

## Kurzzusammenfassung

Für die Behandlung von Krebserkrankungen stellen gezielt designte Peptidmimetika, welche selektiv relevante Protein-Protein Interaktionen inhibieren, einen vielversprechenden Therapieansatz dar. Zur Unterdrückung von Zellinvasion und Migration untersucht die AG *Schmalz* neuartige Inhibitoren der Wechselwirkung Prolin-reicher Motive (PRMs) und deren bindenden Domänen (PRDs), wie bspw. die EVH1 oder SH3 Domänen.

In diesem Zusammenhang befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Weiterentwicklung L-Prolin-abgeleiteter PPII-Sekundärstrukturmimetika zur Inhibierung der EVH1-Domäne. Die computergestützte Modellierung am Leibniz-Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie (AG *Kühne*, FMP, Berlin) ergab die **ProM-1**-abgeleiteten, neuen Strukturvariationen **ProM-10**, **ProM-20** und **ProM-23**, welche zunächst synthetisiert und anschließend über zwei verschiedene Peptidsynthesestrategien in niedermolekulare Peptidliganden eingebaut wurden. Die darauffolgende biologische und biophysikalische Charakterisierungen am FMP ermöglichte die Überprüfung der *in silico* postulierten Affinitätserhöhung durch gezielte Strukturmodifikation. Dabei zeigten sich im Vergleich zum natürlichen Liganden teilweise gesteigerte Affinitäten.

Der zweite Teil dieser Arbeit befasst sich mit der erstmaligen Übertragung des für EVH1 erfolgreichen Konzepts auf eine neue Domäne. So sollte die ebenfalls *in silico* postulierte Struktur **ProM-11**, zurückzuführen auf L-Leucin und L-Prolin, ein neues Kernmotiv (-LPPLP-) zur Adressierung der SH3-Domäne imitieren. Es wurden verschiedene Synthesansätze zur Erschließung des **ProM-11** Bausteins erarbeitet und hinsichtlich ihrer synthetischen Anwendbarkeit evaluiert.

## Abstract

Designed peptide mimetics interfering with relevant protein-protein interactions represent potentially powerful drugs for the treatment of cancer and other diseases. In this context the *Schmalz*-group focuses on the prevention of the invasion and migration of cancer cells (metastasis), by targeting the interaction between proline-rich motives (PRMs) and their binding domains (PRDs) such as the EVH1 or the SH3 domain.

Within this project, this work is focusing on the development of proline derived PPII secondary structure mimetics to inhibit the EVH1 domain. Based on a computer-modelled conformational analysis of the relevant interactions provided by the Leibniz research institute for molecular pharmacology (AG *Kühne*, FMP, Berlin) the new **ProM-1**-derived modules **ProM-10**, **ProM-20** and **ProM-23** were synthesized and implemented in novel peptide-ligands using two different strategies. The subsequent biological and biophysical analysis enabled the verification of the *in silico* postulated affinity gain of the structure derivation. Here, some of the new structures indeed showed increased affinities.

The second part of this work focuses on transferring the concept towards another PRD, the Src-homology 3 (SH3) domain family. The chosen strategy relies on the replacement of the leucine-proline unit in the native core motive (-LPPLP-) of SH3-ligands through a designed **ProM-11** scaffold. In this context several synthetic approaches were developed and evaluated in terms of their applicability.