

Waldmann *et al.* haben das Konzept der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) entwickelt, um zunächst das Problem des Auffindens biologisch prävalidierter Startpunkte zu lösen. Eine weitere Herausforderung besteht in der Identifikation geeigneter Zielproteine, an die eine niedermolekulare Verbindung binden kann – auch für diese Aufgabenstellung findet der BIOS-Ansatz Lösungswege.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit drei Aspekten der Biologie-orientierten Synthese. Aufbauend auf der Arbeit von Dr. A. Nören-Müller wurde eine Substanzbibliothek an Macrolin-Analoga auf ihr inhibitorisches Potential in Phosphatase-Assays getestet. Diese Arbeiten basieren vor allem auf dem „Structural Classification of Natural Products“ (SCONP)-Konzept, das hilft, biologisch prävalidierte Strukturgerüste aus Substanzdatenbanken wie dem „Dictionary of Natural Products“ abzuleiten.

Um die Informationslücke zwischen einer Substanzkollektion kleiner Moleküle und den dazu passenden Zielproteinen zu schließen, wurden in Zusammenarbeit mit Dr. S. Wetzel Versuche zur Evaluierung der Überlagerung zweier Strukturgerüstabäume durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, dass die Überlagerung eines ersten Baums, für dessen zugrunde liegenden Moleküle biochemische Aktivität bereits bestimmt werden konnten, mit einem zweiten Baum, für dessen Verbindungen keine Informationen zu Protein-Ligand-Wechselwirkungen bekannt sind, ein geeignetes Verfahren zur Annotierung von Bioaktivitäten darstellt.

Ein dritter bearbeiteter Aspekt im Kontext der Biologie-orientierten Synthese basiert auf dem „Protein Structure Similarity Clustering“ (PSSC)-Konzept, das Proteine nach ihrer dreidimensionalen Ähnlichkeit der Bindungsstelle gruppiert. Innerhalb einer solchen Gruppe kann mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ein Inhibitor des einen Proteins auch als Ligand eines anderen Enzyms des gleichen Clusters fungieren. Mittels dieses Ansatzes

sollten basierend auf einer Substanzkollektion bekannter MAO-Inhibitoren neue Inhibitoren des pharmazeutisch relevanten LSD1-Proteins gefunden werden.

Im Rahmen aller drei Projekte wurden strukturell neue Inhibitoren synthetisiert und identifiziert, die entweder aktiver und/oder selektiver sind als literaturbekannte Inhibitoren oder deren Aktivität und Selektivität mit den veröffentlichten Werten vergleichbar ist.