

Aus dem Institut für Virologie und Immunbiologie

der Universität Würzburg

Lehrstuhl für Virologie

Vorstand: Prof. Dr. med. Axel Rethwilm

**Funktionsanalyse von Derivaten des HIV-Antagonisten RN18, sowie potentieller
weiterer Vif/Apobec-Hemmstoffe mittels eines Zell-basierten Fluoreszenz
Screeningverfahrens**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Dominik Opitz

aus Hitzhofen

Hitzhofen, November 2012



Referent: Prof. Dr. med. Axel Rethwilm

Koreferent: Prof. Dr. Hartwig Klinker

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2013

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Humanes Immundefizienzvirus (HIV)	1
1.1.1 Virusaufbau.....	1
1.1.2 Virusproteine	1
1.1.3 Replikationszyklus.....	2
1.1.4 HIV-Infektion	4
1.1.5 Therapie	5
1.2 A3G/Vif Interaktion.....	6
1.3 Vif-Antagonist RN18.....	7
1.4 Zielsetzung.....	8
2. Material und Methoden	9
2.1 Material.....	9
2.1.1 Puffer und Lösungen.....	9
2.1.2 Testsubstanzen.....	11
2.1.3 Zelllinie zur Detektion neuer potentieller Vif-Antagonisten.....	12
2.1.4 Zellkultur	13
2.1.5 Herstellung von RN18 und dessen Derivaten.....	13
2.1.6 Informationen über weitere Substanzen	16
2.2 Methoden	17
2.2.1 Optimierung der Kulturbedingungen.....	17
2.2.2 Screening und Titration	17
2.2.3 MTT-Test zur Bestimmung der mitochondrialen Aktivität.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Optimierung der Kulturbedingungen	21
3.2 Screening und Titration	22
3.2.1 RN18 und 0.5% DMSO	24
3.2.2 RN18-Derivate.....	25
3.2.3 CBA77a und Derivate.....	28
3.2.4 Weitere Testsubstanzen	33
3.2.5 Überblick der EC50-Werte der Testsubstanzen	38

3.2.6	Vergleich einzelner Testsubstanzen bei 30 μ M.....	40
3.3	MTT-Test.....	41
4.	Diskussion	43
4.1	Potentielle Vif-Antagonisten	43
4.2	Zelltoxizität (MTT-Test)	45
4.3	Testsystem	47
4.3.1	Mögliche Fehlerquellen in Screening und Titration.....	47
4.3.2	Präzision der Messmethode	48
4.3.3	Optimierung der Kulturbedingungen.....	49
4.4	Resistenzentwicklung	49
4.5	Weiterführende Tests	50
5.	Zusammenfassung	52
6.	Verzeichnisse	54
6.1	Literaturverzeichnis	54
6.2	Abbildungsverzeichnis	58
6.3	Tabellenverzeichnis	60
6.4	Abkürzungsverzeichnis.....	61
7.	Anhang	63
7.1	Substanzen mit geringer Wirkung im Screening	63
7.2	Substanzen mit geringer Wirkung in der Titration	64
7.3	Rohdaten von Screening/Titration (statistische Parameter)	65

1. Einleitung

1.1 Humanes Immundefizienzvirus (HIV)

1.1.1 Virusaufbau

HIV-1 wird als Vertreter der komplexen Lentiviren zur Gruppe der Retroviren gezählt. Es hat einen Durchmesser von ca. 100 nm. In **Abb. 1** ist das Virus vereinfacht dargestellt. Von der Umgebung wird es durch eine Lipidhülle abgegrenzt, in die das virale Glykoprotein eingelagert ist. An der Innenseite dieser Zellhülle befindet sich das Matrix-Protein p17 und weitere Proteine wie das Enzym Protease. Das Kapsid beherbergt zwei virale RNA-Genome (umgeben von Nukleokapsid) und weitere virale Enzyme, darunter die Reverse Transkriptase (Modrow et al. 2003).

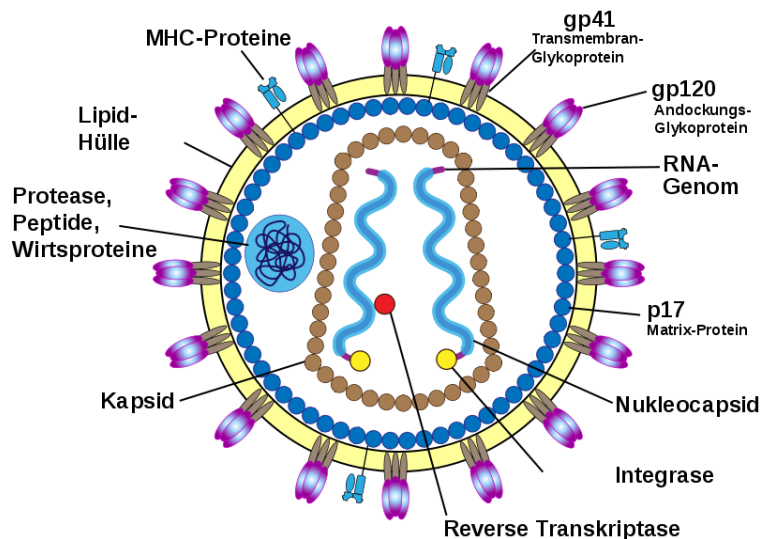


Abbildung 1: HIV-1.

Lipidhülle, Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) - Proteine und Glykoproteine gp 120 und gp 41. Angrenzend Matrix-Protein p17 und u.a. das Enzym Protease. Im Kapsid befinden sich zwei RNA-Genome und weitere virale Enzyme, darunter die Integrase und die Reverse Transkriptase (www.wikipedia.de (mit Erlaubnis): HIV_Virion.svg).

1.1.2 Virusproteine

Matrix-, Kapsid- und Nukleokapsidproteine zählen zu den gruppenspezifischen Antigenen (Gag) - Proteinen und sind für das Gerüst des Virus wichtig. Durch ribosomalen Leserasterwechsel entstehen Vorläuferproteine, bei denen neben der RNA-Sequenz für die Gag-Proteine auch die Region der polymerase (Pol) - Proteine abgelesen wurde. Aus diesen Vorläuferproteinen entstehen durch Spaltung im Virus die aktiven viralen Enzyme (u.a.

Integrase, Reverse Transkriptase und Protease) (Modrow et al. 2003). Envelope (Env) - Proteine sorgen für das Andocken an die Wirtszelle. Sie gehören zu den Hüllproteinen und werden aus dem Vorläuferprotein gp160 gebildet, das am Golgi-Apparat in das externe gp120- und das transmembrane gp41-Protein gespalten wird (Modrow et al. 2003).

Zudem verfügt HIV-1 über Gene, die für regulatorische Proteine codieren. Zu diesen zählen transaktivatorische Proteine und akzessorische Proteine, wie der virale Infektionsfaktor (Vif). Vif bildet einen Bestandteil des Ribonukleoproteinkomplexes des Virus und behindert die humane Immunabwehr durch seine Interaktion mit einem Protein des angeborenen Immunsystems (Sheehy et al. 2003). Eine mögliche Beeinflussung dieser Interaktion wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

1.1.3 Replikationszyklus

Der Replikationszyklus von HIV-1 ist ein komplexer Vorgang (s. **Abb. 2**). Zunächst bindet HIV-1 mit gp120 an das CD4-Protein von T-Helferzellen, aber auch an Makrophagen, dendritische Zellen und Gliazellen (Modrow et al. 2003). Das Andocken geschieht, wenn das Virusprotein gp120 mit den Chemokinrezeptoren CCR5 und/oder CXCR4 wechselwirkt, welche das Virus als Co-Rezeptoren nutzt. Die Folge ist eine Konformationsänderung von gp120/gp41, was dem Virus ermöglicht, mit der Zellmembran zu fusionieren. Durch die Verschmelzung entstehen Poren und das Kapsid gelangt, u.a. zusammen mit der Reversen Transkriptase, ins Zellinnere (Temesgen et al. 2006). Im Zytoplasma der Wirtszelle beginnt die Reverse Transkriptase als Teil des Ribonukleoproteinkomplexes das RNA-Genom in doppelsträngige DNA umzuschreiben. Die fertige Virus-DNA wird im Verbund mit den Proteinkomponenten als Präintegrationskomplex in den Zellkern transportiert, wo die virale Integrase für den Einbau der Virus-DNA in das zelluläre Genom sorgt. Von dem integrierten Provirus werden via Transkription und Translation u.a. transaktivatorische Proteine (wie Nef, Tat, Rev) hergestellt, welche in den Zellkern zurücktransportiert werden und die Transkription der Virus-DNA steigern oder andere regulatorische Funktionen übernehmen. Im Zellplasma werden schließlich die viralen (Vorläufer)proteine Gag, Gag-Pol, Env und akzessorische Proteine wie Vif hergestellt (s. **Kap 1.1.2**) (Smith et al. 2009, Temesgen et al. 2006). Bei Verlassen des Virus aus der Wirtszelle treten die virale RNA und die viralen Proteine mit der Zellmembran in Verbindung und kapseln sich unter Mitnahme einer Lipidhülle von ih-

rer Wirtszelle ab (Budding). Während oder kurz nach diesem Ereignis wird die virale Protease aktiviert. Sie spaltet Vorläuferproteine in die aktiven Komponenten und gewährleistet so die Infektionsfähigkeit des entstandenen Virus (Modrow et al. 2003, Temesgen et al. 2006).

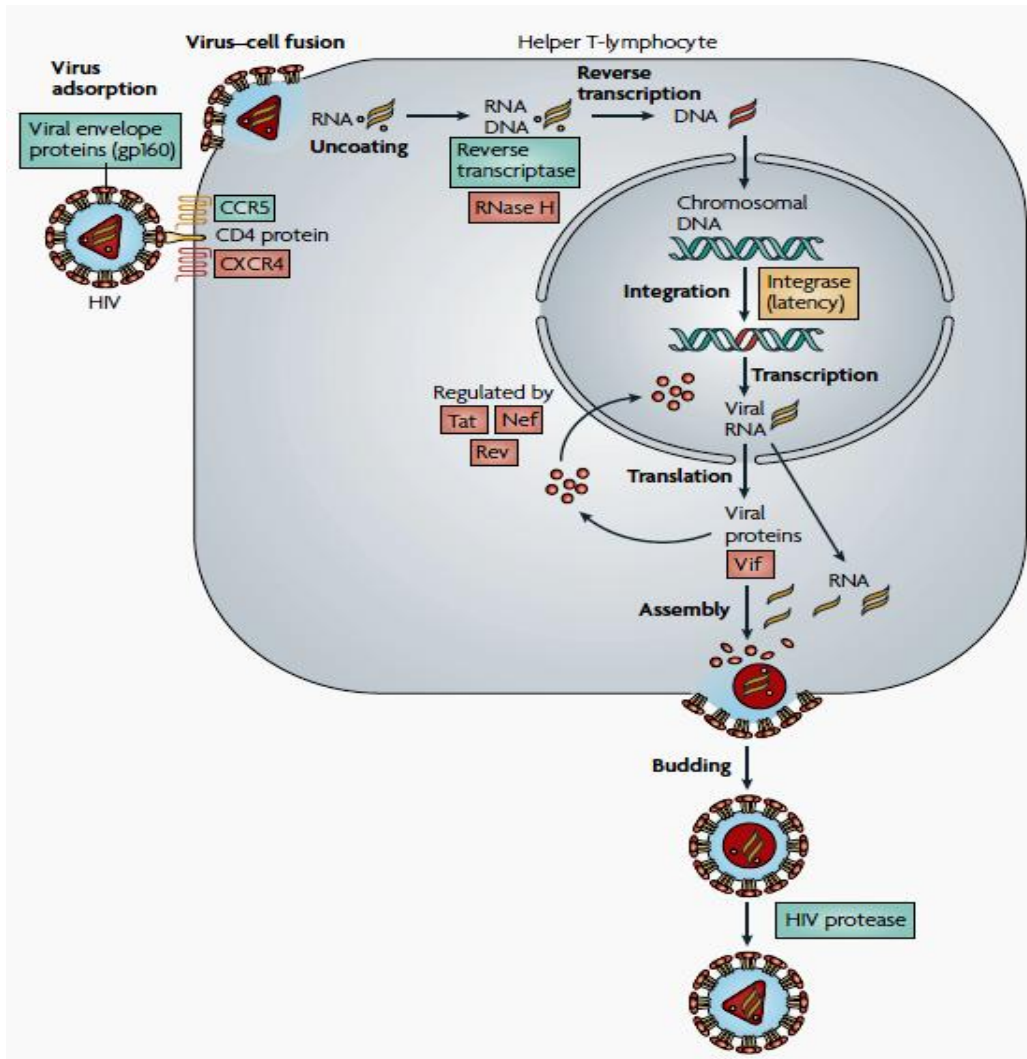


Abbildung 2: Replikationszyklus von HIV-1.

Nachdem das Virus mit gp120 an das CD4-Protein der Zellmembran einer T-Helferzelle unter Zuhilfenahme der Corezeptoren CCR5 und/oder CXCR4 gebunden hat (**Virus adsorption**), fusioniert das Virus mit der Zelle (**Virus-cell fusion**), die virale RNA wird freigesetzt (**Uncoating**) und durch die Reverse Transkriptase in DNA umgeschrieben (**Reverse transcription**). Die virale DNA tritt in den Zellkern ein und wird durch die virale Integrase in das Zellgenom integriert (**Integration**). Durch Transkription dieser viralen DNA entsteht virale RNA (**Transcription**) und anschließend durch Translation virale Proteine (**Translation**). Diese Vorgänge werden u.a. durch die Proteine Tat, Rev und Nef reguliert. Die viralen Proteine werden zusammen mit der viralen RNA an der Zellmembran formiert (**Assembly**) und als Virus aus der Zelle entlassen (**Budding**). Die Protease spaltet Vorläuferproteine in die aktiven Komponenten (HIV Protease) (Abbildung übernommen aus Flexner 2007).

1.1.4 HIV-Infektion

Die HIV-Infektion unterliegt einem phasischen Verlauf, wobei das erste Stadium klinisch meist inapparent oder mit leichten grippalen Symptomen einhergeht (Modrow et al. 2003). Es werden Makrophagen bzw. dendritische Zellen befallen und über diese gelangt das Virus in Lymphknoten. Hier halten sich u.a. Makrophagen und T-Lymphozyten auf, mit deren Hilfe sich das Virus weiter ausbreiten kann. Gleichzeitig wird die zelluläre und humorale Abwehr stimuliert (Modrow et al. 2003).

Es folgt das symptomarme Latenzstadium, in dem HIV-spezifische Antikörper im Blut vorhanden sind (Modrow et al. 2003).

Wenn, aufgrund einer gesteigerten Virusaktivität, sowie durch eine fortschreitende Zerstörung v.a. von CD4+-T-Zellen, das Gleichgewicht zwischen Virusentstehung und Viruselimination zusammenbricht, kommt es zu Infektionen. Diese sind unter anderem auf eine verminderte Anzahl von Immunzellen zurückzuführen und aids-bezogen, aber noch nicht aids-definierend. Man spricht in dieser Phase der Erkrankung auch vom AIDS related complex (ARC). Erste Anzeichen hierfür können eine persistierende Lymphadenopathie, Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust sein (Modrow et al. 2003). Das Zerstören von Immunzellen und der damit verbundene Rückgang der Zytokin- und Chemokinbildung sind für den Verlust der zellulären Abwehr mit ausschlaggebend. Gleichzeitig ist wegen der hohen Mutationsrate bei den Transkriptionsvorgängen und dem Selektionsdruck durch das Immunsystem das Virus in der Lage, ständig neue Epitope auszubilden und so der zellulären und humoralen Abwehr zu entgehen.

Die Diagnose AIDS wird gestellt, wenn bei einem HIV-positiven Patienten bestimmte Infektionen oder Karzinome, die sogenannten AIDS definierenden Erkrankungen, festgestellt werden. Die Anzahl der CD4+-T-Zellen misst dabei meist unter 200 Zellen/ μ l Blut (Modrow et al. 2003). Der Normwert liegt etwa bei 500-1400/ μ l Blut (www.aidshilfe.de/sites/default/files/medinfo_77_Laborwerte.pdf).

1.1.5 Therapie

Im Jahr 2011 waren weltweit 34,2 Millionen Menschen mit HIV infiziert, es kam zu 2,5 Millionen Neuinfektionen, 1,7 Millionen Menschen starben an den Folgen der Erkrankung (www.unaids.org). In der Regel wird bei einer symptomatischen HIV-Infektion umgehend die hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) durchgeführt. Bezüglich des Behandlungsbeginns asymptomatischer Patienten findet man unterschiedliche Angaben aktueller Richtlinien. Einerseits setzt man die Grenze im Blut bei < 350 CD4+T-Zellen/ μl , andere Publikationen fordern eine Therapie erst bei < 200 CD4+T-Zellen/ μl (www.aidsinfo.nih.gov, Flexner 2007, Temesgen et al. 2006). Durch HAART kann eine Reduktion der Viruslast von mehreren 100000 Kopien/ml unter 50 Kopien/ml erzielt werden. Eine Therapie wird derzeit als erfolgreich betrachtet, wenn die Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/ml liegt (www.aidshilfe.de/sites/default/files/medinfo_77_Laborwerte.pdf). Obwohl bereits über Therapiekonzepte mit ein oder zwei Medikamenten nachgedacht wird, werden aktuell mindestens drei Medikamente kombiniert, um vor allem die Gefahr der Resistenzentwicklung so gering wie möglich zu halten (Flexner 2007). HAART setzt sich nach aktuellem Stand aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern und einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer bzw. einem Proteaseinhibitor zusammen (Modrow et al. 2003, Smith et al. 2009). Durch diese Kombination kann die Prognose von HIV-Patienten signifikant verbessert werden (Sax und Gathe 2005). Bei ungenügendem Ansprechen oder stark ausgeprägten Nebenwirkungen kann u.a. ein Therapievorschlag mit Integraseinhibitoren oder dem CCR5-Antagonist Maraviroc versucht werden (Flexner 2007, Gulick et al. 2008).

Aktuelle Forschungsansätze bezüglich neuer Therapien haben u.a. zelluläre Strukturen als Grundlage. Die Interaktion von Vif mit dem Apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide 3G (ApoBec3G=A3G) ist ein solcher Ansatzpunkt und gleichzeitig zentrales Thema dieser Arbeit. A3G wird vor allem von CD4+T-Zellen gebildet, greift in den viralen Replikationszyklus ein und kann die Bildung eines intakten Virus verhindern. Der virale Infektionsfaktor Vif hingegen bindet an A3G und führt dieses dem Proteasomenabbau in der Zelle zu, so dass dessen antivirale Wirkung verloren geht (s. **Kap. 1.2**). Behindert man diesen Abbau, kann die antivirale Wirkung von A3G aufrechterhalten werden, wodurch nichtinfektiöse Viren entstehen (Bishop et al. 2004).

1.2 A3G/Vif Interaktion

A3G zählt zu den Cytosin-Deaminasen und wird zum Beispiel in CD4+T-Zellen hergestellt (Sheehy et al. 2003). Es wird bei Verlassen des Virus aus der Wirtszelle in das Virus mit aufgenommen und bewirkt bei einem erneuten Replikationszyklus des Virus während der reversen Transkription die Umwandlung von Cytosin zu Uracil in der Negativstrang-DNA des Virus. Resultat dieser Deaminierung ist eine Guanin zu Adenin Mutation in der Plusstrang-DNA des Virus (s. **Abb. 3**) (Harris et al. 2002, Suspene et al. 2004, Zhang et al. 2003). In der Folge werden schließlich defekte, nicht vermehrfähige Viren produziert (Bishop et al. 2004). Wenige A3G-Moleküle pro Virus reichen, um die Entstehung infektiöser Viren zu verhindern (Xu et al. 2007).

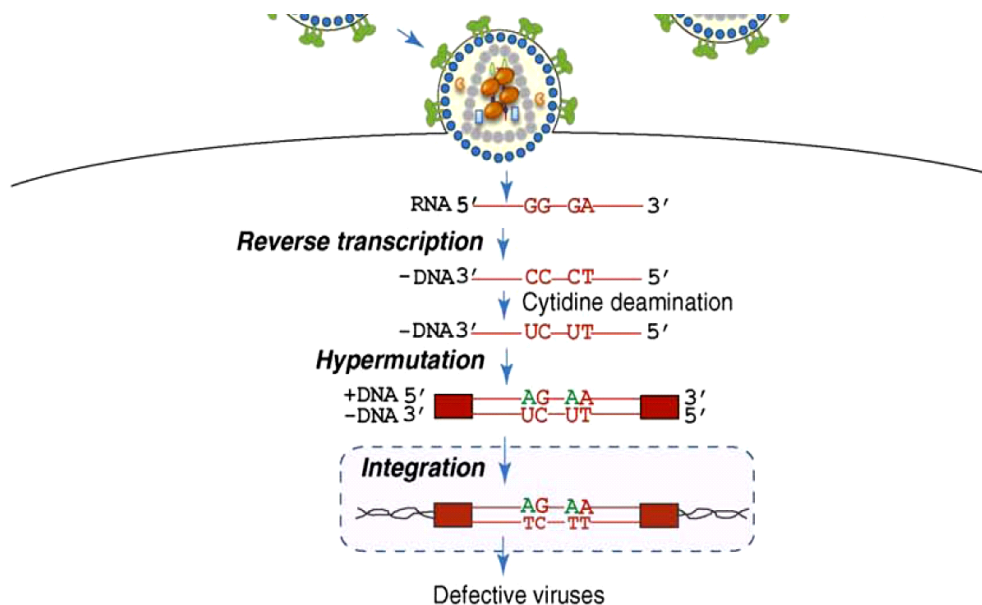


Abbildung 3: Durch A3G entsteht eine Mutation im Virusgenom.

Während der reversen Transkription lässt A3G durch Deaminierung eines Cytosins (C) ein Uracil (U) in der viralen Negativstrang-DNA entstehen (Cytidine deamination). Ergebnis ist eine Guanin (G) zu Adenin (A) Mutation im Plusstrang der DNA des Virus (Hypermutation), was letztendlich die Entstehung defekter Viren zur Folge hat (Abbildung übernommen aus Smith et al. 2009).

Dabei hat A3G nur in Abwesenheit des akzessorischen Virusproteins Vif eine hemmende Wirkung auf die HIV-Replikation (Goila-Gaur und Strebel 2008). Vif ist dafür verantwortlich, dass zum Beispiel in CD4+T-Zellen infektiöse Viruspartikel produziert werden können. Vif führt A3G dem Proteasomenabbau zu und verhindert somit dessen antivirale Funktion, so dass bei Verlassen der Wirtszelle infektiöse Viruspartikel entstehen. Vif-

defiziente Viren sind dazu nicht in der Lage. Diese erzeugen nur Viren, die eine erfolgreiche Neuinfektion der nächsten Wirtszelle nicht schaffen (von Schwedler et al. 1993). Vif bindet dabei einerseits direkt an das A3G-Protein (Goila-Gaur and Strebel 2008, He et al. 2008, Mehle et al. 2007, Tian et al. 2006) und andererseits zusätzlich an die Proteine Elongin B und C, was eine Voraussetzung für die Interaktion mit Cullin 5 (CUL 5) ist (Stanley et al. 2008, Yu et al. 2004). Das Protein RBX 1 und das Enzym E2 vervollständigen den entstandenen Ubiquitin-Ligase-Komplex, wodurch eine Polyubiquitinierung von A3G erreicht wird (Mehle et al. 2004, Yu et al. 2003); ein Proteasomenabbau von A3G ist die Folge (s. auch **Abb. 4**) (Conticello et al. 2003, Marin et al. 2003, Sheehy et al. 2003).

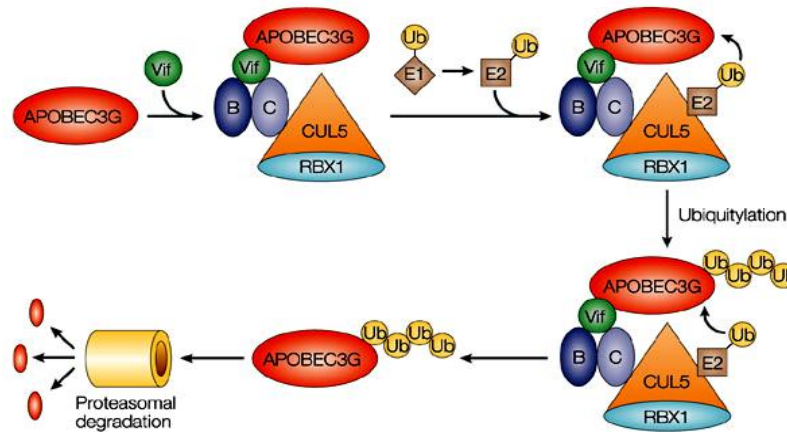


Abbildung 4: Vif führt zur Polyubiquitinierung von Apobec3G (A3G) und damit zu dessen Proteasomenabbau.

Vif bindet an A3G und an Elongin B und C. Über Elongin C entsteht eine Wechselwirkung mit Cullin 5 (CUL5), das mit dem Ring Box 1 (RBX1) - Protein interagiert. Die E2-Ligase bindet an CUL5, übergibt ihr Ubiquitin an A3G (**Ubiquitylation**) und sorgt für dessen Proteasomenabbau und somit für dessen Inaktivierung (**Proteasomal degradation**) (Abbildung übernommen aus Harris und Liddament 2004).

1.3 Vif-Antagonist RN18

Die Entdeckung der Vif/A3G Interaktion ergab eine völlig neue Perspektive in der anti-HIV Therapie und gab Anlass dazu, nach möglichen Antagonisten dieser Interaktion zu forschen. Die Substanz RN18 wurde 2008 als Vif-Antagonist beschrieben, insgesamt wurden in einem Testsystem etwa 30.000 Substanzen untersucht. Dabei wurden über Quantifikation eines transient exprimierten GFP-A3G-Proteins niedermolekulare Substanzen in Fluoreszenzanalysen untersucht, in wie weit sie den Proteasomenabbau von A3G durch co-transfiziertes Vif verhindern. Es wurden mehrere Substanzen mit positiver Wir-

kung diesbezüglich gefunden. RN18 war die Substanz, die die stärkste Hemmung des A3G-Abbaus durch Vif auslöste. Durch weitere Tests konnte eine wahrscheinliche Spezifität von RN18 bezüglich seiner Wirkung nachgewiesen werden (Nathans et al. 2008).

1.4 Zielsetzung

Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung und der zum Teil erheblichen Nebenwirkungen in der konventionellen anti-HIV-Therapie muss nach Alternativen geforscht werden. Das Ziel dieser Arbeit war, nach niedermolekularen Substanzen zu suchen, die ebenso wie RN18 in der Lage sind, den Abbau von A3G durch Vif zu verhindern und damit die antivirale Funktion von A3G zu erhalten. Dabei wurden zwei Wege eingeschlagen: Zum einen wurde die Wirksamkeit von RN18-Derivaten im Vergleich zu ihrer Ausgangssubstanz untersucht und zum anderen sollten weitere niedermolekulare Substanzen gefunden werden, die den Abbau von A3G durch Vif hemmen.

Um dieses Ziel erreichen zu können, wurde mit den Arbeitsgruppen (AG) Prof. Bringmann (Universität Würzburg, Institut für Organische Chemie), Prof. Chibale (University of Cape Town, Department of Chemistry), Prof. Holzgrave (Universität Würzburg, Institut für Pharmazeutische- und Lebensmittelchemie) und Prof. Schirmeister (Universität Würzburg, Institut für Pharmazeutische- und Lebensmittelchemie) zusammengearbeitet. Diese stellten freundlicherweise im Rahmen der dort laufenden Arbeiten niedermolekulare Substanzen für die Tests als mögliche Kandidaten für eine Hemmung der Vif/A3G-Interaktion zur Verfügung (Informationen über die Substanzen s. **Kap 2.1.5 und 2.1.6**). Alle AG beschäftigen sich u.a. mit der Entwicklung von viralen Hemmstoffen, sodass eine ausreichende Anzahl unterschiedlicher Substanzbibliotheken zur Verfügung stand. In einem ersten qualitativen Screeningdurchlauf wurde eine größere Anzahl verschiedener Substanzen getestet, wobei vielversprechende Moleküle anschließend einer quantitativen Analyse (Ermittlung der mittleren Hemmkonzentration des A3G-Abbaus) unterzogen wurden. Für die Quantifizierung des A3G-Abbaus wurde in unserer AG ein entsprechendes Testsystem entwickelt und eingesetzt (s. **Kap. 2.1.3**, Nowotny et al. 2010).

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Puffer und Lösungen

Dulbecco`s modified Eagle Medium (DMEM)- Komplettmedium , Lagerung bei 4°C	Zusammensetzung:	
	DMEM-Lösung (invitrogen)	9 g/l
	FCS (fötales Rinderserum, Gibco; 30 min. inaktiviert bei 56°C)	10 %
	Glutamin	0.03 %
	NaHCO ₃	70 mM
	Penicillin	0.12 mg/ml
	Streptomycin	0.12 mg/ml
Advanced Trypsin Versene (ATV), Lagerung bei 4°C	Zusammensetzung:	
	NaCl	137 mM
	NaHCO ₃	70 mM
	KCl	5.4 mM
	D-Glucose	5 mM
	Trypsin	0.5 mg/ml
Phosphat gepufferte Salzlösung (PBS), ohne MgCl ₂ und CaCl ₂ , pH 7.4	Zusammensetzung:	
	NaCl	137 mM
	KCl	2.7 mM
	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	4.3 mM
	KH ₂ PO ₄	1.4 mM
	in dd Wasser	

Zelllyse-Puffer	Zusammensetzung: Dithiothreitol (DTT) 1mM 2-(4-(2-Hydroxyethyl)- 1-piperazinyl)- ethansulfonsäure (HEPES; pH 7,4) 1mM Triton X 100 1 % in dd Wasser
Trypanblau	Zusammensetzung: 0.4 % Trypanblau 0.4 % in PBS
MTT-Lösung	Zusammensetzung: 0.25 % Thiazolyl Blue 0.25 % Tetrazolium Bromide in PBS
Extraktionslösung	Zusammensetzung: 1 M HCL (Salzsäure) 1M Dodecylsulfate sodium salt (SDS) in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO)

2.1.2 Testsubstanzen

AG Prof. Bringmann	DincophyllinA	DincochinonB	Droseron	Habro	MK02	MK03
	MY352	MY367A	MY284A	CA157-9	SBD52	md181
	MK01	CA186.2	CA194	CA262	SBD88	BB60
	TB105	TB125	md142	md218	DG160	DG172
AG Prof. Chibale	GEM046	GEM047	GEM048	GEM049	GEM050	GEM051
	GEM052	GEM053	GEM054	GEM056	GEM057	GEM058
	GEM059	GEM060	GEM061	CQ	NOR	MUCO
	DihydroArtemi.	AZT	VAK1002	VAK1007	AZKP	GEM026
	GEM038	GEM039	GEM040	GEM041	GEM042	GEM043
	GEM044	GEM045				
AG Prof. Holzgrabe	QD6-2	QD5-1	QD5-5	Q9	QV2	MMd1
	TGOL1	TGOL3	JS08	JS91	JS219	TGBHS
	EHW141	EHW216	EHW229	EHW412	TG47V	EHW227
	EHW257	EHW104	EHW254	EHW65	JSW49	CJ157
	DUO3	DC-EtpH	DFE	MP138	TG47	QD5-4*2
	trans- β -Nitro	trans-Zimtsäure	Zimtalkohol	Ethacrynsäure	JK80-2	JS154
	JK179	CT13	CT18	CJ89	CJ100	CJ103
	CJ107	CJ116	MT06	JK32	JK40	JS03
	EHW549	EHW584	UDT2	UDT3	W-DUO3	QD6-1*2
AG Prof. Schirmeister	FM03	FM04	FM05	FM06	FM07	FM08
	FM29	FM34	FM35	FM36	FM37	FM47
	FM84	FM85	FM86	FM88	FM89	TS-204
	TS-192	TS-194	TS-189	TS-190	TS-195	TS-44
	TS-48	TS-206	TS-23A	TS-23B	VH04	CS117
	CS128	CS132	CS134	CS135	CS136	CS138
	CS131	MS091	MS095	MS097	MS101	MS102
	MS104					
	CBA44	CBA-35	CBA77a	CBA-28	CBE-OI-26	MH232B
	MHR14	MRO14	MHR11	MH256B	TS-205	TS-208
	TS-207	TS-200	TS-201	TS-202	TS-203	CBA76a
	CBA76b	CBA77b	CBA78	CBA79	CBA80	CBA81
	CBA82	CBA83	CBA84	CBA85	CBA86	CBA87

Tabelle 1: Testsubstanzen.

Die Substanzen wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von:

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerhard Bringmann, Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg.

Prof. Dr. Kelly Chibale, Department of Chemistry, University of Cape Town.

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Institut für Pharmazeutische- und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg.

Prof. Dr. Tanja Schirmeister, Institut für Pharmazeutische- und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg.

2.1.3 Zelllinie zur Detektion neuer potentieller Vif-Antagonisten

Um potentielle Vif-Antagonisten zu testen, wurde in unserer AG eine monoklonale Zelllinie hergestellt, die sowohl A3G als auch Vif exprimiert. In einem ersten Schritt wurde ein retroviraler Vektor mit Doxycyclin abhängiger Tet-Off-Funktion geschaffen, mit dem die Expression des vorgeschalteten Vif-Gens gesteuert werden kann (Nowotny et al. 2010). Mit diesem Vektor wurden Viren produziert und humane embryonale Nierenzellen (HEK293T) infiziert. A3G ist N-terminal mit einem EYFP-Protein verknüpft, so dass die relative Konzentration von A3G mit Fluoreszenzmessungen ermittelt werden kann. Dieses Fusionsprotein wird konstitutiv exprimiert. Ist Doxycyclin (Dox) im Medium vorhanden, wird das Vif-Gen abgeschaltet und die relative Konzentration von A3G und somit das Fluoreszenzsignal erhöht. Befindet sich kein Dox im Medium, wird Vif angeschaltet und die Fluoreszenz wegen der jetzt geringen A3G-Konzentration erniedrigt (s. auch **Abb. 5**). Entscheidender Vorteil dieser Zelllinie ist die kostengünstige (weniger als 0.001 Eurocent pro Substanz und Screening) Testung von möglichen inhibierenden Substanzen. Außerdem ist die Zelllinie einfach anzuwenden, die Tests sind vielfach reproduzierbar und gut kontrollierbar (Nowotny et al. 2010).

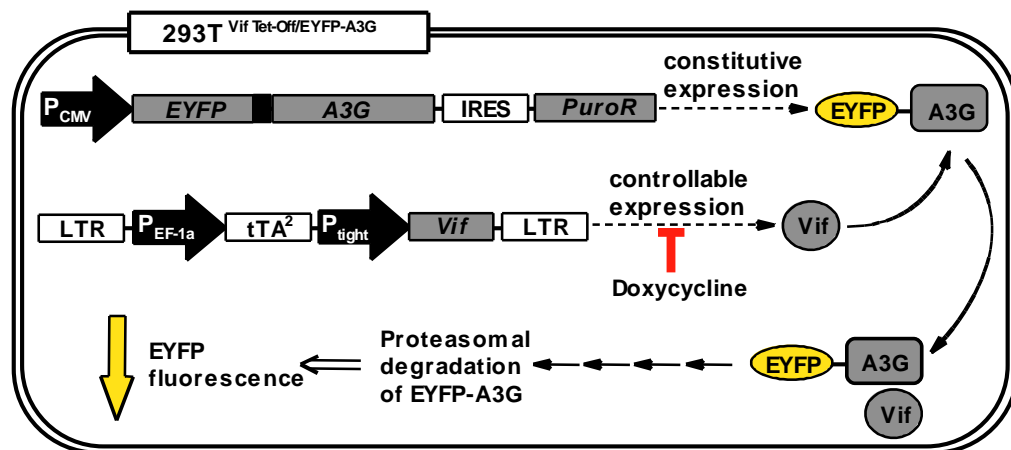


Abbildung 5: Schema der Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}.

Mittels des Zytomegalievirus-Promoters (P_{CMV}) wird der Genabschnitt EYFP-A3G, der durch ein internal ribosomal entry site (IRES) an ein Puromycin-Resistenzgen (PuroR) gekoppelt ist, abgeschrieben (**constitutive expression**). Das entstandene EYFP-A3G ist fluoreszent. Vif wird unter Kontrolle von Dox exprimiert (**controllable expression Doxycycline**), der dafür codierende Genabschnitt ist P_{EF-1α}-tTA²-P_{tight} (Promoter, Tet transactivator and promoter) -Vif. Ist Dox im Zellmedium nicht vorhanden, wird Vif exprimiert, bindet an A3G und EYFP-A3G wird durch Proteasomen abgebaut. Messbare Wirkung ist ein niedriges zelluläres Fluoreszenz-Signal aufgrund geringer A3G-Konzentrationen (Nowotny et al. 2010).

2.1.4 Zellkultur

Die Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} (s. **Kap. 2.1.3**) wurde in DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 4 ng/ml Puromycin (Puro), in einem Inkubator unter 5 % CO₂-Gehalt und bei 37 °C auf Greiner Kulturplatten kultiviert; HeLa-Zellen wurden in DMEM-Komplettmedium (ohne Puro) kultiviert. Diese beiden Zellarten wurden für die Tests benutzt (s. **Kap. 2.2.2**). Die Zellen wurden alle zwei bis drei Tage bzw. bei subkonfluenten Bedingungen passagiert und weiterkultiviert. Dafür wurde bei der Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} das DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 4 ng/ml Puro, bei den HeLa-Zellen das DMEM-Komplettmedium (ohne Zusatz), zuerst abgesaugt, die Zellen mit PBS (ohne MgCl₂ und CaCl₂) gewaschen und danach ATV-Lösung auf die Zellen gegeben. Die Zellen wurden anschließend in den Inkubator gestellt und der Zeitpunkt abgewartet, bis die Zellen sich abzulösen begannen. Je nach Ausgangsdichte der Zellen, die zuvor durch das Mikroskop abgeschätzt wurde, wurden die Zellen im Verhältnis 1:5, 1:8 oder 1:10 mit dem entsprechenden DMEM-Komplettmedium verdünnt und weiterkultiviert.

2.1.5 Herstellung von RN18 und dessen Derivaten

Mit der Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} wurden unter anderem Derivate des schon bekannten Vif-Antagonisten RN18 getestet. Die AG Prof. Schirmeister synthetisierte dafür mittels eines Substituenten-basiertem Design gezielt RN18-Derivate und versuchte, bei einer in Screening und Titration aufgetretenen Wirkverbesserung des jeweiligen Derivates gegenüber RN18 essentielle funktionelle Gruppen in der Struktur mit verbesserter antagonistischer Wirkung zu identifizieren (Struktur-Wirkungs-Beziehung).

In **Abb. 7** (1. Schritt) ist ein Verfahren gezeigt, wie RN18 hergestellt werden kann. Das Grundgerüst von RN18 bilden drei Benzolringe, welche zum einen mit einem Thioether, zum anderen über eine Amidgruppe verbunden sind. Zusätzlich verfügen die terminalen Ringe über je einen weiteren Substituenten (verschiedene Reste, beispielsweise Struktur von RN18 mit R₃ = NO₂, R₁₀=OMe, R₁₄=H, s. **Abb. 6**), weitere mögliche Stellen (R₁ bis R₁₄) zur Substitution sind angegeben (Matz 2010).

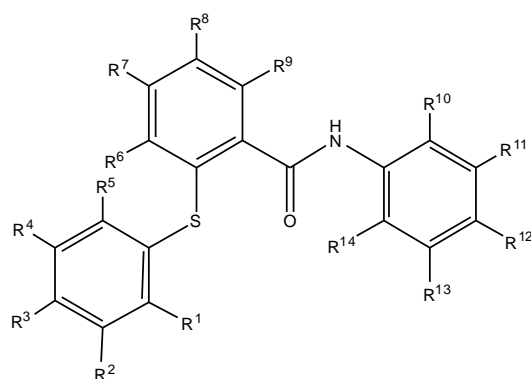


Abbildung 6: Struktur von RN18.

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} = H$; $R^3 = NO_2$; $R^{10} = OMe$ (Abbildung aus Matz, 2010).

RN18-Derivate können auf verschiedene Art und Weise hergestellt werden. Einerseits können aus dem Ursprungsmolekül RN18 durch Abwandlung der bestehenden Substituenten (an R3 und R10) neue Verbindungen gebildet werden (Methode 1, s. **Abb. 7**). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass strukturell verwandte Edukte eingesetzt werden und sich so RN18-ähnliche Moleküle synthetisieren lassen (Methode 2, s. **Abb. 8**) (Matz 2010).

Synthese von Derivaten der ersten Generation:

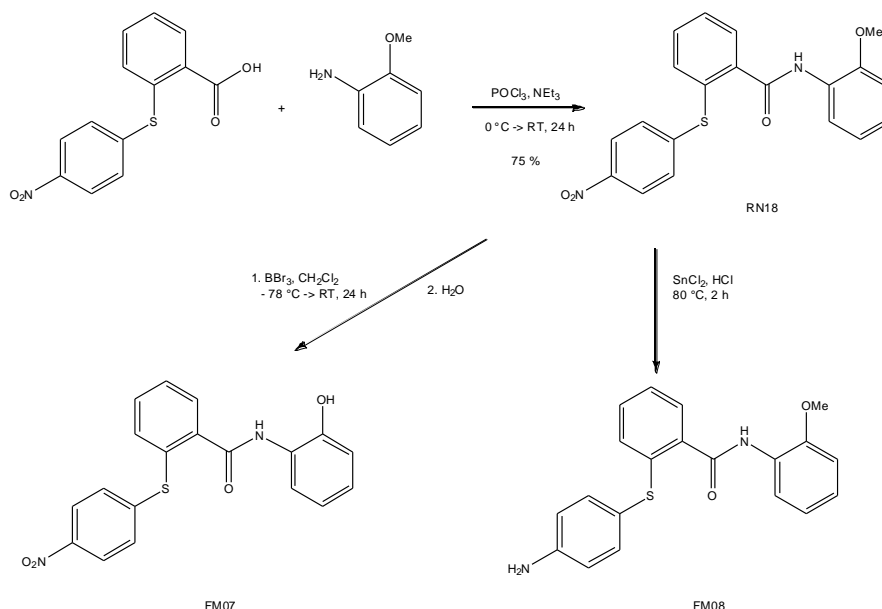


Abbildung 7: Synthese von FM07 und FM08 (RN18-Derivate der 1. Generation) nach Methode 1.

Im ersten Schritt ist ein Verfahren gezeigt, mit dem die Substanz RN18 hergestellt werden kann. Jeweils ein Substituent der Ausgangssubstanz wurde anschließend verändert (Abbildung aus Matz, 2010).

Synthese eines Derivates der zweiten Generation:

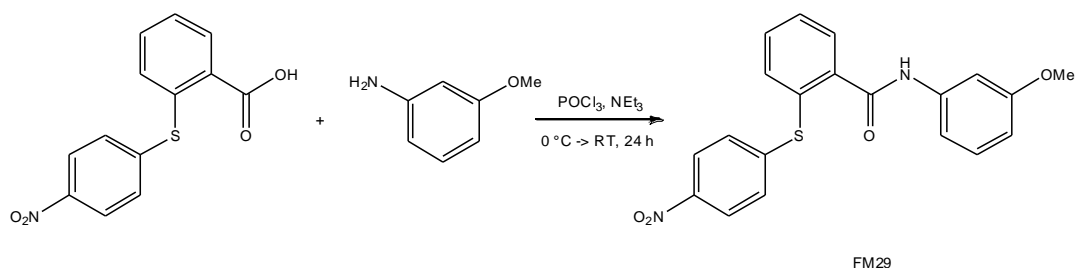


Abbildung 8: Synthese von FM29 (RN18-Derivat der 2. Generation) nach Methode 2.

Es wurden ähnliche Edukte wie bei der Herstellung von RN18 verwendet (vgl. Abb. 7: 1. Schritt) (Abbildung aus Matz, 2010).

Synthese von Derivaten der dritten Generation:

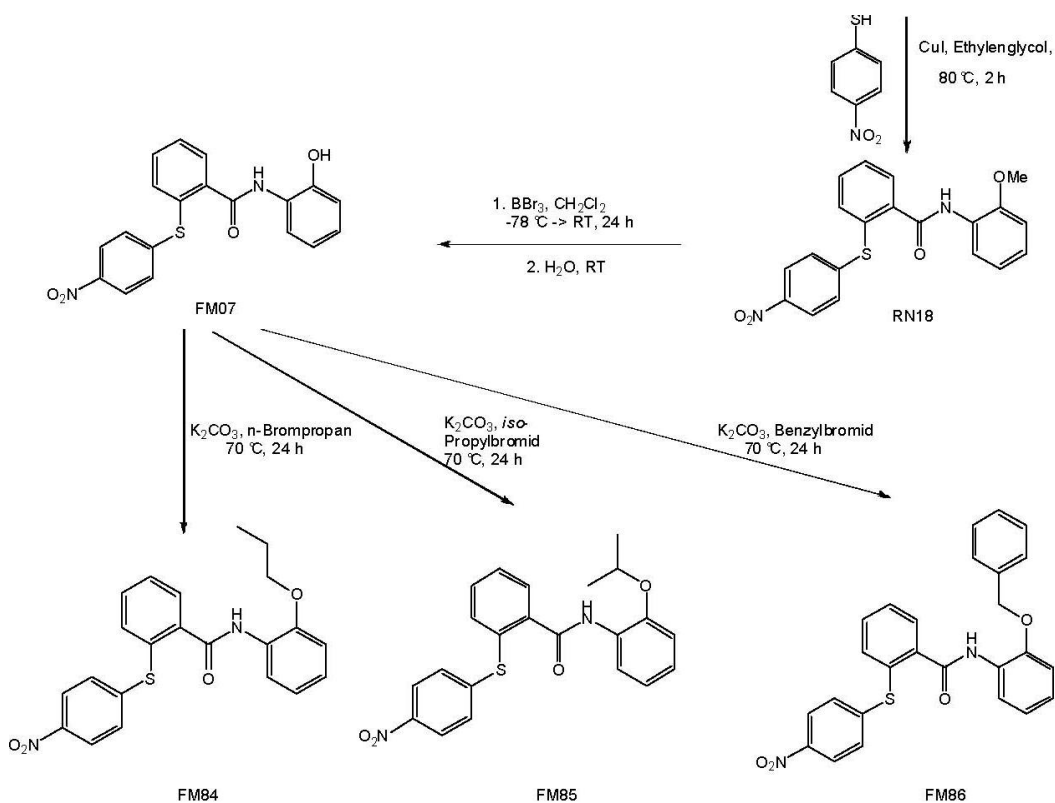


Abbildung 9: Auszug aus der Synthese von FM84, FM85 und FM86 (Derivate der 3. Generation).

FM07 ist ein Derivat der 1. Generation (Abbildung aus Matz, 2010).

2.1.6 Informationen über weitere Substanzen

AG Prof. Holzgrabe

Die Substanzen EHW216 und JS91 sind Zwischenprodukte in der Synthese von allosteren Modulatoren von Muscarin-Rezeptoren. Die Substanz EHW216 ist als Verbindung 8 in *Development of a New Type of Allosteric Modulator of Muscarinic Receptors: Hybrids of the Antagonist AF-DX 384 and the Hexamethonio Derivative W84* (Mohr et al. 2004), JS91 als Verbindung 12 in der Dissertation von Jens Schmitz (2008) zu finden.

AG Prof. Schirmeister

Die Substanz CS128 entstammt einer Serie, die als Weiterentwicklung der Verbindungen 13b und 13e (als Leitstrukturen) in *Aziridide-Based Inhibitors of Cathepsin L: Synthesis, Inhibition Activity, and Docking Studies* hergestellt wurden (Vicik et al. 2006). Die Substanz CBA77a und dessen Derivate sind Derivate der Substanzen A07/A08 in der Dissertation von Christian Büchold (2009).

2.2 Methoden

2.2.1 Optimierung der Kulturbedingungen

Es wurde bei diesem Test eine Kombination von Zellen verwendet, die sich zum einen aus 293T-Zellen und zum anderen aus HeLa-Zellen zusammensetzt. Die Tests wurden aufgrund von Erfahrungswerten der Arbeitsgruppe mit der Aussaat von 15000 Zellen pro Vertiefung einer 96-Multiwellplatte (FALCON Microtest) angesetzt und es sollte überprüft werden, ob diese Anfangszellzahl für die Tests geeignet ist. Dafür wurde das Wachstum von 5000, 10000, 15000 und 20000 Zellen pro 0.32 cm^2 , was der Vertiefung einer 96-Multiwellplatte entsprach, miteinander verglichen. Als Parameter wurde hierfür die Zellverdopplungsrate (Population Doublings =PD) nach 24, 48 und 72 h herangezogen (\log_2 (geerntete Zellzahl/ausgesäte Zellzahl)). Verschiedene Zellkombinationen wurden dabei untersucht. Die Zellkombination A enthielt Zellen aus der Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$ und HeLa-Zellen, Zellkombination B Zellen aus der Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$, versetzt mit 0.1 mg/ml Dox. Zellkombination C enthielt Zellen aus der Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$, die mit 0.1 ng/ml Dox versetzt waren und HeLa-Zellen. Zellkombination D bestand aus HeLa-Zellen und Zellkombination E aus Zellen der Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$, versetzt mit 10 ng/ml Dox. Es wurde ein Mittelwert aus jeweils zwei Zellzählungen errechnet, die Zellzahlbestimmung erfolgte mittels Trypanblaufärbung in einer Neubauer-Zählkammer. Der Anteil der HeLa-Zellen betrug stets 10 % der ausgesäten Gesamtzellzahl und die Menge an Zell-Nährmedium-Gemisch betrug 100 μl pro Vertiefung (als Nährmedium wurde DMEM-Komplettmedium verwendet).

2.2.2 Screening und Titration

Die Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$ und HeLa-Zellen wurden, wie in **Kap. 2.1.4** beschrieben, kultiviert. Zu Beginn der Screening- und Titrationsversuche wurde die Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$ mit der Zugabe von DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 10 ng/ml Dox, kultiviert, womit die Vif-Synthese unterbunden wurde. Nach etwa 70 h wurden die Zellen geerntet. DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 0.1 ng/ml Dox, wurde der Zelllinie $293T^{\text{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}}$ beigegeben. HeLa-Zellen wurde DMEM-Komplettmedium ohne Dox-Zusatz beigegeben. Dox wurde in einer Konzentration von 0.1 ng/ml zugeführt, um eine wiederkehrende langsame Expression von Vif zu erreichen. Die Zellzahlbestimmung

der beiden Zellarten erfolgte mittels Trypanblaufärbung in einer Neubauer-Zählkammer. Danach wurden die beiden Zellarten zusammengeführt und auf eine 96-Multiwellplatte ausgesät, 15000 Zellen gelöst in 100 μ l DMEM-Komplettmedium pro Vertiefung, versetzt mit Dox (0.1 ng/ml). Der Anteil der HeLa-Zellen betrug dabei stets 10 % der ausgesäten Gesamtzellzahl, also 1500 Zellen. Hierdurch wurden wesentlich verbesserte Kulturbedingungen für die Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} erzielt, da die Zellen besser an der Kulturplatte haften und so u.a. Zellverluste durch folgende Waschschriffe vermindert wurden. Nach 46-50 h wurden die Testsubstanzen (s. **Kap. 2.1.2**) zugegeben. Zuvor wurden von den Substanzen Arbeitskonzentrationen (6 mM) durch Lösung in Dimethylsulfoxid (DMSO) hergestellt und eingefroren. In einem ersten qualitativen Screeningdurchlauf wurden Substanzen bei einer Konzentration von 30 μ M in einer Dreifachbestimmung getestet. Anschließende Titrationsversuche vielversprechender Substanzen zur Ermittlung der mittleren Hemmkonzentration wurden in einer Sechsfachbestimmung mit folgenden Konzentrationen durchgeführt:

30 μ M	15 μ M	7.5 μ M	3.75 μ M	1.88 μ M	0.94 μ M	0.47 μ M
------------	------------	-------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Tabelle 2: Verdünnungsstufen der Titration. Etwaige Abweichungen an jeweiliger Stelle vermerkt.

In dem Inkubationsmedium der Testsubstanzen befanden sich bei allen Konzentrationen 0.5 % DMSO.

Kontrollen:

Positivkontrolle RN18 bei einer Konzentration von 30 μ M bzw. analog zu den Konzentrationen der Titrationsversuche (s. **Tab. 2**).

Negativkontrolle DMEM-Komplettmedium mit 0.5 % DMSO.

Positivkontrolle DMEM-Komplettmedium mit 0.5 % DMSO und 0.1 ng/ml Dox.

Die Kontrollen wurden stets neu hergestellt, um möglichen Wirkverlusten der Inhaltsstoffe über die Zeit vorzubeugen (zu Dox: s. Clontech Tet-On® 3G Inducible Expression Systems User Manual).

Zellernte und Fluoreszenzmessung:

Nach weiteren 24 h wurden die Zellen mit Lysispuffer versetzt und auf eine schwarze 96-Multiwellplatte überführt. Die EYFP-A3G-Fluoreszenz wurde mit einem Fluoreszenzrea-

der (TECAN safire 2) gemessen (Anregungswellenlänge: 510nm; Emissionswellenlänge: 535nm) (s. auch **Abb. 10**).

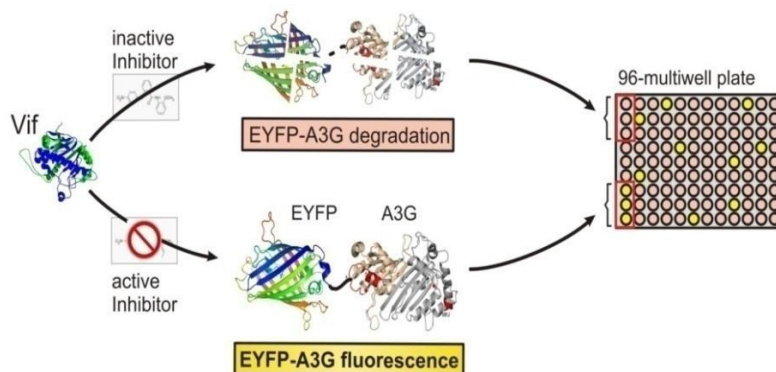


Abbildung 10: Messung der Beeinflussung der A3G/Vif Interaktion im Screening-Testsystem durch einen potentiellen Vif-Antagonisten.

Ein inaktiver Antagonist kann die Degradierung von EYFP-A3G durch Vif nicht verhindern, ein aktiver Antagonist hingegen ist in der Lage, EYFP-A3G zu erhalten. Inwiefern eine Substanz die Vif/A3G Interaktion beeinflusst, kann indirekt anhand der messbaren Fluoreszenz ermittelt werden (analog dazu das Titrations-Testsystem in einer Sechsfachbestimmung).

Zeichnung von Dr. Marc Kirschner (nicht publiziert), unter Verwendung von: Strukturen von A3G (Bransteitter et al. 2009); Vif (Balaji et al. 2006); EYFP (Wachter et al. 1998).

Die Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde durch den EC50-Wert ermittelt, welcher mit dem Graphikprogramm Graph Pad Prism berechnet wurde. Dieser gab an, bei welcher Testsubstanzkonzentration eine halbmaximale Hemmung von Vif bzw. eine halbmaximale Aufrechterhaltung von A3G eintrat. Wenn bei Testsubstanzen kein Plateau erreicht wurde, wurden bei der Berechnung des EC50-Wertes die Minimal- und Maximalwerte der relativen Fluoreszenz-Intensität (RFI: Fluoreszenzwert bezogen auf die Positivkontrolle Dox, s. weiter unten) aus der Titrationskurve als Fixpunkte verwendet. Zur Bestätigung der Titrationsergebnisse wurde die Titration einer Testsubstanz insgesamt dreimal mit jeweiliger Sechsfach-Bestimmung pro Konzentration durchgeführt (ggf. abweichend, an Ort und Stelle vermerkt). Eine Titrationskurve wurde sodann aus den Mittelwerten von 18 Fluoreszenzwerten, die bei sieben unterschiedlichen Konzentrationen gemessen wurden, erstellt. Da die Titrationsreplikate an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden, wichen die absoluten Fluoreszenzintensitätswerte (FI) zum Teil deutlich voneinander ab. Um diesen Messfehler auszugleichen, wurden in den Titrationskurven nicht die absoluten FI-Werte aufgetragen, sondern ein gemessener Fluoreszenzwert wurde im Verhältnis zur gleichzeitig gemessenen Positivkontrolle Dox angegeben (RFI).

2.2.3 MTT-Test zur Bestimmung der mitochondrialen Aktivität

Mittels MTT-Test kann die Aktivität von Zellen gemessen werden. Nur stoffwechselaktive Zellen können das gelbe, wasserlösliche Tetrazolium-Salz 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid (MTT) aufnehmen. Dieses wird von mitochondrialen Dehydrogenasen zu violett gefärbtem, wasserunlöslichen Formazan reduziert, das zelluläre Membranen nicht passieren kann (Entwicklung durch Mosmann 1983). Das gemessene Formazan ist somit direkt proportional zur Anzahl stoffwechselaktiver Zellen in einer Suspension und wird deshalb sehr gerne als Indikator der Zelltoxizität einer bestimmten Substanz herangezogen. Testsubstanzen, die im Screening einen positiven Effekt hinsichtlich der Aufrechterhaltung der A3G-Konzentration zeigten, wurden deshalb mittels MTT-Test auf ihre Zelltoxizität hin untersucht. Der MTT-Test wurde bei Testsubstanzenkonzentrationen von 30 μM , 15 μM und 7.5 μM durchgeführt. Für den MTT-Test wurden 13500 HEK293T- und 1500 HeLa-Zellen in je 100 μl DMEM-Komplettmedium **ohne Dox-Zugabe** pro Vertiefung einer Kulturplatte ausgesät (vgl. analog dazu **Kap. 2.2.2**). Nach einer Inkubationszeit von **24 h** wurde das DMEM-Komplettmedium entfernt und die verschiedenen Testsubstanzenkonzentrationen zu den Zellen gegeben (Dreifachbestimmung). Durch Zugabe von 50 μl MTT-Lösung (0.25%) zu den Zellen nach weiteren 24 h wurde sodann der Aktivitätstest gestartet und die Proben wiederum so lange inkubiert, bis deutlich Formazankristalle zu sehen waren (1 h). Anschließend wurde der Überstand abgesaugt und durch 50 μl Extraktionslösung ersetzt. Die Kulturplatten blieben daraufhin für ½ h bei Raumtemperatur stehen, bevor abschließend die Absorption der Formazanlösung bei einer Wellenlänge von 590 nm mittels eines Fluoreszenzreaders bestimmt wurde. Als Kontrollsubstanzen wurde DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 0.5 % DMSO (Negativkontrolle) und DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 15 % DMSO (Positivkontrolle) eingesetzt. Die anfangs verwendete Positivkontrolle Ethanol wurde aufgrund von Testauffälligkeiten ersetzt. Es schien, als erhöhe Ethanol auch die Zelltoxizität bei Zellen, die in angrenzenden Vertiefungen einer Kulturplatte ausgesät waren. DMEM-Komplettmedium ohne Zusatz wurde deshalb mit untersucht, um einen möglichen Einfluss von 0.5 % DMSO, in dem bekanntlich alle Testsubstanzen gelöst waren, zu messen.

3 Ergebnisse

3.1 Optimierung der Kulturbedingungen

Zu Beginn der Tests wurde untersucht, welche Anfangszellzahl pro Vertiefung einer Kulturplatte für Screening und Titration geeignet wäre (s. dazu **Kap. 2.2.1**). Auch sollte ausgeschlossen werden, dass die Zugabe von Dox einen Einfluss auf die Zellvermehrung hatte. Neben der Zellverdopplungsrate (PD) bei 15000 wurde auch die PD bei einer Aussaat von 5000, 10000 und 20000 Zellen für fünf verschiedene Zellkombinationen untersucht (s. **Tab. 3-7**). Dox hatte keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Zellen.

0 h	5000 Zellen	10000 Zellen	15000 Zellen	20000 Zellen
24 h	1.8	1.3	1.3	0.8
48 h	3	3	2.7	2.3
72 h	2.8	2.3	2.7	2.3

Tabelle 3: PD von Zellkombination A: 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} und HeLa-Zellen.

0 h	5000 Zellen	10000 Zellen	15000 Zellen	20000 Zellen
24 h	1.9	1.2	1.8	1.8
48 h	2	2.6	2.4	2.2
72 h	3.4	3.1	3.1	2.4

Tabelle 4: PD von Zellkombination B: Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 0.1 ng/ml Dox.

0 h	5000 Zellen	10000 Zellen	15000 Zellen	20000 Zellen
24 h	1.1	1.1	1.3	0.7
48 h	2.4	2.8	2.8	2.5
72 h	4.2/4.4	3.8/4.2	3.6/3.7	2.8/3.8

Tabelle 5: PD von Zellkombination C: 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 0.1 ng/ml Dox und HeLa-Zellen (mit/ohne Austausch des Nährmediums nach 48 h).

0 h	5000 Zellen	10000 Zellen	15000 Zellen	20000 Zellen
24 h	1	1	1.5	1.4
48 h	1.8	1.7	2	1.7
72 h	2.3	2.2	2.2	1.9

Tabelle 6: PD von Zellkombination D: HeLa-Zellen.

0 h	5000 Zellen	10000 Zellen	15000 Zellen	20000 Zellen
24 h	1	1.1	1.4	1.5
48 h	2.6	2.9	2.7	2.5
72 h	3.8	3.2	3.1	3

Tabelle 7: PD von Zellkombination E: Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 10 ng/ml Dox.

Die Daten zeigten, dass eine Aussaat von 15000 Zellen pro Vertiefung zu einer akzeptablen PD führte. Die PD der HeLa-Zellen fiel dabei geringer aus, als die PD der Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}. Dies konnte auch während der Zellkultivierung so beobachtet werden, da die Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} bei den Passagierungen immer großzügiger mit dem jeweiligen DMEM-Komplettmedium verdünnt werden musste.

Niedrigere Anfangszellen, insbesondere 5000 Zellen, führten zu einem losen Zellverband, in dem größere Bereiche der Vertiefungen nicht besiedelt waren (Daten nicht gezeigt).

Mit der akzeptablen PD war eine ausreichende Zelldichte verbunden, die für die Tests benötigt wurde. Anhand dieser Ergebnisse wurden somit sämtliche Screeningdurchläufe und Titrations mit 15000 Zellen pro Vertiefung einer 96-Multiwellplatte durchgeführt.

3.2 Screening und Titration

Es wurden insgesamt 183 Substanzen in einem Screeningdurchlauf getestet und dabei indirekt gemessen, inwiefern der Abbau von A3G durch Vif in den untersuchten Zellen von den Testsubstanzen zu verhindern war. Bei 46 dieser Substanzen wurden Titrations durchgeführt, um genauere Ergebnisse hinsichtlich

ihrer Wirkung zu erhalten. Titriert wurden Substanzen, für die gleiche oder bessere Ergebnisse als für RN18 im Screening ermittelt werden konnten. Zusätzlich wurden stichprobenartig auch geringer wirksame Substanzen titriert, um deren Wirkung bei niedrigeren Konzentrationen zu testen.

Nachstehend sind alle Screeningdurchläufe mit den entsprechenden Titrationsgraphisch aufgeführt. Testsubstanzen, die im Screening eine geringere Wirkung als 50 % Relative Fluoreszenz (RFI: FI im Verhältnis zur Positivkontrolle Dox) aufwiesen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang (**Kap. 7.1**) tabellarisch dargestellt. Titrationsergebnisse, bei denen wegen unterdurchschnittlicher Wirkung erst gar kein EC50-Wert berechnet wurde und Titrationsergebnisse mit einem EC50-Wert über 16 μM , sind in **Kap. 7.2** aufgeführt.

Als erstes folgen nun die Titrationsergebnisse der Kontrollsubstanz RN18 und statistische Angaben zu den Kontrollen RN18 und 0.5 % DMSO (s. **Kap. 3.2.1**), im Anschluss daran die Ergebnisse der Titrations der RN18-Derivate (s. **Kap. 3.2.2**). Danach sind die Ergebnisse von CBA77a und dessen Derivate (s. **Kap. 3.2.3**) und daran anschließend weitere Testsubstanzen aufgeführt, die von verschiedenen AG zur Verfügung gestellt wurden (s. **Kap. 3.2.4**).

Der Titrationsgraph der Kontrollsubstanz RN18 errechnete sich aus dem Mittelwert von 9 individuellen Titrations. Die Anzahl der Mittelwerte, aus denen die Titrationsgraphen aller übrigen Testsubstanzen errechnet wurden, sind in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt. Die X-Achse ist wegen der besseren Anschaulichkeit logarithmisch skaliert (s. **Abb. 11**). Aus den einzelnen Werten der Fluoreszenzergebnisse bei unterschiedlichen Konzentrationen wurden Titrationskurven errechnet. Eine Titrationskurve wurde exemplarisch am Beispiel von RN18 näher beschrieben, ansonsten wurde der aus der extrapolierten Kurve errechnete EC50-Wert zur Beurteilung der Wirkung einer Substanz herangezogen. Dieser kann mit dem errechneten EC50-Wert von RN18 verglichen werden, wodurch die Wirkung einer Testsubstanz letztendlich eingeordnet wurde (Ausnahme CBA77a-Derivate: Einordnung anhand des EC50-Wertes von CBA77a). Der ungefähre EC50-Wert kann auch aus dem Kurvenverlauf der Titration herausgelesen werden.

3.2.1 RN18 und 0.5% DMSO

In **Abb. 11** ist die Titrationskurve der Kontrollsubstanz RN18 dargestellt. Die Fluoreszenz von EYFP-A3G in den Zellen ist bei Vorhandensein von Dox maximal, da der Antagonist Vif nicht bzw. nur in geringem Umfang produziert wird. In der Abbildung ist demnach das Verhältnis der Fluoreszenz nach RN18-Zugabe im Vergleich zur Positivkontrolle Dox angegeben. Je höher die RN18-Konzentration, desto höher die EYFP-A3G Konzentration und damit die Fluoreszenz. Die Substanz wurde bis zu einer Konzentration von 30 μM somit indirekt auf ihre Wirkung hin getestet, den Abbau von A3G durch Vif zu verhindern. Dabei zeigte sich noch kein Wirkplateau. 30 μM wurde von unserer AG als höchste Konzentration festgelegt, eine Zelltoxizität war in dieser Konzentration nicht zu erwarten (Nathans et al. 2008). Der zugehörige EC50-Wert wurde bei einer Konzentration von **11.4 μM** errechnet.

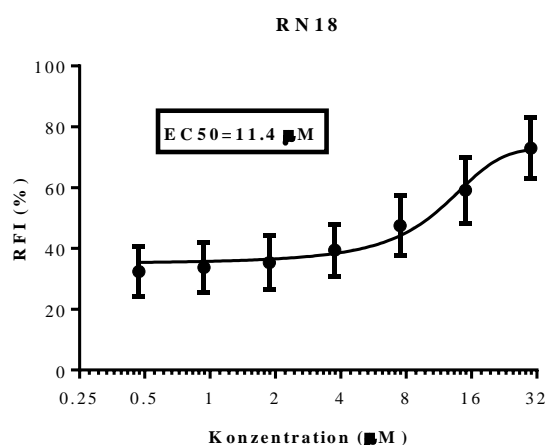


Abbildung 11: Titrationskurve der Kontrollsubstanz RN18.

Die einzelnen relativ gemessenen Fluoreszenzintensitäts-(RFI)-Werte ergaben sich aus Messungen von neun Titrationen, welche dann in Bezug zur Positivkontrolle Dox in % angegeben wurden. Es sind verschiedene RN18-Konzentrationen (30 μM , 15 μM , 7.5 μM , 3.75 μM , 1.88 μM , 0.94 μM , und 0.47 μM) logarithmisch gegen die RFI aufgetragen.

Es wurden insgesamt bei allen in dieser Arbeit aufgeführten Screeningdurchläufe und Titrationen 130 Mittelwerte der Kontrollsubstanz RN18 bei einer Konzentration von 30 μM , bestimmt im Screening aus jeweils drei Einzelmessungen, in der Titration aus jeweils sechs Einzelmessungen, gewonnen. Dabei ergab sich eine relative Fluoreszenzintensität (im Bezug zu Dox) von **74.3 % \pm 8.9 %**. Die Schwankung der RFI-Werte der RN18-

Messungen über den gesamten Experimentzeitraum von 130 Messungen entsprach 12 % relative Standardabweichung (% RSD).

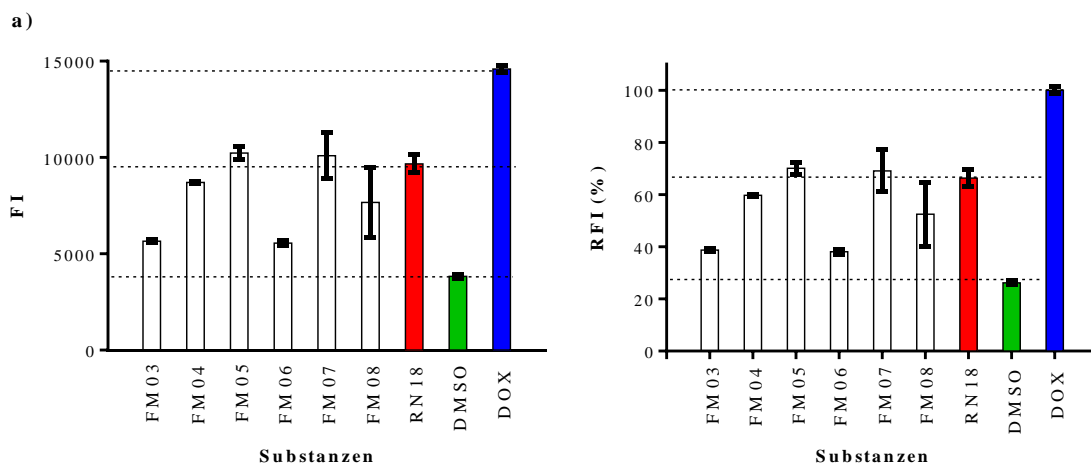
Ebenso wurde die Positivkontrolle Dox und die Negativkontrolle 0.5 % DMSO bei jeder Titration und jedem Screening analysiert. In allen Testdurchläufen erzielte die Positivkontrolle Dox maximale Fluoreszenzwerte (auf 100 % festgelegt), die RFI der Negativkontrolle 0.5 % DMSO lag im Mittel bei **32.8 % ± 5.7 %** (% RSD=17.4).

3.2.2 RN18-Derivate

Insgesamt wurden 17 RN18-Derivate mittels der Zelllinie 293T^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} getestet, wovon elf Derivate aufgrund eines positiven Ergebnisses titriert wurden. Informationen zu den Derivaten s. **Kap 2.1.5**.

RN18-Derivate der ersten Generation

Zuerst wurden Derivate der ersten Generation untersucht. In **Abb. 12 a** ist das Ergebnis des Screeningdurchlaufes sowohl durch absolute FI-Werte als auch durch relative FI-Werte (RFI in %: FI im Verhältnis zur Positivkontrolle Dox) wiedergegeben. Bei allen nachfolgenden Screenings sind nur noch die RFI-Werte angegeben. Nach dem Screening der sechs Derivate (Konzentration: 30 µM) wurden vier Substanzen (FM04, FM05, FM07 und FM08) durch Titration näher untersucht, da im Screening ähnliche Fluoreszenzwerte wie bei RN18 gemessen wurden (s. **Abb. 12 a**). Die Titration der Substanz FM07 ergab einen EC50-Wert von 8.9 µM (im Vergleich: RN18 11.4 µM) (s. **Abb. 12 d**). Für die Substanzen FM04, FM05 und FM08 wurde jeweils ein höherer EC50-Wert als für RN18 berechnet (s. **Abb. 12 b, c und e**).



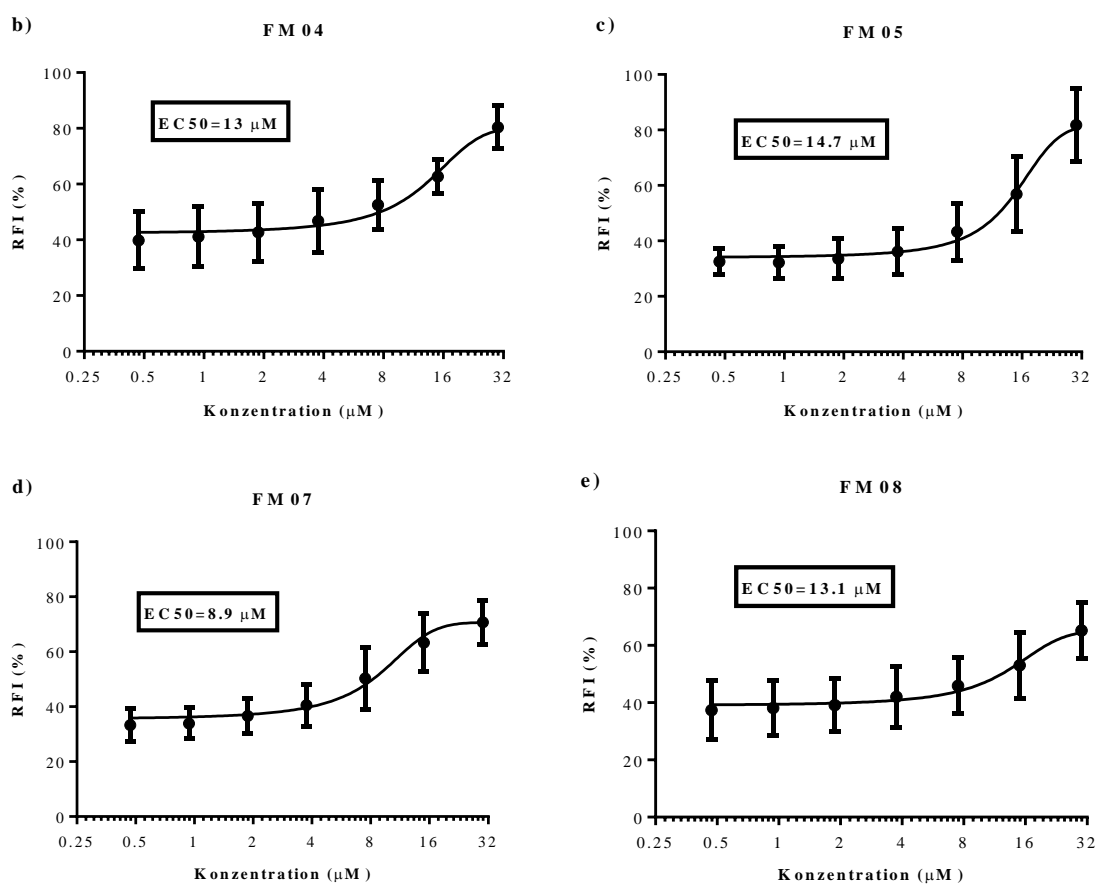


Abbildung 12: Screening (a) und Ermittlung des EC₅₀-Wertes (b-e) von RN18-Derivaten der ersten Generation.

a) Die RN18-Derivate (FM03 bis FM08) wurden in einer Konzentration von 30 µM auf ihre Wirksamkeit untersucht, A3G in den Zellen trotz Anwesenheit von Vif zu erhalten. Je wirksamer die Substanzen den A3G-Abbau einschränkten, desto höher war die relative Fluoreszenzintensität (RFI). Positivkontrolle: RN18 (bei der Dreifachbestimmung von RN18 lag die relative Standardabweichung (% RSD) bei 4.8). Negativkontrolle: 0.5 % DMSO (%RSD: 2.6). Positivkontrolle: 0.1 ng/ml Dox (% RSD: 1.3).

(b-e) Titrations der Derivate FM04, FM05, FM07 und FM08 (jeweils 18 Messwerte pro Konzentration, 7 Konzentrationen getestet). Zum Vergleich des Kurvenverlaufs und zur Einordnung der EC₅₀-Werte ist die Titrationskurve der Kontrollsubstanz RN18 (s. **Abb. 11**) heranzuziehen. Logarithmisch aufgetragen sind die Konzentrationen der Derivate in µM gegen die RFI Werte (% in Bezug zur Positivkontrolle Dox). Der gemessene, absolute FI-Wert der Positivkontrolle Dox wurde als Maximalwert angesehen, auf 100 % festgelegt (RFI) und mit den Fluoreszenzwerten der jeweiligen Derivate verrechnet, um etwaige Schwankungen, beispielsweise der Zellzahl, auszugleichen. Extra aufgeführt ist der jeweilige EC₅₀-Wert der vier Substanzen.

RN18-Derivate der zweiten Generation

Im Anschluss wurden Derivate der zweiten Generation untersucht (s. **Abb. 13 a**), vier Substanzen (FM34, FM36, FM37, FM47) wurden titriert (s. **Abb. 13 b-e**). Bei der Substanz FM34 wurde schon bei einer Konzentration von 5.9 µM die halbmaximale Hemmung des A3G-Abbaus indirekt ermittelt (s. **Abb. 13 b**), dieser EC₅₀-Wert lag damit deutlich unter

dem von RN18. Für die Substanzen FM36 und FM37 wurde jeweils ein höherer EC50-Wert als für RN18 errechnet, für FM47 ein vergleichbarer Wert (s. **Abb. 13 c-e**).

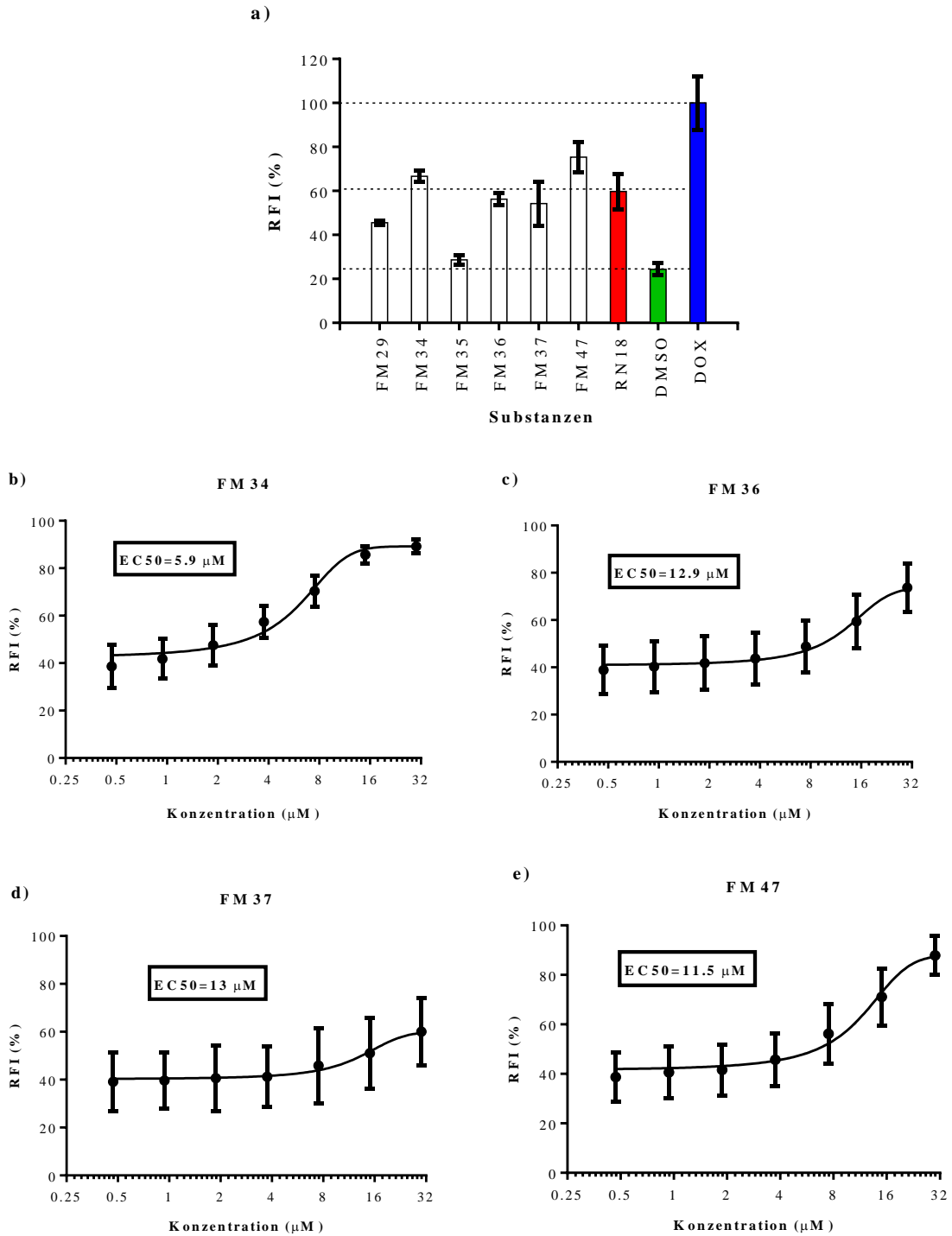


Abbildung 13: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von RN18-Derivaten der zweiten Generation.

Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (13.5), 0.5 % DMSO (11.5), Dox (12.5).

RN18-Derivate der dritten Generation

Schließlich wurden fünf Derivate der dritten Generation untersucht (s. **Abb. 14 a**), wovon drei Substanzen (FM84, FM85 und FM86) titriert wurden (s. **Abb. 14 b-d**). Die Titrations ergaben, dass alle Substanzen einen niedrigeren EC₅₀-Wert als RN18 aufwiesen (s. **Abb. 14 b-d**). Für die Substanz FM86 wurde dabei mit einem EC₅₀-Wert von 4.5 μM das beste Ergebnis ermittelt (s. **Abb. 14 d**).

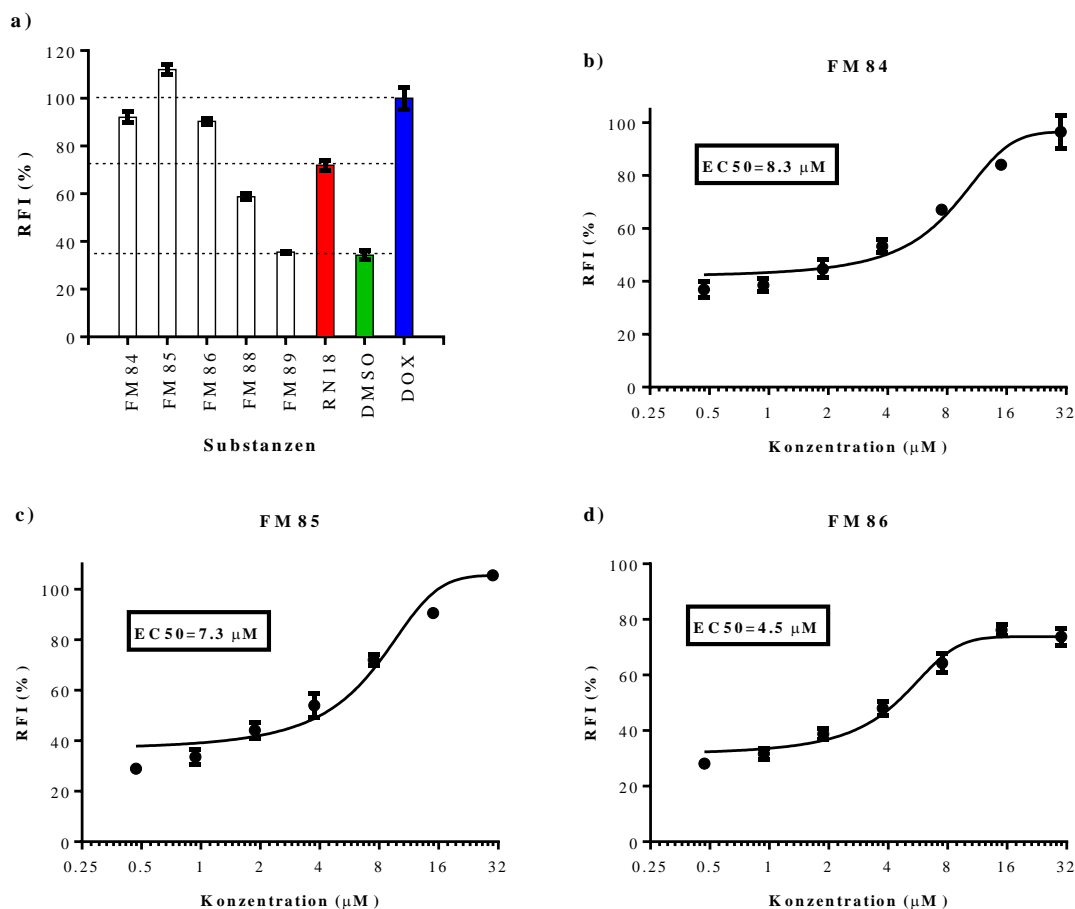


Abbildung 14: Screening (a) und Ermittlung des EC₅₀-Wertes (b-d) von RN18-Derivaten der dritten Generation.

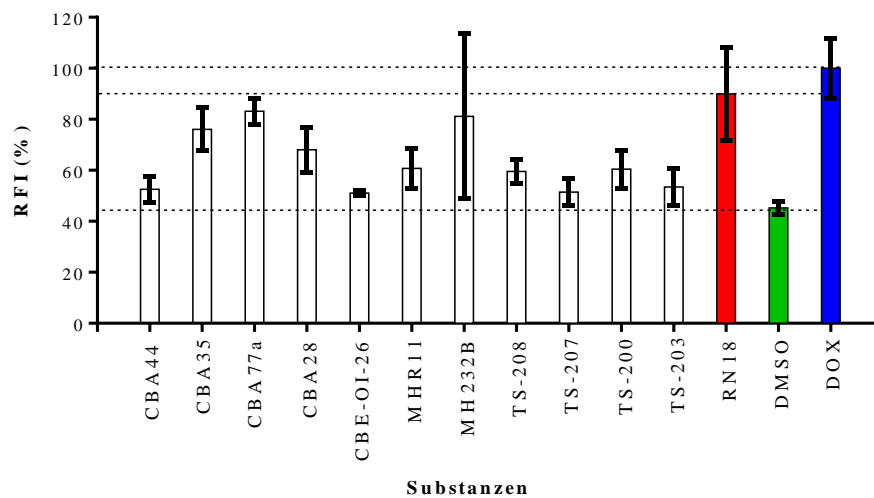
Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (2.7), 0.5 % DMSO (6.4), Dox (4.6).

3.2.3 CBA77a und Derivate

Die Substanzen CBA35, CBA77a, CBA28, MHR11 und TS200 wurden im Anschluss an das vorausgegangene Screening titriert (s. **Abb. 15 a**). Die Titrations der Substanzen CBA35, CBA28, MHR11 und TS200 ließen dabei keine nennenswerte positive Wirkung erkennen, sodass ein EC₅₀-Wert dieser Substanzen nicht berechnet wurde (Titrationsgra-

phiken dieser Substanzen s. **Kap. 7.2**). Die Substanz CBA77a zeigte im Gegensatz dazu mit einem EC₅₀-Wert von 5.2 µM eine deutlich positivere Wirkung bezüglich der Hemmung des A3G-Abbaus als RN18 (s. **Abb. 15 b**). Von dieser Substanz wurden Derivate getestet, deren Ergebnisse im Anschluss aufgeführt sind. MH232B ließ unverbrauchtes DMEM-Komplettmedium in den Vertiefungen zurück, weshalb in diesem Fall wegen naheliegender Zelltoxizität auf eine Titration der Substanz verzichtet wurde.

a)



b)

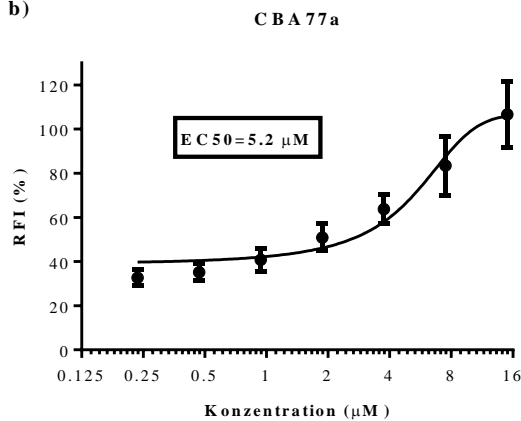


Abbildung 15: Screening (a) und Ermittlung des EC₅₀-wertes (b) von CBA77a.

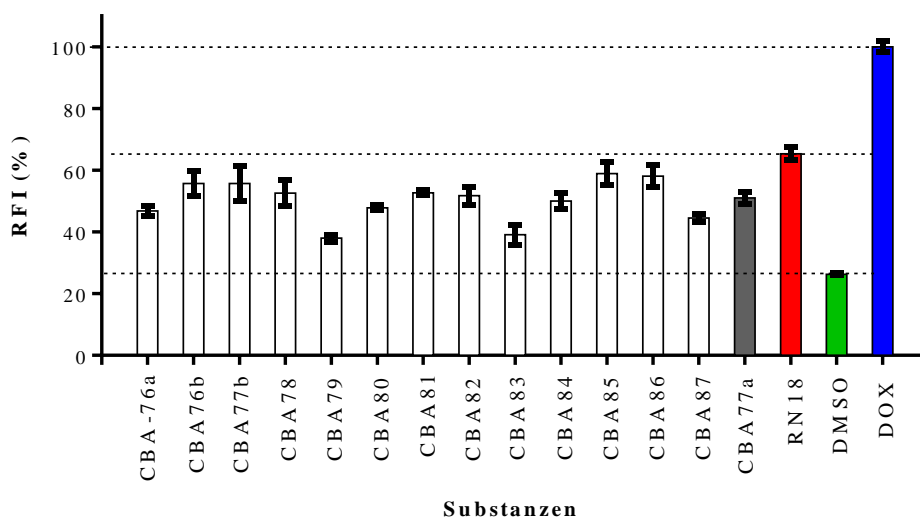
Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (20.1), 0.5 % DMSO (11.7), Dox (5.4). b) EC₅₀-Wert von CBA77a, Mittelwert aus 5 Titrationen.

Bezüglich Informationen über CBA77a und dessen Derivate s. **Kap. 2.1.6**.

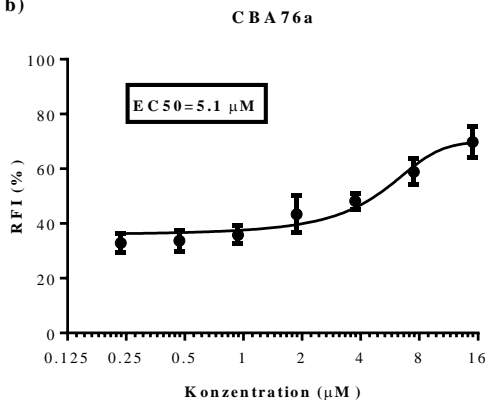
13 Derivate von CBA77a wurden in einem ersten Screeningdurchlauf getestet (s. **Abb. 16a**). Elf Derivate wurden im Anschluss titriert (s. **Abb. 16 b-l**), da für sie nur geringfügig

niedrigere RFI-Ergebnisse als für RN18 nachgewiesen wurden und viele von ihnen eine bessere Wirkung als ihre Ausgangssubstanz CBA77a zeigten (s. **Abb. 16 a**). Mikroskopisch war eine Auflockerung des Zellverbundes und makroskopisch ein geringer Verbrauch des DMEM-Komplettmediums zu erkennen, was beides auf eine Zelltoxizität hindeutet. Die Substanzen CBA 76a, CBA76b, CBA81, CBA82 und CBA86 wurden in einer zweiten Titration noch bis zu einer Konzentration von 30 μM , die Titrationen der übrigen Substanzen wurden fortan aus Gründen der Zelltoxizität bis zu einer Konzentration von 15 μM getestet. Die Substanz CBA77a wurde fortan bei Titrationen der CBA77a-Derivate als Positivkontrolle titriert, um die Ergebnisse der Derivate besser einordnen zu können (analog zur Kontrollsubstanz RN18 bei Titrationen der RN18-Derivate und der übrigen Testsubstanzen; Titrationskurve von CBA77a s. **Abb. 15 b**). Für die Substanzen CBA76b (3.8 μM), CBA80 (3.1 μM), CBA82 (2.8 μM) und CBA86 (4.4 μM) wurde jeweils ein niedrigerer EC50-Wert als für CBA77a ermittelt (s. **Abb. 16 c, f, h und k**). Das bedeutete, dass für sie ein positiverer Effekt im Hinblick auf die Aufrechterhaltung von A3G als für CBA77a ermittelt wurde. Der EC50-Wert der Substanzen CBA76a (5.1 μM), CBA78 (4.8 μM), CBA81 (5.9), CBA84 (5.5) und CBA85 (5.9) waren mit dem EC50-Wert von CBA77a vergleichbar (s. **Abb. 16 b, e, g, i und j**). Die Substanzen CBA77b (8), und CBA87 (7.5) wiesen jeweils einen höheren EC50-Wert als CBA77a auf (s. **Abb. 16 d und l**). Für alle CBA77a-Derivate wurde ein niedrigerer EC50-Wert als für RN18 berechnet.

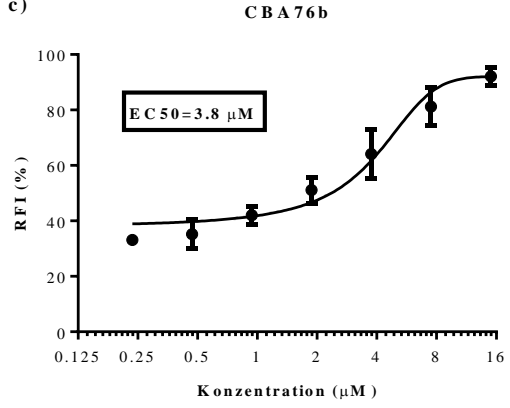
a)



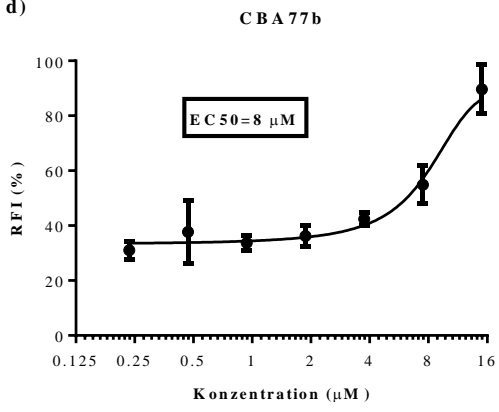
b)



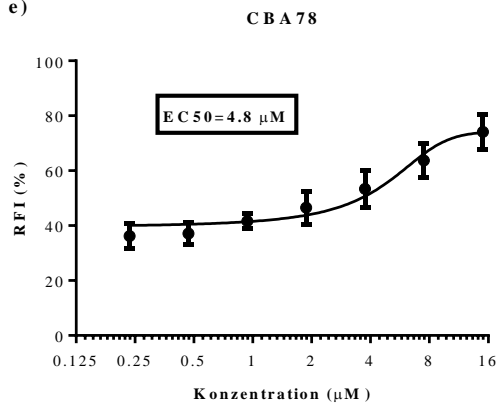
c)



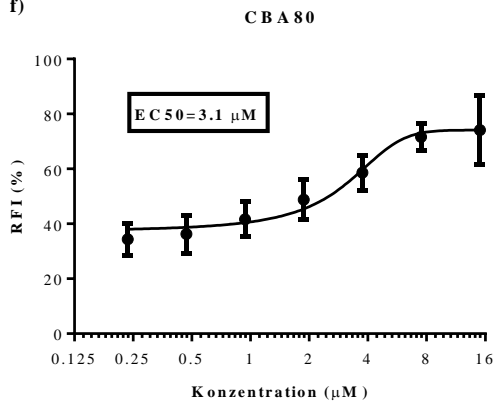
d)



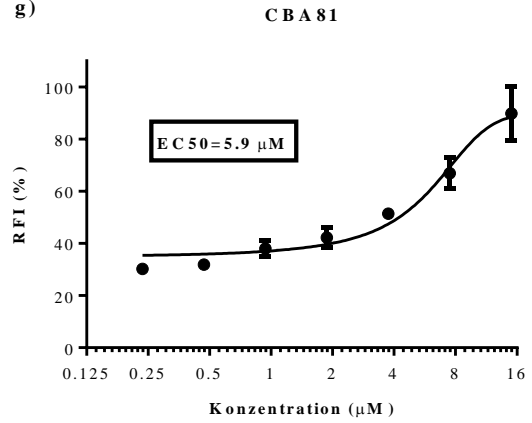
e)



f)



g)



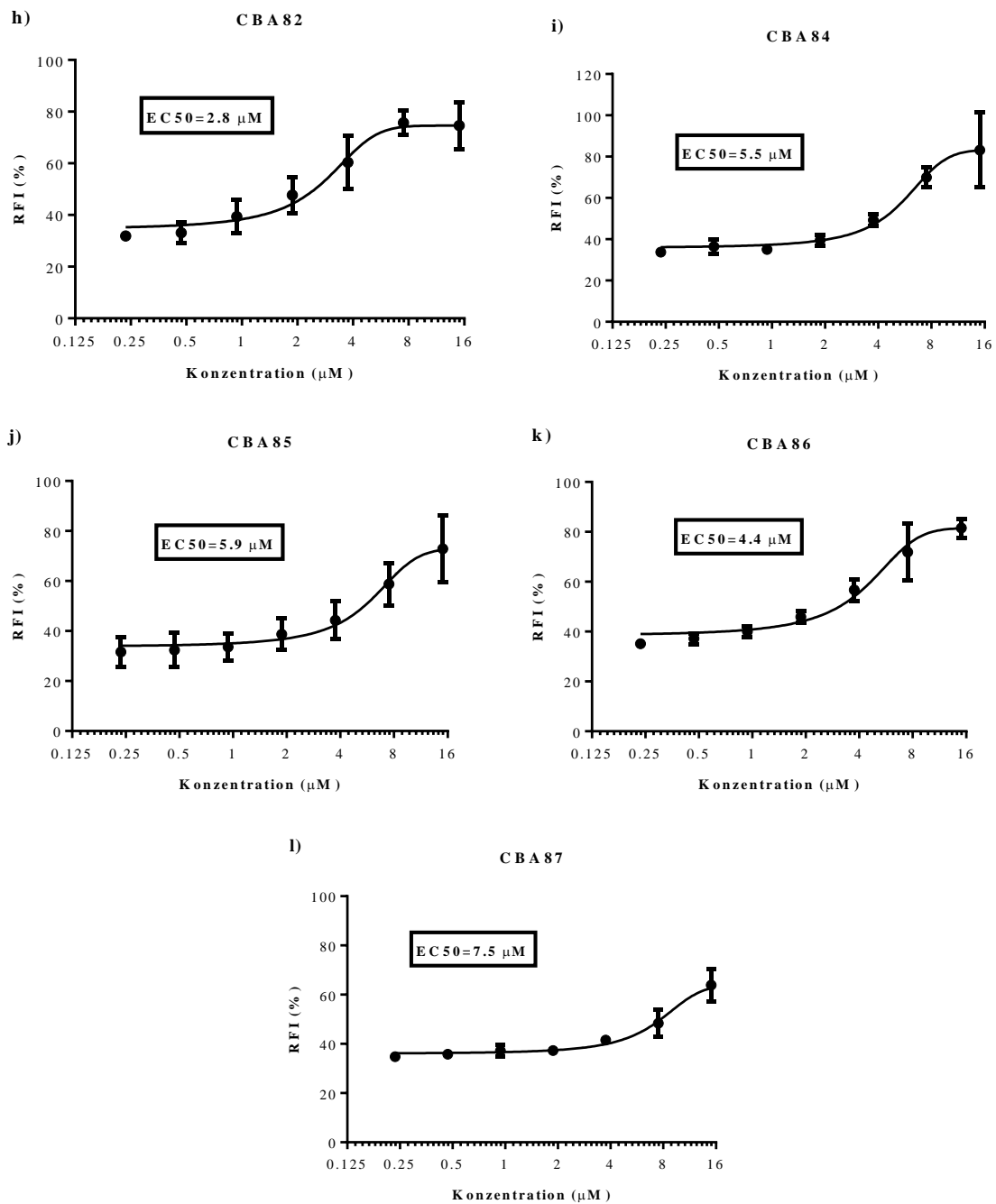


Abbildung 16: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-l) von CBA77a-Derivaten.

Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (3.2), 0.5 % DMSO (0.9), Dox (1.8). Abweichende Messwerte: In den Abbildungen b-l) wurden die Substanzen CBA76a (je 18 Messungen bis auf 0.23 µM: 12 Messungen), CBA76b, CBA81, CBA82 und CBA86 (je 18 Messungen bis auf 0.23 µM: 6 Messungen und 0.46 µM: 12 Messungen); CBA77b, CBA78, CBA80, CBA84, CBA85 und CBA87 (je 18 Messungen bis auf 0.46 µM und 0.23 µM: je 12 Messungen) titriert.

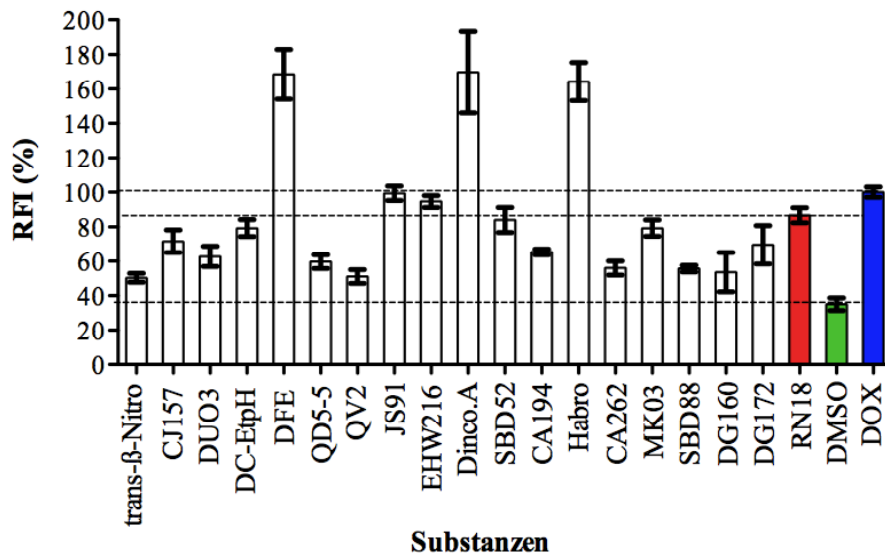
3.2.4 Weitere Testsubstanzen

In diesem Kapitel sind weitere Testsubstanzen aufgeführt. Die Screeningdurchläufe und Titrationsen wurden dabei in die verschiedenen AG unterteilt, die die jeweiligen Substanzen zur Verfügung gestellt haben. Bezüglich Informationen der Substanzen s. **Kap. 2.1.6**.

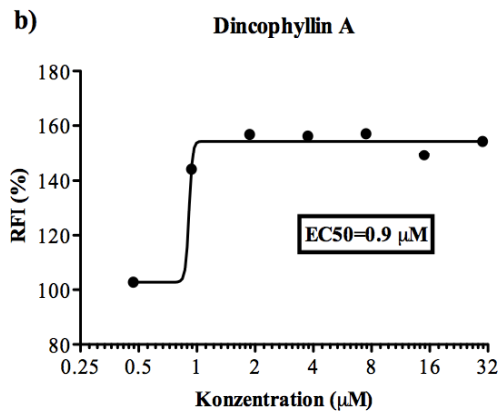
AG Prof. Bringmann und Prof. Holzgrabe

Für die Substanzen Dincophyllin A, Habro, MK03 und SBD52 wurden im Screening miteinander sehr hohe RFI-Werte erreicht (s. **Abb. 17 a**). Dincophyllin A und Habro wiesen dabei die höchsten RFI-Werte auf. In den Vertiefungen, in denen diese beiden Substanzen zugesetzt waren, blieb jedoch bei einer Konzentration von 30 μM unverbrauchtes Nährmedium zurück, was auf eine hohe Zelltoxizität hindeutete. Die Substanzen wurden dennoch titriert, um eine eventuelle positive Wirkung bei niedrigen, noch nicht zelltoxischen Konzentrationen, zu untersuchen. Es zeigte sich, dass für Dincophyllin A bei allen Konzentrationen eine hohe RFI gemessen wurde (s. **Abb. 17 b**), aber auch in allen Vertiefungen unverbrauchtes DMEM-Komplettmedium als Zeichen der Zelltoxizität vorzufinden war (Daten nicht gezeigt). Folglich wurde die Substanz nicht weiter getestet, da von einem falsch positiven Ergebnis ausgegangen werden musste. Habro hingegen ließ bei niedrigen Konzentrationen keinen Hinweis mehr auf Zelltoxizität erkennen (Daten nicht gezeigt), hatte jedoch auch nur noch eine sehr schwache positive Wirkung auf die Aufrechterhaltung der antiviralen Wirkung von A3G (s. **Abb. 17 c**). Weitere Titrationssubstanzen wurden großzügig ausgewählt, um keine Substanz zu übersehen, die schon bei niedrigen Konzentrationen eine positive Wirkung zeigt. Für SBD52, MK03, SBD88 und DG172 wurden hohe EC50-Werte berechnet. Für die Substanzen CA194 und CA262 zeigte sich bei allen Konzentrationen kein maßgeblicher Effekt, weshalb auch kein EC50-Wert angegeben wurde (s. **Kap. 7.2**). Für JS91 konnte ein EC50-Wert von 13.2 μM errechnet werden (s. **Abb. 17 d**), die Testsubstanz EHW216 lag mit einem EC50-Wert von 12.1 μM im Bereich von RN18 (s. **Abb. 17 e**). Derivate dieser Substanz erbrachten im Screening keine Verbesserung in der Wirkung, sondern tendentiell eher schlechtere Ergebnisse (s. **Kap. 7.1**: EHW227, EHW141, EHW257, EHW104, EHW254, EHW65 und EHW412). DFE ließ unverbrauchtes DMEM-Komplettmedium und nur wenige Zellen in den Vertiefungen zurück, weshalb aus nahe liegender, starker Zelltoxizität in diesem Fall auf eine Titration verzichtet wurde. Mögliche alternative Titrationskandidaten wären CJ157, DUO3 und DC-EtpH gewesen.

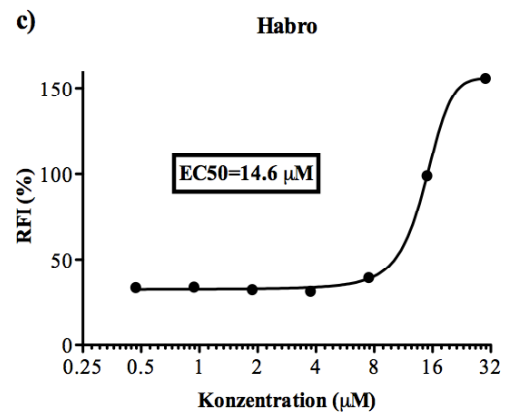
a)



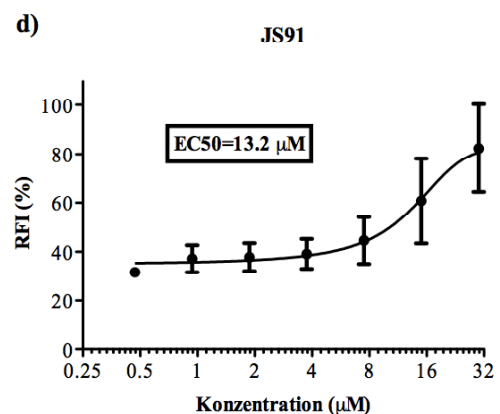
b)



c)



d)



e)

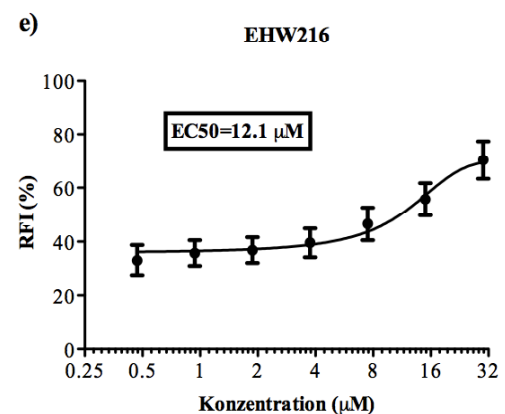


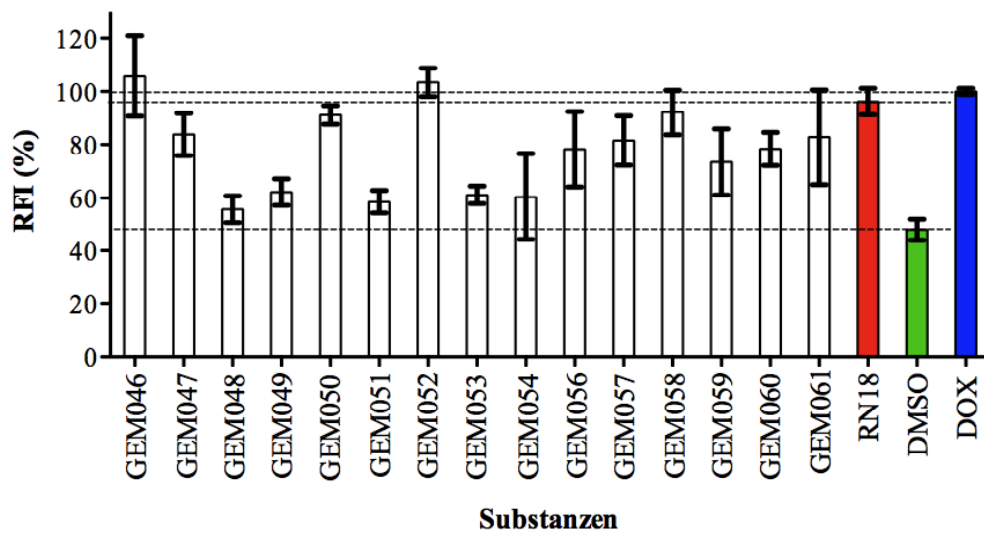
Abbildung 17: Screening (a) und Ermittlung des EC₅₀-Wertes (b-e) von Dincophyllin A, Habro, JS91 und EHW216.

Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (4.9), 0.5 % DMSO (10.5), Dox (3). b-c) Dincophyllin A und Habro je einmal titriert, es erfolgte keine vergleichende Titration von RN18. d) JS91 je 18 Messungen bis auf 0.46 μM: 6 Messungen).

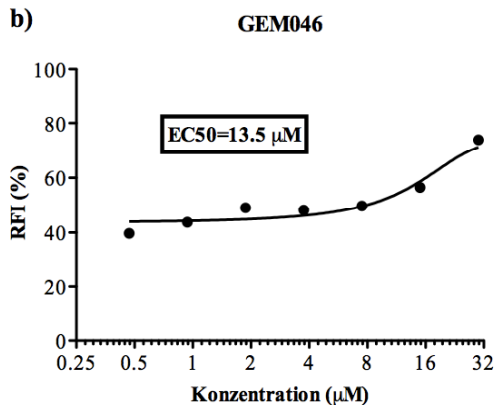
AG Prof. Chibale

Die Substanzen GEM046, GEM050, GEM052 und GEM058 wurden titriert (s. **Abb. 18 b-e**), nachdem ähnliche RFI-Ergebnisse wie für RN18 im Screening ermittelt wurden (s. **Abb. 18 a**). Bei GEM052 und GEM058 war der EC50-Wert niedriger als bei der Kontrollsubstan RN18 (4.3 μM bzw. 6.2 μM , s. **Abb. 18 d** und **e**), wobei die Substanz GEM052 schon bei einer Konzentration von 7.5 μM deutliche zelltoxische Effekte auslöste (s. **Kap. 3.3**). Für die Substanzen GEM046 und GEM050 wurde ein höherer EC50-Wert als für RN18 berechnet, sie hatten somit eine geringere Wirkung auf die Aufrechterhaltung von A3G als die Kontrollsubstan (s. **Abb. 18 b** und **c**).

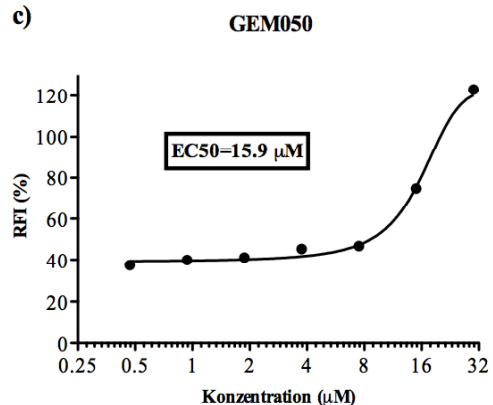
a)



b)



c)



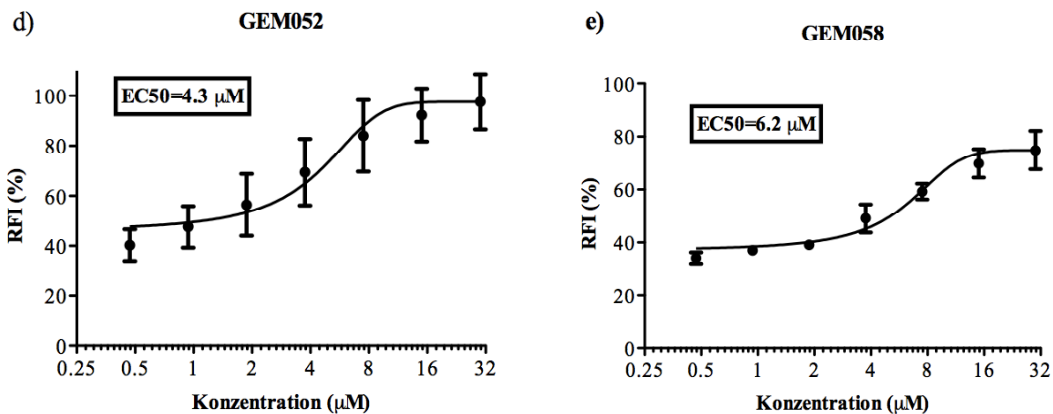


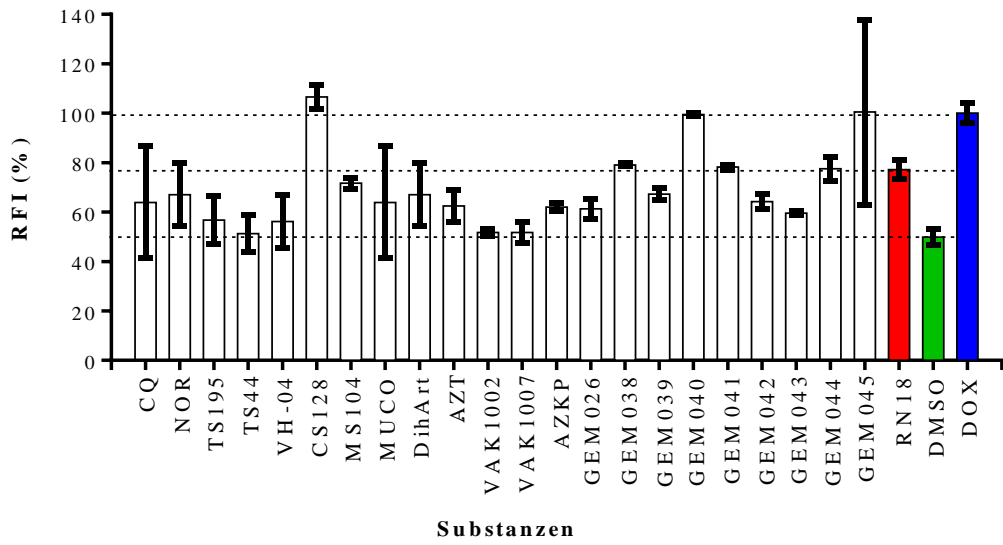
Abbildung 18: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von Substanzen aus der AG Prof. Chibale.

Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (5.2), 0.5 % DMSO (8.4), Dox (1.2). b-c) GEM046 und GEM050 je einmal titriert, es erfolgte keine vergleichende Titration von RN18.

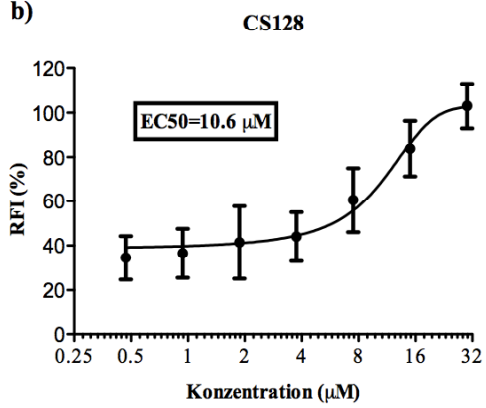
AG Prof. Chibale und Prof. Schirmeister

Wegen ihres guten Screening-Ergebnisses (s. **Abb. 19 a**) wurden die Testsubstanzen CS128, MS104, GEM038, GEM040 und GEM041 in Titrationsen näher untersucht (s. **Abb. 19 b-f**). Für die Substanz CS128 wurde im Screening sogar ein höherer RFI-Wert als für die Positivkontrolle Dox gemessen. Die anschließenden Titrationsen ergaben, dass für CS128 mit einem EC50-Wert von 10.6 µM eine vergleichbare Wirksamkeit wie für die Kontrollsubstanz RN18 ermittelt wurde (s. **Abb. 19 b**). Aufgrund der positiven Wirkung von CS128 wurden drei Derivate im Anschluss in einem Screening untersucht. Kein Derivat wies eine vergleichbare Wirkung wie CS128 auf, sodass hier auf Titrationsen verzichtet wurde (s. **Kap 7.1**: CS131, CS136, CS138). Ebenso wurde für die Substanzen MS104, GEM038, GEM040 und GEM041 jeweils ein mit der Kontrollsubstanz RN18 vergleichbarer EC50-Wert berechnet (s. **Abb. 19 c-f**). Die Substanzen GEM044 und GEM045 ließen nur wenige Zellen in den Vertiefungen der Kulturplatte zurück, weshalb wegen naheliegender, starker Zelltoxizität auf Titrationsen verzichtet wurde.

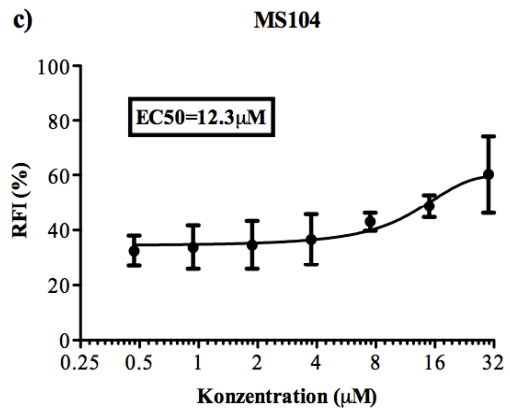
a)



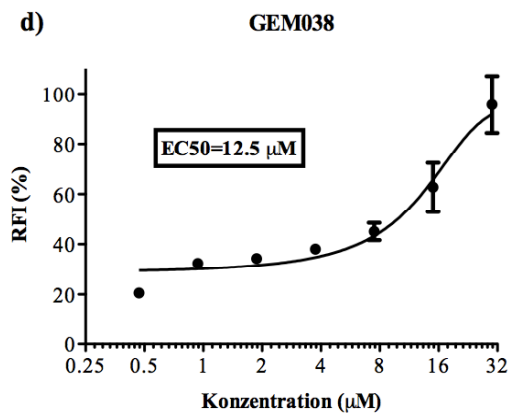
b)



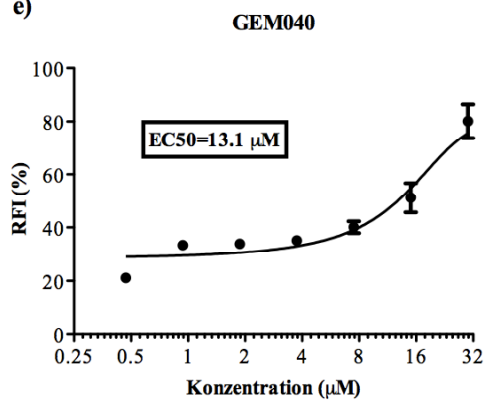
c)



d)



e)



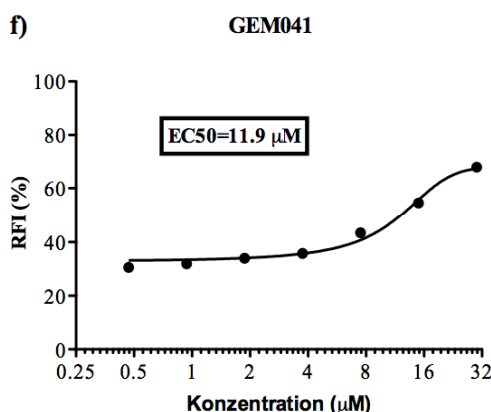


Abbildung 19: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-f) von CS128, MS104, GEM038, GEM040 und GEM041.

Siehe Legende zu Abbildung 12. a) % RSD: RN18 (4.8), 0.5 % DMSO (6.6), Dox (4.1). c und f) MS104 zweimal, GEM041 einmal titriert. Abweichende Messwerte: Substanzen GEM038 und GEM040 (je 18 Messungen bis auf Konzentration 0.46 µM: 12 Messungen).

Die titrierten Substanzen stellen lediglich eine Auswahl dar. Für mehrere Substanzen wurden im Screening gering schwächere Ergebnisse als für die Kontrollsubstanz RN18 ermittelt, von denen jedoch nicht alle titriert werden konnten. Auch gab es Substanzen mit sehr guten Ergebnissen (MH232B, DFE, GEM044, GEM045; s. **Abb. 15a, 17a** und **19a**), bei denen jedoch eine starke Zelltoxizität offensichtlich war. Es konnte nicht immer überprüft werden, welche Wirkung derartige Substanzen bei niedrigeren Konzentrationen aufwiesen bzw. wie es sich bei niedrigeren Konzentrationen mit der Zelltoxizität verhielt. Außerdem hätten mancherorts auch andere, in ihrer Wirkung ähnliche Substanzen für die Titrationen ausgewählt werden können (s. **Abb. 17a**: CJ157, DUO3, DC-EtpH).

3.2.5 Überblick der EC50-Werte der Testsubstanzen

In diesem Kapitel werden noch einmal die EC50-Werte aller Testsubstanzen zusammengefasst, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können.

RN18 und Derivate

Das RN18-Derivat mit dem niedrigsten EC50-Wert war FM86 (EC50: 4.5 µM). Im Vergleich zur Ausgangssubstanz RN18 hatten FM07, FM34, FM84, FM85 und FM86 einen niedrigeren, die Substanz FM47 einen vergleichbaren, und die Substanzen FM04, FM05, FM08, FM36 und FM37 einen höheren EC50-Wert (s. **Abb. 20**).

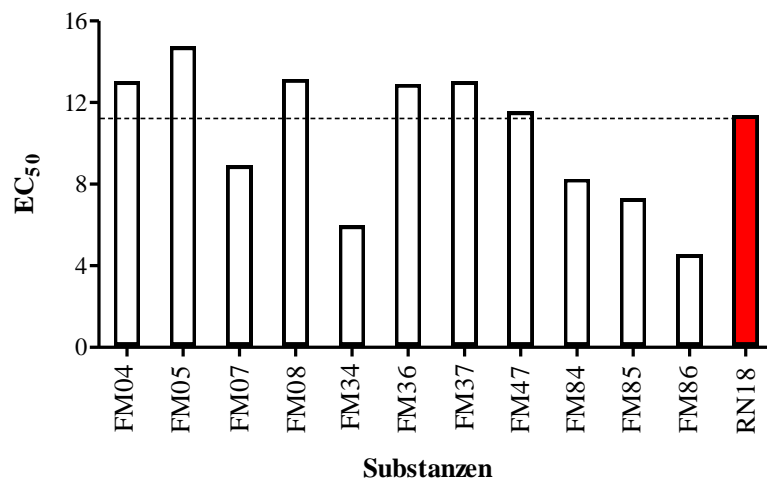


Abbildung 20: EC₅₀-Wert der RN18-Derivate.

CBA77a und Derivate

Die Substanz mit dem niedrigsten EC₅₀-Wert und damit der besten Wirkung, A3G trotz Anwesenheit von Vif in den Zellen zu erhalten, war CBA82 (EC₅₀: 2.8 μM). Im Vergleich zur Ausgangssubstanz CBA77a wurde für CBA76b, CBA80, CBA82 und CBA86 ein niedrigerer, für die Substanzen CBA76a, CBA78, CBA81, CBA84 und CBA85 ein vergleichbarer, und für die Substanzen CBA77b und CBA87 ein höherer EC₅₀-Wert ermittelt (s. Abb. 21).

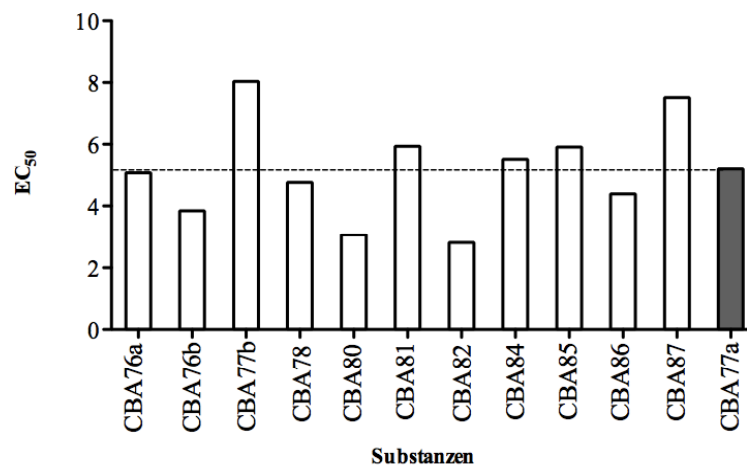


Abbildung 21: EC₅₀-Wert der CBA77a-Derivate.

Zusammenfassung weiterer Testsubstanzen

In **Abb. 22** ist der EC-50 Wert weiterer Testsubstanzen dargestellt.

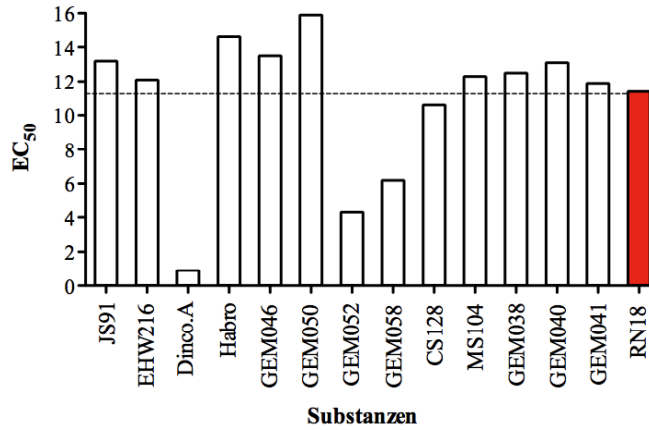


Abbildung 22: EC50-Wert weiterer Testsubstanzen.

3.2.6 Vergleich einzelner Testsubstanzen bei 30 µM

Einzelne Testsubstanzen wurden zufällig ausgewählt und nochmals in einem Screeningdurchlauf bei einer Konzentration von 30 µM untersucht. In diesem Zusammenhang war vor allem die reproduzierbare Messung der Testsubstanzen im Vergleich zu den Kontrollsubstanzen wichtig, da dies ein Richtwert für die Auswahl der Titrationssubstanzen war. Die Ergebnisse sind in **Abb. 23** zu sehen.

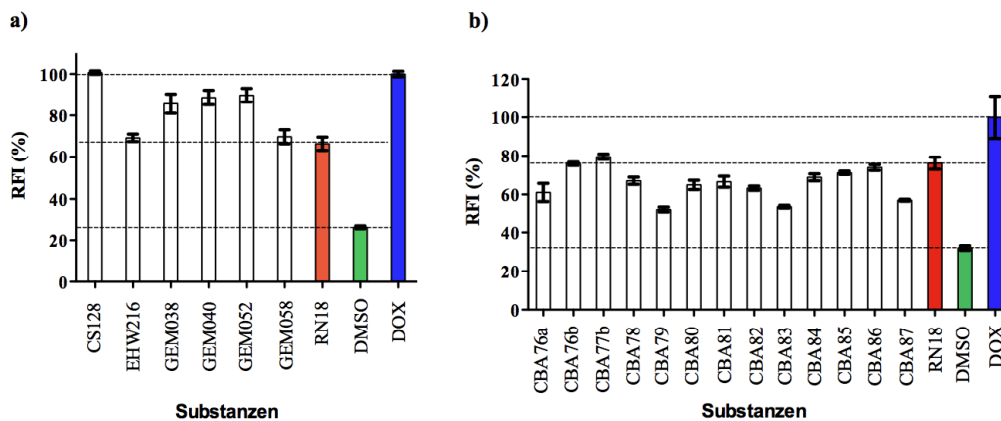


Abbildung 23: Wiederholung der Messung bei einer Konzentration von 30 µM.

a) Substanzen aus den AG Prof. Chibale, Prof. Holzgrabe und Prof. Schirmeister. b) CBA77a-Derivate.

Zu Abbildung 23 a: Für die Substanz CS128 wurde wie im ersten Screening (s. **Abb. 19a**) ein höherer RFI-Wert als für die Positivkontrolle Dox gemessen. Die Substanz EHW216 lag im Bereich der Kontrollsubstanz RN18, was vergleichbar mit dem ersten Screening war (s. **Abb. 17 a**). Für die Substanz GEM058 wurde wie im ersten Screening ein der Kontrollsubstanz RN18 ähnlicher RFI-Wert gemessen. Die Substanz GEM038 war etwas stärker, die Substanzen GEM040 und GEM052 etwas schwächer wirksam, verglichen mit den Ergebnissen aus dem ersten Screening (vgl. dazu **Abb. 18 a** und **19 a**).

Zu Abbildung 23 b: Für die CBA77a-Derivate wurden im Vergleich zur Ausgangssubstanz CBA77a und auch im Vergleich zu RN18 sehr ähnliche RFI-Werte wie im ersten Screening gemessen (vgl. dazu **Abb. 16 a**).

3.3 MTT-Test

In **Tab. 8** sind die MTT-Ergebnisse der Testsubstanzen aufgeführt (in Konzentrationen von 30 μM , 15 μM und 7.5 μM). Die Mittelwerte wurden aus je 3 Einzelwerten berechnet und stellen Prozentangaben dar, im Verhältnis zur Negativkontrolle 0.5 % DMSO. In Klammern sind die Standardabweichungen angegeben. Die RN18-Derivate der ersten Generation (FM04-FM08) und die Substanzen CS128 und EHW216 zeigten bei Konzentrationen von 15 und 7.5 μM keinen nennenswerten Einfluss auf die relative Dehydrogenaseaktivität, bezogen auf die Negativkontrolle. Für Derivate der zweiten und dritten Generation wurde bereits bei einer Konzentration von 7.5 μM eine mäßige Zelltoxizität gemessen (FM34-FM86).

Bereits während der Tests ergaben sich Hinweise, dass Substanzen aus der AG Prof. Chibale zelltoxisch wirkten. Im MTT-Test wurde für alle Substanzen bei allen Konzentrationen eine erhöhte Zelltoxizität ermittelt (GEM-Substanzen). Dabei fiel auf, dass die Toxizität hier weniger von der jeweiligen Konzentration der Substanzen abhängig war, als dies bei CBA77a und dessen Derivaten (CBA77a-CBA87) der Fall war, da diese bei höheren Konzentrationen insgesamt betrachtet deutlich zelltoxischer wirkten. Für die Substanzen CBA76a, CBA78 und CBA85 wurde bei einer Konzentration von 7.5 μM keine Toxizität ermittelt (Vitalitätswerte ab 90 %). Die Substanzen JS91 und MS104 wirkten bei 30 μM gering zelltoxisch, wie die Kontrollsubstanz RN18. Zwischen DMEM-Komplettmedium (versetzt mit 0.5 % DMSO, Negativkontrolle) und DMEM-

Ergebnisse

Komplettmedium ohne Zusatz kam es zu keinem signifikanten Unterschied (Daten nicht gezeigt).

Testsubstanz	30 μ M	15 μ M	7.5 μ M
FM04	105 (6)	101 (6)	112 (10)
FM05	84 (11)	102 (5)	102 (12)
FM07	93 (8)	112 (8)	108 (8)
FM08	91 (10)	90 (5)	98 (6)
FM34	89 (1)	82 (2)	82 (6)
FM47	73 (6)	82 (1)	88 (6)
FM84	73 (5)	84 (3)	86 (2)
FM85	77 (2)	86 (0)	87 (0)
FM86	70 (2)	76 (1)	83 (4)
CBA77a	45 (3)	68 (1)	88 (4)
CBA76a	43 (3)	57 (7)	90 (5)
CBA76b	52 (6)	78 (12)	87 (10)
CBA77b	49 (1)	71 (5)	83 (4)
CBA78	60 (5)	73 (2)	99 (4)
CBA80	49 (5)	72 (6)	86 (1)
CBA81	52 (5)	74 (5)	88 (9)
CBA82	51 (4)	66 (9)	82 (6)
CBA84	43 (1)	52 (1)	75 (4)
CBA85	42 (7)	72 (1)	95 (5)
CBA86	53 (3)	70 (2)	86 (3)
CBA87	54 (1)	87 (2)	89 (4)
EHW216	92 (6)	93 (6)	101 (5)
JS91	86 (7)	90 (1)	94 (6)
GEM038	64 (2)	69 (4)	79 (3)
GEM040	73 (4)	76 (5)	86 (2)
GEM046	83 (1)	84 (5)	88 (2)
GEM052	77 (3)	73 (4)	74 (2)
GEM058	75 (6)	83 (9)	88 (10)
CS128	93 (11)	98 (5)	108 (10)
MS104	81 (3)	96 (3)	95 (4)
Kontrollen			
RN18	30 μ M: 82 (8)	15 μ M: 91 (8)	7.5 μ M: 96 (6)
15 % DMSO	16 (6)		
0.5 % DMSO	100		

Tabelle 8: MTT-Ergebnisse der Testsubstanzen.

Es wurden drei verschiedene Konzentrationen der Testsubstanzen untersucht: 30 μ M, 15 μ M und 7.5 μ M. Je zelltoxischer die Substanzen waren, desto niedriger fiel ihre relative Dehydrogenaseaktivität in % bezogen auf die Negativkontrolllösung (DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 0.5% DMSO) aus. Positivkontrolle war DMEM-Komplettmedium, versetzt mit 15 % DMSO. Als Vergleichssubstanz wurde RN18 mitgetestet.

4. Diskussion

4.1 Potentielle Vif-Antagonisten

Seit der Entdeckung, dass Vif als Antagonist zu A3G wirkt, ist A3G eines der am meist untersuchten zellulären Proteine des Menschen (Goila-Gaur und Strebel 2008). Die Möglichkeit, durch Beeinflussung der Interaktion der Gegenspieler A3G und Vif ein neuartiges Medikament zu entwickeln, wurde in der Literatur bereits vielfach beschrieben (Argyris und Pomerantz 2004, Cullen 2006, Sheehy et al. 2003). Die Aufrechterhaltung der antiviralen Aktivität von A3G bietet einen viel versprechenden Ansatzpunkt, die Infektiosität von HIV-1 einzudämmen.

In unserer AG wurde eine Zelllinie entwickelt, in der Vif und A3G kostengünstig (weniger als 0.001 Eurocent pro Substanz und Screening) produziert werden können. Weitere Vorteile sind die einfache Anwendbarkeit, die vielfache Reproduzier- und gute Kontrollierbarkeit des Testsystems (s. **Kap. 2.1.3**). Mit Hilfe dieser Zelllinie wurden verschiedene Substanzen getestet, inwieweit sie den Abbau von A3G durch Vif hemmen konnten. Dass die Zelllinie als Screening-Plattform geeignet ist, wurde vorab dieser Tests anhand der Berechnung des Z-Faktors gezeigt (Nowotny et al. 2010). Der Z-Faktor ist ein statistischer Parameter, mit dem man die Qualität von Screening-Systemen einschätzen kann (Zhang et al. 1999). Der Z-Faktor lag bei 0.67 („exzellent“) (Nowotny et al. 2010).

Unter anderem wurden Derivate des bekannten Vif-Antagonisten RN18 getestet. Anhand der Wirkungsweise der verschiedenen RN18-Derivate wurden in der AG Prof. Schirmeister Rückschlüsse auf mögliche, strukturell wichtige Komponenten gezogen (Matz 2010). Somit wurde schrittweise die Wirkung der Derivate verbessert, was sich auch an den EC50-Werten ablesen ließ. Das beste Ergebnis wurde für FM86 (Derivat aus der 3. Generation) mit einem EC50-Wert von 4.5 μM ermittelt (s. **Kap. 3.2.5**). Einerseits könnte durch Variation der Substituenten ein sterischer Vorteil bei der Orientierung des Antagonisten an das Targetprotein erreicht und so die Affinität verbessert, andererseits könnte auch durch Veränderung der Eigenschaften die Affinität von Antagonist zu Protein erhöht worden sein (Matz 2010).

Zusätzlich wurden niedermolekulare Substanzen, die aus verschiedenen Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt wurden, untersucht. Für CBA77a wurde ein niedriger EC50-Wert berechnet (5.4 μM). Aufgrund dieses positiven Ergebnisses wurden Derivate dieser Sub-

stanz im Anschluss getestet. Elf Derivate wurden untersucht, bei vier Derivaten (CBA76b, CBA80, CBA82 und CBA86) wurde ein deutlich niedrigerer EC50-Wert als bei CBA77a errechnet (s. **Kap. 3.2.5**).

Die Substanzen GEM038, GEM040 und GEM041 aus der AG Prof. Chibale, JS91 und EHW216 aus der AG Prof. Holzrabe, und CS128 und MS104 aus der AG Prof. Schirmeister lagen mit ihrem EC50-Wert im Bereich der Kontrollsubstanz RN18. GEM052 und GEM058 (AG Prof. Chibale) wiesen jeweils einen niedrigeren EC50-Wert als RN18 auf (s. **Kap. 3.2.5**).

Es stellte sich heraus, dass sich viele Substanzen bei einer Testsubstanzkonzentration von 30 μM in keiner Plateauphase ihrer Wirkung befanden. Jedoch war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, für jede Testsubstanz ihr maximales Wirkplateau zu ermitteln. Somit kann der EC50-Wert nur bedingt als Charakteristikum einer Testsubstanz herangezogen werden. Im Besonderen nicht für Testsubstanzen, die bei 30 μM noch nicht ihre maximale Wirkung erreicht haben. Es ist vielmehr ein Orientierungswert, der einen guten Vergleich zwischen den Substanzen untereinander und auch mit den Kontrollen ermöglicht. Bei einzelnen, zufällig dafür ausgewählten Testsubstanzen, wurde mit 60 μM eine höhere Konzentration untersucht, um weitere Daten bezüglich einer maximal möglichen Hemmung/Wirkung zu bekommen. Wegen einer gemessenen Zelltoxizität zahlreicher Testsubstanzen, die bereits bei einer Konzentration von 30 μM auftrat, wurde dieses Vorhaben als wenig erfolgsversprechend verworfen. Beispielsweise wurde CBA77a und dessen Derivate aus Gründen der Zelltoxizität im Verlauf nur noch bis zu einer Konzentration von 15 μM getestet (s. **Kap. 3.2.3**). Schließlich wurde auch eine Substanz gesucht, die bei einer möglichst niedrigen Konzentration eine ausreichende Wirkung zeigt.

Bisher sind nur wenige Studien bekannt, in denen eine Substanz die Interaktion von Vif und A3G stören konnte. Einige AG untersuchten Proteine, die in der Lage waren, die Oligomerisierung von Vif zu unterbinden und so die Replikation von HIV-1 zu verhindern (Miller et al. 2007, Yang et al. 2003). Des weiteren publizierten Xiao et al (2007), dass der Zink-Chelator TPEN die Interaktion von Vif und Cullin 5 stören konnte, wodurch der für den Abbau von A3G benötigte Ubiquitin-Ligase-Komplex nicht zustande kommen konnte. Es wurde allerdings gezeigt, dass Zink-Chelatoren in vitro eine Zellapoptose einleiten und

somit zelluläre Funktionen negativ beeinflussen (Martin et al. 1991, Treves et al. 1994). Auch wurde bereits mit verschiedenen Antikörpern versucht, eine Bindung von Vif an A3G zu verhindern (Mehle et al. 2007). Im Hinblick auf eine Medikamentenentwicklung weisen jedoch gerade Peptide erhebliche Nachteile auf, da sie nur bedingt Membranen passieren und allergische Reaktionen auslösen können (Adessi und Soto 2002).

Niedermolekulare Moleküle hingegen besitzen bezüglich der Erreichbarkeit von Target-Proteinen und der Vermeidung von allergischen Reaktionen bessere Eigenschaften als Peptide (Stopak et al. 2003).

Nathans et al. (2008) beschrieben RN18 als spezifischen Vif-Antagonisten, der seine Wirkung ausschließlich in Anwesenheit der beiden Aktionspartner Vif und A3G entfaltet. Bei Untersuchungen unserer AG kam es jedoch zu Hinweisen, dass RN18 auch auf das Testsystem an sich Einfluss nimmt und nicht auszuschließen ist, dass es auch deshalb zu positiven Ergebnissen kam.

4.2 Zelltoxizität (MTT-Test)

Die Zelltoxizität der gemessenen Substanzen wurde mittels MTT-Test bestimmt. Es wurden drei Konzentrationen (30 μ M, 15 μ M und 7.5 μ M) gemessen.

Für RN18 wurde bei einer Konzentration von 30 μ M mit 82% Vitalität (im Vergleich zur Negativkontrolle 0.5 % DMSO) eine geringe Zelltoxizität nachgewiesen (s. **Kap. 3.3**). Bei Konzentrationen von 15 und 7.5 μ M war keine signifikante Zelltoxizität mehr zu erkennen (Vitalitätswerte: 91 % und 96 %). Die gemessene Zelltoxizität bei 30 μ M deckt sich jedoch nicht mit den Ergebnissen von Nathans et al. (2008), wo für RN18 auch bei Konzentrationen von 50 μ M und 100 μ M mittels MTT-Test keine Zelltoxizität nachgewiesen wurde.

Auch bei den Derivaten von RN18 kam es zu Zelltoxizitäten, was vermutlich auf die strukturelle Ähnlichkeit der Substanzen zurückzuführen ist. Lagen die MTT-Ergebnisse der Derivate aus der ersten Generation (Ausnahme: FM05) bei einer Konzentration von 30 μ M noch bei über 90 % Vitalität, lag diese bei den Substanzen FM34 und FM47 (zweite Generation) schon bei einer Konzentration von 7.5 μ M bei Werten zwischen 82 % und 88 %, und bei Derivaten der dritten Generation bei Werten zwischen 83 % und 86 % (FM84-FM86), was jeweils auf eine geringe Zelltoxizität schließen ließ.

Für CBA77a wurde mit nur 45 % Vitalität bei einer Konzentration von 30 μ M eine deutliche Zelltoxizität ermittelt, welche bei 15 μ M mit 68 % und bei 7.5 μ M mit 88 % sukzessi-

ve abfiel. Bei dessen Derivaten kam es bei einer Konzentration von 30 μM zu Vitalitätswerten von 42 % bis 60 %, bei einer Konzentration von 15 μM zu Werten von 52 % bis 78 %. Eine Ausnahme stellte die Substanz CBA87 dar, mit einer Vitalität von 87 % bei 15 μM . Für die Substanzen CBA76a, CBA78 und CBA85 wurde bei 7.5 μM keine signifikante Zelltoxizität festgestellt (Vitalitätswerte ab 90 %). Die Substanz CBA84 hingegen war bei dieser Konzentration (7.5 μM) mit 75 % deutlich zelltoxischer als alle übrigen CBA77a-Derivate (Vitalitätswerte zwischen 83 % und 89 %). Es war zu erkennen, dass die Zelltoxizität von CBA77a und dessen Derivate bei niedrigeren Konzentrationen deutlich nachließ. So ist davon auszugehen, dass bei noch geringeren Konzentrationen (im Bereich des EC50-Wertes der meisten Substanzen, s. **Kap. 3.2.3**) keine nennenswerte Zelltoxizität vorlag.

Für die Substanzen GEM038, GEM040, GEM052 und GEM058 wurde bei einer Konzentration von 30 μM eine signifikante Zelltoxizität gemessen, die jedoch nicht so deutlich im Vergleich zu den CBA77a-Derivaten ausfiel (Vitalitätswerte: 64 % bis 77 %). Bei einer Konzentration von 7.5 μM kam es bei GEM038, GEM040 und GEM058 zu einer geringeren Zelltoxizität als bei einer Konzentration von 30 μM (79 % bis 88 %), was ebenso wie bei den CBA77a-Derivaten darauf hindeutet, dass bei noch niedrigeren Konzentrationen keine nennenswerte Zelltoxizität zu erwarten ist. GEM058 hingegen zeigte bei dieser Konzentration mit 74 % immer noch eine ähnliche Zelltoxizität wie bei einer Konzentration von 30 μM .

Die Substanzen JS91 (86 %) und MS104 (81 %) zeigten bei 30 μM eine geringe Zelltoxizität, für CS128 und EHW216 wurden bei keiner Testkonzentration signifikant zelltoxische Eigenschaften nachgewiesen. Hier kam es sogar zu Vitalitätswerten über 100 %, was mit abweichenden Zellzahlen in den jeweiligen Vertiefungen erklärt werden könnte.

Es ist nicht abzuschätzen, inwieweit die zelltoxischen Eigenschaften der Substanzen zu den RFI-Ergebnissen beigetragen, und damit auch die Berechnung des EC50-Wertes beeinflusst haben. Für genauere Aussagen bezüglich der Zelltoxizität im Bereich ihres EC50-Wertes müsste bei einzelnen Substanzen zusätzlich ein MTT-Test bei niedrigeren Substanzkonzentrationen durchgeführt werden.

4.3 Testsystem

4.3.1 Mögliche Fehlerquellen in Screening und Titration

Bei den Tests war es wichtig, systematische Fehler so gering wie möglich zu halten. Dies wurde dadurch erreicht, dass die Zelllinie über die Zeit ähnlich vitale Zellen liefern konnte. Mittels Trypanblaufärbung und Zellzählung vor dem ersten Inkubationsschritt lag der Anteil der lebenden Zellen an der Gesamtzellzahl bei konstant über 90 % (Daten nicht gezeigt), weshalb davon ausgegangen werden konnte, dass die Qualität der Zelllinie über die Zeit gleichmäßig gut war.

Außerdem wurden bei der Überführung der Testsubstanzen auf die schwarze 96-Multiwellplatte (s. **Kap. 2.2.2**) die äußeren Vertiefungen lediglich mit DMEM-Komplettmedium ohne Substanzen besetzt, da die Substanzen ansonsten aufgrund ihrer Lage am Rand der Kulturplatte im Fluoreszenzreader Störfaktoren (Temperaturunterschiede, Verdunstung etc.) ausgesetzt sein könnten, die die Ergebnisse eventuell verfälscht hätten.

Ein weiterer, wichtiger Aspekt bei den Tests war eine gleichbleibend stabile Positivkontrolle Dox. Da die Halbwertszeit von Dox relativ gering ausfällt (siehe Clontech Tet-On® 3G Inducible Expression Systems User Manual), war es wichtig, die Positivkontrolle Dox stets neu anzusetzen. Ebenso wurde auch das DMEM-Komplettmedium jedes Mal neu angesetzt, welches mit 10 ng/ml bzw. 0.1 ng/ml Dox versetzt war (s. **Kap. 2.2.2**). Zudem wurden von einer hochkonzentrierten RN18-Lösung (19 M) RN18-Arbeitslösungen (6 mM) hergestellt, die dann jeweils eingefroren und für die Messungen verwendet wurden.

Anhand der absoluten Fluoreszenzwerte, sowohl der Dox- als auch der RN18- und 0.5 % DMSO-Werte, war eine Schwankung erkennbar. Diese Schwankung könnte aus quantitativen sowie qualitativen Unterschieden der Zellen resultieren. Schon geringe Abweichungen in der Ausgangszellzahl können im Verlauf einer Testwoche Einfluss auf das Wachstum haben und somit auf die Endzellzahl, deren A3G-Expression am Ende der Versuchsreihe gemessen wurde. Um diese Schwankung in den Zellzahlen auszugleichen, wurden die Fluoreszenzwerte der Testsubstanzen sowie der Kontrollen RN18 und 0.5 % DMSO immer in Bezug zur Positivkontrolle Dox gesetzt. So wurde versucht, über diese Referenzsubstanz, die eine maximale Fluoreszenz hervorrief, die Zellschwankungen zu minimieren.

Ein Abweichen in den relativen Fluoreszenzintensitäten zwischen den Messreihen könnte aufgrund von ungenauem Pipettieren, z.B. bei der Zellaussaat, zustande gekommen sein. Deshalb wurde zur Minimierung des zufälligen Fehlers eine Dreifach- bzw. Sachsfachbestimmung einer jeden Substanz durchgeführt und daraus der Mittelwert verwendet.

4.3.2 Präzision der Messmethode

Insgesamt wurden 130 Mittelwerte der RFI von RN18 bei einer Konzentration von 30 μM und von 0.5 % DMSO berechnet. Von den 130 Mittelwerten stammten 14 Werte aus Screeningdurchläufen (bestimmt jeweils aus drei Einzelwerten) und 116 Werte aus Titrationen (bestimmt jeweils aus sechs Einzelwerten). Die relative Standardabweichung über die gesamte Experimentphase lag bei den RFI-Werten von RN18 bei 12 %. Die reproduzierbaren RFI-Werte sprechen für eine ausreichende Wiederholpräzision der Laborarbeit an den zeitlich voneinander getrennten Versuchstagen, was besonders bei der Kontrollsubstanz RN18 wichtig war. Denn die Testsubstanzen wurden letztlich an der Wirkung von RN18 gemessen und anhand dieses Ergebnisses die Entscheidung getroffen, ob eine Titration durchgeführt wurde. Wenn man die Screeningdurchläufe für sich alleine betrachtet, waren auch hier die relativen Standardabweichungen von RN18 gut miteinander zu vergleichen, einzig das Screening in **Kap. 3.2.3** wich mit einer RSD von 20.1 % deutlich von den Werten aller anderen Screeningdurchläufen ab. Es könnte hier durch Fehler bei der Zellaussaat in die drei Vertiefungen zu signifikanten Unterschieden der Zellzahlen und somit der A3G-Konzentrationen gekommen sein.

Um sich ein Bild über die Qualität aller einzelnen Messungen (Screening und Titrationen, Test- und Kontrollsubstanzen) zu machen, wird auf **Kap. 7.3** im Anhang verwiesen, in dem Rohdaten zusammen mit mehreren statistischen Parametern aufgeführt sind. Vor allem der Wert der relativen Standardabweichung (entspricht: % CV) ist hier zur Beurteilung heran zu ziehen. Zu hohe Werte könnten auch hier auf große Unterschiede der Zellzahlen in den drei bzw. sechs Vertiefungen, in die jeweils die Test- bzw. Kontrollsubstanzen gegeben wurden, zurückzuführen sein. Auffällig war, dass die meisten Substanzen, die augenscheinlich eine starke Zelltoxizität aufwiesen, auch deutliche Standardabweichungen hatten (MH232B, Dincophyllin A, Habro, DFE, GEM045). Es könnte ein positiver Zusammenhang zwischen hoher Zelltoxizität und deutlich schwankenden RFI-Ergebnissen

vorliegen, weil eine hohe Zelltoxizität eine starke Schwankung in der Zellzahl und damit in der Fluoreszenz hervorrufen könnte.

4.3.3 Optimierung der Kulturbedingungen

Aus den in **Kap. 3.1** gewonnenen Daten geht hervor, dass die Aussaat von 15000 Zellen pro Vertiefung (0.32 cm²) für eine ausreichende PD und somit für genügend Zellen in einem Screening-Zyklus sorgte. Eine Ausgangszellzahl von 20000 Zellen ergab nach der Inkubation zum Teil ähnliche absolute Zellzahlen wie bei 15000 Zellen, wobei dies aber darauf zurückzuführen sein könnte, dass es bei zu hohen Ausgangszellzahlen pro Vertiefung einer Kulturplatte im Laufe der Inkubation zu einem Nährstoffmangel und damit zu einer Wachstumsverlangsamung kommt.

Zudem wurde untersucht, ob sich die Zellverdopplungsrate während des Intervalls 48 h bis 72 h und damit das Zellwachstum durch Zugabe frischen Nährmediums steigern ließ. Bei 5000, 10000 und 15000 Zellen kam es zu ähnlichen Werten der Zellverdopplungsrate, unabhängig davon, ob die Weiterkultivierung der Zellen mit oder ohne Austausch des Nährmediums stattfand. Bei 20000 Zellen wurde jedoch nach Austausch des Nährmediums sogar ein niedrigerer Wert für die PD gemessen (s. **Kap. 3.1**). Es könnte bei der Behandlung durch Absaugen und Zugabe von frischem DMEM-Komplettmedium zu vermehrter Zellablösung gekommen sein, was zu geringeren Zellzahlen geführt haben könnte.

4.4 Resistenzentwicklung

Vif-Antagonisten könnten vor allem in Kombination mit bekannten HIV-Medikamenten eine Abnahme der Resistenzbildung bewirken (Harris und Liddament 2004). Sie könnten entweder die Interaktion von Vif mit A3G verhindern oder dafür sorgen, dass Vif nicht mehr fähig ist, den für den Proteasomenabbau benötigten Ubiquitin-Ligase-Komplex zu binden. Dabei muss man ausschließen, dass sich die Substanzen negativ auf die antivirale Wirkung von A3G auswirken (Bransteitter et al. 2009).

Die Ausbildung von Resistenzen ist ein wichtiger Aspekt, wenn es darum geht, ein Medikament zu entwickeln. Ob und in welchem Ausmaß neue Vif-Antagonisten Resistenzen hervorrufen könnten, wird sehr kontrovers diskutiert. Würde ein hochwirksamer Vif-Antagonist eine geringe Resistenzbildung nach sich ziehen, hat ein nur teilweise wirksamer

Antagonist wohl eine eher starke Tendenz, eine Medikamentenresistenz zu fördern (Pillai et al. 2008). Dem steht gegenüber, dass HIV-1 mit nur teilweise aktivem Vif oder teilweise inhibierter Vif/A3G Interaktion wohl auf lange Sicht nicht überleben kann (Goila-Gaur und Strebel 2008).

Ob nun eine Substanz besser Vif blockieren oder A3G stabilisieren sollte, ist eine weitere interessante Frage. Ein Blockieren von Vif würde die Voraussetzung schaffen, dass A3G uneingeschränkt funktionieren kann. Ähnlich der konventionellen HIV-Therapie besteht hier die Gefahr, dass sich virale Mutanten bilden, die gegen diese Blockade resistent werden. Die hohe genetische Varianz durch circa drei Mutationen pro Virus während eines Replikationszyklus innerhalb einer retroviralen Population von durchschnittlich 1×10^{10} infizierten Zellen pro Patient (Coffin 1995), würde vermutlich zu Vif-Varianten führen, die nicht länger durch die Antagonisten gebunden werden können. In Kombination mit anderen Medikamenten wäre es wohl trotz allem eine gute Möglichkeit, die Unzugänglichkeit des Virus für das Immunsystem abzuschwächen.

Substanzen hingegen, die A3G stabilisieren, haben ein zelluläres Protein zum Ziel und würden einen weit geringeren Selektionsdruck auf Vif ausüben. Es muss aber gleichzeitig gewährleistet sein, dass A3G trotz der Manipulation funktionstüchtig bleibt (Harris und Liddament 2004).

4.5 Weiterführende Tests

Das Testsystem wird durch unsere AG für zukünftige Tests erweitert. Die Testsubstanzen werden zusätzlich zu den Screeningdurchläufen und den Titrationsen auch dahingehend überprüft, ob sie den allgemeinen Abbau via Proteasom unbeeinträchtigt lassen, sich spezifisch auf die Interaktion von Vif und A3G, von Vif-Vif oder auf die Bildung des Ubiquitin-Ligase-Komplexes auswirken und keine allgemeinen Zellvorgänge oder das Tet-Off System der Zelllinie beeinflussen.

Testsubstanzen, für die in den Screeningdurchläufen bzw. Titrationsen eine positive Wirkung hinsichtlich der Hemmung der Vif/A3G-Interaktion ermittelt werden konnte, müssen außerdem anhand eines HIV-1 Replikations-Assays überprüft werden (Cao et al. 2005), ob sie auch in solch einem Versuchsansatz eine ausreichende Wirkung erzielen.

Neben dem Substituenten-basierten Design (s. Herstellung RN18-Derivate, **Kap. 2.1.5**) stellt das Struktur-basierte Design ein weiteres Vorgehen dar, einen potentiellen Vif-Antagonisten zu finden. Hierbei spielen die Adaptermoleküle Elongin B/C eine zentrale Rolle. Die Interaktion von Vif mit Elongin B/C ist essentiell für das Rekrutieren von Cullin5 und damit Grundvoraussetzung für das Entstehen des zellulären Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der A3G für den Proteasomenabbau markiert (s. **Kap. 1.2**). Ein Blockieren dieser wichtigen Verbindung könnte eine Möglichkeit sein, den Abbau von A3G durch Vif zu verhindern. Kürzlich wurde die mit Elongin B und C interagierende Struktur von Vif zum einen und die Adaptermoleküle Elongin B und C zum anderen hergestellt (Stanley et al. 2008). Es sollen auf dieser Basis 3D-Modelle entworfen werden, die strukturell geeignet sind, diese Interaktion zu stören. Die Modelle sollen mit Substanzen aus verschiedenen Substanzbibliotheken verglichen und die Substanzen mit der größten strukturellen Ähnlichkeit in unserem Testsystem auf deren Wirkung getestet werden, den Abbau von A3G durch Vif zu verhindern.

5. Zusammenfassung

Die Möglichkeit, durch Beeinflussung der Interaktion der Gegenspieler A3G und Vif, ein neuartiges Medikament gegen HIV zu entwickeln, ist in der Literatur bereits vielfach beschrieben (Argyris und Pomerantz 2004, Cullen 2006, Sheehy et al. 2003). Als Teil des angeborenen Immunsystems bietet die Aufrechterhaltung der antiviralen Eigenschaften von A3G einen viel versprechenden Ansatzpunkt, die Infektiosität des HI-Virus einzudämmen. RN18 ist als ein Vif-Antagonist in der Literatur beschrieben (Nathans et al. 2008).

Um Substanzen ausfindig zu machen, die den Abbau von A3G durch Vif verhindern können, wurden in dieser Arbeit niedermolekulare Substanzen auf deren Tauglichkeit diesbezüglich getestet. In einem ersten Schritt (**Screening**) wurde die Wirksamkeit der Testsubstanzen bei einer Konzentration von 30 μM ermittelt. Bei Substanzen, die eine ähnliche Hemmung des Abbaus des Reporterproteins EYFP-A3G im Vergleich zu RN18 bewirkten, wurde eine quantitative Analyse zur genaueren Bestimmung der halbmaximalen Hemmkonzentration durchgeführt (**Titration**).

Einerseits wurden Derivate des bekannten Vif-Antagonisten RN18 getestet. Durch schrittweise Verbesserung der Wirksamkeit der RN18-Derivate durch die Arbeitsgruppe Prof. Schirmeister gelang es schließlich Substanzen zu finden, für die ein besserer Effekt als für RN18 ermittelt werden konnte, den Abbau von A3G durch Vif zu verhindern. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde der EC50-Wert berechnet, um die Wirksamkeit der Substanzen miteinander vergleichen zu können. Es wurde nach Substanzen gesucht, die bei möglichst geringen Konzentrationen wirken. Das RN18-Derivat mit dem besten Ergebnis war FM86 (EC50-Wert: 4.5 μM). Beinahe alle RN18-Derivate besaßen hierbei geringe zelltoxische Eigenschaften (s. MTT-Test, **Kap. 3.3**).

Andererseits wurden niedermolekulare Substanzen aus verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht, um weitere Substanzen zu finden, die ebenso wie RN18 in der Lage sind, die Vif/A3G-Interaktion zu hemmen. Auch hier wurden mehrere Substanzen ermittelt, die eine bessere Wirksamkeit als RN18 erkennen ließen. Derivate der Substanz CBA77a konnten am effektivsten den Abbau von A3G durch Vif verhindern. Das beste Ergebnis wurde für die Testsubstanz CBA82 ermittelt (EC50-Wert: 2.8 μM). Bei CBA77a und dessen Deriva-

ten konnten zelltoxische Eigenschaften nachgewiesen werden, die zwar zu niedrigen Konzentrationen hin schwächer wurden, aber dennoch eine endgültige Einordnung der Ergebnisse erschwerten. Bessere Ergebnisse im Bezug auf RN18 wurden auch für die Substanzen GEM052 (EC50-Wert: 4.3 μM) und GEM058 (6.2 μM) ermittelt, wobei vor allem GEM052 auch noch bei einer Konzentration von 7.5 μM zelltoxischer wirkte als alle anderen Testsubstanzen bei dieser Konzentration. Es ist nicht auszuschließen bzw. vielmehr davon auszugehen, dass der positive Effekt der Substanz auf die zelltoxische Wirkung zurückzuführen ist.

Die Testsubstanzen MS104, JS91, EHW216 und CS128 lagen hinsichtlich ihrer Wirkung im Bereich von RN18, Derivate der letzten beiden Substanzen brachten keine Wirkbesserungen.

Ob die Ergebnisse der Testsubstanzen ausschließlich auf die Hemmung der Vif/A3G Interaktion zurückzuführen sind, kann letztendlich nicht abschließend beurteilt werden. Eine Erweiterung des Testsystems durch unsere Arbeitsgruppe sieht daher vor, die Testsubstanzen zusätzlich dahingehend zu überprüfen, ob sie den allgemeinen Abbau via Proteasom unbeeinträchtigt lassen, sich spezifisch auf die Interaktion von Vif und A3G, von Vif-Vif oder auf die Bildung des Ubiquitin-Ligase-Komplexes auswirken und keine allgemeinen Zellvorgänge oder das Tet-Off System der Zelllinie beeinflussen.

So können bereits getestete Substanzen mit positiver Wirkung hinsichtlich der Hemmung der Vif/A3G Interaktion auf ungewollte Eigenschaften (Proteasomeninhibitoren, Substanzen mit unspezifischen Eigenschaften) überprüft und gegebenenfalls von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden. Ebenso können ungewollte Eigenschaften von Substanzen, die zukünftig mittels Screening und Titration getestet werden, parallel durch das erweiterte Testsystem frühzeitig entdeckt werden.

6. Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

Adessi C, Soto C (2002). Converting a peptide into a drug: strategies to improve stability and bioavailability. *Curr Med Chem* **9**: 963-978.

Argyris EG, Pomerantz RJ (2004). HIV-1 Vif versus APOBEC3G: newly appreciated warriors in the ancient battle between virus and host. *Trends Microbiol* **12**: 145-148.

Balaji S, Kalpana R, Shapshak P (2006). Paradigm development: comparative and predictive 3D modeling of HIV-1 Virion Infectivity Factor (Vif). *Bioinformation* **1**: 290-309.

Bishop KN, Holmes RK, Sheehy AM, Malim MH (2004). APOBEC-Mediated Editing of Viral RNA
10.1126/science.1100658. *Science* **305**: 645-.

Bransteitter R, Prochnow C, Chen XS (2009). The current structural and functional understanding of APOBEC deaminases. *Cell Mol Life Sci* **66**: 3137-3147.

Büchold C (2009), Synthese und Testung CIS-konfigurierter Aziridine als pseudo-irreversible Inhibitoren der sekretorischen Aspartatprotease von *Candida albicans*.

Cao J, Isaacson J, Patick AK, Blair WS (2005). High-throughput human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) full replication assay that includes HIV-1 Vif as an antiviral target. *Antimicrob Agents Chemother* **49**: 3833-3841.

Coffin JM (1995). HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* **267**: 483-489.

Conticello SG, Harris RS, Neuberger MS (2003). The Vif Protein of HIV Triggers Degradation of the Human Antiretroviral DNA Deaminase APOBEC3G. *Current Biology* **13**: 2009-2013.

Cullen BR (2006). Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors. *J Virol* **80**: 1067-1076.

Flexner C (2007). HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* **6**: 959-966.

Goila-Gaur R, Strebel K (2008). HIV-1 Vif, APOBEC, and Intrinsic Immunity. *Retrovirology* **5**: 51.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A *et al* (2008). Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* **359**: 1429-1441.

Harris RS, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS (2002). RNA editing enzyme APOBEC1 and some of its homologs can act as DNA mutators. *Mol Cell* **10**: 1247-1253.

- Harris RS, Liddament MT (2004). RETROVIRAL RESTRICTION BY APOBEC PROTEINS. *Nature Reviews Immunology*
Nat Rev Immunol **4**: 868-877.
- He Z, Zhang W, Chen G, Xu R, Yu XF (2008). Characterization of conserved motifs in HIV-1 Vif required for APOBEC3G and APOBEC3F interaction. *J Mol Biol* **381**: 1000-1011.
- Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D (2003). HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* **9**: 1398-1403.
- Martin SJ, Mazdai G, Strain JJ, Cotter TG, Hannigan BM (1991). Programmed cell death (apoptosis) in lymphoid and myeloid cell lines during zinc deficiency. *Clin Exp Immunol* **83**: 338-343.
- Matz F (2010), Synthese und Testung von RN18-Derivaten auf Apobec3G-Vif-Interaktionshemmung und Verknüpfung von D-Biotin mit Xanthurensäure.
- Mehle A, Strack B, Ancuta P, Zhang C, McPike M, Gabuzda D (2004). Vif overcomes the innate antiviral activity of APOBEC3G by promoting its degradation in the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem* **279**: 7792 - 7798.
- Mehle A, Wilson H, Zhang C, Brazier AJ, McPike M, Pery E *et al* (2007). Identification of an APOBEC3G binding site in human immunodeficiency virus type 1 Vif and inhibitors of Vif-APOBEC3G binding. *J Virol* **81**: 13235 - 13241.
- Miller JH, Presnyak V, Smith HC (2007). The dimerization domain of HIV-1 viral infectivity factor Vif is required to block virion incorporation of APOBEC3G. *Retrovirology* **4**: 81.
- Modrow S et al. (2003). *Molekulare Virologie*, 2. Auflage, Spektrum Verlag.
- Mohr M, Heller E, Ataie A, Mohr K, Holzgrabe U (2004). Development of a New Type of Allosteric Modulator of Muscarinic Receptors: Hybrids of the Antagonist AF-DX 384 and the Hexamethonio Derivative W84. *J. Med. Chem.* **47**, 3324-3327.
- Mosmann T (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 65(1-2):55-63
- Nathans R, Cao H, Sharova N, Ali A, Sharkey M, Stranska R *et al* (2008). Small-molecule inhibition of HIV-1 Vif. *Nat Biotechnol* **26**: 1187-1192.
- Nowotny B, Schneider T, Pradel G, Schirmeister T, Rethwilm A, Kirschner M (2010). Inducible APOBEC3G-Vif double stable cell line as a high-throughput screening platform to identify antiviral compounds. *Antimicrob Agents Chemother* **54**: 78-87.

Pillai SK, Wong JK, Barbour JD (2008). Turning up the volume on mutational pressure: is more of a good thing always better? (a case study of HIV-1 Vif and APOBEC3). *Retrovirology* **5**: 26.

Sax PE, Gathe JC, Jr. (2005). Beyond efficacy: the impact of combination antiretroviral therapy on quality of life. *AIDS Patient Care STDS* **19**: 563-576.

Schmitz J (2008). Synthese von Liganden muscarinerger Rezeptoren - Allosterische Modulatoren, bivalente Agonisten und Antagonisten.

Sheehy AM, Gaddis NC, Malim MH (2003). The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med* **9**: 1404 - 1407.

Smith JL, Bu W, Burdick RC, Pathak VK (2009). Multiple ways of targeting APOBEC3-virion infectivity factor interactions for anti-HIV-1 drug development. *Trends Pharmacol Sci* **30**: 638-646.

Stanley BJ, Ehrlich ES, Short L, Yu Y, Xiao Z, Yu XF *et al* (2008). Structural insight into the human immunodeficiency virus Vif SOCS box and its role in human E3 ubiquitin ligase assembly. *J Virol* **82**: 8656-8663.

Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, Greene WC (2003). HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* **12**: 591 - 601.

Suspene R, Sommer P, Henry M, Ferris S, Guetard D, Pochet S *et al* (2004). APOBEC3G is a single-stranded DNA cytidine deaminase and functions independently of HIV reverse transcriptase. *Nucleic Acids Res* **32**: 2421 - 2429.

Temesgen Z, Warnke D, Kasten MJ (2006). Current status of antiretroviral therapy. *Expert Opin Pharmacother* **7**: 1541-1554.

Tian C, Yu X, Zhang W, Wang T, Xu R, Yu XF (2006). Differential requirement for conserved tryptophans in human immunodeficiency virus type 1 Vif for the selective suppression of APOBEC3G and APOBEC3F. *J Virol* **80**: 3112-3115.

Treves S, Trentini PL, Ascanelli M, Bucci G, Di Virgilio F (1994). Apoptosis is dependent on intracellular zinc and independent of intracellular calcium in lymphocytes. *Exp Cell Res* **211**: 339-343.

Vicik R, Busemann M, Gelhaus C, Stiefl N, Scheiber J, Schmitz W, Schulz F, Mladenovic M, Engels B, Leippe M, Baumann K, Schirmeister T (2006). Aziridide-Based Inhibitors of Cathepsin L: Synthesis, Inhibition Activity, and Docking Studies. *ChemMedChem* **1**, 1126 - 1141.

von Schwedler U, Song J, Aiken C, Trono D (1993). Vif is crucial for human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA synthesis in infected cells. *J Virol* **67**: 4945 - 4955.

Wachter RM, Elsliger MA, Kallio K, Hanson GT, Remington SJ (1998). Structural basis of spectral shifts in the yellow-emission variants of green fluorescent protein. *Structure* **6**: 1267-1277.

Xiao Z, Ehrlich E, Luo K, Xiong Y, Yu XF (2007). Zinc chelation inhibits HIV Vif activity and liberates antiviral function of the cytidine deaminase APOBEC3G. *FASEB J* **21**: 217 - 222.

Xu H, Chertova E, Chen J, Ott DE, Roser JD, Hu W-S *et al* (2007). Stoichiometry of the antiviral protein APOBEC3G in HIV-1 virions. *Virology* **360**: 247-256.

Yang B, Gao L, Li L, Lu Z, Fan X, Patel CA *et al* (2003). Potent suppression of viral infectivity by the peptides that inhibit multimerization of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vif proteins. *J Biol Chem* **278**: 6596-6602.

Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P *et al* (2003). Induction of APOBEC3G Ubiquitination and Degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF Complex. *Science* **302**: 1056-1060.

Yu Y, Xiao Z, Ehrlich ES, Yu X, Yu XF (2004). Selective assembly of HIV-1 Vif-Cul5-ElonginB-ElonginC E3 ubiquitin ligase complex through a novel SOCS box and upstream cysteines. *Genes Dev* **18**: 2867 - 2872.

Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L (2003). The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* **424**: 94 - 98.

Zhang JH, Chung TD, Oldenburg KR (1999). A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays. *J Biomol Screen* **4**: 67-73.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HIV-1.	1
Abbildung 2: Replikationszyklus von HIV-1.	3
Abbildung 3: Durch A3G entsteht eine Mutation im Virusgenom.	6
Abbildung 4: Vif führt zur Polyubiquitinierung von Apobec3G (A3G) und damit zu dessen Proteasomenabbau.	7
Abbildung 5: Schema der Zelllinie 293T ^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G}	12
Abbildung 6: Struktur von RN18.	14
Abbildung 7: Synthese von FM07 und FM08 (RN18-Derivate der 1. Generation) nach Methode 1.	14
Abbildung 8: Synthese von FM29 (RN18-Derivat der 2. Generation) nach Methode 2. ...	15
Abbildung 9: Auszug aus der Synthese von FM84, FM85 und FM86 (Derivate der 3. Generation).	15
Abbildung 10: Messung der Beeinflussung der A3G/Vif Interaktion im Screening-Testsystem durch einen potentiellen Vif-Antagonisten.	19
Abbildung 11: Titrationskurve der Kontrollsubstanz RN18.	24
Abbildung 12: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von RN18-Derivaten der ersten Generation.	26
Abbildung 13: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von RN18-Derivaten der zweiten Generation.	27
Abbildung 14: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-d) von RN18-Derivaten der dritten Generation.	28
Abbildung 15: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b) von CBA77a.	29
Abbildung 16: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-l) von CBA77a-Derivaten.	32
Abbildung 17: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von Dincophyllin A, Habro, JS91 und EHW216.	34
Abbildung 18: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-e) von Substanzen aus der AG Prof. Chibale.	36
Abbildung 19: Screening (a) und Ermittlung des EC50-Wertes (b-f) von CS128, MS104, GEM038, GEM040 und GEM041.	38
Abbildung 20: EC50-Wert der RN18-Derivate.	39

Abbildung 21: EC50-Wert der CBA77a-Derivate.	39
Abbildung 22: EC50-Wert weiterer Testsubstanzen.	40
Abbildung 23: Wiederholung der Messung bei einer Konzentration von 30 μM	40
Abbildung 24: Substanzen mit geringer Wirkung in der Titration.	64
Abbildung 25: Rohdaten inklusive statistischer Messparameter.	92

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Testsubstanzen.....	11
Tabelle 2: Verdünnungsstufen der Titration.....	18
Tabelle 3: PD von Zellkombination A: 293T ^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} und HeLa-Zellen.....	21
Tabelle 4 : PD von Zellkombination B: Zelllinie 293T ^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 0.1 ng/ml Dox.	21
Tabelle 5 : PD von Zellkombination C: 293T ^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 0.1 ng/ml Dox und HeLa-Zellen (mit/ohne Austausch des Nährmediums nach 48 h).....	21
Tabelle 6: PD von Zellkombination D: HeLa-Zellen.....	22
Tabelle 7: PD von Zellkombination E: Zelllinie 293T ^{Vif Tet-Off/EYFP-A3G} mit 10 ng/ml Dox.	22
Tabelle 8: MTT-Ergebnisse der Testsubstanzen.	42
Tabelle 9: Substanzen mit geringer Wirkung im Screeningdurchlauf.	63

6.4 Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe(n)
AIDS	Erworbenes Immundefekt Syndrom
A3G	Apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide 3G
ARC	AIDS related complex
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CUL1	Cullin 1
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
dd	destilliert
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dox	Doxycyclin
Env	Hüllprotein (engl. Envelope)
EYFP	Verstärkt gelb fluoreszierendes Protein
Gag	Gruppenspezifisches Antigen
GFP	Green Fluorescent Protein
Gp	Glykoprotein
h	Stunde
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HEK	Menschliche embryonale Nierenzelle
HeLa	Menschliche Epithelzelle eines Cervixkarzinoms
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
M	Molar

Verzeichnisse

mg	Milligramm
ml	Milliliter
MTT	3-(4,5Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid
Nef	Negativ- Faktor
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
PBS	Phosphat gepufferte Salzlösung
PD	Zellverdopplungsrate
Pol	Polymerase
Puro	Puromycin
RBX1	Ring Box 1
RNA	Ribonukleinsäure
Rev	Expressionsregulator
RFI	Relative Fluoreszenzintensität
Tat	Transaktivator
Tet	Tetracyclin
Vif	Viraler Infektionsfaktor
μ M	Mikromolar
μ l	Mikroliter

7. Anhang

7.1 Substanzen mit geringer Wirkung im Screening

Es sind die Mittelwerte der RFI-Ergebnisse von Testsubstanzen abgebildet, deren RFI-Wert geringer als 50% war (bezogen auf die Positivkontrolle Dox), Standardabweichungen in Klammern.

Testsubstanz	Mittelwert	Testsubstanz	Mittelwert	Testsubstanz	Mittelwert
MHR14	48.9 (6)	TS-23B	47.8 (1.7)	JS154	40.3 (2.6)
MRO14	47.9 (5.4)	CS117	49.6 (3.3)	JK179	38.1 (2.9)
MH256E	43 (7.6)	CS132	46.5 (2.8)	CT13	47.9 (14.4)
TS-205	45.7 (5.8)	CS134	40.1 (2.6)	CT18	42.3 (1.9)
TS-201	47.6 (6.9)	CS135	46.1 (4.6)	CJ89	38.4 (1.5)
TS-202	47.3 (6.7)	CS136	37.9 (5)	CJ100	37.4 (3)
Dinco. B	30.8 (1.1)	CS138	42.4 (1)	CJ103	41.4 (2.1)
Droseron	33.1 (2.3)	CS131	35.7 (0.4)	CJ107	38 (2.3)
MK02	32.1 (1)	MS091	34.9 (0.4)	CJ116	48.1 (7.6)
MY352	41.7 (0.5)	MS095	31.1 (2.9)	MP138	19 (2.9)
MY367A	34.3 (0.4)	MS097	40.2 (1.1)	EHW227	45.7 (2.1)
MY284A	36.7 (6.6)	MS101	39.9 (1.4)	EHW104	24.6 (1)
CA157.9	29.5 (0.8)	MS102	46.4 (1.8)	EHW254	33.7 (1.8)
md181	37.8 (1.3)	QD6-2	21.9 (1.2)	EHW65	30 (0.3)
MK01	51.1 (1.8)	QD5-1	15.5 (0.9)	MT06	39.3 (1.3)
CA186.2	47 (0.8)	Q9	40.7 (2.9)	JK32	38.4 (0.8)
BB60	31.2 (11.4)	MMd1	38.9 (2)	JK40	31.5 (1.2)
TB105	41 (2.2)	TGOL1	48.6 (3.4)	JS03	33.5 (2.3)
TB125	34.4 (2.4)	TGOL3	35.3 (0.5)	EHW549	45.4 (0.8)
md142	39.7 (0.7)	JS08	31.1 (0.4)	EHW584	36.1 (2.6)
md218	34.4 (1.3)	JS219	44.4 (2.6)	UDT2	33.3 (0.4)
QD5-4*2	47.3 (1.4)	TGBHS	42.9 (1.3)	UDT3	35.8 (0.5)
QD6-1*2	33.9 (1.1)	EHW141	49.2 (1)	W-DUO3	33.1 (0.3)
TS-204	44 (1.2)	EHW229	34.1 (0.3)	TG47	33.1 (0.8)
TS-192	46.2 (9.5)	EHW412	41.1 (1.5)	TS23A	40.7 (3.6)
TS-194	49.5 (19.2)	TG47V	40.3 (0.8)	Ethacrynsäure	44.6 (4.1)
TS-189	46.4 (8.1)	JSW49	40.9 (2)	EHW257	21 (0.5)
TS-190	46.3 (6.2)	Trans-Zimtsäure	37.2 (3.4)		
TS-48	37.6 (16.1)	Zimtalkohol	38 (2.4)		
TS-206	34.1 (17.2)	JK80-2	38 (2.9)		

Tabelle 9: Substanzen mit geringer Wirkung im Screeningdurchlauf.

Hier sind diejenigen Substanzen aufgelistet, deren RFI-Mittelwert unter 50% im Vergleich zur Positivkontrolle Dox lag. In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.

7.2 Substanzen mit geringer Wirkung in der Titration

Titrationen aller Testsubstanzen, für die wegen fehlender Wirkung kein EC50-Wert ermittelt wurde bzw. deren EC50-Wert größer bzw. gleich 16 μM war.

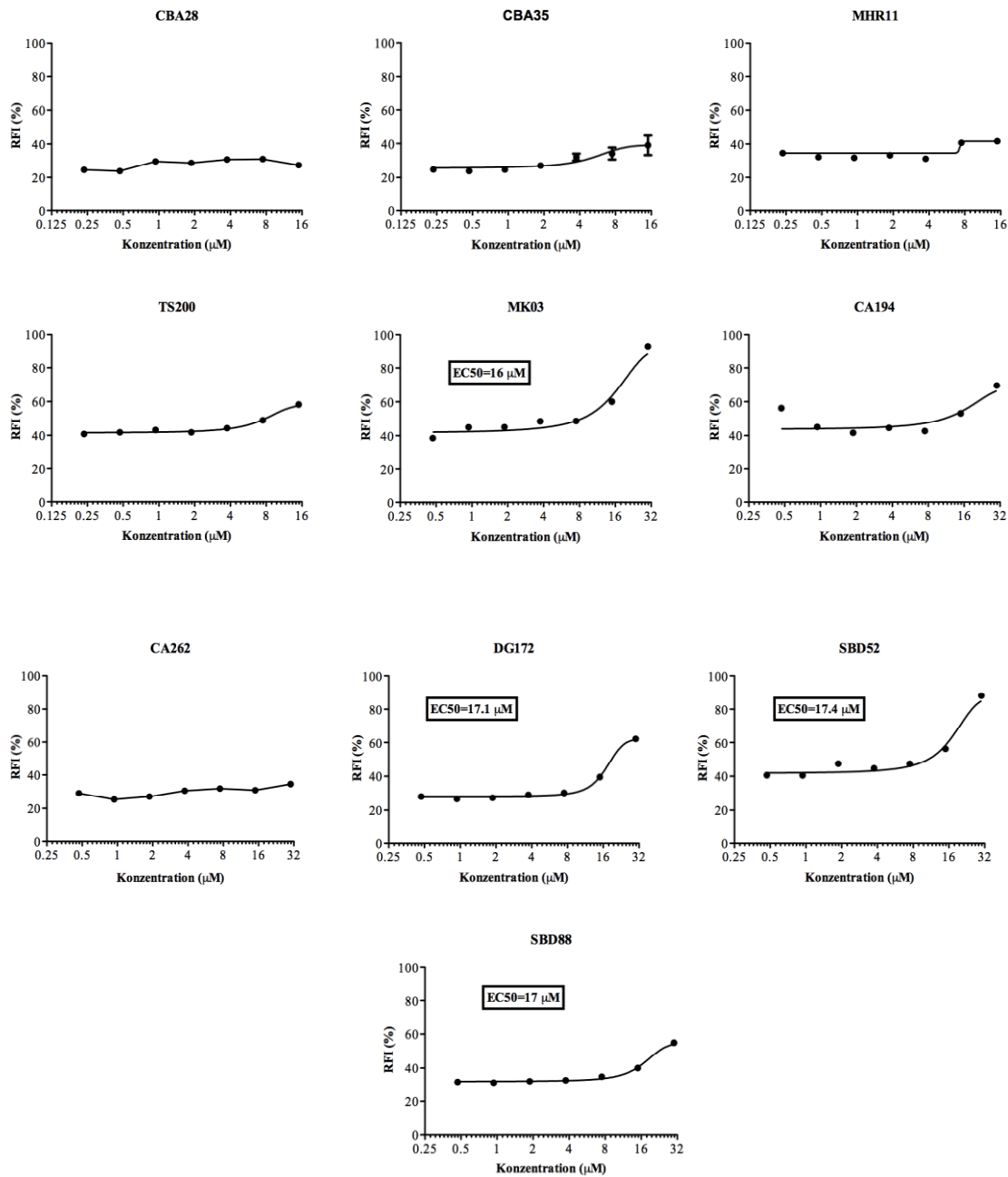


Abbildung 24: Substanzen mit geringer Wirkung in der Titration.

Hier sind die Titrationen derjenigen Substanzen dargestellt, für die entweder wegen unterdurchschnittlicher Wirkung kein EC50-Wert berechnet wurde oder das Ergebnis des EC50-Wertes größer/gleich 16 μM war. Die Substanzen wurden jeweils einmal titriert.

7.3 Rohdaten von Screening/Titration (statistische Parameter)

In diesem Kapitel sind die Rohdaten aller Screenings und Titrations dargestellt, mit der Angabe von mehreren statistischen Parametern. Besonderes Augenmerk gilt dem CV% (rel. Variationskoeffizient), der gleichbedeutend mit der relativen Standardabweichung %RSD ist und als wichtiger Indikator für die Qualität der Messungen galt.

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
1	Dincophyllin A	22269	29492	26959	3	29492	22269	26240,0	3664,8	14,0	26959	13430653,0
2	Dincochinon B	4853	4882	4562	3	4882	4562	4765,7	177,0	3,7	4853	31320,3
3	Droseron	4710	5317	5333	3	5333	4710	5120,0	355,2	6,9	5317	126139,0
4	Habro	23430	26252	26520	3	26520	23430	25400,7	1711,9	6,7	26252	2930601,3
5	MK 02	5130	4835	4943	3	5130	4835	4969,3	149,3	3,0	4943	22276,3
6	MK 03	13069	11619	12085	3	13069	11619	12257,7	740,3	6,0	12085	547985,3
7	MY 352	6539	6390	6427	3	6539	6390	6452,0	77,6	1,2	6427	6019,0
8	MY 367A	5360	5296	5252	3	5360	5252	5302,7	54,3	1,0	5296	2949,3
9	MY 284A	6558	4566	5886	3	6558	4566	5670,0	1013,4	17,9	5886	1027008,0
10	TS 206	4880	6540	5862	3	6540	4880	5760,7	834,6	14,5	5862	696601,3
	RN18	13675	12440	12911	3	13675	12440	13008,7	623,3	4,8	12911	388460,3
	DMSO	5757	5285	5287	3	5757	5285	5443,0	271,9	5,0	5287	73948,0
	Dox	14884	15835	15660	3	15835	14884	15459,7	506,2	3,3	15660	256200,3

Statistical analysis: MK03															
Dilution No.	Compound conc. on plate [μ M]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	22488	16966	17351	17315	16827	16584	6	22488	16584	17921,8	2255,9	12,6	17141	5089210,2
#2	15	14477	11619	10845	10873	10444	11169	6	14477	10444	11571,2	1476,0	12,8	11021	2178630,6
#3	7,5	12079	8212	8750	9013	9015	9267	6	12079	8212	9389,3	1365,7	14,5	9014	1865177,1
#4	3,75	15180	8523	8053	8120	8222	8018	6	15180	8018	9352,7	2860,6	30,6	8171	8182900,7
#5	1,875	11313	8321	8089	7800	8066	8451	6	11313	7800	8673,3	1312,6	15,1	8205	1722884,3
#6	0,9375	11329	9856	8035	7455	7626	7683	6	11329	7455	8664,0	1576,1	18,2	7859	2484043,2
#7	0,46875	9318	6796	6948	6634	7183	7545	6	9318	6634	7404,0	990,2	13,4	7066	980523,6
	RN18	16885	15220	16289	15767	16075	14857	6	16885	14857	15848,8	735,4	4,6	15921	540880,2
	DMSO	8103	6259	6677	6327	6733	6447	6	8103	6259	6757,7	685,2	10,1	6562	469538,7
	Dox	21748	18487	19759	18415	19090	17986	6	21748	17986	19247,5	1371,3	7,1	18789	1880347,5

Statistical analysis: Dincophyllin A															
Dilution No.	Compound conc. on plate [μ M]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	31504	29666	28798	28210	29367	30733	6	31504	28210	29713,0	1222,0	4,1	29517	1493248,0
#2	15	29564	29122	28397	27766	29099	28451	6	29564	27766	28733,2	648,6	2,3	28755	420669,4
#3	7,5	30738	30345	29145	30167	29809	31184	6	31184	29145	30231,3	712,7	2,4	30256	507965,9
#4	3,75	31020	29658	29081	29912	29930	30887	6	31020	29081	30081,3	743,2	2,5	29921	552329,5
#5	1,875	32817	29595	29525	28782	30358	30131	6	32817	28782	30201,3	1393,6	4,6	29863	1942155,5
#6	0,9375	28812	27621	27088	27023	27523	28384	6	28812	27023	27741,8	716,1	2,6	27572	512868,6
#7	0,46875	19765	20372	17899	19777	20180	20652	6	20652	17899	19774,2	980,7	5,0	19979	961807,8
	RN18	21726	16935	16026	17117	17814	16696	6	21726	16026	17719,0	2047,2	11,6	17026	4190982,4
	DMSO	9342	6744	6814	6695	7484	10566	6	10566	6695	7940,8	1632,0	20,6	7149	2663545,8
	Dox	23462	21566	19706	19178	20380	23687	6	23687	19178	21329,8	1914,6	9,0	20973	3665509,8

Statistical analysis: Habro															
Dilution No.	Compound conc. on plate [μ M]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	30964	29837	30767	30971	30013	30086	6	30971	29837	30334,8	501,2	1,7	30427	266943,9
#2	15	18823	19320	19443	19568	18768	19202	6	19568	18768	19280,2	305,7	1,6	19311	109586,8
#3	7,5	7738	7905	7547	7781	7226	7769	6	7905	7226	7645,6	267,7	3,5	7754	58750,0
#4	3,75	6519	6041	5835	6037	6307	6399	6	6519	5835	6123,8	227,5	3,7	6174	67449,1
#5	1,875	6821	6270	5929	6267	6301	6648	6	6821	5929	6283,0	254,6	4,1	6286	100098,7
#6	0,9375	6953	6334	6405	6400	6762	6994	6	6994	6334	6579,0	286,4	4,4	6584	88923,9
#7	0,46875	6791	6407	6404	6376	6415	6976	6	6976	6376	6515,6	257,8	4,0	6411	65805,9
	RN18	15731	14955	16193	15526	15400	16215	6	16215	14955	15670,0	541,9	3,5	15629	235827,2
	DMSO	6389	5936	6664	5997	6131	6661	6	6664	5936	6277,8	358,2	5,7	6260	104704,7
	Dox	19176	19182	19164	19446	19891	19681	6	19891	19164	19472,8	315,8	1,6	19314	94457,5

Anhang

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
1	CA 157-9	4707	4683	4908	3	4908	4683	4766,0	123,6	2,6	4707	15267,0
2	SBD-52	12269	13910	14502	3	14502	12269	13560,3	1156,8	8,5	13910	1338272,3
3	md181	6359	5994	5970	3	6359	5970	6107,7	218,0	3,6	5994	47520,3
4	MK01	8586	8046	8147	3	8586	8046	8259,7	287,1	3,5	8147	82420,3
5	CA 186-2	7489	7574	7729	3	7729	7489	7597,3	121,7	1,6	7574	14808,3
6	CA 194	10277	10709	10718	3	10718	10277	10568,0	252,1	2,4	10709	63531,0
7	CA 262	8834	8498	9786	3	9786	8498	9039,3	668,1	7,4	8834	446357,3
8	MS 102	7446	6961	7499	3	7499	6961	7302,0	296,5	4,1	7446	87913,0
9	SBD-88	9059	8659	9266	3	9266	8659	8994,7	308,6	3,4	9059	95216,3
10	BB60	7138	3739	4235	3	7138	3739	5037,3	1836,1	36,4	4235	3371104,3
11	TB 105	6789	6204	6851	3	6851	6204	6614,7	357,0	5,4	6789	127446,3
12	TB 125	5192	5514	5967	3	5967	5192	5557,7	389,3	7,0	5514	151586,3
13	MS 104	10463	9740	9976	3	10463	9740	10059,7	368,7	3,7	9976	135932,3
14	md 142	6451	6289	6488	3	6488	6289	6409,3	105,8	1,7	6451	11202,3
15	md 218	5365	5517	5792	3	5792	5365	5558,0	216,4	3,9	5517	46843,0
16	DG 160	7964	10731	7260	3	10731	7260	8651,7	1834,8	21,2	7964	3366624,3
17	DG 172	10055	13329	10336	3	13329	10055	11240,0	1814,6	16,1	10336	3292681,0
	RN18	13603	13628	13631	3	13631	13603	13620,7	15,4	0,1	13628	236,3
	DMSO	4891	5239	5065	3	5239	4891	5065,0	174,0	3,4	5065	30276,0
	Dox	15857	16680	15910	3	16680	15857	16149,0	460,6	2,9	15910	212173,0

Statistical analysis: CA262															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	5758	5176	5304	5334	5444	5051	6	5758	5051	5261,8	151,6	2,9	5319	59433,5
#2	15	5207	5051	4648	4749	4631	4477	6	5207	4477	4711,2	213,4	4,5	4699	77403,4
#3	7,5	5245	5208	4825	4868	4864	4581	6	5245	4581	4869,2	223,5	4,6	4866	63503,0
#4	3,75	5125	4996	4441	4667	4404	4762	6	5125	4404	4654,0	243,2	5,2	4715	84306,7
#5	1,875	4916	4550	3988	4355	3859	3849	6	4916	3849	4120,2	315,9	7,7	4172	185371,8
#6	0,9375	4741	4172	3871	3927	3845	3454	6	4741	3454	3853,8	258,3	6,7	3899	184551,9
#7	0,46875	5186	4537	4433	4559	4400	4159	6	5186	4159	4417,6	159,4	3,6	4485	118740,7
	RN18	11508	10609	11381	10717	11162	10934	6	11508	10609	11051,8	316,6	2,9	11048	130135,0
	DMSO	4464	3886	3840	3874	3916	4004	6	4464	3840	3904,0	62,2	1,6	3901	55359,5
	Dox	17194	14943	14724	15074	14369	15220	6	17194	14369	15254,0	995,8	6,5	15009	991600,4

Statistical analysis: CA194															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	16805	15209	14089	14933	15236	14615	6	16805	14089	15147,8	917,5	6,1	15071	841781,8
#2	15	12832	11268	10953	11511	11360	11607	6	12832	10953	11588,5	649,8	5,6	11436	422286,7
#3	7,5	9255	9609	9280	8832	9178	9715	6	9715	8832	9311,5	317,3	3,4	9268	100649,1
#4	3,75	10373	8517	9705	9346	10647	9739	6	10647	8517	9721,2	758,1	7,8	9722	574680,2
#5	1,875	8050	8899	8385	9097	10270	9642	6	10270	8050	9057,2	813,1	9,0	8998	661158,2
#6	0,9375	8201	8959	10139	9649	11010	11049	6	11049	8201	9834,5	1133,0	11,5	9894	1283752,7
#7	0,46875	16159	9421	11664	11678	12167	12475	6	16159	9421	12260,7	2191,4	17,9	11923	4802186,7
	RN18	20128	17224	16604	18473	19041	18944	6	20128	16604	18402,3	1288,9	7,0	18709	1661337,9
	DMSO	9351	7888	6610	7471	8000	8057	6	9351	6610	7896,2	893,1	11,3	7944	797649,4
	Dox	23125	21695	21409	21572	21799	21139	6	23125	21139	21789,8	693,9	3,2	21634	481563,4

Statistical analysis: DG172															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9543	9338	9470	8593	8925	10438	6	10438	8593	9352,8	698,6	7,5	9404	396413,9
#2	15	6031	6123	5811	5720	5580	6432	6	6432	5580	5933,2	342,8	5,8	5921	95586,7
#3	7,5	4939	4476	4569	4292	4476	4926	6	4939	4292	4547,8	234,1	5,1	4523	69352,0
#4	3,75	4287	4201	4407	4089	4279	4881	6	4881	4089	4371,4	307,5	7,0	4283	76843,9
#5	1,875	4239	3872	4056	4225	3970	4452	6	4452	3872	4115,0	228,7	5,6	4141	44407,5
#6	0,9375	4248	3863	3980	3903	3954	4345	6	4345	3863	4009,0	193,2	4,8	3967	39383,0
#7	0,46875	4398	4021	4096	4102	3764	5131	6	5131	3764	4222,8	526,0	12,5	4099	226459,6
	RN18	9728	9594	9603	9330	9316	10493	6	10493	9316	9677,3	481,8	5,0	9599	186310,3
	DMSO	3835	3841	3816	3550	3590	3945	6	3945	3550	3748,4	170,5	4,5	3826	24499,8
	Dox	14885	14563	15099	14593	15074	15833	6	15833	14563	15032,4	514,9	3,4	14980	215728,2

Statistical analysis: MS104															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7555	7582	7727	7835	8231	7659	6	8231	7555	7806,8	254,7	3,3	7693	62465,0
#2	15	6883	7627	7121	6553	7211	7024	6	7627	6553	7107,2	385,8	5,4	7073	127421,0
#3	7,5	6354	6327	6108	6105	6497	6582	6	6582	6105	6323,8	218,6	3,5	6341	38375,8
#4	3,75	4549	4410	4682	4530	4990	4760	6	4990	4410	4674,4	222,3	4,8	4616	42170,3
#5	1,875	4233	4506	4245	4355	4630	4380	6	4630	4233	4423,2	148,2	3,4	4368	23608,3
#6	0,9375	4495	4255	4066	4445	4677	4508	6	4677	4066	4390,2	235,9	5,4	4470	46334,3
#7	0,46875	4407	4324	4449	4307	4447	4669	6	4669	4307	4439,2	144,7	3,3	4427	16915,4
	RN18	10849	10418	10741	10664	11002	11031	6	11031	10418	10784,2	253,9	2,4	10795	52592,6
	DMSO	3974	3907	3933	3978	3936	3804	6	3978	3804	3911,6	65,3	1,7	3935	4061,2
	Dox	15918	15106	15505	15900	15964	15114	6	15964	15106	15517,8	411,7	2,7	15703	162287,1

Anhang

Statistical analysis: MS104															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7466	7274	8260	7720	7529	7265	6	8260	7265	7609,6	410,2	5,4	7498	138053,1
#2	15	5295	5761	5587	5636	5496	5465	6	5761	5295	5589,0	118,1	2,1	5542	25570,4
#3	7,5	5290	4783	5097	4855	4930	4906	6	5290	4783	4914,2	116,7	2,4	4918	34427,8
#4	3,75	4809	4386	4743	4802	4720	4704	6	4809	4386	4671,0	163,6	3,5	4732	24586,0
#5	1,875	4615	4681	4528	4212	4307	4382	6	4681	4212	4422,0	185,2	4,2	4455	33656,6
#6	0,9375	4375	4239	4519	4145	4259	4216	6	4519	4145	4275,6	142,7	3,3	4249	17940,2
#7	0,46875	3981	3967	3962	4190	3762	3879	6	4190	3762	3952,0	156,8	4,0	3965	19819,8
RN18		9424	10024	9600	9260	10036	9490	6	10036	9260	9639,0	340,6	3,5	9545	103884,4
DMSO		3884	3649	3855	4370	3787	3633	6	4370	3633	3858,8	300,6	7,8	3821	72405,2
Dox		10377	11702	10841	10456	10743	10514	6	11702	10377	10851,2	501,4	4,6	10629	238589,4

Statistical analysis: SBD88															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8624	8758	8788	8760	8796	9030	6	9030	8624	8826,4	115,0	1,3	8774	17415,5
#2	15	6526	6612	6236	6387	6163	6097	6	6697	6163	6419,0	231,6	3,6	6457	44824,6
#3	7,5	5411	5649	5382	5501	5507	6010	6	6010	5382	5609,8	242,9	4,3	5504	53785,9
#4	3,75	4827	5221	4902	5251	5328	5512	6	5512	4827	5242,8	221,6	4,2	5236	68097,9
#5	1,875	5127	5121	5005	5284	5020	5325	6	5325	5005	5151,0	147,8	2,9	5124	17564,4
#6	0,9375	4961	5063	4813	5023	5013	5172	6	5172	4813	5016,8	130,2	2,6	5018	14080,7
#7	0,46875	5114	5315	4815	4988	5117	5200	6	5315	4815	5087,0	193,3	3,8	5116	30009,1
RN18		11765	11256	11323	11364	11467	11970	6	11970	11256	11524,2	286,6	2,5	11416	79614,2
DMSO		4989	4526	4668	4407	4524	4747	6	4989	4407	4574,4	133,7	2,9	4597	42940,3
Dox		16377	16951	16093	16124	16078	15011	6	16951	15011	16051,4	689,1	4,3	16109	397553,5

Statistical analysis: SBD52															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	16016	17621	17454	18135	17627	19778	6	19778	16016	17771,8	1215,3	6,8	17624	1476858,2
#2	15	9624	13126	11539	11257	11037	11526	6	13126	9624	11351,5	1123,1	9,9	11392	1261310,7
#3	7,5	9088	9512	9501	9647	9002	10543	6	10543	9002	9548,8	550,1	5,8	9507	302608,6
#4	3,75	9430	8822	8228	8287	8413	10811	6	10811	8228	8998,5	994,5	11,1	8618	989042,7
#5	1,875	8689	8582	8356	7714	11743	12243	6	12243	7714	9554,5	1925,4	20,2	8636	3707250,7
#6	0,9375	8387	7939	8398	7359	7622	9274	6	9274	7359	8163,2	682,5	8,4	8163	465799,0
#7	0,46875	9080	7652	8848	7420	7405	8725	6	9080	7405	8188,3	775,9	9,5	8189	601968,3
RN18		17765	18681	18254	16996	17825	16777	6	18681	16777	17716,3	726,0	4,1	17795	527014,3
DMSO		7169	7164	7367	6794	6991	7158	6	7367	6794	7107,2	194,3	2,7	7161	37743,8
Dox		20465	19425	20667	19813	20374	20315	6	20667	19425	20176,5	464,5	2,3	20345	215779,1

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	GEM046	19414	25939	22994	3	25939	19414	22782,3	3267,6	14,3	22994	10677508,3
#2	GEM047	17547	19957	16647	3	19957	16647	18050,3	1711,4	9,5	17547	2929033,3
#3	GEM048	11177	13254	11567	3	13254	11177	11999,3	1103,9	9,2	11567	1218666,3
#4	GEM049	12184	13774	14227	3	14227	12184	13395,0	1072,9	8,0	13774	1151193,0
#5	GEM050	18886	20378	19550	3	20378	18886	19604,7	747,5	3,8	19550	558757,3
#6	GEM051	12619	13552	11696	3	13552	11696	12622,3	928,0	7,4	12619	861192,3
#7	GEM052	20923	22965	22944	3	22965	20923	22277,3	1172,9	5,3	22944	1375774,3
#8	GEM053	12354	13698	13453	3	13698	12354	13168,3	715,8	5,4	13453	512360,3
#9	GEM054	10760	11239	17035	3	17035	10760	13011,3	3492,8	26,8	11239	12199780,3
#10	GEM056	14082	16384	20114	3	20114	14082	16860,0	3044,0	18,1	16384	9266188,0
#11	GEM057	19034	15290	18324	3	19034	15290	17549,3	1988,6	11,3	18324	3954465,3
#12	GEM058	17932	20029	21511	3	21511	17932	19824,0	1798,3	9,1	20029	3233829,0
#13	GEM059	18744	15099	13600	3	18744	13600	15814,3	2645,6	16,7	15099	6998960,3
#14	GEM060	18324	15700	16579	3	18324	15700	16867,7	1335,6	7,9	16579	1783840,3
#15	GEM061	22201	16160	15113	3	22201	15113	17824,7	3826,0	21,5	16160	14638272,3
RN18		24544	21419	19993	3	24544	19993	20706,0	1008,3	4,9	20706	5418450,3
DMSO		10686	10795	9433	3	10795	9433	10304,7	756,9	7,3	10686	572822,3
Dox		21761	21267	21557	3	21761	21267	21528,3	248,2	1,2	21557	61625,3

Statistical analysis: GEM046															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9314	10385	9127	10203	8863	10212	6	10385	8863	9684,0	657,4	6,8	9759	432147,2
#2	15	7569	6755	7556	7947	7427	7125	6	7947	6755	7396,5	411,0	5,6	7492	168882,3
#3	7,5	7127	5539	6133	6318	6913	7084	6	7127	5539	6519,0	631,5	9,7	6616	398784,4
#4	3,75	6414	6437	6745	5654	6551	6150	6	6745	5654	6325,2	381,8	6,0	6426	145761,4
#5	1,875	6805	6305	6395	6666	6349	6044	6	6805	6044	6427,3	271,5	4,2	6372	73737,1
#6	0,9375	7046	5462	4911	5331	5768	5891	6	7046	4911	5734,8	729,5	12,7	5615	532173,4
#7	0,46875	5024	5173	4971	5558	5255	5223	6	5558	4971	5200,7	207,8	4,0	5198	43172,3
RN18		11935	10522	9572	12004	12104	10464	6	12104	9572	11100,2	1057,9	9,5	11229	1119164,2
DMSO		6439	5928	4897	5285	5472	5355	6	6439	4897	5562,7	542,8	9,8	5414	294597,1
Dox		11360	16329	14122	12635	12634	11524	6	16329	11360	13100,7	1866,3	14,2	12635	3483135,9

Anhang

Statistical analysis: GEM050															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	24791	16121	17355	14878	14650	21783	6	24791	14650	18263.0	4121.4	22.6	16738	16985961.2
#2	15	11224	10260	10819	11796	11253	11270	6	11796	10260	11103.7	517.0	4.7	11239	267316.3
#3	7.5	7175	6969	6722	6526	7065	7144	6	7175	6526	6933.5	257.7	3.7	7017	66394.7
#4	3.75	7145	6289	6426	6953	6969	6597	6	7145	6289	6729.8	341.7	5.1	6775	116732.2
#5	1.875	5996	5921	5651	6263	6490	6296	6	6490	5651	6102.8	303.8	5.0	6130	92299.0
#6	0.9375	5871	5182	6388	6127	5788	6174	6	6388	5182	5921.7	422.1	7.1	5999	178168.3
#7	0.46875	6044	5375	5425	5742	5509	6190	6	6044	5190	5547.5	302.8	5.5	5467	91678.7
	RN18	11580	11434	11484	12126	11521	11026	6	12126	11026	11528.5	353.0	3.1	11503	124626.3
	DMSO	5676	5865	5458	5356	5780	4654	6	5865	4654	5464.8	441.2	8.1	5567	194679.4
	Dox	14119	15462	13693	15891	14692	15243	6	15891	13693	14850.0	837.9	5.6	14968	702129.6

Statistical analysis: GEM052															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	16185	13088	12434	13053	12947	11260	6	16185	11260	13161.2	1634.0	12.4	13000	2669939.0
#2	15	16308	11905	12537	12171	12233	12192	6	16308	11905	12891.0	1686.0	13.1	12213	2842673.2
#3	7.5	15780	12309	12351	12834	12613	12397	6	15780	12309	13047.3	1353.1	10.4	12505	1830914.7
#4	3.75	13391	10282	11440	10936	10664	10495	6	13391	10282	11201.3	1145.0	10.2	10800	1310962.3
#5	1.875	11212	9544	8768	9087	8969	8894	6	11212	8768	9412.3	921.1	9.8	9028	848471.5
#6	0.9375	10158	6749	7054	7542	6920	7499	6	10158	6749	7653.7	1266.8	16.6	7277	1604873.1
#7	0.46875	7400	6601	6306	6109	5703	6553	6	7400	5703	6445.3	571.1	8.9	6430	326161.1
	RN18	10772	9748	9692	10346	10048	9627	6	10772	9627	10038.8	448.7	4.5	9898	201290.6
	DMSO	5137	4177	4198	3852	3843	4205	6	5137	3843	4235.3	473.2	11.2	4188	223917.9
	Dox	16743	13341	14723	13608	13276	13335	6	16743	13276	13656.6	1373.0	10.1	13475	1885135.6

Statistical analysis: GEM052															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11263	11005	10517	11588	13045	11434	6	13045	10517	11475.3	855.9	7.5	11349	732591.5
#2	15	10402	10439	10555	10598	11099	10694	6	11099	10402	10631.2	252.7	2.4	10577	63832.6
#3	7.5	9600	8273	8460	8250	9754	9312	6	9754	8250	8941.5	691.1	7.7	8886	477591.1
#4	3.75	7775	7000	7091	6538	7696	7665	6	7775	6538	7294.2	495.9	6.8	7378	245957.4
#5	1.875	6017	5414	5468	5525	6332	6063	6	6332	5414	5803.2	383.2	6.6	5771	146813.4
#6	0.9375	5375	4894	4700	5149	5536	5412	6	5536	4700	5177.7	326.1	6.3	5262	106341.9
#7	0.46875	5489	4363	4428	3885	4824	4510	6	5489	3885	4583.2	537.4	11.7	4469	288775.0
	RN18	11940	9268	9908	9613	10641	10034	6	11940	9268	10234.0	953.0	9.3	9971	908231.6
	DMSO	3421	3351	4505	3739	5302	5000	6	5302	3351	4219.7	834.9	19.8	4122	697054.3
	Dox	12677	13275	13072	12824	15295	11741	6	15295	11741	13147.3	1178.0	9.0	12948	1387595.5

Statistical analysis: GEM052															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11209	10903	11867	12206	12426	12383	6	12426	10903	11832.3	640.1	5.4	12037	409741.5
#2	15	11078	9637	10905	12544	11080	10889	6	12544	9637	11022.2	924.4	8.4	10992	854517.4
#3	7.5	9664	9185	9380	9710	9955	9951	6	9951	9185	9580.8	267.5	2.8	9630	71568.6
#4	3.75	7749	7339	7857	7713	7476	7774	6	7857	7339	7651.3	199.5	2.6	7731	39796.3
#5	1.875	6118	5566	6263	6345	5830	6358	6	6358	5566	6080.0	319.1	5.2	6191	101827.6
#6	0.9375	5996	4828	4991	4927	5110	4997	6	5996	4828	5141.5	428.7	8.3	4994	183797.1
#7	0.46875	4502	4035	4150	4235	4326	3958	6	4502	3958	4201.0	198.3	4.7	4193	39317.6
	RN18	9268	8252	9091	9034	9531	8670	6	9531	8252	8974.3	453.4	5.1	9063	205534.7
	DMSO	4350	3325	3544	3631	3663	3688	6	4350	3325	3700.2	344.6	9.3	3647	118747.0
	Dox	11452	10253	11237	10572	11098	10414	6	11452	10253	10837.7	489.2	4.5	10835	239310.7

Statistical analysis: GEM058															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10807	8698	9275	9380	8912	8269	6	10807	8269	9223.5	873.9	9.5	9094	763773.9
#2	15	10655	8749	8607	9412	8520	8351	6	10655	8351	9049.0	867.6	9.6	8678	752682.8
#3	7.5	9886	8074	7820	7500	7643	7741	6	9886	7500	8110.7	890.6	11.0	7781	793183.9
#4	3.75	7262	5917	6341	6114	6362	6109	6	7262	5917	6350.8	476.1	7.5	6228	226646.2
#5	1.875	5651	4848	5108	5056	5110	5132	6	5651	4848	5150.8	266.4	5.2	5109	70945.0
#6	0.9375	5789	4605	4717	4644	4555	4593	6	5789	4555	4817.2	479.3	9.9	4625	229695.4
#7	0.46875	5189	4486	4548	4337	4361	4638	6	5189	4337	4593.2	313.1	6.8	4517	98015.0
	RN18	11392	9482	10001	9492	9770	9652	6	11392	9482	9964.8	725.3	7.3	9711	526127.4
	DMSO	4789	4109	4232	4064	4185	4234	6	4789	4064	4268.8	263.7	6.2	4209	69535.0
	Dox	15271	12583	13402	13497	13162	11989	6	15271	11989	13317.3	1112.1	8.4	13282	1236821.1

Statistical analysis: GEM058															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9814	9308	9621	9086	9371	9492	6	9814	9086	9448.7	253.9	2.7	9432	64478.3
#2	15	9378	8411	7960	8127	8817	8640	6	9378	7960	8555.5	512.1	6.0	8526	262228.3
#3	7.5	7949	6919	6580	6981	7085	7990	6	7990	6580	7250.7	582.1	8.0	7033	338849.1
#4	3.75	6444	5562	5378	5614	5862	5860	6	6444	5378	5786.7	371.6	6.4	5737	138087.5
#5	1.875	5651	4625	4524	5015	4992	5080	6	5651	4524	4981.2	398.9	8.0	5004	159112.6
#6	0.9375	5484	4118	6319	4084	4274	4714	6	6319	4084	4832.2	897.9	18.6	4494	806172.2
#7	0.46875	4807	3846	3909	3751	4294	4286	6	4807	3751	4148.8	395.1	9.5	4098	156114.2
	RN18	10619	9137	9043	9406	9469	9297	6	10619	9043	9495.2	573.3	6.0	9352	328729.0
	DMSO	4551	3815	4000	3990	4124	4001	6	4551	3815	4080.2	250.9	6.1	4001	62948.6
	Dox	14648	12339	13458	12512	12797	12356	6	14648	12339	13018.3	900.5	6.9	12655	810932.3

Anhang

Statistical analysis: GEM058															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9272	8717	8880	8772	9332	8704	6	9332	8704	8946.2	283.2	3.2	8826	80181.8
#2	15	8941	7882	8172	7922	8019	8171	6	8941	7882	8184.5	390.0	4.8	8095	152086.7
#3	7.5	7050	6502	6352	6293	6610	6618	6	7050	6293	6570.8	269.5	4.1	6556	72635.4
#4	3.75	5624	8287	5436	4880	5276	5984	6	8287	4880	5914.5	1218.6	20.6	5530	1484962.3
#5	1.875	4636	4249	4219	4152	4329	4599	6	4636	4152	4364.0	204.8	4.7	4289	41925.6
#6	0.9375	4224	4251	4049	3936	3729	4173	6	4251	3729	4060.3	200.6	4.9	4111	40240.7
#7	0.46875	4218	3850	3858	3731	3685	4000	6	4218	3685	3890.3	194.7	5.0	3854	37922.7
	RN18	10151	9572	9966	9585	8969	9618	6	10151	8969	9643.5	406.4	4.2	9602	165139.5
	DMSO	4361	4032	3786	3874	4069	3873	6	4361	3786	3999.2	206.8	5.2	3953	42780.6
	Dox	11072	10722	10379	11481	11041	9976	6	11481	9976	10778.5	539.5	5.0	10882	291070.7

Statistical analysis															
Compound solution No.	Compound	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	FM03	5666	5565	5727	5727	5565	5652.7	3	5727	5565	5652.7	81.8	1.4	5666	6694.3
#2	FM04	8705	8771	8649	8771	8649	8708.3	3	8771	8649	8708.3	61.1	0.7	8705	3729.3
#3	FM05	10575	9862	10260	10575	9862	10232.3	3	10575	9862	10232.3	357.3	3.5	10260	127666.3
#4	FM06	5713	5497	5456	5713	5456	5555.3	3	5713	5456	5555.3	138.1	2.5	5497	19064.3
#5	FM07	9607	9230	11446	9607	9230	10094.3	3	11446	9230	10094.3	1185.7	11.7	9607	1405784.3
#6	FM08	9750	6644	6613	9750	6613	7669.0	3	9750	6613	7669.0	1802.3	23.5	6644	3248161.0
#7	CS128	14752	14785	14572	14752	14572	14703.0	3	14785	14572	14703.0	114.6	0.8	14752	13143.0
#8	CS131	6368	5206	5012	6368	5012	5528.7	3	6368	5012	5528.7	733.3	13.3	5206	537769.3
#9	CS136	6059	6354	6142	6059	6142	6185.0	3	6354	6059	6185.0	152.1	2.5	6142	23143.0
#10	CS138	5152	5191	5279	5152	5279	5207.3	3	5279	5152	5207.3	65.1	1.2	5191	4232.3
#12	EHW216	9829	10166	10333	9829	10333	10109.3	3	10333	9829	10109.3	256.7	2.5	10166	65912.3
#13	GEM038	12043	12212	13270	12043	13270	12508.3	3	13270	12043	12508.3	665.0	5.3	12212	442242.3
#14	GEM040	12389	13074	13400	12389	13400	12954.3	3	13400	12389	12954.3	516.0	4.0	13074	266270.3
#15	GEM052	12598	13180	13564	12598	13564	13114.0	3	13564	12598	13114.0	486.4	3.7	13180	236556.0
#16	GEM058	9703	10101	10702	9703	10702	10168.7	3	10702	9703	10168.7	502.9	4.9	10101	252934.3
	RN18	9525	10198	9299	9525	10198	9674.0	3	10198	9299	9674.0	467.7	4.8	9525	218701.0
	DMSO	3729	3834	3927	3729	3927	3830.0	3	3927	3729	3830.0	99.1	2.6	3834	9813.0
	Dox	14480	14824	14491	14480	14824	14598.3	3	14824	14480	14598.3	195.5	1.3	14491	38224.3

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10257	9083	8760	8287	9234	8098	6	10257	8098	8953.2	775.6	8.7	8922	601621.4
#2	15	7679	7276	7122	6781	7223	6986	6	7679	6781	7177.8	303.4	4.2	7173	92047.8
#3	7.5	6697	5768	5368	5169	5717	5479	6	6697	5169	5699.7	536.6	9.4	5598	287989.5
#4	3.75	5708	4752	4539	4144	4666	5018	6	5708	4144	4804.5	527.4	11.0	4709	278116.7
#5	1.875	5261	4041	3813	3843	3963	4104	6	5261	3813	4170.8	545.6	13.1	4002	297700.2
#6	0.9375	4901	4087	3670	3716	4045	4161	6	4901	3670	4096.7	442.9	10.8	4066	196161.1
#7	0.46875	4585	3622	3522	3522	3554	4207	6	4585	3522	3835.3	451.9	11.8	3588	204230.3
	RN18	10493	9123	8682	8770	8945	9643	6	10493	8682	9276.0	686.7	7.4	9034	471524.0
	DMSO	4150	3452	3388	3473	3419	3827	6	4150	3388	3618.2	305.9	8.5	3463	93557.4
	Dox	15601	13092	12730	12377	12846	13572	6	15601	12377	13369.7	1163.2	8.7	12969	1353134.7

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10686	9166	8569	8641	10851	8878	6	10851	8569	9465.2	1032.2	10.9	9022	1065519.8
#2	15	9288	7061	6682	6943	6861	6970	6	9288	6682	7300.8	981.9	13.4	6957	964051.0
#3	7.5	9379	5452	5546	5383	5165	5384	6	9379	5165	6051.5	1635.0	27.0	5418	2673103.5
#4	3.75	7350	4997	4404	4563	4821	4979	6	7350	4404	5185.7	1085.8	20.9	4900	1178868.7
#5	1.875	5697	5379	3943	4080	4240	4513	6	5697	3943	4642.0	726.5	15.7	4377	527776.8
#6	0.9375	6959	4122	3955	3818	4219	4265	6	6959	3818	4556.3	1188.9	26.1	4171	1413371.9
#7	0.46875	5476	3806	3822	3935	4631	4051	6	5476	3806	4286.8	657.2	15.3	3993	431848.6
	RN18	11138	8895	8489	7879	8545	8408	6	11138	7879	8892.3	1147.8	12.9	8517	1317553.5
	DMSO	5014	3730	3781	3813	3416	3528	6	5014	3416	3880.3	576.5	14.9	3756	332389.1
	Dox	15433	12250	13326	12842	12637	12352	6	15433	12250	13140.0	1187.2	9.0	12740	1409460.4

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12448	9419	9974	9754	9311	10230	6	12448	9311	10189.3	1157.9	11.4	9864	1340799.1
#2	15	7613	6555	6995	6969	7203	7046	6	7613	6555	7063.5	344.6	4.9	7021	118782.3
#3	7.5	5597	5511	5363	5255	5567	5539	6	5597	5255	5472.0	133.9	2.4	5525	17926.0
#4	3.75	4636	4658	4679	4896	4536	4750	6	4896	4536	4692.5	121.5	2.6	4669	14755.1
#5	1.875	4259	3776	3963	3868	3899	4015	6	4259	3776	3963.3	166.4	4.2	3931	27681.9
#6	0.9375	4175	3710	3684	3722	3876	3872	6	4175	3684	3839.8	184.2	4.8	3797	33941.0
#7	0.46875	4003	3687	3648	3601	3750	3837	6	4003	3601	3754.3	147.0	3.9	3719	21607.9
	RN18	9416	9308	9482	9049	8770	9366	6	9482	8770	9231.8	270.9	2.9	9337	73404.2
	DMSO	3835	3557	3627	3534	3787	3733	6	3835	3534	3678.8	124.5	3.4	3680	15505.8
	Dox	10867	10747	10889	10701	11041	11204	6	11204	10701	10908.2	187.7	1.7	10878	35223.4

Anhang

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	CQ	11129	20616	12177	3	20616	11129	14640,7	5201,3	35,5	12177	27053032,3
#2	NOR	12760	18538	14795	3	18538	12760	15364,3	2930,8	19,1	14795	8589426,3
#3	MUCO	15624	14683	12689	3	15624	12689	14332,0	1498,7	10,5	14683	2245957,0
#4	DihydroArtemi.	11484	12129	11999	3	12129	11484	11870,7	341,1	2,9	11999	116358,3
#5	AZT	11590	12930	11042	3	12930	11042	11854,0	971,3	8,2	11590	943408,0
#6	VAKI002	6732	10850	10337	3	10850	6732	9306,3	2244,1	24,1	10337	5036186,3
#7	VAKI007	11918	10740	10797	3	11918	10740	11151,7	664,3	6,0	10797	441262,3
#8	AZKP	14579	13913	14122	3	14579	13913	14204,7	340,6	2,4	14122	116014,3
#9	GEM026	14877	14206	13083	3	14877	13083	14055,3	906,4	6,4	14206	821634,3
#10	GEM038	18079	18010	18334	3	18334	18010	18141,0	170,7	0,9	18079	29127,0
#11	GEM039	15677	14777	15826	3	15826	14777	15426,7	567,5	3,7	15677	322100,3
#12	GEM040	22685	22744	22991	3	22991	22685	22806,7	162,3	0,7	22744	26354,3
#13	GEM041	18017	18102	17681	3	18102	17681	17933,3	222,6	1,2	18017	49560,3
#14	GEM042	13931	15315	14927	3	15315	13931	14724,3	713,9	4,8	14927	509669,3
#15	GEM043	13798	13493	13649	3	13798	13493	13646,7	152,5	1,1	13649	23260,3
#16	GEM044	18952	17590	16744	3	18952	16744	17762,0	1114,0	6,3	17590	1241004,0
#17	GEM045	18010	32945	18188	3	32945	18010	23047,7	8571,8	37,2	18188	73475826,3
	RN18	17003	16995	17235	3	17235	16995	17077,7	136,3	0,8	17003	18581,3
	DMSO	22893	22334	23553	3	23553	22334	22926,7	610,2	2,7	22893	372340,3
	Dox	10694	10988	10989	3	10989	10694	10890,3	170,0	1,6	10988	28910,3

Statistical analysis: GEM038															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	4468	5553	5023	4270	4541	6590	6	6590	4270	5074,2	875,0	17,2	4782	765607,8
#2	30	21317	20769	23451	19817	19791	19606	6	23451	19606	20791,8	1463,3	7,0	20293	2141131,4
#3	15	14572	14137	16212	13272	13969	14199	6	16212	13272	14393,5	988,0	6,9	14168	976077,9
#4	7,5	9700	9319	10332	9076	9235	9812	6	10332	9076	9579,0	463,7	4,8	9510	214976,8
#5	3,75	8341	7754	8337	6974	7660	8353	6	8353	6974	7903,2	552,6	7,0	8046	305398,2
#6	1,875	7503	6962	7473	6249	6713	7466	6	7503	6249	7061,0	513,7	7,3	7214	263876,4
#7	0,9375	6751	6341	6996	5917	6170	6948	6	6996	5917	6520,5	443,0	6,8	6546	196253,9
	RN18	14187	14633	16761	14504	14511	15224	6	16761	14187	14970,0	940,9	6,3	14572	885338,4
	DMSO	6790	5557	6584	5750	5886	5953	6	6790	5557	6086,7	488,7	8,0	5920	238808,7
	Dox	18849	18382	24206	18145	19275	18604	6	24206	18145	19576,8	2301,1	11,8	18727	5294841,4

Statistical analysis: GEM038															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	14998	12057	11643	10727	12388	12639	6	14998	10727	12408,7	1435,0	11,6	12223	2059209,1
#2	15	9962	7329	7196	8212	7946	7810	6	9962	7196	8075,8	999,6	12,4	7878	999111,4
#3	7,5	8261	6233	5874	5927	6298	6407	6	8261	5874	6500,0	887,9	13,7	6266	788413,6
#4	3,75	6591	5411	5060	4968	5010	5687	6	6591	4968	5454,5	622,5	11,4	5236	387494,7
#5	1,875	6240	4812	4709	4504	4713	4926	6	6240	4504	4984,0	630,9	12,7	4763	397990,0
#6	0,9375	5692	4597	4632	4559	4613	4469	6	5692	4469	4760,3	460,1	9,7	4605	211653,5
#7	0,46875	5485	4344	4437	4340	4404	4366	6	5485	4340	4562,7	453,4	9,9	4385	205547,9
	RN18	8965	8016	8072	7539	7671	8089	6	8965	7539	8058,7	498,9	6,2	8044	248939,5
	DMSO	6471	4785	4694	4364	4553	4075	6	6471	4075	4823,7	845,8	17,5	4624	715414,3
	Dox	16370	17847	14139	13350	13950	13231	6	17847	13231	14814,5	1869,3	12,6	14045	3494305,9

Statistical analysis: GEM038															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	14181	13137	11095	11297	12887	11257	6	14181	11095	12309,0	1275,0	10,4	12092	1625739,2
#2	15	8192	7308	7636	7189	7693	7699	6	8192	7189	7619,5	352,7	4,6	7665	124422,7
#3	7,5	6209	5285	5271	4924	5023	5522	6	6209	4924	5372,3	461,2	8,6	5278	212668,7
#4	3,75	5615	4337	4304	4258	4620	5032	6	5615	4258	4694,3	536,2	11,4	4479	287521,1
#5	1,875	4806	4429	3846	3872	3971	4284	6	4806	3846	4201,3	377,4	9,0	4128	142412,7
#6	0,9375	4897	3882	3737	3620	4029	4098	6	4897	3620	4043,8	454,1	11,2	3956	206203,8
#7	0,46875	4610	3872	3612	3606	3809	4004	6	4610	3606	3918,8	371,8	9,5	3841	138246,6
	RN18	10715	9233	8939	8667	8866	9453	6	10715	8667	9312,2	741,4	8,0	9086	549720,2
	DMSO	4381	3791	3720	3643	3798	3919	6	4381	3643	3875,3	264,1	6,8	3795	69761,1
	Dox	13690	12264	12721	12273	12545	12631	6	13690	12264	12687,3	525,5	4,1	12588	276157,9

Statistical analysis: GEM040															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	18763	19583	18916	18252	20769	17775	6	20769	17775	19009,7	1057,5	5,6	18840	1118408,7
#2	30	16992	17097	16326	17601	18101	17251	6	18101	16326	17228,0	598,0	3,5	17174	357649,6
#3	15	12029	11543	10544	10792	11054	11790	6	12029	10544	11292,0	586,6	5,2	11299	344064,4
#4	7,5	8715	8120	8049	8069	7968	8953	6	8953	7968	8312,3	413,9	5,0	8095	171341,5
#5	3,75	7921	7326	6656	6895	7100	8018	6	8018	6656	7319,3	551,1	7,5	7213	303671,9
#6	1,875	7294	6815	6468	6657	6661	7182	6	7294	6468	6846,2	324,8	4,7	6738	105478,2
#7	0,9375	7149	6601	5977	6278	6463	7117	6	7149	5977	6597,5	464,6	7,0	6532	215847,1
	RN18	15322	14744	14190	14561	14440	15429	6	15429	14190	14781,0	495,6	3,4	14653	245583,2
	DMSO	6552	5977	5759	5888	5913	6297	6	6552	5759	6064,3	298,9	4,9	5945	89360,7
	Dox	20345	19498	19633	19341	19836	19889	6	20345	19341	19757,0	353,5	1,8	19735	124984,4

Anhang

Statistical analysis: GEM040															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12526	10247	10268	10035	11754	10316	6	12526	10035	10857,7	1027,4	9,5	10292	1055510,7
#2	15	7996	5995	6024	5997	6137	6739	6	7996	5995	6481,3	794,9	12,3	6081	631885,1
#3	7,5	6511	4754	4840	4921	5063	5437	6	6511	4754	5254,3	660,7	12,6	4992	436460,7
#4	3,75	6087	4268	4241	4220	4315	4938	6	6087	4220	4678,2	742,1	15,9	4292	550696,6
#5	1,875	6035	4394	4133	4172	4194	4576	6	6035	4133	4584,0	730,3	15,9	4294	533362,0
#6	0,9375	7066	4040	4138	4045	4173	4309	6	7066	4040	4628,5	1198,2	25,9	4156	1435672,3
#7	0,46875	5683	4024	3791	4009	4359	4170	6	5683	3791	4339,3	684,6	15,8	4097	468745,1
	RN18	11798	10387	9140	9653	9016	9428	6	11798	9016	9903,7	1047,1	10,6	9541	1096468,3
	DMSO	5725	3972	3855	3907	3909	4120	6	5725	3855	4248,0	729,3	17,2	3941	531948,0
	Dox	16373	13552	13089	13957	12799	13656	6	16373	12799	13904,3	1278,2	9,2	13604	1633885,5

Statistical analysis: GEM040															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9341	10165	9486	11078	9241	8663	6	11078	8663	9662,3	844,7	8,7	9414	713464,7
#2	15	6841	6238	6228	6496	6261	6147	6	6841	6147	6368,5	259,6	4,1	6250	67380,3
#3	7,5	5154	5145	5278	4838	5175	5659	6	5659	4838	5208,2	265,8	5,1	5165	70635,0
#4	3,75	4779	4378	4440	4253	4412	4567	6	4779	4253	4471,5	181,5	4,1	4426	32938,7
#5	1,875	5001	4265	4270	4086	4378	4321	6	5001	4086	4386,8	316,4	7,2	4296	100121,4
#6	0,9375	4574	4459	4160	4124	4285	4333	6	4574	4124	4322,5	172,7	4,0	4309	29841,9
#7	0,46875	4402	4250	4110	4148	3891	4079	6	4402	3891	4146,7	171,6	4,1	4129	29432,7
	RN18	9829	9745	9514	8824	9504	9140	6	9829	8824	9426,0	380,1	4,0	9509	144439,6
	DMSO	4439	4190	4097	3949	4061	3974	6	4439	3949	4118,3	179,6	4,4	4079	32242,3
	Dox	12817	13119	13665	12506	12348	12826	6	13665	12348	12880,2	469,7	3,6	12822	220626,3

Statistical analysis: GEM041															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	20297	14595	13187	13791	14145	15436	6	20297	13187	15241,8	2590,0	17,0	14370	6708221,0
#2	30	15097	11583	11889	10666	11301	12970	6	15097	10666	12251,0	1588,0	13,0	11736	2521734,0
#3	15	12319	9681	9405	8513	8880	9820	6	12319	8513	9769,7	1342,6	13,7	9543	1802639,1
#4	7,5	9761	7688	7453	7261	8319	8022	6	9761	7261	8084,0	905,9	11,2	7855	820740,8
#5	3,75	9752	7719	6917	7017	6975	7623	6	9752	6917	7667,2	1078,5	14,1	7320	1163145,8
#6	1,875	9063	6982	6400	6658	6764	7407	6	9063	6400	7212,3	967,9	13,4	6873	936817,9
#7	0,9375	8732	6796	6244	6147	6471	7215	6	8732	6147	6934,2	963,4	13,9	6634	928129,4
	RN18	19337	14897	14037	13862	15387	14767	6	19337	13862	15381,2	2018,7	13,1	14832	4074984,2
	DMSO	8070	6399	6478	6260	6468	6730	6	8070	6260	6734,2	672,0	10,0	6473	451621,0
	Dox	25122	20900	20875	20969	21405	25694	6	25694	20875	22494,2	2272,4	10,1	21187	5163985,4

Statistical analysis: FM04															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	19954	18511	19633	18843	19692	18319	6	19954	18319	19158,7	687,9	3,6	19238	473229,9
#2	15	14667	14508	14550	13984	14724	15407	6	15407	13984	14640,0	458,7	3,1	14609	210386,8
#3	7,5	13386	11120	13010	11275	10977	12732	6	13386	10977	12083,3	1075,3	8,9	12004	1156361,5
#4	3,75	10857	10375	9617	8877	9596	10222	6	10857	8877	9924,0	701,5	7,1	9920	492147,2
#5	1,875	9548	9482	8202	7962	8912	8660	6	9548	7962	8794,3	650,6	7,4	8786	423285,5
#6	0,9375	9872	8285	8318	8121	8052	8619	6	9872	8052	8544,5	679,5	8,0	8302	461671,5
#7	0,46875	8527	7843	7753	7689	7866	8839	6	8839	7689	8086,2	477,0	5,9	7855	227487,4
	RN18	18514	18234	17384	17375	12745	13847	6	18514	12745	16349,8	2433,6	14,9	17380	5922633,4
	DMSO	9142	8316	7962	8063	7523	8684	6	9142	7523	8281,7	570,8	6,9	8190	325760,3
	Dox	20865	20499	21323	21675	22403	22254	6	22403	20499	21503,2	755,1	3,5	21499	570209,0

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	#1	#2	#3	n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
#1	CJ157	9005	8696	10310	3	10310	8696	9337,0	856,7	9,2	9005	733917,0
#2	DUO3	7828	7683	9076	3	9076	7683	8195,7	765,8	9,3	7828	586496,3
#3	DC-EtpH	10171	9824	11066	3	11066	9824	10353,7	640,8	6,2	10171	410666,3
#4	DFE	20447	21433	24082	3	24082	20447	21987,3	1879,8	8,5	21433	3533770,3
#5	MP138	2825	2149	2459	3	2825	2149	2477,7	338,4	13,7	2459	114505,3
	RN18	12905	13298	12945	3	13298	12905	13049,3	216,3	1,7	12945	46776,3
	DMSO	6307	5884	6187	3	6307	5884	6126,0	218,0	3,6	6187	47523,0
	Dox	14377	15347	14601	3	15347	14377	14775,0	507,9	3,4	14601	257932,0

Statistical analysis: FM04															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11139	11648	11436	11617	11748	12200	6	12200	11139	11631,3	351,6	3,0	11633	123604,7
#2	15	8749	8473	7922	8418	8602	8320	6	8749	7922	8414,0	283,5	3,4	8446	80393,2
#3	7,5	6697	6204	5936	6314	6359	6659	6	6697	5936	6361,5	286,1	4,5	6337	81837,1
#4	3,75	5804	5217	5208	5070	5291	5657	6	5804	5070	5374,5	288,6	5,4	5254	83299,5
#5	1,875	5532	4601	4716	4878	5292	4958	6	5532	4601	4996,2	353,5	7,1	4918	124941,0
#6	0,9375	4767	4838	4654	4558	4513	4458	6	4838	4458	4631,3	149,0	3,2	4606	22211,1
#7	0,46875	5350	4322	4573	4702	4242	4606	6	5350	4242	4632,5	393,1	8,5	4590	154555,9
	RN18	13171	12541	12307	12062	13358	12764	6	13358	12062	12700,5	499,1	3,9	12653	249134,7
	DMSO	5014	4075	4432	4084	4301	4469	6	5014	4075	4395,8	345,8	7,9	4367	119591,8
	Dox	16193	15167	14925	14601	14876	14057	6	16193	14057	14969,8	709,2	4,7	14901	503025,8

Anhang

Statistical analysis: FM04															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	5868	5519	5838	5416	5943	5627	6	5943	5416	5701,8	212,2	3,7	5733	45008,6
#2	15	5353	4484	5164	4527	4861	4870	6	5353	4484	4876,5	342,4	7,0	4866	117239,5
#3	7,5	4066	4783	4764	4345	4364	4695	6	4783	4066	4502,8	289,4	6,4	4530	83727,8
#4	3,75	4217	4573	4421	4417	4401	4805	6	4805	4217	4472,3	198,4	4,4	4419	39356,3
#5	1,875	3922	4110	3944	4097	4183	4497	6	4497	3922	4125,5	208,2	5,0	4104	43345,1
#6	0,9375	4449	3827	3864	3719	4130	4117	6	4449	3719	4017,7	267,5	6,7	3991	71540,7
#7	0,46875	3952	3929	4322	3638	3742	3843	6	4322	3638	3904,3	236,0	6,0	3886	55674,7
	RN18	6192	6198	6144	6036	5814	6275	6	6275	5814	6109,8	164,9	2,7	6168	27188,2
	DMSO	3037	3738	3259	3219	3357	3167	6	3738	3037	3296,2	240,9	7,3	3239	58021,0
	Dox	8201	7492	7947	7503	7241	7552	6	8201	7241	7656,0	350,7	4,6	7528	123014,4

Statistical analysis: FM05															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	24488	20864	20217	20684	20997	22848	5	22848	20217	21683,0	1644,0	7,6	20864	1018033,5
#2	15	18700	15112	16569	15970	15468	20331	5	20331	15112	17025,0	2056,2	12,1	15970	4443322,5
#3	7,5	14566	12078	12055	12511	12370	14369	5	14566	12055	12991,5	1158,0	8,9	12370	932588,3
#4	3,75	12467	10037	9657	9613	10349	12376	5	12376	9613	10749,8	1322,8	12,3	10037	1302539,8
#5	1,875	11273	9229	9142	8749	9194	11120	5	11120	8749	9784,5	1108,3	11,3	9194	870692,7
#6	0,9375	10687	8346	8429	8546	8637	10046	5	10046	8346	9115,2	995,2	10,9	8546	496838,7
#7	0,46875	10251	8971	8164	8033	8338	9461	5	9461	8033	8869,7	865,9	9,8	8338	364743,3
	RN18	20876	18720	19043	17888	18209	20530	5	20530	17888	19211,0	1227,7	6,4	18720	1052238,5
	DMSO	9771	7842	7914	7429	8443	9431	5	9431	7429	8471,7	938,5	11,1	7914	594528,7
	Dox	27511	21961	21864	22588	22303	24956	5	24956	21864	23530,5	2258,9	9,6	22303	1624697,3

Statistical analysis: FM05															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11506	11930	12099	12979	12866	12616	6	12979	11506	12332,7	580,1	4,7	12358	336517,5
#2	15	7133	7267	7234	6676	6832	7646	6	7646	6676	7131,3	343,7	4,8	7184	118151,9
#3	7,5	6122	5067	5049	4674	5009	5567	6	6122	4674	5248,0	514,7	9,8	5058	264919,2
#4	3,75	4920	4074	4127	3983	4280	4665	6	4920	3983	4341,5	371,3	8,6	4204	137837,1
#5	1,875	4337	3853	3662	3934	3825	4380	6	4380	3662	3998,5	292,8	7,3	3894	85757,9
#6	0,9375	4578	3770	3858	3814	4094	4281	6	4578	3770	4065,8	317,3	7,8	3976	100707,4
#7	0,46875	7873	3922	3698	3568	3713	3760	6	7873	3568	4422,3	1694,3	38,3	3737	2870763,5
	RN18	10641	9980	8965	9520	9481	9682	6	10641	8965	9711,5	562,8	5,8	9601	316799,5
	DMSO	4450	3762	3645	3510	3700	3701	6	4450	3510	3794,7	332,2	8,8	3701	110339,9
	Dox	14081	14117	14167	13732	15072	14881	6	15072	13732	14341,7	518,6	3,6	14142	268978,3

Statistical analysis: FM05															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8702	10023	8519	8688	8667	8966	6	10023	8519	8927,5	555,8	6,2	8695	308909,1
#2	15	6381	7161	6189	6089	6328	6525	6	7161	6089	6445,5	381,9	5,9	6355	145822,3
#3	7,5	5232	5343	4862	4886	4910	5105	6	5343	4862	5056,3	201,8	4,0	5008	40719,5
#4	3,75	4629	4405	4149	3898	4223	4526	6	4629	3898	4305,0	268,5	6,2	4314	72105,2
#5	1,875	4429	4387	3820	3751	3968	4312	6	4429	3751	4111,2	300,8	7,3	4140	90486,2
#6	0,9375	4115	4126	3926	3662	3793	3972	6	4126	3662	3932,3	181,6	4,6	3949	32996,3
#7	0,46875	4330	3846	3481	3513	4072	3846	6	4330	3481	3848,0	325,4	8,5	3846	105884,4
	RN18	9464	9485	8334	7993	9053	9279	6	9485	7993	8934,7	626,6	7,0	9166	392633,1
	DMSO	4477	4481	3544	3505	3743	3834	6	4481	3505	3930,7	442,0	11,2	3789	195322,7
	Dox	12890	13695	12888	13202	13648	13317	6	13695	12888	13273,3	352,3	2,7	13260	124119,9

Statistical analysis: FM07															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	13297	14074	14574	14520	14721	13923	5	14721	13297	14184,8	533,0	3,8	14520	118613,3
#2	15	14907	13910	13466	12787	12889	12624	5	13910	12624	13430,5	868,2	6,5	12889	288231,7
#3	7,5	17378	11043	10196	10108	10131	9945	5	17378	9945	11466,8	2921,8	25,5	10131	188282,3
#4	3,75	12217	8194	8934	7790	7967	7507	5	8934	7507	8768,2	1757,3	20,0	7967	291874,3
#5	1,875	10523	6961	7282	7094	6875	6602	5	7282	6602	7556,2	1471,0	19,5	6961	64247,3
#6	0,9375	8985	7211	6302	6178	6396	6161	5	7211	6161	6872,2	1106,2	16,1	6302	190361,3
#7	0,46875	10396	6584	6075	6039	5962	6096	5	6584	5962	6858,7	1747,0	25,5	6075	61138,7
	RN18	16481	15822	15938	15488	13557	15324	5	15938	13557	15435,0	1003,9	6,5	15488	931492,2
	DMSO	6881	6636	5891	5943	5243	5318	5	6636	5243	5985,3	668,2	11,2	5891	317501,7
	Dox	19690	18887	18824	19183	17503	16280	5	19183	16280	18394,5	1264,4	6,9	18824	1494744,3

Anhang

Statistical analysis: FM07															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7734	8547	8268	8469	8860	8821	6	8860	7734	8449,8	415,0	4,9	8508	172258,2
#2	15	7248	7375	7226	6932	6865	7242	6	7375	6865	7148,0	201,6	2,8	7234	40638,8
#3	7,5	5615	5471	4999	5445	5442	5553	6	5615	4999	5420,8	217,6	4,0	5458	47332,2
#4	3,75	4589	4396	4172	4241	4196	4950	6	4950	4172	4424,0	301,2	6,8	4319	90732,4
#5	1,875	4224	3934	3690	4020	4048	4043	6	4224	3690	3993,2	176,0	4,4	4032	30981,0
#6	0,9375	4027	3570	3676	3761	3739	3827	6	4027	3570	3766,7	154,3	4,1	3750	23821,9
#7	0,46875	3908	3440	3558	3503	3580	3789	6	3908	3440	3629,7	180,3	5,0	3569	32495,5
	RN18	11027	9683	9369	9264	9361	9947	6	11027	9264	9775,2	663,8	6,8	9526	440581,0
	DMSO	4139	3479	3289	3328	3307	3716	6	4139	3289	3543,0	333,4	9,4	3404	111135,6
	Dox	13530	13409	13480	13551	13807	14357	6	14357	13409	13689,0	354,0	2,6	13541	125310,8

Statistical analysis: FM07															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8846	8993	8088	8965	9115	8656	6	9115	8088	8777,2	371,6	4,2	8906	138073,4
#2	15	8267	7874	7045	7968	8043	7245	6	8267	7045	7740,3	483,2	6,2	7921	233505,5
#3	7,5	6054	5800	6036	5763	5663	5882	6	6054	5663	5866,3	155,4	2,6	5841	24134,7
#4	3,75	5333	4811	4653	4828	5273	5005	6	5333	4653	4983,8	271,9	5,5	4917	73917,8
#5	1,875	5214	5036	4594	4369	4746	4559	6	5214	4369	4753,0	317,2	6,7	4670	100606,4
#6	0,9375	4851	4241	4043	4303	4619	4441	6	4851	4043	4416,3	287,6	6,5	4372	82716,3
#7	0,46875	4584	4418	3924	4061	4531	4384	6	4584	3924	4317,0	265,2	6,1	4401	70352,0
	RN18	10126	9459	9622	9627	9770	9270	6	10126	9270	9645,7	290,9	3,0	9625	84611,5
	DMSO	4470	4129	4520	4025	4313	4130	6	4520	4025	4264,5	201,8	4,7	4222	40734,7
	Dox	12060	12240	11853	11728	12446	11521	6	12446	11521	11974,7	341,0	2,8	11957	116259,9

Statistical analysis: FM08															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	17778	16417	18100	18869	18021	17754	6	18869	16417	17823,2	799,2	4,5	17900	638734,2
#2	15	16394	13612	15993	15534	16181	15012	6	16394	13612	15454,3	1029,3	6,7	15764	1059475,5
#3	7,5	13839	12605	13797	13242	13059	13595	6	13839	12605	13356,2	479,6	3,6	13419	230019,4
#4	3,75	12560	11214	12101	14948	12012	12611	6	14948	11214	12574,3	1267,0	10,1	12331	1605322,7
#5	1,875	11662	11066	11280	12257	11294	11638	6	12257	11066	11532,8	422,2	3,7	11466	178212,2
#6	0,9375	12041	9952	11633	12816	10975	10923	6	12816	9952	11390,0	997,4	8,8	11304	994896,8
#7	0,46875	14560	10750	10349	11207	10490	10884	6	14560	10349	11373,3	1590,0	14,0	10817	2528007,9
	RN18	16966	16190	15770	16477	15375	15710	6	16966	15375	16081,3	580,5	3,6	15980	336943,9
	DMSO	10894	10628	10475	12907	10311	10005	6	12907	10005	10870,0	1041,7	9,6	10552	1085048,0
	Dox	24174	23747	22570		23040	23132	5	24174	22570	23332,6	629,9	2,7	23132	396773,8

Statistical analysis: FM08															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8625	7375	7321	7265	7217	7666	6	8625	7217	7578,2	536,6	7,1	7348	287900,2
#2	15	6236	5421	5261	5277	5900	5501	6	6236	5261	5599,3	388,7	6,9	5461	151117,1
#3	7,5	6032	5098	4560	4512	4646	4875	6	6032	4512	4953,8	571,8	11,5	4761	326905,0
#4	3,75	4813	4113	4092	3734	4169	4373	6	4813	3734	4215,7	358,2	8,5	4141	128315,1
#5	1,875	4296	4061	3906	3895	3837	3737	6	4296	3737	3955,3	197,5	5,0	3901	38993,1
#6	0,9375	4510	3695	3640	3673	3379	3870	6	4510	3379	3794,5	384,4	10,1	3684	147762,7
#7	0,46875	4111	3477	3599	3309	3278	3600	6	4111	3278	3562,3	302,0	8,5	3538	91220,7
	RN18	11226	9404	9766	9086	9791	9939	6	11226	9086	9868,7	733,8	7,4	9779	538471,1
	DMSO	4046	3627	3494	3285	3448	3639	6	4046	3285	3589,8	258,5	7,2	3561	66822,2
	Dox	13390	12036	12533	12184	12564	13057	6	13390	12036	12627,3	514,9	4,1	12549	265800,7

Statistical analysis: FM08															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8118	8439	8044	7981	7978	7600	6	8439	7600	8026,7	270,2	3,4	8013	73031,9
#2	15	6715	6243	6733	6804	6299	6517	6	6804	6243	6551,8	238,1	3,6	6616	56709,8
#3	7,5	5916	5689	5603	5405	5635	5134	6	5916	5134	5563,7	266,9	4,8	5619	71254,3
#4	3,75	5419	5181	5418	4972	4985	5330	6	5419	4972	5217,5	204,5	3,9	5256	41823,5
#5	1,875	5326	4638	5137	4907	4617	4994	6	5326	4617	4936,5	278,3	5,6	4951	77453,9
#6	0,9375	5052	4920	4435	4426	4806	5024	6	5052	4426	4777,2	282,2	5,9	4863	79617,8
#7	0,46875	4971	4694	4623	4741	4521	5055	6	5055	4521	4767,5	205,8	4,3	4718	42363,1
	RN18	11460	10458	10891	11293	10277	11895	6	11895	10277	11045,7	618,8	5,6	11092	382867,1
	DMSO	4804	4234	4576	4142	4163	4496	6	4804	4142	4402,5	266,0	6,0	4365	70731,9
	Dox	13738	13196	13186	13173	13562	14294	6	14294	13173	13524,8	443,9	3,3	13379	197033,0

Anhang

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	16658	17332	17956	17040	16140	16095	6	17956	16095	16870.2	721.1	4.3	16849	520041.8
#2	15	14930	13982	14483	13566	14407	15191	6	15191	13566	14426.5	596.6	4.1	14445	355917.1
#3	7.5	11885	11220	11008	11007	11318	10967	6	11885	10967	11234.2	347.8	3.1	11114	120989.4
#4	3.75	9506	8860	8730	9171	8802	9971	6	9971	8730	9173.3	485.7	5.3	9016	235911.1
#5	1.875	8261	7652	7270	7153	7188	8203	6	8261	7153	7621.2	505.8	6.6	7461	255799.8
#6	0.9375	8625	7692	6919	6791	6710	7063	6	8625	6710	7300.0	737.3	10.1	6991	543560.0
#7	0.46875	7847	7747	6928	6550	7435	6453	6	7847	6453	7160.0	603.0	8.4	7182	363587.2
	RN18	16606	17610	16835	15953	16622	17391	6	17610	15953	16836.2	597.6	3.5	16729	357097.4
	DMSO	7215	6994	7151	7176	6472	6976	6	7215	6472	6997.3	275.4	3.9	7073	75871.1
	Dox	21060	19867	20297	20246	20864	21581	6	21581	19867	20652.5	629.5	3.0	20581	396306.7

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11491	10986	10526	10773	10936	10944	6	11491	10526	10942.7	317.8	2.9	10940	100998.3
#2	15	9208	8868	8637	8472	8532	8274	6	9208	8274	8665.2	330.0	3.8	8585	108932.2
#3	7.5	8581	6141	6513	6076	6657	6412	6	8581	6076	6730.0	933.2	13.9	6463	870876.0
#4	3.75	5478	4811	4979	4901	4829	5347	6	5478	4811	5057.5	284.3	5.6	4940	80851.9
#5	1.875	5179	4413	4629	4516	4423	4454	6	5179	4413	4602.3	293.5	6.4	4485	86143.9
#6	0.9375	4571	4072	4279	3971	4065	3901	6	4571	3901	4143.2	245.3	5.9	4069	60190.6
#7	0.46875	4706	3987	4234	3912	3908	3909	6	4706	3908	4109.3	318.2	7.7	3950	101225.5
	RN18	11553	9825	10693	10575	10992	10441	6	11553	9825	10679.8	576.0	5.4	10634	331762.6
	DMSO	4109	3889	3948	3641	3758	3788	6	4109	3641	3855.5	163.7	4.2	3839	26802.7
	Dox	14871	15018	14744	14485	14447	15361	6	15361	14447	14821.0	344.0	2.3	14808	118322.0

Statistical analysis													
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance	
		#1	#2	#3									
#1	FM 29	9245	9480	9620	3	9620	9245	9448.3	189.5	2.0	9480	35908.3	
#2	FM 34	14226	14050	13304	3	14226	13304	13860.0	489.5	3.5	14050	239596.0	
#3	FM 35	6078	6301	5450	3	6301	5450	5943.0	441.3	7.4	6078	194719.0	
#4	FM 36	11010	11992	11994	3	11994	11010	11665.3	567.5	4.9	11992	322097.3	
#5	FM 37	13511	10776	9452	3	13511	9452	11246.3	2070.0	18.4	10776	4284780.3	
#6	FM 47	16670	16198	14070	3	16670	14070	15646.0	1385.1	8.9	16198	1918528.0	
	RN18	11528	14340	11350	3	14340	11350	12406.0	1677.3	13.5	11528	2813188.0	
	DMSO	4552	5691	4936	3	5691	4552	5059.7	579.5	11.5	4936	335800.3	
	Dox	19662	23677	18964	3	23677	18964	20767.7	2543.6	12.2	19662	6469966.3	

Statistical analysis: FM34															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12149	10480	11197	11103	11340	11044	6	12149	10480	11218.8	542.3	4.8	11150	294045.4
#2	15	11912	9836	9990	10495	10820	10270	6	11912	9836	10553.8	752.7	7.1	10383	566535.4
#3	7.5	10909	7824	7565	7722	7972	7256	6	10909	7256	8208.0	1345.7	16.4	7773	1810900.4
#4	3.75	8109	6143	6064	5921	6249	6688	6	8109	5921	6529.0	816.7	12.5	6196	666993.2
#5	1.875	5825	4646	4965	4800	5097	4928	6	5825	4646	5043.5	412.4	8.2	4947	170081.1
#6	0.9375	4813	4369	4325	4353	4229	4173	6	4813	4173	4377.0	226.7	5.2	4339	51392.0
#7	0.46875	4296	3947	3423	3845	3630	4023	6	4296	3423	3860.7	306.0	7.9	3896	93665.1
	RN18	10144	8833	7739	8685	7796	8736	6	10144	7739	8655.5	875.6	10.1	8711	766640.3
	DMSO	4785	3555	3441	3616	3260	3487	6	4785	3260	3690.7	549.7	14.9	3521	302166.7
	Dox	13651	12733	13285	12375	13088	12533	6	13651	12375	12944.2	484.6	3.7	12911	234813.8

Statistical analysis: FM34															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12018	11490	11828	11803	11370	11854	6	12018	11370	11727.2	245.1	2.1	11816	60081.0
#2	15	11061	10918	11213	11089	10894	11226	6	11226	10894	11066.8	140.9	1.3	11075	19849.4
#3	7.5	9659	8751	8610	8805	9258	8958	6	9659	8610	9006.8	388.4	4.3	8882	150891.0
#4	3.75	7658	7174	6833	6955	7519	7834	6	7834	6833	7328.8	402.3	5.5	7347	161856.6
#5	1.875	6394	5776	5727	5770	5980	6347	6	6394	5727	5999.0	301.2	5.0	5878	90728.8
#6	0.9375	5100	5060	5324	4906	5390	5471	6	5471	4906	5208.5	219.3	4.2	5212	48103.9
#7	0.46875	4921	4660	4740	4656	4774	4977	6	4977	4656	4788.0	134.0	2.8	4757	17943.6
	RN18	10264	10419	10014	9804	10436	10495	6	10495	9804	10238.7	274.7	2.7	10342	75443.9
	DMSO	4856	4844	4567	4307	4505	4488	6	4856	4307	4594.5	216.1	4.7	4536	46679.5
	Dox	12476	12769	12783	12202	13324	12445	6	13324	12202	12666.5	389.2	3.1	12623	151499.5

Anhang

Statistical analysis: FM34															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7454	7533	7612	7488	8804	7541	6	8804	7454	7738,7	524,6	6,8	7537	275243,9
#2	15	7352	7383	7338	7965	8462	7863	6	8462	7338	7727,2	452,9	5,9	7623	205129,4
#3	7,5	6467	6222	6428	6943	7208	6967	6	7208	6222	6705,8	386,0	5,8	6705	148991,0
#4	3,75	5459	5294	5392	5490	6099	5848	6	6099	5294	5597,0	309,6	5,5	5475	95866,4
#5	1,875	4874	4548	4715	4954	5674	4707	6	5674	4548	4912,0	399,3	8,1	4795	159436,4
#6	0,9375	4347	4001	4262	4652	4962	4274	6	4962	4001	4416,3	339,0	7,7	4311	114935,5
#7	0,46875	4002	3834	4032	4363	4841	4207	6	4841	3834	4213,2	357,2	8,5	4120	127568,6
	RN18	6943	6374	6411	7224	7889	6359	6	7889	6359	6866,7	614,3	8,9	6677	377351,5
	DMSO	3924	3791	3982	3399	3828	3883	6	3982	3399	3801,2	208,3	5,5	3856	43409,4
	Dox	8920	7913	8149	9152	10096	8267	6	10096	7913	8749,5	812,1	9,3	8594	659455,5

Statistical analysis: FM36															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7529	6835	6920	6408	6871	6325	6	7529	6325	6814,7	431,3	6,3	6853	186021,1
#2	15	5623	4979	4920	4845	5126	5113	6	5623	4845	5101,0	278,0	5,5	5046	77286,8
#3	7,5	4300	4040	3771	3923	4068	3928	6	4300	3771	4005,0	178,7	4,5	3984	31925,6
#4	3,75	3902	3439	3369	3282	3410	3606	6	3902	3282	3501,3	223,3	6,4	3425	49867,1
#5	1,875	3613	3292	3118	3085	3366	3285	6	3613	3085	3293,2	190,6	5,8	3289	36336,6
#6	0,9375	3431	3119	3012	2987	3228	3345	6	3431	2987	3187,0	179,7	5,6	3174	32286,0
#7	0,46875	3389	2975	2928	2885	3151	3012	6	3389	2885	3056,7	186,6	6,1	2994	34806,7
	RN18	7338	7008	6778	6404	6939	7070	6	7338	6404	6922,8	313,6	4,5	6974	98340,2
	DMSO	3577	3100	2930	2818	2795	3010	6	3577	2795	3038,3	287,8	9,5	2970	82852,3
	Dox	11642	11788	11112	10430	10564	10586	6	11788	10430	11020,3	588,1	5,3	10849	345912,7

Statistical analysis: FM36															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10908	10756	10878	10856	11145	10864	6	11145	10756	10901,2	130,0	1,2	10871	16906,6
#2	15	8848	8567	8628	8901	9012	9273	6	9273	8567	8871,5	258,6	2,9	8875	66875,5
#3	7,5	7176	6831	7159	7259	7578	7123	6	7578	6831	7187,7	240,7	3,3	7168	57959,9
#4	3,75	6485	5949	6482	6417	5641	6624	6	6624	5641	6266,3	383,8	6,1	6450	147339,1
#5	1,875	6129	5542	6006	5813	5960	5748	6	6129	5542	5866,3	209,4	3,6	5887	43862,7
#6	0,9375	5849	5529	5793	5353	6073	5776	6	6073	5353	5728,8	253,1	4,4	5785	64083,4
#7	0,46875	5919	5455	5611	5709	5746	5780	6	5919	5455	5703,3	157,8	2,8	5728	24887,5
	RN18	10532	10420	11240	10926	11242	11026	6	11242	10420	10897,7	350,7	3,2	10976	122981,5
	DMSO	5818	5276	5521	5482	5878	5333	6	5878	5276	5551,3	247,8	4,5	5502	61405,5
	Dox	14648	13459	13823	13206	13268	13566	6	14648	13206	13661,7	531,4	3,9	13513	282342,7

Statistical analysis: FM36															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	6858	7306	6733	6339	6419	6599	6	7306	6339	6709,0	349,9	5,2	6666	122457,2
#2	15	5993	5293	5598	5469	5586	6060	6	6060	5293	5666,5	300,4	5,3	5592	90225,1
#3	7,5	4601	4774	4725	4652	5042	5235	6	5235	4601	4838,2	247,7	5,1	4750	61371,0
#4	3,75	4856	4371	4550	4281	4351	4665	6	4856	4281	4512,3	220,2	4,9	4461	48470,3
#5	1,875	4521	4397	4033	4401	4740	4606	6	4740	4033	4449,7	241,9	5,4	4461	58515,1
#6	0,9375	4391	4369	3908	4143	4061	4520	6	4520	3908	4232,0	232,0	5,5	4256	53826,4
#7	0,46875	4095	3884	3676	3755	4056	4519	6	4519	3676	3997,5	303,3	7,6	3970	91988,3
	RN18	6825	6555	6546	6067	6173	7118	6	7118	6067	6547,3	393,4	6,0	6551	154733,1
	DMSO	3038	3803	3837	4001	3952	3407	6	4001	3038	3673,0	375,0	10,2	3820	140640,4
	Dox	9051	8524	8799	7898	8393	7997	6	9051	7898	8443,7	447,5	5,3	8459	200279,9

Statistical analysis: FM37															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	6231	4945	5247	4988	4767	5196	6	6231	4767	5229,0	521,1	10,0	5092	271519,6
#2	15	4969	3700	4167	3903	3951	4422	6	4969	3700	4185,3	456,2	10,9	4059	208130,7
#3	7,5	4062	3335	3453	3280	3515	3669	6	4062	3280	3552,3	285,0	8,0	3484	81206,3
#4	3,75	3618	3028	3231	3061	3116	3294	6	3618	3028	3224,7	217,6	6,7	3174	47366,3
#5	1,875	3585	2836	3015	2922	2962	3155	6	3585	2836	3079,2	269,6	8,8	2989	72659,0
#6	0,9375	3653	2934	2886	2905	3079	3740	6	3740	2886	3199,5	391,9	12,2	3007	153565,1
#7	0,46875	3724	2850	2902	2928	2960	3270	6	3724	2850	3105,7	337,3	10,9	2944	113794,3
	RN18	9795	6617	6622	6821	6616	9267	6	9795	6616	7623,0	1489,4	19,5	6722	2218322,0
	DMSO	3460	2889	2835	2737	2933	3605	6	3605	2737	3076,5	362,1	11,8	2911	131143,1
	Dox	13649	11072	11138	10157	10863	11720	6	13649	10157	11433,2	1197,0	10,5	11105	1432689,4

Anhang

Statistical analysis: FM37															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	7586	7053	7610	7156	7320	7012	6	7610	7012	7289,5	261,7	3,6	7238	68464,7
#2	15	6644	6299	5719	5714	5981	6257	6	6644	5714	6102,3	365,6	6,0	6119	133694,3
#3	7,5	5896	5848	4898	5177	4782	5486	6	5896	4782	5347,8	473,6	8,9	5332	224289,0
#4	3,75	5316	5061	5087	4622	5195	5046	6	5316	4622	5054,5	235,1	4,7	5074	55269,9
#5	1,875	5182	4903	5114	4423	4778	4947	6	5182	4423	4891,2	271,8	5,6	4925	73896,6
#6	0,9375	4958	4829	4984	4462	4719	4686	6	4984	4462	4773,0	194,5	4,1	4774	37817,6
#7	0,46875	4923	4596	4528	4372	4419	4887	6	4923	4372	4620,8	234,1	5,1	4562	54807,8
	RN18	9943	9697	9809	8998	9590	10112	6	10112	8998	9691,5	386,0	4,0	9753	149030,7
	DMSO	4886	4762	4685	4495	4760	4772	6	4886	4495	4726,7	130,5	2,8	4761	17041,5
	Dox	12423	12292	11964	11885	12181	11680	6	12423	11680	12070,8	277,0	2,3	12073	76754,2

Statistical analysis: FM37															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	5474	5104	5444	5155	5541	5245	6	5541	5104	5327,2	182,8	3,4	5345	33426,2
#2	15	4360	4709	4813	4950	4653	4991	6	4991	4360	4746,0	230,3	4,9	4761	53028,8
#3	7,5	4228	4308	4629	4622	4555	4645	6	4645	4228	4497,8	182,4	4,1	4589	33279,0
#4	3,75	4199	3725	3713	3586	3728	4181	6	4199	3586	3855,3	264,6	6,9	3727	70033,1
#5	1,875	3792	3857	3704	3716	4276	4129	6	4276	3704	3912,3	236,1	6,0	3825	55737,9
#6	0,9375	3724	3356	3762	3578	3623	4098	6	4098	3356	3690,2	245,5	6,7	3674	60278,6
#7	0,46875	4027	3704	3873	3678	3631	3586	6	4027	3586	3749,8	167,5	4,5	3691	28043,0
	RN18	5871	5793	6086	5972	6115	6068	6	6115	5793	5984,2	129,6	2,2	6020	16803,9
	DMSO	3750	3253	3571	3351	3445	3706	6	3750	3253	3512,7	197,6	5,6	3508	39049,9
	Dox	6860	6993	7110	7476	7173	7675	6	7675	6860	7214,5	305,9	4,2	7142	93563,5

Statistical analysis: FM47															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12158	11827	12317	11185	12550	12402	6	12550	11185	12073,2	500,3	4,1	12238	250318,2
#2	15	9148	8607	8481	8724	8689	9446	6	9446	8481	8849,2	369,1	4,2	8707	136204,6
#3	7,5	6791	6584	5945	6323	6598	6455	6	6791	5945	6449,3	292,3	4,5	6520	85463,5
#4	3,75	5480	4901	5137	5080	5335	5135	6	5480	4901	5178,0	202,8	3,9	5136	41143,2
#5	1,875	4950	4302	4820	4610	4491	4716	6	4950	4302	4648,2	232,9	5,0	4663	54244,2
#6	0,9375	4856	4406	4439	4234	4185	4423	6	4856	4185	4423,8	236,8	5,4	4415	56079,0
#7	0,46875	4634	4159	4128	4363	4196	4305	6	4634	4128	4297,5	187,5	4,4	4251	35158,7
	RN18	10320	9966	9077	9563	8911	9500	6	10320	8911	9556,2	529,2	5,5	9532	280089,4
	DMSO	4754	4008	3873	3937	4167	4005	6	4754	3873	4124,0	323,8	7,9	4007	104867,2
	Dox	15961	14327	14346	15376	15939	15710	6	15961	14327	15276,5	758,0	5,0	15543	574529,9

Statistical analysis: FM47															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11828	12395	11318	11930	12777	13521	6	13521	11318	12294,8	781,2	6,4	12163	610248,6
#2	15	10346	9697	9978	9829	10199	10733	6	10733	9697	10130,3	378,5	3,7	10089	143243,9
#3	7,5	8954	8101	8262	7895	8756	8652	6	8954	7895	8436,7	412,9	4,9	8457	170511,9
#4	3,75	6466	6167	6220	6436	6811	6674	6	6811	6167	6462,3	250,2	3,9	6451	62605,1
#5	1,875	6085	5711	5443	5814	6226	6093	6	6226	5443	5895,3	293,1	5,0	5950	85917,1
#6	0,9375	6445	4926	5898	5760	6094	6130	6	6445	4926	5875,5	520,0	8,9	5996	270447,9
#7	0,46875	5304	5332	5364	5287	5071	5646	6	5646	5071	5334,0	184,7	3,5	5318	34105,2
	RN18	10559	10910	10330	10664	10854	11408	6	11408	10330	10787,5	369,1	3,4	10759	136243,9
	DMSO	5583	5232	5288	4901	5866	5229	6	5866	4901	5349,8	333,0	6,2	5260	110911,0
	Dox	13196	13567	13459	13807	12928	13231	6	13807	12928	13364,7	310,6	2,3	13345	96497,9

Statistical analysis: FM47															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8004	7609	6970	6882	7356	7470	6	8004	6882	7381,8	416,3	5,6	7413	173315,4
#2	15	6783	6097	6092	6011	6527	6483	6	6783	6011	6332,2	309,9	4,9	6290	96018,6
#3	7,5	5332	4810	4640	5151	5253	5102	6	5332	4640	5048,0	268,1	5,3	5127	71862,8
#4	3,75	4560	3879	4385	4477	4404	4527	6	4560	3879	4372,0	250,9	5,7	4441	62927,2
#5	1,875	4269	3789	3768	3990	4111	4109	6	4269	3768	4006,0	197,4	4,9	4050	38958,4
#6	0,9375	4280	3741	3791	3701	3943	3942	6	4280	3701	3899,7	212,0	5,4	3867	44955,1
#7	0,46875	3834	4054	3659	3682	4227	3552	6	4227	3552	3834,7	259,3	6,8	3758	67219,9
	RN18	6303	6453	5991	6233	6142	6294	6	6453	5991	6236,0	157,4	2,5	6264	24762,4
	DMSO	3119	3646	3612	3538	3611	3296	6	3646	3119	3470,3	214,1	6,2	3575	45824,3
	Dox	8052	7982	7840	7868	7549	8509	6	8509	7549	7966,7	316,8	4,0	7925	100373,5

Anhang

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9888	9164	8782	8948	9038	9510	6	9888	8782	9221,7	408,0	4,4	9101	166479,1
#2	15	8549	7497	7416	7498	7670	7966	6	8549	7416	7766,0	431,0	5,6	7584	185798,0
#3	7,5	6956	6182	6034	5952	6378	6279	6	6956	5952	6296,8	358,5	5,7	6231	128517,0
#4	3,75	5869	4791	5059	4744	5149	5406	6	5869	4744	5169,7	420,0	8,1	5104	176435,1
#5	1,875	5044	4541	4447	4413	4373	4478	6	5044	4373	4549,3	249,0	5,5	4463	62001,1
#6	0,9375	5504	4505	4245	4343	4297	4447	6	5504	4245	4556,8	473,8	10,4	4395	224470,6
#7	0,46875	4575	4008	3959	4356	3834	4395	6	4575	3834	4187,8	293,6	7,0	4182	86199,8
	RN18	9380	9328	8566	8668	9020	9573	6	9573	8566	9089,2	407,8	4,5	9174	166317,8
	DMSO	4562	3791	3731	3867	3833	4189	6	4562	3731	3995,5	320,3	8,0	3850	102612,7
	Dox	16347	14936	13609	13785	14522	14425	6	16347	13609	14604,0	984,7	6,7	14474	969564,8

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10270	9906	10079	10337	8959	10122	6	10337	8959	9945,5	506,4	5,1	10101	256457,9
#2	15	8830	8480	7501	8632	8247	8807	6	8830	7501	8416,2	498,2	5,9	8556	248163,0
#3	7,5	7836	7165	6482	6687	6403	7095	6	7836	6403	6944,7	536,6	7,7	6891	287895,5
#4	3,75	6019	5439	5409	5817	5305	5863	6	6019	5305	5642,0	293,5	5,2	5628	86132,4
#5	1,875	5293	5136	4838	5104	4700	4923	6	5293	4700	4999,0	217,9	4,4	5014	47465,6
#6	0,9375	5101	4338	4502	4592	4404	5146	6	5146	4338	4680,5	354,1	7,6	4547	125392,7
#7	0,46875	4806	4372	4424	4617	4448	4806	6	4806	4372	4578,8	194,2	4,2	4533	37707,4
	RN18	10233	10223	9801	10199	9598	10781	6	10781	9598	10139,2	409,5	4,0	10211	167716,2
	DMSO	4974	4145	4421	4343	4587	4852	6	4974	4145	4553,7	314,9	6,9	4504	99156,7
	Dox	12709	12965	12534	12542	12645	13577	6	13577	12534	12828,7	398,9	3,1	12677	159129,9

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	6629	6502	6723	6750	8342	6810	6	8342	6502	6959,3	685,9	9,9	6737	470403,1
#2	15	6607	5573	6114	6311	6914	6191	6	6914	5573	6285,0	457,2	7,3	6251	209004,4
#3	7,5	5231	4816	4916	5640	6051	5187	6	6051	4816	5306,8	464,4	8,8	5209	215712,6
#4	3,75	4575	4316	4331	4767	5141	4473	6	5141	4316	4600,5	313,2	6,8	4524	98067,9
#5	1,875	4429	3846	4224	4861	4954	4549	6	4954	3846	4477,2	411,0	9,2	4489	168928,6
#6	0,9375	4337	3665	3852	4182	4967	4092	6	4967	3665	4182,5	452,7	10,8	4137	204907,5
#7	0,46875	4238	3720	3687	4608	4617	3938	6	4617	3687	4134,7	419,1	10,1	4088	175679,9
	RN18	6173	6201	6391	6375	7229	6299	6	7229	6173	6444,7	394,3	6,1	6337	155461,5
	DMSO	3271	3910	3741	3120	3715	3022	6	3910	3022	3463,2	371,4	10,7	3493	137918,2
	Dox	8147	7792	8239	8245	9378	8611	6	9378	7792	8402,0	544,9	6,5	8242	296920,0

Statistical analysis: TS200															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12348	13181	12097	12289	11991	12170	6	13181	11991	12346,0	428,8	3,5	12230	183896,0
#2	15	10505	10575	10102	10534	12940	12556	6	12940	10102	10394,0	1215,7	11,7	10555	1477824,4
#3	7,5	9537	9612	9346	9349	9346	9188	6	9612	9188	9396,3	153,0	1,6	9348	23401,9
#4	3,75	13569	13695	11241	8949	8684	8923	6	13695	8684	8852,0	2351,9	26,6	10095	5531659,9
#5	1,875	9376	9620	9118	8920	9016	8850	6	9620	8850	9150,0	294,6	3,2	9067	86771,2
#6	0,9375	9211	9152	8710	8828	8713	8548	6	9211	8548	8860,3	264,9	3,0	8771	70188,3
#7	0,46875	8890	8779	8339	8367	8518	9005	6	9005	8339	8649,7	280,9	3,2	8649	78899,9
	RN18	18173	18075	16783	21934	20665	20869	6	21934	16783	19416,5	2014,3	10,4	19419	4057510,3
	DMSO	8793	8005	7756	9633	8135	7355	6	9633	7355	8279,5	814,9	9,8	8070	664125,5
	Dox	21483	20735	20800	21408	22177	20542	6	22177	20542	21190,8	614,3	2,9	21104	377313,4

Anhang

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
	TS-204	15641	15298	14791	3	15641	14791	15243,3	427,6	2,8	15298	182866,3
	TS-192	12486	16484	19040	3	19040	12486	16003,3	3303,3	20,6	16484	10912009,3
	TS-194	18994	22655	9762	3	22655	9762	17137,0	6644,1	38,8	18994	44143699,0
	TS-189	19299	14541	14312	3	19299	14312	16050,7	2815,5	17,5	14541	7926862,3
	TS-190	18510	14576	15018	3	18510	14576	16034,7	2155,1	13,4	15018	4644297,3
	TS-195	22646	20448	15930	3	22646	15930	19674,7	3424,1	17,4	20448	11724697,3
	TS-44	16044	20790	16440	3	20790	16044	17758,0	2633,2	14,8	16440	6933972,0
	TS-48	11004	8727	19317	3	19317	8727	13016,0	5574,3	42,8	11004	31073133,0
	TS-206	16365	5075	13930	3	16365	5075	11790,0	5941,4	50,4	13930	35300725,0
	TS-23A	14617	14985	12689	3	14985	12689	14097,0	1233,2	8,7	14617	1520704,0
	TS-23B	16577	15973	17129	3	17129	15973	16559,7	578,2	3,5	16577	334309,3
	VH-04	17183	17495	23687	3	23687	17183	19455,0	3668,3	18,9	17495	13456704,0
	CS-117	16423	16591	18503	3	18503	16423	17172,3	1155,4	6,7	16591	1335061,3
	CS-128	35132	38570	36965	3	38570	35132	36889,0	1720,3	4,7	36965	2959293,0
	CS-132	16858	16381	15011	3	16858	15011	16083,3	958,8	6,0	16381	919306,3
	CS-134	12883	14152	14598	3	14598	12883	13877,7	889,8	6,4	14152	791750,3
	CS-135	17750	14819	15274	3	17750	14819	15947,7	1577,4	9,9	15274	2488060,3
	RN18	26348	25800	30718	3	30718	25800	27622,0	2695,2	9,8	26348	7263988,0
	DMSO	16127	16763	21289	3	21289	16127	18059,7	2814,7	15,6	16763	7922569,3
	Dox	31473	37324	35062	3	37324	31473	34619,7	2950,5	8,5	35062	8705294,3

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	FM84	8082	8487	8213	3	8487	8082	8260,7	206,7	2,5	8213	42710,3
#2	FM85	10059	9875	10225	3	10225	9875	10053,0	175,1	1,7	10059	30652,0
#3	FM86	8172	7983	8137	3	8172	7983	8097,3	100,6	1,2	8137	10110,3
#4	FM88	5148	5345	5310	3	5345	5148	5267,7	105,1	2,0	5310	11046,3
#5	FM89	3157	3219	3172	3	3219	3157	3182,7	32,3	1,0	3172	1046,3
#6	EHW227	4312	3953	4036	3	4312	3953	4100,3	187,9	4,6	4036	35324,3
#7	EHW104	2290	2202	2118	3	2290	2118	2203,3	86,0	3,9	2202	7397,3
#8	EHW254	3185	3030	2854	3	3185	2854	3023,0	165,6	5,5	3030	27427,0
#9	EHW65	2723	2669	2672	3	2723	2669	2688,0	30,3	1,1	2672	921,0
	RN18	6640	6408	6293	3	6640	6293	6447,0	176,8	2,7	6408	31243,0
	DMSO	3252	3114	2875	3	3252	2875	3080,3	190,7	6,2	3114	36382,3
	Dox	9140	9269	8498	3	9269	8498	8969,0	413,0	4,6	9140	170541,0

Statistical analysis: FM84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	19382	18856	18224	18787	19795	38262	6	38262	18224	19008,8	601,2	3,2	19119	62070120,3
#2	15	16103	14139	12912	15250	23254	17414	6	23254	12912	16512,0	3650,2	22,1	15677	13323844,4
#3	7,5	14541	11493	11952	13251	12648	13207	6	14541	11493	12848,7	1080,4	8,4	12928	1167275,5
#4	3,75	10391	8363	9469	9131	10978	10309	6	10978	8363	9773,5	960,6	9,8	9889	922784,7
#5	1,875	8106	7411	7950	7925	7975	8066	6	8106	7411	7905,5	252,1	3,2	7963	63536,0
#6	0,9375	7249	6350	7557	6655	6910	7011	6	7557	6350	6955,3	426,6	6,1	6961	182005,1
#7	0,46875	6778	6333	6863	5687	7265	6132	6	7265	5687	6509,7	568,9	8,7	6556	323599,9
	RN18	16313	15413	15901	16301	15958	16027	6	16313	15413	15985,5	329,9	2,1	15993	108834,3
	DMSO	6448	6214	5987	5573	6901	7451	6	7451	5573	6429,0	669,6	10,4	6331	448390,8
	Dox	21258	19401	18438	19582	19441	18432	6	21258	18432	19425,3	1034,0	5,3	19421	1069117,5

Statistical analysis: FM84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	19794	19579	19604	19363	20579	22037	6	22037	19363	19783,8	470,1	2,4	19699	1022909,9
#2	15	15933	16849	17095	14890	16560	17207	6	17207	14890	16422,3	878,3	5,3	16705	771334,3
#3	7,5	13940	12102	11859	13114	12904	13434	6	13940	11859	12892,2	791,5	6,1	13009	626537,0
#4	3,75	11661	11028	9445	9267	11322	10890	6	11661	9267	10602,2	1002,5	9,5	10959	1005035,0
#5	1,875	9064	8668	8612	9611	9289	9468	6	9611	8612	9118,7	413,8	4,5	9177	171247,9
#6	0,9375	7769	7409	7612	7673	8795	7905	6	8795	7409	7860,5	486,7	6,2	7721	236880,7
#7	0,46875	7972	7050	7086	7427	7950	7519	6	7972	7050	7500,7	401,2	5,3	7473	160973,5
	RN18	17538	16610	15259	15888	16738	18049	6	18049	15259	16680,3	1026,2	6,2	16674	1053018,7
	DMSO	7613	7103	6714	6775	7101	6311	6	7613	6311	6936,2	442,6	6,4	6938	195854,6
	Dox	20642	20330	18922	19639	18526	18449	6	20642	18449	19418,0	933,7	4,8	19281	871880,4

Anhang

Statistical analysis: FM84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	19559	17944	17265	17948	20526	20741	6	20741	17265	18648,4	1346,8	7,2	18754	2180851,0
#2	15	19774	16944	17564	15788	14899	17810	6	19774	14899	17129,8	1700,3	9,9	17254	2890882,6
#3	7,5	14899	13441	13624	14538	13984	15436	6	15436	13441	14320,3	774,4	5,4	14261	599634,7
#4	3,75	12834	10964	11259	10405	11018	11921	6	12834	10405	11400,2	857,2	7,5	11139	734744,6
#5	1,875	12327	8392	9021	9149	8420	10491	6	12327	8392	9633,3	1524,1	15,8	9085	2322809,9
#6	0,9375	9157	7696	7862	7308	8035	8851	6	9157	7308	8151,5	709,5	8,7	7949	503337,1
#7	0,46875	8845	7926	6857	8312	7917	8236	6	8845	6857	8015,5	661,0	8,2	8081	436887,5
	RN18	15235	14530	15084	19050	16073	16262	6	19050	14530	16039,0	1609,5	10,0	15654	2590505,6
	DMSO	7224	6213	8781	6333	6681	7632	6	8781	6213	7144,0	965,7	13,5	6953	932632,8
	Dox	22741	21066	21247	17408	20084	22213	6	22741	17408	20793,2	1900,1	9,1	21157	3610531,0

Statistical analysis: FM85															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	15814	15748	14678	16444	15277	16199	6	16444	14678	15693,3	638,9	4,1	15781	408196,7
#2	15	14118	13226	12586	14352	13045	13397	6	14352	12586	13454,0	666,8	5,0	13312	444647,6
#3	7,5	11168	10615	10027	10615	10301	10664	6	11168	10027	10565,0	384,1	3,6	10615	147510,0
#4	3,75	8682	6877	7362	7216	8350	8031	6	8682	6877	7753,0	707,9	9,1	7697	501072,0
#5	1,875	7630	5735	5747	5694	5910	6182	6	7630	5694	6149,7	747,2	12,2	5829	558318,7
#6	0,9375	4468	4493	4275	5323	4757	4889	6	5323	4275	4700,8	375,3	8,0	4625	140878,6
#7	0,46875	4603	3714	3662	4282	4597	4255	6	4603	3662	4185,5	413,3	9,9	4269	170829,1
	RN18	8341	9116	9029	8534	8789	8367	6	9116	8341	8696,0	333,6	3,8	8662	111289,6
	DMSO	3770	3630	3418	3758	4071	3675	6	4071	3418	3720,3	213,8	5,7	3717	45694,7
	Dox	14608	14218	13649	15314	15428	14528	6	15428	13649	14624,2	670,4	4,6	14568	449489,8

Statistical analysis: FM85															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	15694	16083	15241	15117	15861	15936	6	16083	15117	15655,3	391,6	2,5	15778	153388,3
#2	15	14111	12885	12728	12508	13457	13541	6	14111	12508	13205,0	602,2	4,6	13171	362594,8
#3	7,5	12013	12217	10396	10971	9653	10538	6	12217	9653	10964,7	989,3	9,0	10755	978655,5
#4	3,75	11500	8593	7948	8061	7666	8776	6	11500	7666	8757,3	1405,7	16,1	8327	1976096,7
#5	1,875	9058	6839	6238	6666	6657	6934	6	9058	6238	7065,3	1005,0	14,2	6753	1009975,9
#6	0,9375	7231	5258	4760	5300	5119	5196	6	7231	4760	5477,3	880,6	16,1	5227	775403,9
#7	0,46875	4858	4727	4383	4271	4148	4473	6	4858	4148	4476,7	271,0	6,1	4428	73437,9
	RN18	9086	8685	8749	8837	8720	9721	6	9721	8685	8966,3	396,9	4,4	8793	157526,3
	DMSO	4246	4119	3674	4138	3985	4592	6	4592	3674	4125,7	302,0	7,3	4129	91186,7
	Dox	16532	14737	14575	13970	14030	15053	6	16532	13970	14816,2	937,9	6,3	14656	879731,8

Statistical analysis: FM85															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	14183	14871	13583	13706	15105	13443	6	15105	13443	14148,5	700,2	4,9	13945	490283,1
#2	15	12050	11457	12493	12672	12948	12530	6	12948	11457	12358,3	529,4	4,3	12512	280233,9
#3	7,5	10180	9926	8752	9508	9718	9011	6	10180	8752	9515,8	545,6	5,7	9613	297717,0
#4	3,75	7095	6362	6362	6743	7105	6943	6	7105	6362	6768,3	341,0	5,0	6843	116283,9
#5	1,875	5884	4959	5906	5817	6556	5803	6	6556	4959	5820,8	508,9	8,7	5851	258960,6
#6	0,9375	4603	3981	4637	4008	3799	4924	6	4924	3799	4325,3	453,6	10,5	4306	205785,9
#7	0,46875	3518	3754	3469	3689	4568	3939	6	4568	3469	3822,8	402,4	10,5	3722	161907,8
	RN18	8210	7811	7642	7573	7569	8069	6	8210	7569	7812,3	271,9	3,5	7727	73904,7
	DMSO	3295	3279	2964	3407	3535	1892	6	3535	1892	3062,0	603,8	19,7	3287	364527,2
	Dox	14773	13519	13047	13387	13803	13474	6	14773	13047	13667,2	593,9	4,3	13497	352737,0

Statistical analysis: FM86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11660	12727	11158	11367	11122	12124	6	12727	11122	11693,0	628,4	5,4	11514	394909,6
#2	15	11977	12038	12134	11372	11519	12137	6	12137	11372	11862,8	332,1	2,8	12008	110311,0
#3	7,5	11214	10027	9577	10147	9491	10626	6	11214	9491	10180,3	652,8	6,4	10087	426179,9
#4	3,75	8103	7485	7499	7254	6929	8354	6	8354	6929	7604,0	531,9	7,0	7492	282962,4
#5	1,875	6478	6372	6281	6010	5992	6182	6	6478	5992	6219,2	195,4	3,1	6232	38182,6
#6	0,9375	5480	4594	5280	4776	5087	4996	6	5480	4594	5035,5	323,7	6,4	5042	104767,1
#7	0,46875	4542	4607	4394	4447	4375	4088	6	4607	4088	4408,8	180,4	4,1	4421	32551,8
	RN18	11018	10190	9673	9658	10222	10402	6	11018	9658	10193,8	506,3	5,0	10206	256355,4
	DMSO	4651	4416	4449	4094	4253	4186	6	4651	4094	4341,5	203,1	4,7	4335	41233,1
	Dox	17180	11870	15969	16592	17093	14327	6	17180	11870	15505,2	2065,2	13,3	16281	4265028,6

Anhang

Statistical analysis: FM86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12417	12293	11120	12625	11443	13351	6	13351	11120	12208,2	812,4	6,7	12355	660042,6
#2	15	11926	12840	12254	14574	13279	12262	6	14574	11926	12855,8	970,7	7,6	12551	942169,8
#3	7,5	12427	9669	10062	10973	9986	9806	6	12427	9669	10487,2	1054,9	10,1	10024	1112861,4
#4	3,75	7676	8022	7740	7927	7270	8299	6	8299	7270	7822,3	349,7	4,5	7834	122259,5
#5	1,875	6566	6681	5894	6379	5983	6390	6	6681	5894	6315,5	314,4	5,0	6385	98828,3
#6	0,9375	5694	5074	5009	5039	4880	5061	6	5694	4880	5126,2	286,8	5,6	5050	82265,4
#7	0,46875	4938	4602	4368	4764	4531	4648	6	4938	4368	4641,8	195,7	4,2	4625	38306,6
	RN18	12184	11034	11081	10284	9359	12854	6	12854	9359	11132,7	1260,7	11,3	11058	1589364,7
	DMSO	5166	4851	5035	4710	4606	5025	6	5166	4606	4898,8	214,3	4,4	4938	45907,0
	Dox	18076	17817	17586	16979	17281	16546	6	18076	16546	17380,8	562,8	3,2	17434	316795,0

Statistical analysis: FM86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12214	14072	10914	12629	12911	13010	6	14072	10914	12625,0	1041,2	8,2	12770	1084057,6
#2	15	13113	12305	12669	12288	13293	14521	6	14521	12288	13031,5	837,3	6,4	12891	701127,1
#3	7,5	12021	11179	10111	10186	11280	12001	6	12021	10111	11129,7	837,5	7,5	11230	701383,9
#4	3,75	8208	8360	8531	8178	8727	7850	6	8727	7850	8309,0	304,8	3,7	8284	92930,4
#5	1,875	6454	6266	6884	6693	6387	7308	6	7308	6266	6665,3	385,5	5,8	6574	148639,9
#6	0,9375	5608	5370	5855	5807	4760	5799	6	5855	4760	5533,2	419,3	7,6	5704	175847,8
#7	0,46875	4838	5370	4708	4396	5279	4633	6	5370	4396	4870,7	380,9	7,8	4773	145078,3
	RN18	10081	9736	10842	11708	10868	10179	6	11708	9736	10569,0	713,5	6,8	10511	509076,8
	DMSO	4537	4286	4608	4599	4419	4872	6	4872	4286	4553,5	198,2	4,4	4568	39280,3
	Dox	15574	17205	16497	17421	16203	17107	6	17421	15574	16667,8	705,7	4,2	16802	498080,2

Statistical analysis: RN18															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9999	9741	9137	9582	11158	10060	6	11158	9137	9923,4	758,0	7,6	9870	462750,2
#2	15	7601	6877	7993	7111	7420	7372	6	7993	6877	7395,7	387,3	5,2	7396	150034,3
#3	7,5	6597	5546	5206	5788	5705	5641	6	6597	5206	5747,2	462,7	8,1	5673	214052,6
#4	3,75	5137	4908	4825	4266	4646	5521	6	5521	4266	4883,8	427,2	8,7	4867	182480,6
#5	1,875	5208	4347	4493	4254	4438	4872	6	5208	4254	4602,0	364,7	7,9	4466	133008,4
#6	0,9375	4204	3645	4572	4338	4124	4728	6	4728	3645	4268,5	380,0	8,9	4271	144375,1
#7	0,46875	4001	3945	4027	3376	4264	4224	6	4264	3376	3972,8	318,9	8,0	4014	101715,0
	RN18	9578	9383	7886	9258	9188	10196	6	10196	7886	9248,2	759,5	8,2	9321	576914,6
	DMSO	3835	3649	3753	3698	3849	4359	6	4359	3649	3857,2	257,6	6,7	3794	66382,6
	Dox	15335	14107	15230	13526	14727	13874	6	15335	13526	14466,5	744,3	5,1	14417	553984,3

Statistical analysis													
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance	
		#1	#2	#3									
#1	JSW49	6326	5779	5849	3	6326	5779	5984,7	297,7	5,0	5849	88606,3	
#2	trans-B-Nitro	6928	7662	7491	3	7662	6928	7360,3	384,0	5,2	7491	147494,3	
#3	trans-Zimtsäure	5863	4897	5554	3	5863	4897	5438,0	493,3	9,1	5554	243381,0	
#4	Zimtalkohol	5668	5169	5830	3	5830	5169	5555,7	344,5	6,2	5668	118694,3	
#5	Ethacrynsäure	6833	5834	6894	3	6894	5834	6520,3	595,2	9,1	6833	354220,3	
#6	JK80-2	5886	5065	5705	3	5886	5065	5552,0	431,4	7,8	5705	186067,0	
#7	JS154	6096	5448	6138	3	6138	5448	5894,0	386,8	6,6	6096	149628,0	
#8	JK179	5957	5115	5626	3	5957	5115	5566,0	424,2	7,6	5626	179941,0	
#9	CT13	9391	5376	6247	3	9391	5376	7004,7	2112,0	30,2	6247	4460600,3	
#10	CT18	6083	5981	6501	3	6501	5981	6188,3	275,5	4,5	6083	75921,3	
#11	CJ89	5436	5858	5546	3	5858	5436	5613,3	218,9	3,9	5546	47921,3	
#12	CJ100	4992	5562	5839	3	5839	4992	5464,3	431,9	7,9	5562	186506,3	
#13	CJ103	5873	5885	6402	3	6402	5873	6053,3	302,0	5,0	5885	91212,3	
#14	CJ107	5250	5488	5924	3	5924	5250	5554,0	341,8	6,2	5488	116836,0	
#15	CJ116	6082	6765	8242	3	8242	6082	7029,7	1104,1	15,7	6765	1218936,3	
	RN18	12605	12838	15117	3	15117	12605	13520,0	1387,9	10,3	12838	1926379,0	
	DMSO	5223	5341	7729	3	7729	5223	6097,7	1414,0	23,2	5341	1999417,3	
	Dox	13908	14017	15944	3	15944	13908	14623,0	1145,3	7,8	14017	1311751,0	

Anhang

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	CBA-76a	7188	7404	7695	3	7695	7188	7429,0	254,4	3,4	7404	64731,0
#2	CBA-76b	8188	8878	9475	3	9475	8188	8847,0	644,1	7,3	8878	414813,0
#3	CBA-77b	7830	9160	9553	3	9553	7830	8847,7	903,0	10,2	9160	815346,3
#4	CBA-78	8047	7905	9083	3	9083	7905	8345,0	643,1	7,7	8047	413524,0
#5	CBA-79	5845	6202	6052	3	6202	5845	6033,0	179,3	3,0	6052	32133,0
#6	CBA-80	7537	7733	7509	3	7733	7509	7593,0	122,0	1,6	7537	14896,0
#7	CBA-81	8220	8396	8468	3	8468	8220	8361,3	127,6	1,5	8396	16277,3
#8	CBA-82	8723	7841	8070	3	8723	7841	8211,3	457,7	5,6	8070	209462,3
#9	CBA-83	6605	5638	6370	3	6605	5638	6204,3	504,3	8,1	6370	254356,3
#10	CBA-84	7722	7679	8389	3	8389	7679	7930,0	398,1	5,0	7722	158473,0
#11	CBA-85	8719	9900	9426	3	9900	8719	9348,3	594,3	6,4	9426	353214,3
#12	CBA-86	8656	9821	9194	3	9821	8656	9223,7	583,1	6,3	9194	339966,3
#13	CBA-87	7158	7196	6818	3	7196	6818	7057,3	208,1	2,9	7158	43321,3
#14	CBA-77a	7737	8301	8264	3	8301	7737	8100,7	315,5	3,9	8264	99532,3
	RN18	10051	10330	10712	3	10712	10051	10364,3	331,8	3,2	10330	110114,3
	DMSO	4161	4136	4211	3	4211	4136	4169,3	38,2	0,9	4161	1458,3
	Dox	15552	16117	15956	3	16117	15552	15875,0	291,1	1,8	15956	84727,0

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	CBA-77b	16430	16848	16931	3	16931	16430	16736,3	268,5	1,6	16848	72102,3
#2	CBA-76a	12042	13961	12553	3	13961	12042	12852,0	993,8	7,7	12553	987691,0
#3	CBA-76b	15887	15821	16142	3	16142	15821	15950,0	169,5	1,1	15887	28737,0
#4	CBA-78	14392	13677	14283	3	14392	13677	14117,3	385,2	2,7	14283	148390,3
#5	CBA-79	10692	11165	11106	3	11165	10692	10987,7	257,7	2,3	11106	66434,3
#6	CBA-80	13252	14204	13471	3	14204	13252	13642,3	498,6	3,7	13471	248592,3
#7	CBA-81	13971	14624	13446	3	14624	13446	14013,7	590,2	4,2	13971	348286,3
#8	CBA-82	13531	13295	13062	3	13531	13062	13296,0	234,5	1,8	13295	54991,0
#9	CBA-83	11404	11342	11124	3	11404	11124	11290,0	147,1	1,3	11342	21628,0
#10	CBA-84	14911	14239	14267	3	14911	14239	14472,3	380,2	2,6	14267	144517,3
#11	CBA-85	14913	15159	14853	3	15159	14853	14975,0	162,1	1,1	14913	26292,0
#12	CBA-86	15315	15895	15378	3	15895	15315	15529,3	318,2	2,0	15378	101276,3
#13	CBA-87	12136	11982	11914	3	12136	11914	12010,7	113,7	0,9	11982	12937,3
	RN18	16405	16435	15238	3	16435	15238	16026,0	682,6	4,3	16405	465933,0
	DMSO	6941	6825	6454	3	6941	6454	6740,0	254,4	3,8	6825	64711,0
	Dox	21250	23224	18607	3	23224	18607	21027,0	2316,6	11,0	21250	5366469,0

Statistical analysis: CBA76a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12208	12224	12134	11563	11671	11156	6	12224	11156	11826,0	433,9	3,7	11903	188257,2
#2	15	12067	11758	12349	11318	11957	10979	6	12349	10979	11738,0	506,4	4,3	11858	256480,8
#3	7,5	10594	10150	10254	10435	9951	10454	6	10594	9951	10306,3	234,3	2,3	10345	54910,7
#4	3,75	8604	7963	8099	8327	8097	8459	6	8604	7963	8258,2	246,2	3,0	8213	60621,0
#5	1,875	7522	7033	6743	6155	6924	7085	6	7522	6155	6910,3	451,3	6,5	6979	203681,5
#6	0,9375	6493	6009	6121	6196	5673	6368	6	6493	5673	6143,3	288,2	4,7	6159	83054,7
#7	0,46875	5999	5880	5685	5349	5490	6008	6	6008	5349	5735,2	274,5	4,8	5783	75354,2
	RN18	18376	13616	13404	13171	13855	13120	5	13855	13120	13433,2	307,8	2,3	13404	94756,7
	DMSO	6577	5758	5343	5349	5650	5104	6	6577	5104	5630,2	519,9	9,2	5500	270319,8
	Dox	16676	17397	15892	14679	16068	16836	6	17397	14679	16258,0	945,5	5,8	16372	893885,2

Statistical analysis: CBA76a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	6668	6644	6095	6043	6284	6309	6	6668	6043	6340,5	265,5	4,2	6297	70465,9
#2	7,5	5644	5223	5373	5189	5432	5695	6	5695	5189	5426,0	209,8	3,9	5403	44021,6
#3	3,75	4934	4779	4719	4610	4833	5447	6	5447	4610	4887,0	295,1	6,0	4806	87068,4
#4	1,875	5392	5202	4988	4817	4806	5268	6	5392	4806	5078,8	245,1	4,8	5095	60054,6
#5	0,9375	3906	3782	3614	3691	3788	3869	6	3906	3614	3775,0	108,8	2,9	3785	11838,4
#6	0,46875	3793	3718	3551	3512	3730	3689	6	3793	3512	3665,5	109,9	3,0	3704	12079,5
#7	0,234375	4076	3544	3185	3261	3478	3779	6	4076	3185	3553,8	332,0	9,3	3511	110199,0
	RN18	7245	6344	6428	6570	6633	6619	6	7245	6344	6639,8	317,5	4,8	6595	100795,0
	DMSO	3653	3293	3250	3343	3296	3321	6	3653	3250	3359,3	147,2	4,4	3309	21668,3
	Dox	10416	9917	10093	9813	10138	9869	6	10416	9813	10041,0	223,5	2,2	10005	49936,4

Anhang

Statistical analysis: CBA76a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	8935	9462	9184	9233	10292	10070	6	10292	8935	9529,3	536,4	5,6	9348	287763,1
#2	7,5	7243	7347	7460	7204	8175	8240	6	8240	7204	7611,5	470,6	6,2	7404	221461,1
#3	3,75	5828	5458	5700	5512	6034	6202	6	6202	5458	5789,0	292,0	5,0	5764	85265,2
#4	1,875	4656	4401	5087	4732	4752	5115	6	5115	4401	4790,5	271,3	5,7	4742	73583,5
#5	0,9375	4203	3993	3990	3834	4099	4586	6	4586	3834	4117,5	260,5	6,3	4046	67854,7
#6	0,46875	4088	3492	3517	3659	3893	4002	6	4088	3492	3775,2	254,4	6,7	3776	64706,2
#7	0,234375	4418	3862	3449	4123	3649	4018	6	4418	3449	3919,8	345,7	8,8	3940	119492,6
	RN18	9401	8974	8773	8776	8967	9392	6	9401	8773	9047,2	284,5	3,1	8971	80917,4
	DMSO	3890	3379	3346	3351	3480	3698	6	3890	3346	3524,0	223,1	6,3	3430	49761,2
	Dox	13123	12359	12905	12578	12949	13266	6	13266	12359	12863,3	338,9	2,6	12927	114881,9

Statistical analysis: CBA76b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	16118	17705	17743	17031	13559	16072	6	17743	13559	16371,3	1559,4	9,5	16575	2431658,7
#2	30	12025	17607	15728	19187	14613	15970	6	19187	12025	15855,0	2466,3	15,6	15849	6082509,2
#3	15	14418	19984	19264	27013	23751	20463	6	27013	14418	20815,5	4270,3	20,5	20224	18235394,7
#4	7,5	22618	20880	19166	18003	18926	19049	6	22618	18003	19773,7	1677,0	8,5	19108	2812481,1
#5	3,75	14345	18381	17615	19489	14068	14469	6	19489	14068	16394,5	2380,4	14,5	16042	5666467,1
#6	1,875	14277	11755	11571	11357	11701	12384	6	14277	11357	12174,2	1086,0	8,9	11728	1179419,4
#7	0,9375	10599	9712	9517	9558	9830	10309	6	10599	9517	9920,8	437,5	4,4	9771	191435,0
	RN18	17185	14482	14620	14432	15171	15105	6	17185	14432	15165,8	1037,8	6,8	14863	1076967,0
	DMSO	7100	7111	7002	7014	6899	6991	6	7111	6899	7019,5	78,1	1,1	7008	6104,3
	Dox	23706	22540	21417	21981	21798	22091	6	23706	21417	22255,5	800,0	3,6	22036	639937,9

Statistical analysis: CBA76b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	11199	11778	11378	11372	11282	11197	6	11778	11197	11367,7	216,1	1,9	11327	46682,7
#2	7,5	9457	8572	8572	8923	9115	10083	6	10083	8572	9120,3	579,7	6,4	9019	336075,9
#3	3,75	8118	7276	6130	7138	8052	8422	6	8422	6130	7522,7	847,6	11,3	7664	718349,9
#4	1,875	6738	6244	5911	5967	6538	6794	6	6794	5911	6365,3	382,7	6,0	6391	146451,9
#5	0,9375	4982	5155	5103	4979	5269	5740	6	5740	4979	5204,7	284,3	5,5	5129	80805,9
#6	0,46875	5211	4452	4414	4249	4712	5049	6	5211	4249	4681,2	381,5	8,1	4582	145527,8
#7	0,234375	4460	4363	3284	3915	3460	4432	6	4460	3284	3985,7	517,7	13,0	4139	268048,3
	RN18	7467	6902	7295	6955	7472	7337	6	7472	6902	7238,0	250,3	3,5	7316	62646,4
	DMSO	3880	3573	3650	3764	3751	3866	6	3880	3573	3747,3	119,9	3,2	3758	14367,9
	Dox	12384	11626	11795	11845	12261	12331	6	12384	11626	12040,3	322,9	2,7	12053	104260,7

Statistical analysis: CBA76b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	9986	12786	10627	11960	12349	11308	6	12786	9986	11502,7	1065,6	9,3	11634	1135468,7
#2	15	14528	14740	15014	14078	15578	15924	6	15924	14078	14977,0	682,0	4,6	14877	465070,0
#3	7,5	13494	13566	12795	13689	13377	13480	6	13689	12795	13400,2	314,0	2,3	13487	98573,4
#4	3,75	9864	9647	9498	8940	9621	9721	6	9864	8940	9548,5	321,6	3,4	9634	103415,5
#5	1,875	7837	7516	7592	7557	7792	8353	6	8353	7516	7774,5	311,9	4,0	7692	97261,9
#6	0,9375	7246	6262	6064	6163	6501	6782	6	7246	6064	6503,0	446,4	6,9	6382	199259,2
#7	0,46875	5637	5049	5187	5082	5311	5744	6	5744	5049	5335,0	292,2	5,5	5249	85354,0
	RN18	12854	11125	11358	11840	12076	12202	6	12854	11125	11909,2	621,3	5,2	11958	385956,2
	DMSO	4995	4804	4835	4595	4920	4807	6	4995	4595	4826,0	135,4	2,8	4821	18336,8
	Dox	17911	16847	16730	16747	17100	16457	6	17911	16457	16965,3	507,5	3,0	16797	257575,5

Statistical analysis: CBA77b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	15760	16133	19808	15539	15875	15930	6	19808	15539	16507,5	1628,7	9,9	15903	2652772,3
#2	30	15110	14501	16988	14205	14623	14981	6	16988	14205	15068,0	996,0	6,6	14802	992003,2
#3	15	17275	14815	14128	19164	15244	14498	6	19164	14128	15854,0	1961,9	12,4	15030	3848954,8
#4	7,5	9043	9382	9212	9360	9727	9751	6	9751	9043	9412,5	280,7	3,0	9371	78781,9
#5	3,75	8460	8454	7834	8235	8411	8970	6	8970	7834	8394,0	368,5	4,4	8433	135780,4
#6	1,875	6468	6873	6595	6890	7280	7658	6	7658	6468	6960,7	442,1	6,4	6882	195471,9
#7	0,9375	6617	6868	6611	6423	6904	7154	6	7154	6423	6762,8	262,2	3,9	6743	68761,4
	RN18	14171	12496	12411	12544	12943	13083	6	14171	12411	12941,3	658,7	5,1	12744	433920,3
	DMSO	5965	5763	5591	5807	6311	5781	6	6311	5591	5869,7	246,9	4,2	5794	60937,1
	Dox	19835	19097	19829	19890	20591	18998	6	20591	18998	19706,7	586,7	3,0	19832	344198,7

Anhang

Statistical analysis: CBA77b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	13095	12039	11762	11422	12924	12653	6	13095	11422	12315,8	674,2	5,5	12346	454591,0
#2	7,5	8159	7980	8113	8361	8597	9237	6	9237	7980	8407,8	459,9	5,5	8260	211476,2
#3	3,75	6565	5709	6018	5920	5950	6359	6	6565	5709	6086,8	315,2	5,2	5984	99354,2
#4	1,875	6894	5142	5126	4991	5343	5461	6	6894	4991	5492,8	706,6	12,9	5243	499243,8
#5	0,9375	5424	4501	4763	4625	5042	5212	6	5424	4501	4927,8	358,1	7,3	4903	128206,2
#6	0,46875	7246	5924	6322	5602	6385	6102	6	7246	5602	6263,5	559,0	8,9	6212	312483,1
#7	0,234375	4857	4293	4315	4204	4540	5057	6	5057	4204	4544,3	344,1	7,6	4428	118439,1
	RN18	12041	9370	9631	9940	10095	10081	6	12041	9370	10193,0	948,1	9,3	10011	898886,8
	DMSO	5702	4421	4588	4671	4502	4766	6	5702	4421	4775,0	470,1	9,8	4630	221008,0
	Dox	14027	12982	13793	13292	14070	13747	6	14070	12982	13651,8	429,6	3,1	13770	184551,0

Statistical analysis: CBA77b															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	12772	13842	14066	14522	14775	11558	6	14775	11558	13589,2	1213,3	8,9	13954	1472214,6
#2	7,5	7247	7492	7652	7798	7940	7932	6	7940	7247	7676,8	271,5	3,5	7725	73717,0
#3	3,75	5800	5452	5214	5461	5640	5614	6	5800	5214	5530,2	201,4	3,6	5538	40551,4
#4	1,875	4348	4466	4412	4590	4869	4628	6	4869	4348	4552,2	187,8	4,1	4528	35264,2
#5	0,9375	4104	4272	3924	4330	4477	4364	6	4477	3924	4245,2	199,4	4,7	4301	39772,2
#6	0,46875	4164	4227	3882	4161	4056	3935	6	4227	3882	4070,8	138,2	3,4	4109	19105,4
#7	0,234375	3932	3980	3696	4261	4164	3855	6	4261	3696	3981,3	205,6	5,2	3956	42278,3
	RN18	9455	9513	9703	10373	10380	10700	6	10700	9455	10020,7	527,9	5,3	10038	278673,9
	DMSO	4107	3976	3841	3919	3978	4233	6	4233	3841	4009,0	140,1	3,5	3977	19630,8
	Dox	12624	13499	14167	14008	14400	14302	6	14400	12624	13833,3	671,8	4,9	14088	451373,5

Statistical analysis: CBA78															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	10730	9643	10540	10261	9737	9477	6	10730	9477	10064,7	517,2	5,1	9999	267535,5
#2	30	10679	9392	10361	10020	9656	10131	6	10679	9392	10039,8	466,3	4,6	10076	217480,6
#3	15	13661	12545	12615	12442	12302	12372	6	13661	12302	12656,2	505,1	4,0	12494	255159,0
#4	7,5	12310	11136	11862	11405	11336	11551	6	12310	11136	11600,0	423,8	3,7	11478	179632,4
#5	3,75	11186	9710	9528	9647	9711	9832	6	11186	9528	9935,7	620,5	6,2	9711	385000,3
#6	1,875	8800	8300	8383	8048	8103	8309	6	8800	8048	8323,8	266,8	3,2	8305	71175,0
#7	0,9375	8228	7850	7326	7393	7262	7684	6	8228	7262	7623,8	372,2	4,9	7539	138540,2
	RN18	14815	14419	13818	13574	14086	13864	6	14815	13574	14096,0	452,8	3,2	13975	204996,4
	DMSO	6780	6160	5719	5922	5781	5782	6	6780	5719	6024,0	402,8	6,7	5852	162214,8
	Dox	18923	17404	17137	16789	17762	16882	6	18923	16789	17482,8	790,0	4,5	17271	624047,0

Statistical analysis: CBA78															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	11053	11720	10746	12377	10950	11088	6	12377	10746	11322,3	611,3	5,4	11071	373741,1
#2	7,5	10513	9460	9165	8214	8970	10703	6	10703	8214	9504,2	951,0	10,0	9313	904359,0
#3	3,75	8445	8276	7546	7093	7736	9276	6	9276	7093	8062,0	771,7	9,6	8006	595554,8
#4	1,875	6958	7409	6609	6510	7603	8370	6	8370	6510	7243,2	699,7	9,7	7184	489551,0
#5	0,9375	5965	5848	5772	6048	5964	6226	6	6226	5772	5970,5	158,6	2,7	5965	25153,5
#6	0,46875	6129	5487	5485	5049	5482	5819	6	6129	5049	5575,2	365,4	6,6	5486	133524,2
#7	0,234375	5770	5292	5160	5684	5584	5547	6	5770	5160	5506,2	234,4	4,3	5566	54931,4
	RN18	10519	10538	10179	9926	10336	10434	6	10538	9926	10322,0	234,7	2,3	10385	55094,0
	DMSO	6129	4535	4226	4267	4362	4299	6	6129	4226	4636,3	739,2	15,9	4331	546431,1
	Dox	14388	14345	14212	13062	14544	13304	6	14544	13062	13975,8	627,9	4,5	14279	394241,0

Statistical analysis: CBA78															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	7649	7639	7055	7253	7853	8102	6	8102	7055	7591,8	383,9	5,1	7644	147393,8
#2	7,5	6338	6022	6401	5849	6170	6714	6	6714	5849	6249,0	305,0	4,9	6254	93004,0
#3	3,75	5241	5302	4957	4652	4987	5022	6	5302	4652	5026,8	231,8	4,6	5005	53714,2
#4	1,875	4592	4554	4197	4014	4408	4611	6	4611	4014	4396,0	243,0	5,5	4481	59054,8
#5	0,9375	4763	4482	3919	3939	4054	4205	6	4763	3919	4227,0	334,8	7,9	4130	112108,4
#6	0,46875	4162	3893	3219	3505	3838	4059	6	4162	3219	3779,3	355,0	9,4	3866	126048,3
#7	0,234375	3769	3576	3474	3407	3372	4230	6	4230	3372	3638,0	323,3	8,9	3525	104496,4
	RN18	6768	6686	7164	6837	6285	6232	6	7164	6232	6662,0	352,6	5,3	6727	124294,0
	DMSO	3796	3417	3335	3069	3431	3301	6	3796	3069	3391,5	237,2	7,0	3376	56243,9
	Dox	11079	11207	11281	10640	11275	10570	6	11281	10570	11008,7	321,8	2,9	11143	103545,1

Anhang

Statistical analysis: CBA80															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	8460	9430	9023	9596	9528	8718	6	9596	8460	9125,8	468,1	5,1	9227	219109,8
#2	30	8732	9894	9850	10074	9833	10230	6	10230	8732	9768,8	530,5	5,4	9872	281439,4
#3	15	10217	10701	10483	11240	10864	11270	6	11270	10217	10795,8	416,8	3,9	10783	173734,2
#4	7,5	12748	14277	12821	12237	13241	13056	6	14277	12237	13063,3	684,9	5,2	12939	469118,7
#5	3,75	10823	10101	10309	10881	10962	11266	6	11266	10101	10723,7	434,8	4,1	10852	189042,3
#6	1,875	9841	9404	9577	8881	9727	10160	6	10160	8881	9598,3	434,4	4,5	9652	188739,9
#7	0,9375	8631	7948	8001	7820	8939	8721	6	8939	7820	8343,3	474,9	5,7	8316	225512,3
	RN18	14155	14032	14653	14410	15431	14778	6	15431	14032	14576,5	505,7	3,5	14532	255697,9
	DMSO	6446	6030	6116	6145	6436	6598	6	6598	6030	6295,2	227,7	3,6	6291	51851,4
	Dox	17879	17164	17746	17523	17325	17870	6	17879	17164	17584,5	297,4	1,7	17635	88453,1

Statistical analysis: CBA80															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	10051	10626	10509	11428	12334	10507	6	12334	10051	10909,2	829,2	7,6	10568	687568,6
#2	7,5	10642	9453	8986	8401	9254	9738	6	10642	8401	9412,3	754,9	8,0	9354	569883,5
#3	3,75	9573	8005	7342	7683	7649	7846	6	9573	7342	8016,3	794,1	9,9	7765	630624,7
#4	1,875	7097	6814	5918	6007	6275	6636	6	7097	5918	6457,8	468,0	7,2	6456	219046,2
#5	0,9375	5974	5258	4952	4911	5546	5664	6	5974	4911	5384,2	419,3	7,8	5402	175794,6
#6	0,46875	5910	5316	4960	4793	5139	5143	6	5910	4793	5210,2	386,6	7,4	5141	149431,0
#7	0,234375	5341	4978	4816	4531	4678	4900	6	5341	4531	4874,0	278,9	5,7	4858	77802,0
	RN18	8924	8910	8187	8920	9155	9579	6	9579	8187	8945,8	452,3	5,1	8922	204581,4
	DMSO	4553	3897	3789	3610	3942	3980	6	4553	3610	3961,8	318,8	8,0	3920	101612,6
	Dox	13078	12762	12829	12190	13090	11934	6	13090	11934	12647,2	478,7	3,8	12796	229115,4

Statistical analysis: CBA80															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	8366	8628	9125	9416	9816	9590	6	9816	8366	9156,8	564,9	6,2	9271	319079,4
#2	7,5	8018	7363	7888	7756	8691	8782	6	8782	7363	8083,0	552,4	6,8	7953	305168,8
#3	3,75	6893	5750	6031	5771	6813	6614	6	6893	5750	6312,0	522,9	8,3	6323	273450,4
#4	1,875	4980	4675	4727	4888	4999	5632	6	5632	4675	4983,5	343,8	6,9	4934	118177,9
#5	0,9375	4504	4122	4027	3889	4546	4443	6	4546	3889	4255,2	277,7	6,5	4283	77131,0
#6	0,46875	4050	3767	3584	3690	3770	4265	6	4265	3584	3854,3	253,7	6,6	3769	64351,5
#7	0,234375	3849	3345	3527	3555	3956	4020	6	4020	3345	3708,7	270,8	7,3	3702	73333,1
	RN18	9255	8455	8420	9055	9646	9646	6	9646	8420	9079,5	547,4	6,0	9155	299637,1
	DMSO	3615	3366	3359	3622	3702	3906	6	3906	3359	3595,0	208,5	5,8	3619	43487,2
	Dox	12140	12055	12056	12443	12332	12505	6	12505	12055	12255,2	198,3	1,6	12236	39319,8

Statistical analysis: CBA81															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	14939	18209	15300	15491	15472	14114	6	18209	14114	15587,5	1383,4	8,9	15386	1913865,1
#2	30	11489	11418	10760	10737	10531	10513	6	11489	10513	10908,0	435,2	4,0	10749	189392,0
#3	15	18326	18447	17479	18095	16702	17451	6	18447	16702	17750,0	663,0	3,7	17787	439551,2
#4	7,5	11868	11807	11359	10682	11019	11257	6	11868	10682	11332,0	456,0	4,0	11308	207948,8
#5	3,75	10110	9197	9509	9006	9165	9677	6	10110	9006	9444,0	408,1	4,3	9353	166552,8
#6	1,875	8645	8506	7358	7954	8279	8372	6	8645	7358	8185,7	468,1	5,7	8326	219146,7
#7	0,9375	7488	7420	6805	7167	6969	8005	6	8005	6805	7309,0	428,6	5,9	7294	183711,6
	RN18	14267	14243	13754	13658	14115	14010	6	14267	13658	14007,8	253,3	1,8	14063	64155,0
	DMSO	6313	6252	5865	5947	5817	6077	6	6313	5817	6045,2	204,8	3,4	6012	41937,0
	Dox	17655	18530	18154	17717	16310	17397	6	18530	16310	17627,2	760,2	4,3	17686	577882,2

Statistical analysis: CBA81															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10751	10823	10868	9805	10559	9100	6	10868	9100	10317,7	714,1	6,9	10655	509957,5
#2	15	15142	14374	15149	15718	14368	14514	6	15718	14368	14877,5	546,9	3,7	14828	299069,5
#3	7,5	10480	10453	9591	10817	11152	10472	6	11152	9591	10494,2	520,6	5,0	10476	271012,6
#4	3,75	8535	7950	8257	8493	8737	8876	6	8876	7950	8474,7	333,6	3,9	8514	111303,5
#5	1,875	11822	6844	6944	6661	7114	7152	5	7152	6661	6943,0	201,4	2,9	7029	40562,0
#6	0,9375	9517	5970	5797	6038	6175	6289	5	6289	5797	6053,8	189,2	3,1	6038	35806,7
#7	0,46875	5415	5447	5292	5426	5481	5482	6	5482	5292	5423,8	70,2	1,3	5437	4930,2
	RN18	13209	12870	13932	12567	13445	13098	6	13932	12567	13186,8	472,2	3,6	13154	222976,6
	DMSO	5546	5173	5420	5706	5189	5319	6	5706	5173	5392,2	208,6	3,9	5370	43519,0
	Dox	17178	16911	17088	16449	16558	16054	6	17178	16054	16706,3	429,8	2,6	16735	184757,9

Anhang

Statistical analysis: CBA81															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	12651	11901	11745	10960	10556	10724	6	12651	10556	11422,8	811,8	7,1	11353	658962,2
#2	7,5	10328	10488	11027	10499	10285	10743	6	11027	10285	10561,7	279,3	2,6	10494	77983,1
#3	3,75	7205	7301	7018	7255	7470	6782	6	7470	6782	7171,8	240,5	3,4	7230	57847,8
#4	1,875	5637	5399	5279	6089	5327	5591	6	6089	5279	5553,7	298,6	5,4	5495	89132,3
#5	0,9375	5626	4578	6780	4322	4974	4838	6	6780	4322	5186,3	896,3	17,3	4906	803328,7
#6	0,46875	4682	4070	4523	4073	5021	4519	6	5021	4070	4481,3	366,2	8,2	4521	134118,7
#7	0,234375	4350	4849	4537	3783	4049	4398	6	4849	3783	4327,7	372,9	8,6	4374	139074,3
	RN18	11300	11048	10341	10162	10149	10480	6	11300	10149	10580,0	482,7	4,6	10411	233006,0
	DMSO	4800	4213	4188	4036	4052	4205	6	4800	4036	4249,0	281,0	6,6	4197	78946,4
	Dox	15082	13562	13613	14427	14759	14543	6	15082	13562	14331,0	617,8	4,3	14485	381646,0

Statistical analysis: CBA82															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	8735	10536	8945	9167	8646	7819	6	10536	7819	8974,7	891,8	9,9	8840	795332,3
#2	30	9837	10765	10061	9279	9627	8682	6	10765	8682	9708,5	707,4	7,3	9732	500355,1
#3	15	13372	13059	12118	11969	11639	10878	6	13372	10878	12172,5	919,7	7,6	12044	845883,5
#4	7,5	14986	17389	15225	14943	14802	14461	6	17389	14461	15301,0	1053,3	6,9	14965	1109502,0
#5	3,75	15504	18199	12132	12122	12419	11572	6	18199	11572	13658,0	2630,7	19,3	12276	6920577,2
#6	1,875	10531	11850	10266	10249	10254	9862	6	11850	9862	10502,0	694,1	6,6	10260	481750,8
#7	0,9375	8679	10220	8599	8532	8431	8350	6	10220	8350	8801,8	704,5	8,0	8566	496381,4
	RN18	15376	16069	14562	15514	14922	14028	6	16069	14028	15078,5	728,6	4,8	15149	530814,3
	DMSO	7025	7893	6912	6610	6728	6566	6	7893	6566	6955,7	491,6	7,1	6820	241693,1
	Dox	20863	20713	18808	18524	18282	16695	6	20863	16695	18980,8	1580,8	8,3	18666	2498984,6

Statistical analysis: CBA82															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10247	10475	9552	10641	10253	10434	6	10641	9552	10267,0	380,2	3,7	10344	144570,0
#2	15	11165	11473	11266	11381	11185	10878	6	11473	10878	11224,7	206,5	1,8	11226	42625,9
#3	7,5	10691	9639	10097	9911	9869	10727	6	10727	9639	10155,7	452,9	4,5	10004	205085,9
#4	3,75	7685	7352	7283	6908	7301	7911	6	7911	6908	7406,7	349,3	4,7	7327	121987,5
#5	1,875	6245	5388	5738	5648	5977	6083	6	6245	5388	5846,5	314,1	5,4	5858	98632,3
#6	0,9375	4927	4719	4440	4727	4585	5150	6	5150	4440	4758,0	251,3	5,3	4723	63152,0
#7	0,46875	4641	4272	4201	4255	4193	4265	6	4641	4193	4304,5	168,2	3,9	4260	28288,7
	RN18	11075	11681	10734	10665	10405	10993	6	11681	10405	10925,5	441,2	4,0	10864	194627,9
	DMSO	4267	3805	4151	3420	3976	3987	6	4267	3420	3934,3	297,8	7,6	3982	88677,5
	Dox	14577	13966	14229	14095	14419	13922	6	14577	13922	14201,3	258,5	1,8	14162	66797,1

Statistical analysis: CBA82															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	8539	8627	8056	8369	8037	7852	6	8627	7852	8246,7	310,2	3,8	8213	96230,7
#2	7,5	8093	7336	7606	7467	8019	7490	6	8093	7336	7668,5	313,0	4,1	7548	97995,5
#3	3,75	6057	5596	5488	5672	5854	6316	6	6316	5488	5830,5	311,4	5,3	5763	96996,7
#4	1,875	5255	4668	4579	4487	4428	5168	6	5255	4428	4764,2	357,0	7,5	4624	127472,6
#5	0,9375	4402	3987	3593	3623	3929	3928	6	4402	3593	3910,3	293,8	7,5	3929	86307,1
#6	0,46875	3705	3438	3175	3321	4183	4132	6	4183	3175	3659,0	423,7	11,6	3572	179552,4
#7	0,234375	3537	3184	2917	3201	3401	3302	6	3537	2917	3257,0	212,2	6,5	3252	45045,2
	RN18	6494	5739	6599	6094	6308	6461	6	6599	5739	6282,5	318,9	5,1	6385	101668,3
	DMSO	3142	3139	3010	2899	3388	3256	6	3388	2899	3139,0	173,2	5,5	3141	29988,0
	Dox	10493	10514	9216	10497	10508	10097	6	10514	9216	10220,8	518,4	5,1	10495	268755,8

Statistical analysis: CBA84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	13089	12361	13281	12420	13038	13105	6	13281	12361	12882,3	390,1	3,0	13064	152199,9
#2	30	13485	12295	15529	12652	13408	13509	6	15529	12295	13479,7	1122,0	8,3	13447	125885,19
#3	15	13366	12720	17090	13569	13760	14297	6	17090	12720	14133,7	1537,1	10,9	13665	2362565,1
#4	7,5	14535	14380	16224	13866	14622	14663	6	16224	13866	14715,0	794,2	5,4	14579	630772,0
#5	3,75	11524	9029	11729	9905	10009	10238	6	11729	9029	10405,7	1032,8	9,9	10124	1066643,1
#6	1,875	8455	7731	9364	8094	7732	8738	6	9364	7731	8352,3	635,7	7,6	8275	404070,7
#7	0,9375	7808	7046	8169	7141	7585	7639	6	8169	7046	7564,7	419,3	5,5	7612	175775,5
	RN18	15833	13240	18190	15622	15374	16446	6	18190	13240	15784,2	1606,0	10,2	15728	2579152,2
	DMSO	7104	6129	7968	6568	6670	6964	6	7968	6129	6900,5	623,5	9,0	6817	388779,9
	Dox	24200	20484	21021	20847	21762	27003	6	27003	20484	22552,8	2556,5	11,3	21392	6535802,2

Anhang

Statistical analysis: CBA84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	13088	12988	11507	11662	12276	11741	6	13088	11507	12210,3	692,1	5,7	12009	478999,5
#2	7,5	9814	8653	8102	8304	8445	8928	6	9814	8102	8707,7	612,3	7,0	8549	374856,3
#3	3,75	7086	6512	5765	6602	6505	6663	6	7086	5765	6522,2	428,4	6,6	6557	183563,0
#4	1,875	5963	5162	5253	4897	5255	5257	6	5963	4897	5297,8	354,1	6,7	5254	125415,4
#5	0,9375	5172	4701	4369	4177	4587	4690	6	5172	4177	4616,0	339,5	7,4	4639	115281,6
#6	0,46875	5373	4845	4642	4765	4598	5026	6	5373	4598	4874,8	288,0	5,9	4805	82964,6
#7	0,234375	4843	4494	4226	4064	4291	4232	6	4843	4064	4358,3	274,9	6,3	4262	75589,1
	RN18	9056	8116	8073	8210	8215	7605	6	9056	7605	8212,5	471,0	5,7	8163	221866,7
	DMSO	5641	4192	3825	4145	3533	3480	6	5641	3480	4136,0	794,8	19,2	3985	631781,6
	Dox	12927	13698	12398	12575	12185	11457	6	13698	11457	12540,0	749,8	6,0	12487	562207,2

Statistical analysis: CBA84															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	13955	14199	13591	11754	12776	12658	6	14199	11754	13155,5	924,5	7,0	13184	854696,3
#2	7,5	12041	10916	10671	11253	10738	10397	6	12041	10397	11002,7	582,3	5,3	10827	339039,5
#3	3,75	8149	7149	7018	6864	7696	6960	6	8149	6864	7306,0	507,0	6,9	7084	257084,4
#4	1,875	6785	5212	5715	5522	5616	5984	6	6785	5212	5805,7	541,8	9,3	5666	293599,5
#5	0,9375	6028	5553	4985	4680	4919	4687	6	6028	4680	5142,0	538,3	10,5	4952	289752,8
#6	0,46875	5714	4923	4985	4543	4731	4945	6	5714	4543	4973,5	399,0	8,0	4934	159194,3
#7	0,234375	5142	4719	4575	5240	4476	4800	6	5240	4476	4825,3	306,2	6,3	4760	93775,1
	RN18	13255	10728	11110	10566	10776	10728	6	13255	10566	11193,8	1025,5	9,2	10752	1051639,4
	DMSO	5247	4482	4752	4807	4391	4330	6	5247	4330	4668,2	342,7	7,3	4617	117437,4
	Dox	15309	14098	15286	14374	14555	14380	6	15309	14098	14667,0	509,9	3,5	14468	259969,6

Statistical analysis: CBA85															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	15315	14483	14515	14642	15351	15187	6	15351	14483	14915,5	411,2	2,8	14915	169046,3
#2	30	13963	14666	14816	14407	15805	15113	6	15805	13963	14795,0	629,5	4,3	14741	396214,8
#3	15	18451	18158	19000	18222	18713	18317	6	19000	18158	18476,8	323,2	1,7	18384	104457,4
#4	7,5	11550	11191	10884	10462	11340	11779	6	11779	10462	11201,0	473,7	4,2	11266	224383,2
#5	3,75	9232	9083	8955	8895	9501	9722	6	9722	8895	9231,3	324,0	3,5	9158	104991,5
#6	1,875	11573	7843	7455	7100	7100	7946	6	11573	7100	8169,5	1705,2	20,9	7649	2907707,5
#7	0,9375	7611	6962	6967	6754	6884	7377	6	7611	6754	7092,5	328,8	4,6	6965	108123,5
	RN18	16592	15916	14938	14202	14781	15419	6	16592	14202	15308,0	856,6	5,6	15179	733701,2
	DMSO	7348	6469	6365	6021	6308	6691	6	7348	6021	6533,7	454,8	7,0	6417	206855,1
	Dox	23374	22479	22294	21708	22143	22981	6	23374	21708	22496,5	598,8	2,7	22387	358550,7

Statistical analysis: CBA85															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15		12357	10515	9339	10863	9291	5	12357	9291	10473,0	1263,6	12,1	10515	1596600,0
#2	7,5		8895	8607	8621	8941	9183	5	9183	8607	8849,4	241,2	2,7	8895	58170,8
#3	3,75		6824	6778	6562	7187	7785	5	7785	6562	7027,2	479,5	6,8	6824	229899,7
#4	1,875		6348	5563	5825	6190	6438	5	6438	5563	6072,8	368,8	6,1	6190	136035,7
#5	0,9375		5395	5021	4861	5512	5523	5	5523	4861	5262,4	303,0	5,8	5395	91797,8
#6	0,46875		4952	4963	4467	5023	5312	5	5312	4467	4943,4	304,0	6,1	4963	92404,3
#7	0,234375		4804	4672	4641	4715	5014	5	5014	4641	4769,2	150,0	3,1	4715	22489,7
	RN18		10895	8850	8786	9693	9959	5	10895	8786	9636,6	870,8	9,0	9693	758238,3
	DMSO		4771	4287	4789	4450	4064	5	4789	4064	4472,2	312,7	7,0	4450	97765,7
	Dox		13501	13481	12786	14580	11988	5	14580	11988	13267,2	960,7	7,2	13481	922930,7

Statistical analysis: CBA85																
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance	
		#1	#2	#3	#4	#5	#6									
#1	15		7566	7405	8053	7689	7552	7553	6	8053	7405	7636,3	223,1	2,9	7560	49780,7
#2	7,5		7823	8024	7689	8090	7611	8344	6	8344	7611	7930,2	274,6	3,5	7924	75424,6
#3	3,75		5304	5027	5007	5067	5165	5441	6	5441	5007	5168,5	172,6	3,3	5116	29807,1
#4	1,875		4348	4658	4898	4251	4297	4468	6	4898	4251	4486,7	248,9	5,5	4408	61927,9
#5	0,9375		3979	3764	3675	3811	3959	4334	6	4334	3675	3920,3	233,5	6,0	3885	54527,9
#6	0,46875		3591	3550	3513	3596	3929	3711	6	3929	3513	3648,3	152,8	4,2	3594	23342,3
#7	0,234375		3796	3324	3532	3733	3738	3615	6	3796	3324	3623,0	174,9	4,8	3674	30600,0
	RN18		9620	8729	8827	8701	8849	9711	6	9711	8701	9072,8	463,4	5,1	8838	214733,0
	DMSO		3644	3540	3639	3657	3994	3789	6	3994	3540	3710,5	160,0	4,3	3651	25600,3
	Dox		13016	12713	13242	13351	13425	13744	6	13744	12713	13248,5	354,4	2,7	13297	125607,5

Anhang

Statistical analysis: CBA86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	15180	14731	14824	14716	14920	14471	6	15180	14471	14807,0	236,3	1,6	14778	55828,0
#2	30	14463	13491	14134	14138	14112	14261	6	14463	13491	14099,8	326,0	2,3	14136	106263,0
#3	15	18132	17570	16098	17096	17811	17840	6	18132	16098	17424,5	736,4	4,2	17691	542252,7
#4	7,5	12521	12240	12395	13618	13024	13819	6	13819	12240	12936,2	663,6	5,1	12773	440375,8
#5	3,75	10141	9552	9873	9519	11275	13531	6	13531	9519	10648,5	1551,7	14,6	10007	2407669,5
#6	1,875	8610	7991	8101	7692	9457	10751	6	10751	7692	8767,0	1152,2	13,1	8356	1327672,4
#7	0,9375	7516	6765	7208	6883	8266	9315	6	9315	6765	7658,8	973,2	12,7	7362	947209,4
	RN18	13063	12882	12971	12515	15263	17372	6	17372	12515	14011,0	1916,1	13,7	13017	3671357,2
	DMSO	5932	5796	5681	5591	6953	7481	6	7481	5591	6239,0	784,1	12,6	5864	614825,2
	Dox	19063	18712	19277	19029	22680	23169	6	23169	18712	20321,7	2030,1	10,0	19170	4121325,5

Statistical analysis: CBA86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	12161	12379	12689	11155	11901	11665	6	12689	11155	11991,7	544,0	4,5	12031	295983,5
#2	15	14119	14031	11650	13359	13655	13128	6	14119	11650	13323,7	903,7	6,8	13507	816670,3
#3	7,5	14203	14098	14543	13444	14636	13612	6	14636	13444	14089,3	482,1	3,4	14151	232391,1
#4	3,75	11106	10367	9689	10112	10150	9194	6	11106	9194	10103,0	644,3	6,4	10131	415134,4
#5	1,875	8899	8441	7592	6963	8237	7117	5	8441	6963	7670,0	657,2	8,6	7915	431918,0
#6	0,9375	7138	6886	6393	6787	6715	7106	5	7106	6393	6777,4	260,5	3,8	6787	67880,3
#7	0,46875	6302	5842	5720	6121	5779	5638	6	6302	5638	5900,3	256,7	4,4	5811	65898,7
	RN18	12611	12452	11156	8533	8064	8165	3	12611	11156	12073,0	798,1	6,6	12452	636987,0
	DMSO	5703	5124	5447	5106	5311	5304	6	5703	5106	5332,5	222,0	4,2	5308	49285,9
	Dox	17823	16390	15747	15876	16693	16849	6	17823	15747	16563,0	755,5	4,6	16542	570810,0

Statistical analysis: CBA86															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	8975	8852	8356	8348	9061	9010	6	9061	8348	8767,0	328,8	3,8	8914	108091,2
#2	7,5	7636	7130	6995	7025	7864	8252	6	8252	6995	7483,7	516,2	6,9	7383	266489,1
#3	3,75	6444	6429	6008	5910	6731	6640	6	6731	5910	6360,3	332,9	5,2	6437	110852,3
#4	1,875	5417	5036	5371	5134	5724	5674	6	5724	5036	5392,7	277,2	5,1	5394	76822,3
#5	0,9375	4718	4237	4384	4263	4918	5364	6	5364	4237	4647,3	442,1	9,5	4551	195459,1
#6	0,46875	4435	4313	4430	3745	4482	4587	6	4587	3745	4332,0	300,9	6,9	4433	90533,6
#7	0,234375	4141	3758	3682	3676	4016	4312	6	4312	3676	3930,8	265,9	6,8	3887	70688,2
	RN18	7807	7195	7359	6714	7362	7670	6	7807	6714	7351,2	384,7	5,2	7361	147997,4
	DMSO	4107	3756	4019	3768	4123	4386	6	4386	3756	4026,5	238,8	5,9	4063	57016,3
	Dox	11182	10504	10993	10986	11474	12017	6	12017	10504	11192,7	513,0	4,6	11088	263125,5

Statistical analysis: CBA87															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	16235	15131	19819	14558	14388	15271	6	19819	14388	15900,3	2027,1	12,7	15201	4108979,1
#2	30	12037	12069	15118	10111	10871	11227	6	15118	10111	11905,5	1738,7	14,6	11632	3022992,7
#3	15	14106	12040	12928	11699	11083	11504	6	14106	11083	12226,7	1110,6	9,1	11870	1233451,9
#4	7,5	9892	9051	9493	9254	8671	9556	6	9892	8671	9319,5	426,8	4,6	9374	182145,1
#5	3,75	10634	8207	6827	9592	7652	8962	6	10634	6827	8645,7	1373,8	15,9	8585	1887286,7
#6	1,875	10797	7271	7742	7398	7089	8015	6	10797	7089	8052,0	1385,5	17,2	7570	1919508,0
#7	0,9375	7523	7000	7205	8654	7003	7414	6	8654	7000	7466,5	619,2	8,3	7310	383388,3
	RN18	15902	15059	15367	15034	15153	16042	6	16042	15034	15426,2	441,0	2,9	15260	194479,0
	DMSO	6864	6352	7977	6550	6347	6793	6	7977	6347	6813,8	609,4	8,9	6672	371347,8
	Dox	21390	21400	22205	20922	21412	22375	6	22375	20922	21617,3	555,7	2,6	21406	308795,1

Statistical analysis: CBA87															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	10086	10234	9577	9509	9530	10667	6	10667	9509	9933,8	473,6	4,8	9832	224336,6
#2	7,5	9112	7393	7685	7130	7662	7412	6	9112	7130	7732,3	705,9	9,1	7537	498246,7
#3	3,75	6977	6399	6155	5975	6226	5907	6	6977	5907	6273,2	387,4	6,2	6191	150077,0
#4	1,875	5958	5437	5266	5326	5548	5574	6	5958	5266	5518,2	246,8	4,5	5493	60913,0
#5	0,9375	5724	5312	5480	5905	5295	5965	6	5965	5295	5613,5	293,6	5,2	5602	86180,3
#6	0,46875	5570	5002	4939	4817	5014	5138	6	5570	4817	5080,0	261,9	5,2	5008	68590,8
#7	0,234375	5660	5439	4694	4804	5030	4891	6	5660	4694	5086,3	381,7	7,5	4961	145686,7
	RN18	11875	11896	11548	11890	10924	11631	6	11896	10924	11627,3	375,1	3,2	11753	140699,9
	DMSO	5370	4739	4759	4731	4823	4927	6	5370	4731	4891,5	245,6	5,0	4791	60297,5
	Dox	14985	14443	14273	13988	13802	14726	6	14985	13802	14369,5	444,6	3,1	14358	197649,1

Anhang

Statistical analysis: CBA87															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	10494	10263	9489	9675	9964	9686	6	10494	9489	9928,5	387,1	3,9	9825	149833,9
#2	7,5	7735	7140	7329	6795	7340	7154	6	7735	6795	7248,8	309,2	4,3	7242	95579,8
#3	3,75	6518	5962	6192	6068	6015	6140	6	6518	5962	6149,2	198,8	3,2	6104	39515,4
#4	1,875	5806	5645	5268	5402	5251	5422	6	5806	5251	5465,7	218,7	4,0	5412	47820,3
#5	0,9375	6268	5768	5238	5563	6054	5330	6	6268	5238	5703,5	405,4	7,1	5666	164320,7
#6	0,46875	6079	5772	5282	5023	5130	5403	6	6079	5023	5448,2	403,6	7,4	5343	162893,4
#7	0,234375	6023	5025	4903	4961	4888	5141	6	6023	4888	5156,8	434,3	8,4	4993	188585,8
	RN18	12722	12144	11762	12308	11674	12844	6	12844	11674	12242,3	481,6	3,9	12226	231957,5
	DMSO	5537	4808	5337	4908	5008	5086	6	5537	4808	5114,0	274,5	5,4	5047	75350,0
	Dox	16784	14987	14639	14354	15168	14406	6	16784	14354	15056,3	904,7	6,0	14813	818496,3

Statistical analysis: CBA77a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	17363	17707	16940	12887	17223	21555	6	21555	12887	17279,2	2752,5	15,9	17293	7576427,4
#2	7,5	13109	11739	12998	14285	13996	13880	6	14285	11739	13334,5	932,6	7,0	13495	869661,1
#3	3,75	14350	9143	10127	9597	10431	9827	6	14350	9143	10579,2	1899,4	18,0	9977	3607714,6
#4	1,875	9641	8148	8652	8690	8889	8948	6	9641	8148	8828,0	488,2	5,5	8790	238302,0
#5	0,9375	7079	6693	6544	7123	7442	8015	6	8015	6544	7149,3	532,0	7,4	7101	283068,3
#6	0,46875	7271	6582	6145	5596	5589	5588	6	7271	5588	6128,5	689,6	11,3	5871	475599,5
#7	0,234375	6600	5770	5163	5177	5313	5515	6	6600	5163	5589,7	545,5	9,8	5414	297550,3
	RN18	13402	11680	11363	11159	11426	11543	6	13402	11159	11762,2	822,2	7,0	11485	675998,2
	DMSO	5178	4814	5239	4764	4977	5261	6	5261	4764	5038,8	218,5	4,3	5078	47739,8
	Dox	18293	16805	18453	18533	19680	18223	6	19680	16805	18331,2	918,4	5,0	18373	843454,6

Statistical analysis: CBA77a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	11006	11090	10448	10870	10083	9592	6	11090	9592	10514,8	590,0	5,6	10659	348154,6
#2	15	18121	16662	15986	15844	16002	16779	6	18121	15844	16565,7	854,2	5,2	16332	729677,9
#3	7,5	15132	13439	14060	13216	14679	14166	6	15132	13216	14115,3	724,3	5,1	14113	524637,5
#4	3,75	11415	10501	10745	10777	10778	11546	6	11546	10501	10960,3	418,1	3,8	10778	174787,9
#5	1,875	9239	8835	8869	8314	9868	9092	6	9868	8314	9036,2	515,0	5,7	8981	265228,6
#6	0,9375	7327	7103	6746	6509	6602	6896	6	7327	6509	6863,8	310,2	4,5	6821	96221,4
#7	0,46875	5898	5577	5368	5206	5200	5714	6	5898	5200	5493,8	284,2	5,2	5473	80572,2
	RN18	11898	12441	11769	10977	11684	12038	6	12441	10977	11801,2	483,5	4,1	11834	233773,4
	DMSO	4842	4636	4499	4570	3318	4371	6	4842	3318	4372,7	539,8	12,3	4535	291368,7
	Dox	16434	16241	15423	15723	15925	14982	6	16434	14982	15788,0	534,5	3,4	15824	285676,0

Statistical analysis: CBA77a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	16566	14960	14787	14653	15151	13552	6	16566	13552	14944,8	971,7	6,5	14874	944195,8
#2	7,5	12420	13210	12463	13797	14161	12687	6	14161	12420	13123,0	729,3	5,6	12949	531838,8
#3	3,75	9642	9305	9151	8472	10198	9407	6	10198	8472	9362,5	569,1	6,1	9356	323837,9
#4	1,875	7658	7179	7653	6708	7858	7749	6	7858	6708	7467,5	438,7	5,9	7656	192501,1
#5	0,9375	6635	6202	5776	6159	6239	6093	6	6635	5776	6184,0	276,4	4,5	6181	76424,0
#6	0,46875	5600	5289	5385	5317	5444	5099	6	5600	5099	5355,7	167,4	3,1	5351	28035,9
#7	0,234375	5266	4601	4836	4515	5294	5041	6	5294	4515	4925,5	330,7	6,7	4939	109378,7
	RN18	10135	9544	9661	9499	10256	9669	6	10256	9499	9794,0	320,2	3,3	9665	102512,8
	DMSO	4669	4364	4124	4041	4313	3864	6	4669	3864	4229,2	282,3	6,7	4219	79695,0
	Dox	13648	13565	13274	12805	12786	11594	6	13648	11594	12945,3	755,9	5,8	13040	571386,3

Statistical analysis: CBA77a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	10168	10583	10265	10249	10702	10593	6	10702	10168	10426,7	224,7	2,2	10424	50505,1
#2	7,5	7860	7671	7339	7429	8075	8402	6	8402	7339	7796,0	402,1	5,2	7766	161667,2
#3	3,75	7099	6148	6018	6548	6767	7030	6	7099	6018	6601,7	448,9	6,8	6658	201501,1
#4	1,875	5392	4635	5019	4969	5368	5356	6	5392	4635	5123,2	303,1	5,9	5188	91870,2
#5	0,9375	4656	4530	4460	4159	4702	4385	6	4702	4159	4482,0	197,6	4,4	4495	39040,4
#6	0,46875	4209	3818	4111	4047	3955	3864	6	4209	3818	4000,7	149,6	3,7	4001	22370,7
#7	0,234375	3852	3686	3444	3472	3666	3963	6	3963	3444	3680,5	204,4	5,6	3676	41772,7
	RN18	6529	7247	7302	6478	6867	6926	6	7302	6478	6891,5	346,1	5,0	6897	119813,9
	DMSO	3491	3512	3431	3420	3947	3584	6	3947	3420	3564,2	196,7	5,5	3502	38709,4
	Dox	11347	11172	11605	11011	11587	11727	6	11727	11011	11408,2	279,2	2,4	11467	77927,4

Anhang

Statistical analysis: CBA77a															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	15	16521	16368	14576	14933	15069	15299	6	16521	14576	15461,0	798,5	5,2	15184	637633,2
#2	7,5	10537	9970	9983	10158	10243	11431	6	11431	9970	10387,0	551,9	5,3	10201	304543,6
#3	3,75	7791	7285	7101	6788	8080	7732	6	8080	6788	7462,8	485,6	6,5	7509	235797,4
#4	1,875	5854	5548	5468	5223	5889	5838	6	5889	5223	5636,7	267,9	4,8	5693	71774,3
#5	0,9375	4547	4165	3789	3920	4214	4402	6	4547	3789	4172,8	284,8	6,8	4190	81105,4
#6	0,46875	4047	3725	3603	3501	3862	3972	6	4047	3501	3785,0	213,0	5,6	3794	45384,4
#7	0,234375	3959	3359	3843	3333	3485	3739	6	3959	3333	3619,7	263,6	7,3	3612	69505,1
	RN18	9416	8834	8396	8286	8846	8999	6	9416	8286	8796,2	412,2	4,7	8840	169930,6
	DMSO	3694	3616	3315	3375	3520	3728	6	3728	3315	3541,3	169,2	4,8	3568	28615,1
	Dox	12143	12526	10986	11896	12830	12392	6	12830	10986	12128,8	644,8	5,3	12268	415822,6

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	QD6-2	6542	5939	5999	3	6542	5939	6160,0	332,2	5,4	5999	110343,0
#2	QD5-1	4352	4073	4597	3	4597	4073	4340,7	262,2	6,0	4352	68740,3
#3	QD5-5	15303	13112	14573	3	15303	13112	14329,3	1115,6	7,8	14573	1244650,3
#4	Q9	12355	10934	11000	3	12355	10934	11429,7	802,0	7,0	11000	643270,3
#5	QV2	17754	16958	15522	3	17754	15522	16744,7	1131,2	6,8	16958	1279589,3
#6	MMd1	11420	10298	11032	3	11420	10298	10916,7	569,8	5,2	11032	324697,3
#7	TGOL01	14670	12823	13415	3	14670	12823	13636,0	943,1	6,9	13415	889483,0
#8	TGOL03	9919	10075	9767	3	10075	9767	9920,3	154,0	1,6	9919	23717,3
#9	JS08	8811	8598	8799	3	8811	8598	8736,0	119,7	1,4	8799	14319,0
#10	JS91	29139	26801	27784	3	29139	26801	27908,0	1173,9	4,2	27784	1378093,0
#11	JS219	11627	12883	12912	3	12912	11627	12474,0	733,7	5,9	12883	538267,0
#12	TGBHS	11886	12448	11789	3	12448	11789	12041,0	355,8	3,0	11886	126589,0
#13	EHW141	13879	14062	13515	3	14062	13515	13818,7	278,4	2,0	13879	77532,3
#14	EHW216	25574	26671	27459	3	27459	25574	26568,0	946,7	3,6	26671	896263,0
#15	EHW229	9488	9593	9628	3	9628	9488	9569,7	72,9	0,8	9593	5308,3
#16	EHW412	11415	11204	12012	3	12012	11204	11543,7	419,1	3,6	11415	175632,3
#17	TG47V	11564	11124	11275	3	11564	11124	11321,0	223,6	2,0	11275	49987,0
	RN18	26238	25757	25257	3	26238	25257	25750,7	490,5	1,9	25757	240620,3
	DMSO	10954	10996	10650	3	10996	10650	10866,7	188,8	1,7	10954	35649,3
	Dox	27727	28999	27481	3	28999	27481	28069,0	814,7	2,9	27727	663804,0

Statistical analysis: CS128															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	24497	25855	24454	16385	24257	22897	6	25855	16385	23057,5	3401,0	14,8	24356	11567039,1
#2	15	20911	21174	20845	21138	20473	20486	6	21174	20473	20837,8	305,1	1,5	20878	93080,6
#3	7,5	20775	15352	15902	15925	15335	15322	6	20775	15322	16435,2	2144,8	13,1	15627	4600289,4
#4	3,75	13808	12553	12154	11957	11334	12274	6	13808	11334	12346,7	824,4	6,7	12214	679560,7
#5	1,875	15306	14686	11439	12036	12202	12726	6	15306	11439	13065,8	1562,8	12,0	12464	2442425,0
#6	0,9375	11792	10918	10782	10219	10302	10345	6	11792	10219	10726,3	593,0	5,5	10564	351668,3
#7	0,46875	11122	9139	9352	9153	10397	10386	6	11122	9139	9924,8	825,9	8,3	9869	682044,6
#8	0,234375	10099	9049	8653	9138	9538	9161	6	10099	8653	9273,0	493,5	5,3	9150	243569,2
	DMSO	9791	9957	9636	9753	9711	9279	6	9957	9279	9687,8	227,0	2,3	9732	51541,8
	Dox	23244	22176	20198	20974	22517	22095	6	23244	20198	21867,3	1099,9	5,0	22136	1209820,7

Statistical analysis: CS128															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	14593	13061	13489	12836	13427	13231	6	14593	12836	13439,5	613,9	4,6	13329	376823,1
#2	15	11380	9971	10529	10087	9865	10368	6	11380	9865	10366,7	554,9	5,4	10228	307926,7
#3	7,5	9482	6800	6819	6830	6645	6801	6	9482	6645	7229,5	1105,6	15,3	6810	1222317,9
#4	3,75	5576	5026	5098	4790	4266	4768	6	5576	4266	4920,7	433,8	8,8	4908	188194,7
#5	1,875	5106	4209	4183	4156	4021	4338	6	5106	4021	4335,5	390,9	9,0	4196	152813,1
#6	0,9375	4354	3996	3817	3801	3703	4017	6	4354	3703	3948,0	232,7	5,9	3907	54139,2
#7	0,46875	4453	3840	3619	3544	3577	3846	6	4453	3544	3813,2	339,7	8,9	3730	115422,2
	RN18	8525	8560	8009	7909	7877	8056	6	8560	7877	8156,0	306,5	3,8	8033	93967,2
	DMSO	3982	3673	3548	3559	3486	3576	6	3982	3486	3637,3	179,4	4,9	3568	32169,5
	Dox	12739	11957	11763	11837	12048	12117	6	12739	11763	12076,8	349,7	2,9	12003	122256,2

Anhang

Statistical analysis: CS128															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	14447	12527	13550	12648	12649	12144	6	14447	12144	12994,2	848,5	6,5	12649	719935,0
#2	15	11256	9074	9677	9971	9807	9730	6	11256	9074	9919,2	722,7	7,3	9769	522225,4
#3	7,5	7783	5874	6702	6199	6436	6286	6	7783	5874	6546,7	664,3	10,1	6361	441239,1
#4	3,75	5691	4671	4678	4629	5359	4766	6	5691	4629	4965,7	448,0	9,0	4722	200722,3
#5	1,875	4986	3686	3729	3936	3887	3946	6	4986	3686	4028,3	481,5	12,0	3912	231839,5
#6	0,9375	4800	3816	3786	3756	3646	3876	6	4800	3646	3946,7	424,9	10,8	3801	180562,7
#7	0,46875	4590	3667	3507	3550	3428	3749	6	4590	3428	3748,5	427,8	11,4	3609	183041,9
	RN18	9595	9190	8573	8212	8134	8670	6	9595	8134	8729,0	567,7	6,5	8622	322321,6
	DMSO	4403	3800	3551	3358	3622	3548	6	4403	3358	3713,7	366,5	9,9	3587	134288,3
	Dox	16467	14455	13115	13098	13856	13550	6	16467	13098	14090,2	1270,0	9,0	13703	1612879,8

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
1	CBA-44	16528	16012	19226	3	19226	16012	17255,3	1726,0	10,0	16528	2979209,3
2	CBA-35	27834	24876	22347	3	27834	22347	25019,0	2746,3	11,0	24876	7542129,0
3	CBA-77A	28399	28178	25450	3	28399	25450	27342,3	1642,5	6,0	28178	2697904,3
4	CBA-28	24773	23200	19181	3	24773	19181	22384,7	2883,8	12,9	23200	8316192,3
5	CBE-OI-26	17151	16550	16678	3	17151	16550	16793,0	316,6	1,9	16678	100219,0
6	MH232B	21900	20922	16995	3	21900	16995	19939,0	2596,0	13,0	20922	6739473,0
7	MHR14	13884	16639	17734	3	17734	13884	16085,7	1983,7	12,3	16639	3935258,3
8	MRO14	14506	14956	17775	3	17775	14506	15745,7	1771,8	11,3	14956	3139270,3
9	MHR11	24060	17582	38409	3	38409	17582	26683,7	10658,5	39,9	24060	113603702,3
10	MH256E	11439	14596	16341	3	16341	11439	14125,3	2484,7	17,6	14596	6173546,3
11	TS-205	15760	16434	12850	3	16434	12850	15014,7	1904,7	12,7	15760	3627905,3
12	TS-208	20674	20251	17741	3	20674	17741	19555,3	1585,4	8,1	20251	2513586,3
13	TS-207	17400	18354	14935	3	18354	14935	16896,3	1764,3	10,4	17400	3112650,3
14	TS-200	19551	17576	22422	3	22422	17576	19849,7	2436,8	12,3	19551	5937830,3
15	TS-201	17660	16090	13180	3	17660	13180	15643,3	2273,2	14,5	16090	5167233,3
16	TS-202	15742	17644	13259	3	17644	13259	15548,3	2198,9	14,1	15742	4835186,3
17	TS-203	19418	18369	14859	3	19418	14859	17548,7	2387,6	13,6	18369	5700830,3
	RN18	29129	35697	23846	3	35697	23846	29557,3	5937,1	20,1	29129	35249152,3
	DMSO	15527	15159	13992	3	15527	13992	14892,7	801,4	5,4	15159	642256,3
	Dox	36346	33551	28727	3	36346	28727	32874,7	3854,3	11,7	33551	14855360,3

Statistical analysis: CBA28															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	4764	5283	4346	5213	6688	5167	6	6688	4346	5243,5	791,2	15,1	5190	626069,9
#2	15	6686	6412	6157	4631	5910	5736	6	6686	4631	5922,0	718,4	12,1	6034	516088,4
#3	7,5	6249	6664	6114	5907	5100	5281	6	6664	5100	5885,8	595,5	10,1	6011	354659,8
#4	3,75	6236	5647	5006	5979	4632	5477	6	6236	4632	5496,2	598,4	10,9	5562	358129,4
#5	1,8	7027	5130	5215	4971	5169	6485	6	7027	4971	5666,2	865,3	15,3	5192	748762,6
#6	0,93	4441	4879	4557	4556	4373	4494	6	4879	4373	4550,0	175,9	3,9	4525	30934,4
#7	0,46	4806	4626	4719	4654	4488	4851	6	4851	4488	4690,7	131,5	2,8	4687	17282,3
	RN18	11138	10740	10465	10222	11252	10651	6	11252	10222	10744,7	393,0	3,7	10696	154457,5
	DMSO	5070	4724	4991	4960	4699	4617	6	5070	4617	4843,5	186,1	3,8	4842	34618,7
	Dox	21379	18810	19430	18330	17955	18852	6	21379	17955	19126,0	1212,3	6,3	18831	1469642,8

Statistical analysis: CBA35															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	6485	6551	7094	6369	8574	8707	6	8707	6369	7296,7	1071,2	14,7	6823	1147416,3
#2	7,5	5733	5744	6290	6317	7375	6911	6	7375	5733	6395,0	649,0	10,1	6304	421162,0
#3	3,75	6245	5912	5631	5510	6302	6447	6	6447	5510	6007,8	383,3	6,4	6079	146935,0
#4	1,875	5043	4936	4802	5038	5133	5455	6	5455	4802	5067,8	220,8	4,4	5041	48739,8
#5	0,9375	4457	4539	4802	4609	4607	4755	6	4802	4457	4628,2	129,9	2,8	4608	16873,8
#6	0,46875	4736	4487	4311	4570	4064	4679	6	4736	4064	4474,5	250,9	5,6	4529	62944,3
#7	0,234375	4571	4605	4174	4481	5018	5048	6	5048	4174	4649,5	333,8	7,2	4588	111445,9
	RN18	10419	10735	10083	9714	9714	9845	6	10735	9714	10085,0	416,4	4,1	9964	173388,4
	DMSO	4120	4093	3803	4134	5547	6001	6	6001	3803	4616,3	916,3	19,8	4127	839564,7
	Dox	17003	18681	19163	19603	19150	18745	6	19603	17003	18724,2	906,7	4,8	18948	822193,8

Anhang

Statistical analysis: MHR11															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	10684	8628	5987	5895	9019	11874	6	11874	5895	8681,2	2422,6	27,9	8824	5868748,6
#2	15	8081	7685	6465	7452	11690	9681	6	11690	6465	8509,0	1878,8	22,1	7883	3529938,0
#3	7,5	8635	6232	4521	6205	6342	7004	6	8635	4521	6489,8	1335,1	20,6	6287	1782375,0
#4	3,75	9598	6693	6597	6566	5654	6458	6	9598	5654	6927,7	1361,5	19,7	6582	1853741,1
#5	1,875	9006	6924	6168	5606	5334	6734	6	9006	5334	6628,7	1317,9	19,9	6451	1736850,7
#6	0,9375	6929	5968	5974	6929	6861	7547	6	7547	5968	6701,3	618,2	9,2	6895	382220,3
#7	0,46875	10971	7863	6817	6135	4665	6853	6	10971	4665	7217,3	2120,6	29,4	6835	4497151,1
	RN18	15063	12368	12623	13313	13441	14175	6	15063	12368	13497,2	998,8	7,4	13377	997509,8
	DMSO	6653	5990	5565	5973	6030	5692	6	6653	5565	5983,8	377,0	6,3	5982	142131,8
	Dox	21644	20730	20458	20475	21494	20202	6	21644	20202	20833,8	595,3	2,9	20603	354439,4

Statistical analysis: EHW216															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	16675	16040	14222	15100	13926	15670	6	16675	13926	15272,2	1064,0	7,0	15385	1132087,4
#2	30	12071	11538	11015	11551	11427	11880	6	12071	11015	11580,3	367,8	3,2	11545	135263,9
#3	15	8309	10029	8321	8706	9955	9989	6	10029	8309	9218,2	888,9	9,3	9331	737673,0
#4	7,5	7397	9042	7442	7917	7773	8582	6	9042	7397	8025,5	656,4	8,2	7845	430795,5
#5	3,75	6925	6115	6157	7243	6501	7828	6	7828	6115	6794,8	669,4	9,9	6713	448114,6
#6	1,875	6798	6497	5982	6441	5895	6477	6	6798	5895	6348,3	343,3	5,4	6459	117831,1
#7	0,9375	6186	6931	5588	6082	6132	6157	6	6931	5588	6179,3	430,6	7,0	6145	185387,1
	RN18	12924	13176	12840	12881	12115	12423	6	13176	12115	12726,5	385,7	3,0	12861	148770,7
	DMSO	6013	5893	5888	6333	5713	6260	6	6333	5713	6016,7	238,1	4,0	5953	56670,7
	Dox	15578	15208	15308	15751	16816	15684	6	16816	15208	15724,2	575,4	3,7	15631	331084,2

Statistical analysis: EHW216															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8543	9433	8897	8632	8703	8705	6	9433	8543	8818,8	322,7	3,7	8704	104135,4
#2	15	6708	7747	7036	6532	6532	6875	6	7747	6532	6905,0	457,0	6,6	6792	208818,4
#3	7,5	5523	5941	5707	5374	5423	5715	6	5941	5374	5613,8	213,6	3,8	5615	45628,2
#4	3,75	5120	4628	4619	4493	4776	4866	6	5120	4493	4750,3	223,2	4,7	4702	49825,1
#5	1,875	4487	4705	4083	4140	4711	4601	6	4711	4083	4454,5	278,6	6,3	4544	77926,7
#6	0,9375	4493	4464	4110	3977	4369	4451	6	4493	3977	4310,7	215,2	5,0	4410	46290,7
#7	0,46875	4166	4135	3737	3918	4355	4339	6	4355	3737	4108,3	241,7	5,9	4151	58440,7
	RN18	9350	10470	9119	9287	10191	9240	6	10470	9119	9609,5	570,5	5,9	9319	325413,9
	DMSO	4187	4156	4006	4075	4179	3936	6	4187	3936	4089,8	102,6	2,5	4116	10536,6
	Dox	13971	13847	14396	13979	14417	14262	6	14417	13847	14145,3	243,8	1,7	14121	59461,9

Statistical analysis: EHW216															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	8663	8730	8714	8238	8958	8280	6	8958	8238	8597,2	281,2	3,3	8689	79085,0
#2	15	7124	6539	7023	6800	6896	6564	6	7124	6539	6824,3	238,4	3,5	6848	56837,1
#3	7,5	5647	5373	5742	5254	5579	5839	6	5839	5254	5572,3	222,1	4,0	5613	49317,5
#4	3,75	4853	4626	4605	5011	4790	5026	6	5026	4605	4818,5	181,5	3,8	4822	32950,7
#5	1,875	4661	4317	4649	4171	4411	4394	6	4661	4171	4433,8	191,2	4,3	4403	36548,2
#6	0,9375	4453	4411	4410	3993	4213	4302	6	4453	3993	4297,0	173,0	4,0	4356	29919,6
#7	0,46875	4678	4284	4157	4222	4024	4130	6	4678	4024	4249,2	227,7	5,4	4190	51849,0
	RN18	10711	9520	10306	10291	9718	10008	6	10711	9520	10092,3	434,2	4,3	10150	188534,7
	DMSO	4342	4090	4125	3939	3748	3848	6	4342	3748	4014,7	214,9	5,4	4015	46191,9
	Dox	11491	10846	11474	10435	11457	12969	6	12969	10435	11445,3	860,8	7,5	11466	740915,5

Statistical analysis: JS91															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	2935	3604	2848	2334	2724	2371	6	3604	2334	2802,7	463,4	16,5	2786	214775,1
#2	30	11085	10550	10392	10210	11356	10685	6	11356	10210	10713,0	432,5	4,0	10618	187047,2
#3	15	9460	8274	7813	7869	7546	7925	6	9460	7546	8147,8	684,0	8,4	7897	467883,8
#4	7,5	6465	5920	5377	5236	5531	5604	6	6465	5236	5688,8	445,0	7,8	5568	198055,8
#5	3,75	5844	4678	4843	4464	4656	4881	6	5844	4464	4894,3	488,6	10,0	4761	238693,9
#6	1,875	5547	4259	4590	4393	4441	4807	6	5547	4259	4672,8	467,4	10,0	4516	218468,2
#7	0,9375	6082	4848	4916	4647	4535	4550	6	6082	4535	4929,7	585,6	11,9	4748	342907,5
	RN18	11349	11223	10519	10288	10514	10498	6	11349	10288	10731,8	439,7	4,1	10517	193311,0
	DMSO	5040	4471	4639	4366	4422	4551	6	5040	4366	4581,5	244,4	5,3	4511	59709,9
	Dox	12898	11620	12551	10028	12873	11611	6	12898	10028	11930,2	1097,9	9,2	12086	1205475,8

Statistical analysis: JS91															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	60	2538	3018	2459	3023	2837	1998	6	3023	1998	2645,5	395,9	15,0	2688	156705,9
#2	30	11154	12816	9869	12358	11083	12551	6	12816	9869	11638,5	1132,4	9,7	11756	1282258,7
#3	15	9854	9078	8475	8225	8769	9187	6	9854	8225	8931,3	578,2	6,5	8924	334337,9
#4	7,5	7005	6137	6429	5968	6008	6690	6	7005	5968	6372,8	413,8	6,5	6283	171199,0
#5	3,75	6038	5140	5202	5115	5230	5515	6	6038	5115	5373,3	355,8	6,6	5216	126586,3
#6	1,875	5772	4971	4782	5043	5461	5203	6	5772	4782	5205,3	359,7	6,9	5123	23991,5
#7	0,9375	5441	4801	4703	4680	5063	4028	6	5441	4028	4786,0	468,8	9,8	4752	219733,6
	RN18	11981	10525	10615	10721	11689	11252	6	11981	10525	11130,5	608,3	5,5	10987	370019,1
	DMSO	5206	4717	4526	4723	4698	4740	6	5206	4526	4768,3	228,3	4,8	4720	52143,5
	Dox	12391	12723	12847	11300	11693	12282	6	12847	11300	12206,0	600,4	4,9	12337	360435,2

Anhang

Statistical analysis: JS91															
Dilution No.	Compound conc. on plate [µM]	Readings						n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3	#4	#5	#6								
#1	30	16415	18528	20767	20321	17686	17255	6	20767	16415	18495,3	1733,0	9,4	18107	3003165,9
#2	15	12930	13624	12198	13865	12969	12513	6	13865	12198	13016,5	636,0	4,9	12950	404440,3
#3	7,5	8955	8420	8640	8423	8579	8377	6	8955	8377	8565,7	216,5	2,5	8501	46890,3
#4	3,75	7353	7282	7043	7081	7166	6903	6	7353	6903	7138,0	164,5	2,3	7124	27048,8
#5	1,875	6990	6669	6727	6696	6783	6818	6	6990	6669	6780,5	116,4	1,7	6755	13547,5
#6	0,9375	6947	6649	6523	6628	6660	6321	6	6947	6321	6621,3	204,1	3,1	6639	41646,7
#7	0,46875	7609	6204	6457	6352	6211	6142	6	7609	6142	6495,8	557,3	8,6	6282	310566,2
	DMSO	7159	6494	6259	6430	6373	6401	6	7159	6259	6519,3	322,8	5,0	6416	104197,1
	Dox	21348	20510	21316	21006	21079	20679	6	21348	20510	20989,7	337,6	1,6	21043	113947,5

Statistical analysis												
Compound solution No.	Compound	Readings			n	Max	Min	Mean	SD	CV%	Median	Variance
		#1	#2	#3								
#1	MT06	7377	7854	7794	3	7854	7377	7675,0	259,8	3,4	7794	67503,0
#2	MS091	6962	6828	6808	3	6962	6808	6866,0	83,7	1,2	6828	7012,0
#3	MS095	7091	7022	6075	3	7091	6075	6729,3	567,7	8,4	7022	322304,3
#4	MS097	8055	7627	7857	3	8055	7627	7846,3	214,2	2,7	7857	45881,3
#5	MS101	7225	7458	7782	3	7782	7225	7488,3	279,7	3,7	7458	78252,3
#6	JK32	7340	7510	7642	3	7642	7340	7497,3	151,4	2,0	7510	22921,3
#7	JK40	6344	6223	5902	3	6344	5902	6156,3	228,4	3,7	6223	52174,3
#8	JS03	7066	6263	6303	3	7066	6263	6544,0	452,5	6,9	6303	204763,0
#9	EHW257	3996	3941	4140	3	4140	3941	4025,7	102,8	2,6	3996	10560,3
#10	EHW549	8693	9009	8917	3	9009	8693	8873,0	162,5	1,8	8917	26416,0
#11	EHW584	7058	7151	6934	3	7151	6934	7047,7	108,9	1,5	7058	11852,3
#12	UDT2	6420	6592	6513	3	6592	6420	6508,3	86,1	1,3	6513	7412,3
#13	UDT3	6873	7060	7056	3	7060	6873	6996,3	106,8	1,5	7056	11412,3
#14	W-DUO3	6513	6435	6412	3	6513	6412	6453,3	52,9	0,8	6435	2802,3
#15	TG47	6272	6589	6498	3	6589	6272	6453,0	163,2	2,5	6498	26641,0
#16	QD5-4*2	8972	9223	9533	3	9533	8972	9242,7	281,0	3,0	9223	78970,3
#17	QD6-1*2	6392	6830	6632	3	6830	6392	6618,0	219,3	3,3	6632	48108,0
	RN18	15671	15293	14897	3	15671	14897	15287,0	387,0	2,5	15293	149796,0
	DMSO	5881	6111	5628	3	6111	5628	5873,3	241,6	4,1	5881	58366,3
	Dox	19415	20264	18891	3	20264	18891	19523,3	692,9	3,5	19415	480084,3

Abbildung 25: Rohdaten inklusive statistischer Messparameter