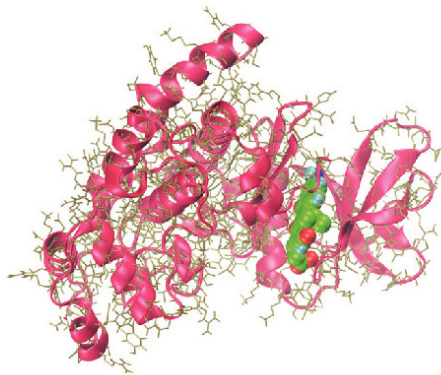




Frank Kleis (Autor)
**Molecular Modelling Untersuchungen an der humanen
Proteinkinase CK2**

Frank Kleis

**Molecular Modelling Untersuchungen
an der humanen Proteinkinase CK2**



 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1289>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Proteinkinasen.....	3
1.1.1	Einteilung der Proteinkinasen.....	5
1.1.2	Die katalytischen Domänen der ePKs.....	7
1.1.3	Bedeutung der <i>gatekeeper</i> -Aminosäure	12
1.1.4	Proteinkinase-Inhibitoren in der Therapie	13
1.2	Die Proteinkinase CK2 (früher Caseinkinase 2).....	15
1.2.1	Allgemeine Eigenschaften der CK2.....	16
1.2.2	3D-Struktur der katalytischen α -Untereinheit der CK2	20
1.2.3	Bindungsmodi von ATP und GTP in der <i>Active Site</i>	23
1.2.4	Physiologische Funktion der CK2	27
1.2.5	ATP-kompetitive Inhibitoren der CK2	28
2	Problemstellung und Zielsetzung	37
3	Methoden.....	41
3.1	Strukturbasierte Überlagerungen	43
3.2	Molekülmechanik.....	44
3.2.1	Geometrieoptimierung.....	45
3.2.2	Moleküldynamik-Simulationen.....	47
3.3	Molekulare Interaktionsfelder	50
3.4	Molekulare Ähnlichkeit	52
3.5	Docking	53
3.5.1	Docking-Algorithmen	53
3.5.2	Scoring-Funktionen	54
3.5.3	SURFLEX-Dock	55
4	Durchführung und Ergebnisse	61
4.1	MD-Untersuchungen der Cosubstrat-Bindung	63
4.1.1	Startgeometrie des ATP- <i>hCK2α</i> -Komplexes.....	63
4.1.2	MD-Simulation des ATP- <i>hCK2α</i> -Komplexes.....	64
4.1.3	Ergebnisse und Analyse der MD-Simulation.....	66
4.1.4	Modellierung aktivierter Enzym-Cosubstrat-Komplexe	70
4.1.5	MD-Simulation der <i>mhCK2α</i> -Cosubstrat-Komplexe.....	73

4.2	MD-Untersuchung von Protein-Inhibitor-Komplexen	80
4.2.1	Startgeometrie des <i>mhCK2α</i> -Emodin-Komplexes.....	81
4.2.2	Startgeometrie des <i>mhCK2α</i> -IQA-Komplexes.....	83
4.2.3	Ergebnisse der MD-Simulationen	85
4.3	Studien zum Bindungsverhalten von Indeno[1,2-b]indolen	89
4.3.1	Indeno[1,2-b]indole als neue Inhibitoren der CK2	89
4.3.2	Docking der Indenoindole	92
4.4	Proteinbasiertes Design neuer Indenoindol-Derivate	106
4.4.1	GRID-basiertes Design.....	106
4.4.2	Docking der neu vorgeschlagenen Indenoindole	110
4.4.3	MD-Simulation des <i>mhCK2α</i> -L6b_02-Komplexes.....	116
4.5	Virtuelles Screening nach CK2-Inhibitoren	118
4.5.1	Aufbau der Substanzbibliothek.....	119
4.5.2	Vorgehensweise	120
5	Diskussion	129
5.1	MD-Untersuchungen der Cosubstratbindung	131
5.2	MD-Untersuchungen von Protein-Inhibitor-Komplexen	138
5.3	Bindungsverhalten der Indeno[1,2-b]indolen in <i>mhCK2α</i>	141
5.4	Proteinbasiertes Design neuer Indenoindol-Derivate	145
5.5	Virtuelles Screening nach neuen CK2-Inhibitoren.....	147
6	Zusammenfassung.....	151
7	Literaturverzeichnis	155
8	Anhang.....	167
8.1	Abkürzungen und Einheiten	169
8.2	Hardware	170
8.3	Software	170
8.4	Aminosäuren	171
8.5	Top 40 Substanzen aus dem virtuellen Screening	172
8.6	Skripte	174