
1	EINLEITUNG	9
2	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	13
3	PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN	17
3.1	SIGNALTRANSDUKTION DURCH KINASEN UND PHOSPHATASEN.....	18
3.2	PTP1B BEI DIABETES UND ÜBERGEWICHT	20
3.2.1	DIABETES.....	20
3.2.2	ÜBERGEWICHT	24
3.3	PROTEIN-TYROSIN-PHOSPHATASE 1B	27
3.3.1	EINTEILUNG DER PHOSPHATASEN.....	27
3.3.2	STRUKTURAUFKLÄRUNG DER PROTEIN-TYROSIN-PHOSPHATASE 1B	29
3.3.3	KATALYTISCHER MECHANISMUS	37
3.3.4	SUBSTRATSPEZIFITÄT, SELEKTIVITÄT	41
3.3.5	REGULATION DER PTP1B	44
4	METHODEN	47
4.1	BERECHNUNGSGRUNDLAGEN.....	48
4.1.1	QUANTENMECHANIK	48
4.1.2	MOLEKÜLMECHANIK.....	49
4.2	ALLGEMEINE METHODEN	51
4.2.1	GEOMETRIEOPTIMIERUNG	51
4.2.2	MOLEKÜLDYNAMIKSIMULATION	52
4.2.3	KONFORMATIONSANALYSE	52
4.2.4	CLUSTERANALYSE	54
4.2.5	PARTIALLADUNGEN.....	55
4.2.6	RÖNTGENKRISTALLSTRUKTUREN	56
4.3	SUPERPOSITIONIERUNG	57
4.3.1	FIT-ATOMS-ROUTINE (SYBYL) ZUR ÜBERLAGERUNG DER LIGANDEN.....	57
4.3.2	MULTIFIT-ROUTINE (SYBYL) ZUR ÜBERLAGERUNG DER LIGANDEN.....	58
4.3.3	DAS PROGRAMM FLEXS ZUR ÜBERLAGERUNG DER LIGANDEN	58
4.3.4	ÄHNLICHKEITSANALYSE.....	60
4.3.5	STRUKTUR-ALIGNMENT VON PROTEINEN	61
4.4	DOCKINGMETHODEN.....	62
4.4.1	FLEXX	62

4.4.2	AUTODOCK 2.4	63
4.4.3	GOLD	65
4.4.4	BEWERTUNG DER GEDOCKTEN KONFORMATIONEN	66
4.5	3D-QSAR-ANALYSE	68
4.5.1	MOLEKULARE WECHSELWIRKUNGSFELDER	68
4.5.2	MOLEKULARE INTERAKTIONSENERGIEN	69
4.5.3	PCA (PRINCIPLE COMPONENT ANALYSIS)	70
4.5.4	PLS (PARTIAL LEAST SQUARE) ANALYSE	70
4.5.5	VALIDIERUNG DER MODELLE	71
4.5.6	VARIABLENREDUKTION	71
4.5.7	COMSIA (COMPARATIVE MOLECULAR SIMILARITY INDICES ANALYSIS)	72
5	DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE	73
5.1	DIE STRUKTUREN DER PTP1B	74
5.1.1	ANALYSE DER PTP1B-KRISTALLSTRUKTUREN	76
5.1.2	VERGLEICH MIT ANDEREN PHOSPHATASEN	82
5.1.3	UNTERSUCHUNG DES LADUNGSZUSTANDES	84
5.2	DIE UNTERSUCHTEN INHIBITOREN	87
5.2.1	BEKANNTE LIGANDEN AUS DER LITERATUR	87
5.2.2	SELEKTIVITÄT VON PTP1B INHIBITOREN	101
5.2.3	LIGANDEN DER 3D-QSAR-MODELLE	103
5.2.4	LIGANDEN ZUR DATENBANKSUCHE	109
5.3	LIGANDBASIERTE 3D-QSAR-MODELLE	113
5.3.1	KONFORMATIONSANALYSE	114
5.3.2	SUPERPOSITIONIERUNG	116
5.3.3	AUSWAHL DER GRID-SONDEN	118
5.3.4	3D-QSAR-MODELLE	120
5.4	DOCKINGBASIERTE 3D-QSAR-MODELLE	125
5.4.1	DOCKING IN DIE KRISTALLSTRUKTUR	126
5.4.2	GENERIERUNG VON ENZYMKONFORMATIONEN	127
5.4.3	OPTIMIERUNG DES PROGRAMMS AUTODOCK	133
5.4.4	PROTEINBASIERTE ÜBERLAGERUNGEN	137
5.4.5	INTERPRETATION DER PLS-FELDER DER 3D-QSAR-MODELLE	144
5.4.6	WEITERE GETESTETE QSAR-VERFAHREN	146

5.5	DATENBANKSUCHEN	148
5.5.1	VORGEHENSWEISE	149
5.5.2	WORLD DRUG INDEX UND MAYBRIDGE DATENBANK	152
5.5.3	EVOTEC OAI DATENBANK	155
5.5.4	EVOTEC OAI SUBSET	156
6	DISKUSSION	165
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	175
8	LITERATUR.....	177
9	ANHANG	201
9.1	ABKÜRZUNGEN	202
9.1.1	AMINOSÄUREN	202
9.1.2	PROGRAMMABLAUFSYMBOLS	202
9.2	SKRIPTE	203
9.2.1	SKRIPT ZUR AUTOMATISIERUNG VON AUTODOCK.....	203
9.2.2	EINGABEDATEI FÜR DAS AUTOMATISIERTE AUTODOCK	212