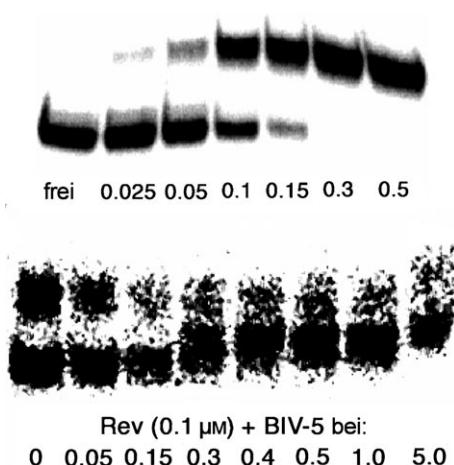


Abbildung 3. Oben: EMSA für die Bindung des Wildtyp-Rev-Peptids an RRE (1 nm). Unten: Inhibition des Rev-Peptids ($0.1 \mu\text{M}$) im Komplex mit RRE (1 nm) durch das Peptidmimetikum BIV-5 (alle Konzentrationsangaben in μM). Die unteren Bänder entsprechen ungebundener, die oberen gebundener RNA.

Rev-RRE-Bindung von ca. 20 nm , der mit früheren Befunden in Einklang ist.^[4]

Unter den Peptidmimetika, die in dieser Weise untersucht wurden, zeigte **BIV-5** mit einem K_d -Wert von 300 nm die höchste Affinität zu RRE in Gegenwart von tRNA (Daten nicht angegeben). Damit ist der K_d -Wert für **BIV-5** nur zweimal höher als der unter gleichen Bedingungen gemessene Wert für das Wildtyp-Rev-Peptid (Tabelle 1). Zwei weitere Verbindungen, **BIV-2** und **BIV-7**, die an RRE mit K_d -Werten

Tabelle 1: Sequenzen der Peptide **BIV-5** und **R-01** bis **R-28** und mit EMSA bestimmte Affinitäten für die Bindung an RRE.^[a]

Mimetikum	Position												K_d [μM]
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
BIV-5	R	R	G	T	R	G	K	R	R	I	G	R	0.3
R-01	W	R	R	R	A	T	^D R	Q	R	N	R	R	1
R-02	W	R	R	R	A	P	^D R	Q	R	N	R	R	1
R-03	W	R	R	R	G	P	^D R	Q	R	N	R	R	0.5
R-04	W	R	R	R	V	P	^D R	Q	R	N	R	R	1
R-05	W	R	R	R	A	G	^D R	Q	R	N	R	R	0.4
R-06	W	R	R	R	A	G	K	Q	R	N	R	R	0.3
R-07	W	R	R	R	A	T	^D R	G	R	N	R	R	0.3
R-08	W	R	R	R	A	P	^D R	G	R	N	R	R	0.5
R-09	W	R	R	R	G	P	^D R	G	R	N	R	R	0.5
R-10	W	R	R	R	G	T	^D R	Q	R	N	R	R	0.7
R-11	W	R	R	R	V	G	^D R	Q	R	N	R	R	0.5
R-12	W	R	R	R	A	S	^D R	Q	R	N	R	R	0.4
R-13	W	R	R	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	0.2
R-14	W	R	L	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	nd
R-15	W	R	Q	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	nd
R-16	W	R	R	R	A	K	G	Q	R	N	R	V	0.5
R-17	W	R	L	R	A	^D R	G	Q	R	N	R	R	0.4
R-18	W	R	L	R	A	K	K	Q	R	N	R	R	0.3
R-19	W	R	K	R	A	G	K	Q	R	N	R	R	0.4
R-20	W	R	K	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	0.2
R-21	W	R	R	R	A	^D R	G	Q	R	N	R	R	0.5
R-22	W	R	L	R	A	^D R	G	K	R	N	R	R	0.25
R-23	W	R	R	R	A	G	R	Q	R	N	R	R	0.15
R-24	R	R	L	R	A	^D R	G	Q	R	N	R	R	0.1
R-25	R	R	L	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	0.1
R-26	R	V	R	R	A	K	G	Q	R	N	R	R	0.3
R-27	R	C	R	R	A	K	G	Q	R	R	C	R	0.1
R-28	K	R	Q	R	T	K	G	R	R	L	O	R	0.1

[a] Die Positionen 1–12 beziehen sich auf die Aminosäurereste 1–12, die an eine D-Pro-L-Pro-Einheit gekuppelt sind (Abbildung 2, links). Die Dissoziationskonstanten (K_d) wurden in Gegenwart eines großen Überschusses ($280 \mu\text{g mL}^{-1}$) von *E. coli*-tRNA bestimmt, der als Kontrolle für unspezifische Bindungen verwendet wird. Die Reaktionen wurden in Tris-HCl-Puffer (50 mM , pH 8.0), KCl (50 mM), Dithiothreitol (200 mM) und Triton X-100 (0.05%) ausgeführt. nd: keine Bindung nachweisbar.

im unteren mikromolaren Bereich binden (Daten nicht angegeben), wurden identifiziert. Alle anderen Mimetika gingen keine Bindung ein, auch nicht bei hohen mikromolaren Konzentrationen. Für die Bindung an das BIV-TAR-Motiv wurde bereits gezeigt, dass **BIV-2** der stärkste Ligand ($K_d = 0.15 \mu\text{M}$) ist, gefolgt von **BIV-5** ($K_d = 1–2 \mu\text{M}$); für **BIV-7** wurde hingegen keine Bindung detektiert.^[15] **BIV-5** wurde weiterhin in einem Inhibitionssassay auf seine Fähigkeit hin untersucht, Rev-Peptide aus einem Rev-RRE-Komplex zu verdrängen. Dabei wurde festgestellt, dass **BIV-5** das Rev-Peptid aus dem Rev-RRE-Komplex mit einem IC_{50} -Wert von

ca. 300 nm verdrängt (Abbildung 3), was dem bestimmten K_d -Wert für die direkte Bindung an RRE entspricht.

Um zu bestätigen, dass **BIV-5** tatsächlich an die Rev-Bindungstelle der RRE-RNA bindet, wurde die **BIV-5-RRE**-Wechselwirkung NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei wurden die Resonanzsignale in den 2D-TOCSY-Spektren der ungebundenen RNA unter Einbeziehung bekannter Zuordnungen für RRE-RNA zugeordnet.^[17] Aus dem TOCSY-Spektrum (in denen die Pyrimidinresonanzen H5-H6 selektiv identifiziert werden können, Abbildung 4) geht hervor, dass

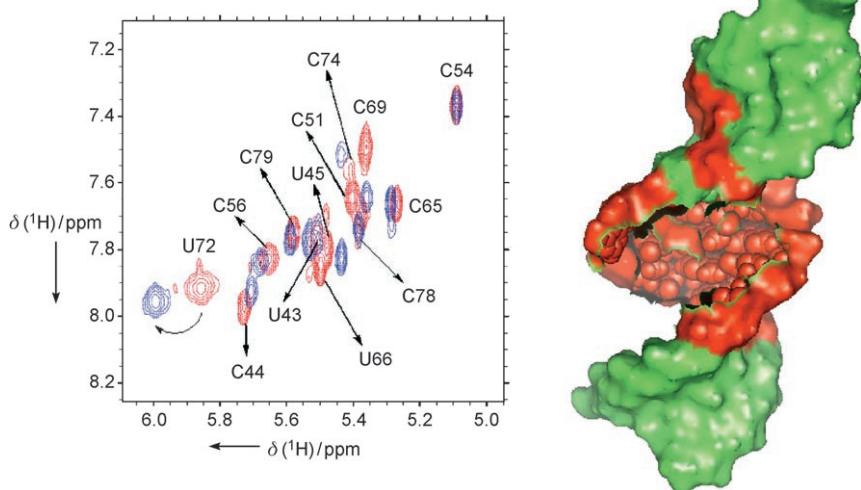


Abbildung 4. Links: Überlagerung der TOCSY-Spektren ungebundener RRE-RNA in Rot (die Sequenz ist in Abbildung 1 oben rechts dargestellt) und des 1:1-Komplexes **BIV-5-RRE** in Blau. Nur die Resonanzen an oder in der Nähe der purinreichen inneren Schleife werden durch die Bindung des Peptids beeinflusst, der Rest der RNA dagegen nicht. Homonukleare ^1H -TOCSY- und NOESY-Experimente der ungebundenen RNA und des **BIV-5-RRE**-Komplexes wurden bei einer Protonenfrequenz von 750 MHz (Bruker DMX-750) mit einer RNA-Konzentration von 0.5–1.5 mM in D_2O bei pH 6.6 in Phosphatpuffer ausgeführt. Rechts: RRE-Bereiche, die durch die Bindung des Peptids beeinflusst werden (rot) oder nicht (grün).

in Gegenwart äquimolarer Mengen **BIV-5** (1:1-Verhältnis) hauptsächlich Resonanzen an oder in der Nähe der purinreichen inneren RNA-Schleife verschoben werden. Besonders die U72-Resonanz ist in Gegenwart von **BIV-5** stark tieffeldverschoben, was mit den Strukturänderungen in Einklang ist, die bei der Bindung von Rev auftreten und in denen U72 nach außen geklappt wird. Weitere Hinweise für die spezifische Bindung von **BIV-5** an die innere Schleife sind das Verschwinden der C69-Resonanz und die Verschiebung der C51-, C74- und U66-Resonanzen. Dagegen bleiben die Resonanzen im apikalen Bereich der RNA-Schleife und im angrenzenden Stammbereich sowie an den 5'- und 3'-Enden nahezu unbeeinflusst oder werden nur geringfügig verschoben (Abbildung 4). Diese Resultate sind im Einklang mit Studien zur Bindung von **BIV-5** an eine RNA-Struktur, die der von Rev erkannten RNA ähnlich ist.^[6]

Aufbauend auf diesen vielversprechenden Resultaten synthetisierten wir eine zweite Bibliothek von β -Hairpin-Peptidmimetika (**R-01** bis **R-28**, Tabelle 1), wobei ein neues Designkonzept angewendet wurde. Hierbei wird davon ausgingen, dass die für die Wechselwirkung mit der RNA

zuständigen Rev-Seitenketten nahezu um die gesamte Peripherie der Rev- α -Helix im Rev-RRE-Komplex angeordnet sind (Abbildung 1, Mitte). Durch Überlagerung eines Modell- β -Hairpins (gelb in Abbildung 2, rechts) auf das heiliale Rev-Peptid wurde nachgewiesen, dass die Seitenketten der Aminosäurereste 1, 12, 3, 10, 5 und 8 auf der einen Seite des 12-meren Hairpins etwa die gleiche Orientierung wie die Seitenketten der Aminosäurereste W45, R44, N40, R41, A37 bzw. Q36 im Rev-Peptid haben. In gleicher Weise können die Reste R35, T34, R38, R39, R42 und R43 in der Rev-Helix durch die Reste auf den Positionen 6, 7, 9, 4, 2 bzw. 11, die sich auf der anderen Seite des Hairpins befinden, räumlich nachgeahmt werden. Eine optimale räumliche Anpassung scheint möglich zu sein, wenn Arg7 (das Arg35 im Rev-Peptid nachahmen soll) im β -Hairpin in der D-Konfiguration vorliegt (diese Hypothese wird bestätigt durch den Aktivitätsverlust, der beim Übergang von D zu L-Arg gefunden wird). Damit hat das erste Mimetikum, **R-01** (Tabelle 1), die Sequenz $\text{W}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4\text{A}^5\text{T}^6\text{R}^7\text{Q}^8\text{R}^9\text{N}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$, und diese ist gekuppelt an ein D-Pro-L-Pro-Strukturmotiv (Abbildung 2, links). Eine Reihe ähnlicher Mimetika (**R-02** bis **R-23**), deren Sequenzen sich vorwiegend in der Spitze des β -Hairpins unterscheiden, wurde mit dem Ziel entwickelt und untersucht, ein Sequenzmotiv zu finden, das zur Stabilisierung einer β -Schleife (β -Turn) in diesem Bereich beiträgt.

Die Peptidmimetika **R-01** bis **R-23** wurden synthetisiert, gereinigt und ihre Bindung an RRE mit EMSA untersucht. Die entsprechenden K_d -Werte für die Messungen in Gegenwart eines Überschusses an tRNA sind in Tabelle 1 aufgeführt. Mit Ausnahme der Peptide **R-14** und **R-15**, die keinerlei Bindung eingehen, weisen alle Peptide unter den gegebenen Bedingungen eine starke Affinität zu RRE auf. NMR-spektroskopische Untersuchungen von einigen dieser Mimetika in ungebundener Form in wässriger Lösung deuten allerdings darauf hin, dass kaum regelmäßige β -Hairpin-Strukturen auftreten, d.h. die Mimetika weitestgehend unstrukturiert sind. So liegen beispielsweise die vicinalen $^3J(\text{NH}, \text{C}(\alpha)\text{H})$ -Kopplungskonstanten im Bereich zwischen 6 und 8 Hz, und nur wenige charakteristische weitreichende NOEs können beobachtet werden. Obwohl die Bindungsassays bereits eine hohe Bindungsaffinität der Liganden an RNA ergeben, wurden wegen des Fehlens stabiler β -Hairpin-Strukturen im ungebundenen Liganden in Lösung die Untersuchungen mit dem Ziel fortgeführt, die Hairpin-Faltung zu stabilisieren.

In der letzten Gruppe von getesteten Mimetika (**R-24** bis **R-28**) wurden die Eigenschaften von **BIV-5** und **R-01** bis **R-23** kombiniert. So enthalten diese ein K^6G^7 -Strukturmotiv im Zentrum des Hairpins, das die Bildung einer stabilen β -

Schleife begünstigen soll, wie bereits bei ähnlichen TAR-bindenden Mimetika gezeigt werden konnte.^[18] Weiterhin trägt der Einbau einer Disulfidbrücke an einer nicht wasserstoffverbrückten Position in **R-27** zur Stabilisierung der β -Hairpin-Struktur bei. Es zeigte sich, dass die Peptide **R-24**, **R-25**, **R-27** und **R-28** mit K_d -Werten von ca. 0.1 μM an RRE binden, vergleichbar mit dem von Rev abgeleiteten Peptid (repräsentative Daten sind für **R-24** in Abbildung 5 angegeben).

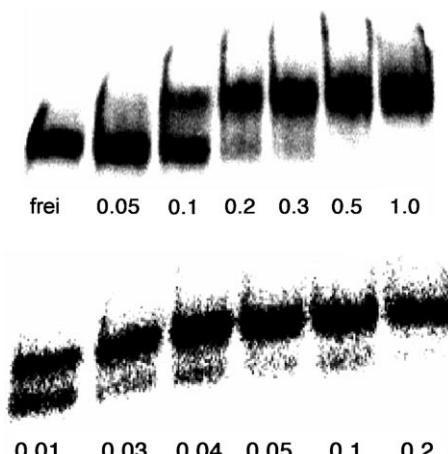


Abbildung 5. Oben: Assay für die Bindung von **R-24** an RRE (1 nM) in Gegenwart eines Überschusses an tRNA. Unten: Assay für die Bindung von **R-24** an RRE (1 nM) ohne tRNA (angegeben sind die Konzentrationen von **R-24** in μM).

ben). Ohne den Überschuss an tRNA wurden für **R-24** (Abbildung 5) und **R-25** K_d -Werte von 10 nm und für **R-27** sogar ein K_d -Wert von 1–2 nm bestimmt. Die Bindungsaffinität des letzteren Peptids zur RNA ist damit deutlich größer als die des Rev-abgeleiteten α -helicalen Peptids.

NMR-spektroskopische Untersuchungen von **R-27** in Lösung deuten auf eine relativ stabile β -Hairpin-Konformation für dieses Peptid hin (siehe Hintergrundinformationen), in der die beiden Stränge des antiparallelen β -Faltblatts über eine β -Schleife vom Typ I' an K⁶G⁷ verbunden sind. So konnten charakteristische NOEs zwischen Protonen gegenüberliegender Stränge der β -Hairpins identifiziert werden, und die $^3J(\text{NH}, \text{C}(\alpha)\text{H})$ -Werte für Aminosäurereste innerhalb der Stränge lagen überwiegend im Bereich über 8 Hz. Damit zeigt sich deutlich, dass die Disulfidbrücke einen wichtigen Einfluss auf die Stabilisierung einer regelmäßigen β -Hairpin-Konformation hat.

Eine weitere Schlüsselfrage für das Design von RNA-Liganden betrifft die Spezifität der RNA-Bindung. Diese kann durch die Flexibilität des Liganden wie auch durch die positive Gesamtladung dieser Klasse von Peptiden beeinflusst werden. Als stringenter Test für die Spezifität der RRE-Bindung wurden die Mimetika auch an der strukturell sehr ähnlichen HIV-TAR-RNA getestet. Zur zusätzlichen Kontrolle wurde die Bindung eines Peptids geprüft, das sieben aufeinanderfolgende Arg-Reste (Ac-Arg₇-NH₂) enthält und von dem angenommen wird, dass es starke unspezifische elektrostatische Wechselwirkungen mit beiden RNAs eingehen kann. Diese Hypothese konnte durch die EMSA-Studien

bestätigt werden, wobei das Arg,-Peptid unspezifisch sowohl an HIV-TAR als auch RRE mit einem K_d -Wert von ca. 2 nm bindet (Tabelle 2). Unter den getesteten Liganden unter-

Tabelle 2: Bindungsaffinitäten (in μM) ausgewählter Peptide an HIV-RRE und TAR-RNAs.^[a]

Mimetikum	K_d (RRE)	K_d (TAR)
R-24	0.010	0.005
R-25	0.010	0.010
R-26	0.005	0.010
R-27	0.002	0.100
R-28	0.002	0.010
Arg, ⁷	0.002	0.002

[a] Die Affinitäten wurden mit EMSA in Abwesenheit von tRNA bestimmt.

scheiden **R-26** und **R-28** relativ geringfügig zwischen RRE und TAR (Faktor < 10). **R-27** kann hingegen mit einem Faktor von ca. 50 recht deutlich zwischen den beiden sehr ähnlichen RNA-Strukturen unterscheiden. Wenn man die Ähnlichkeit der betrachteten RNA-Zielmoleküle bedenkt und mit der relativ schwachen Spezifität vergleicht, die andere RNA-bindende Moleküle an mannigfaltigeren RNA-Zielmolekülen erreicht haben, so wurde mit der beschriebenen RNA-Bindungsspezifität ein beachtliches Niveau erreicht.

Die Struktur- und Bindungsdaten zusammen bestätigen unsere Hypothese, dass diese Familie von β -Hairpin-Peptid-mimetika in der Lage ist, ein an RRE-RNA gebundenes α -helical Rev-Peptid nachzuahmen. Wenngleich wir die quantitativen Beiträge einzelner Seitenketten-substitutionen auf die Bindungsenergie nicht beschreiben können, so konnten wir doch nachweisen, dass molekulare Wechselwirkungen, wie sie an α -helicalen Rev-abgeleiteten Peptiden auftreten, auf eine β -Hairpin-Architektur übertragbar sind und damit sehr schnell Liganden entwickelt werden können, die wirksamer sind als Rev. Außerdem lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass nicht nur die Zahl der positiv geladenen Gruppen einen entscheidenden Einfluss auf die Affinität und Spezifität der RNA-Bindung hat, sondern auch ihre relative räumliche Orientierung, wie anhand der Flexibilität der β -Hairpin-Mimetika gezeigt werden konnte. Diese wichtigen Schlussfolgerungen verdienen weitere Untersuchungen, zumal diese Familie von Mimetika eine relativ neue Klasse von RNA-bindenden Molekülen ist und ein großes Potenzial für die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen HIV hat.

Eingegangen am 25. Juni 2007
Online veröffentlicht am 24. September 2007

Stichwörter: HIV · NMR-Spektroskopie · Peptidliganden · Peptidmimetika · Sekundärstrukturen

[1] M. Emerman, R. Vazeux, K. Peden, *Cell* **1989**, 57, 1155.

[2] M. H. Malim, J. Hauber, S. Y. Le, J. V. Maizel, B. R. Cullen, *Nature* **1989**, 338, 254.

- [3] D. A. Mann, I. Mikaelian, R. W. Zemmel, S. M. Green, A. D. Lowe, T. Kimura, M. Singh, G. Butler, M. Gait, J. Karn, *J. Mol. Biol.* **1994**, *241*, 193.
- [4] J. Kjems, B. J. Calnan, A. D. Frankel, P. A. Sharp, *EMBO J.* **1992**, *11*, 1119.
- [5] J. L. Battiste, *Biochemistry* **1994**, *33*, 2741.
- [6] J. L. Battiste, H. Mao, N. S. Rao, R. Tan, D. R. Muhandiram, L. E. Kay, A. D. Frankel, J. R. Williamson, *Science* **1996**, *273*, 1547.
- [7] Y. Gosser, T. Hermann, A. Majumdar, W. Hu, R. Frederick, F. Jiang, W. Xu, D. Patel, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 146.
- [8] J. A. Ippolito, T. A. Steitz, *J. Mol. Biol.* **2000**, *295*, 711.
- [9] X. Ye, A. Gorin, A. D. Ellington, D. J. Patel, *Nat. Struct. Biol.* **1996**, *3*, 1026.
- [10] D. W. Boykin, J. Kumar, J. Psychala, M. Zhou, R. J. Lombardy, J. D. Wilson, C. C. Dykstra, S. K. Jones, J. E. Hall, R. R. Tidwell, C. Laughton, C. M. Nunn, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 912.
- [11] R. L. Chapman, T. B. Stanley, R. Hazen, E. P. Garvey, *Antiviral Res.* **2002**, *54*, 149.
- [12] E. S. DeJong, C.-E. Chang, M. K. Gilson, J. P. Marino, *Biochemistry* **2003**, *42*, 8035.
- [13] R. Fasan, R. L. A. Dias, K. Moehle, O. Zerbe, J. W. Vrijbloed, D. Obrecht, J. A. Robinson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2109.
- [14] R. Tan, A. D. Frankel, *Biochemistry* **1994**, *33*, 14579.
- [15] Z. Athanassiou, R. L. A. Dias, K. Moehle, N. Dobson, G. Varani, J. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6906.
- [16] T. C. Leeper, Z. Athanassiou, R. L. A. Dias, J. A. Robinson, G. Varani, *Biochemistry* **2005**, *44*, 12362.
- [17] J. L. Battiste, R. Tan, A. D. Frankel, J. R. Williamson, *J. Biomol. NMR* **1995**, *6*, 375.
- [18] Z. Athanassiou, K. Patora, R. L. A. Dias, K. Moehle, J. A. Robinson, G. Varani, *Biochemistry* **2007**, *46*, 741.