

Synthese und Konformationsanalyse von Stevastelin C3 Analoga als Phosphataseinhibitoren

Nicola Bisek

Dissertation, TU Dortmund und MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund, 2008

Übersicht

Für das detaillierte Verständnis physiologischer Vorgänge und die Bereitstellung neuer Wirkstoffe ist die Entwicklung effektiver und selektiver Inhibitoren in der aktuellen Forschung von immenser Bedeutung. Naturstoffe spielen hierbei eine Schlüsselrolle. Besonders peptidische und depsipeptidische Makrozyklen, die durch ihre Sequenz und Größe oft eine eingeschränkte Flexibilität aufweisen und häufig gerade deshalb zu einer starken Proteinbindung führen, stellen attraktive Ziele der Wirkstoffsynthese dar.

Um die Rolle der dreidimensionalen Struktur von Makrozyklen für ihre biologische Aktivität zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit 13-gliedrige Zyklodepsipeptide untersucht, die auf der Struktur des Naturstoffs Stevastelin C3 beruhen. Diese Zyklodepsipeptid-Analoga sind aus den drei natürlichen Aminosäuren L-Ser, L-Thr und L-Val sowie einer β -Hydroxysäure aufgebaut. In einer kombinierten Festphasen- und Lösungssynthese konnten nach erfolgreicher Optimierung sechs Zyklodepsipeptide mit variiertem Stereokonfiguration im Rückgrat, vier phosphorylierte Derivate sowie neun Makrozyklen mit variiertem Aminosäuresequenz hergestellt werden. In einer durch NMR-Untersuchungen und Kraftfeldrechnungen unterstützten Konformationsanalyse wurden die strukturgebenden Elemente bestimmt und der Einfluss verschiedener Stereokonfigurationen sowie der Phosphorylierung auf die Geometrie und Flexibilität der Zyklodepsipeptide studiert.

Die anschließende Untersuchung der Stevastelin C3-Analoga bezüglich ihrer biochemischen Wirkung zeigte, dass eine Phosphorylierung der Zyklen essentiell für ihre *in vitro* Inhibition der dualspezifischen Phosphatase VHR war. Erste zelluläre Untersuchungen wiesen zudem auf eine Beeinflussung des Phosphorylierungsgrades der MAP Kinase ERK durch unphosphorylierte Zyklodepsipeptide hin. Die antibakterielle Wirkung der Zyklodepsipeptide stellte sich als schwach heraus.