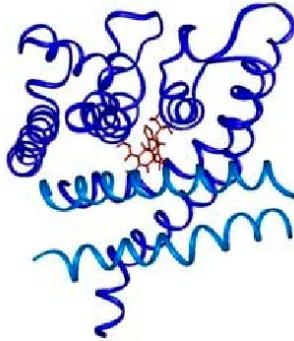




Andrea Vollbrecht (Autor)
**Molecular Modelling Untersuchungen an der
Dihydropyridin-Bindungsstelle von offenen
Ca²⁺-Kanälen**

Andrea Vollbrecht

**Molecular Modelling Untersuchungen an der
Dihydropyridin-Bindungsstelle
von offenen Ca²⁺-Kanälen**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2767>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

INHALT

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 11 |
| 1.1 | Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems | 11 |
| 1.2 | Ca ²⁺ -Ionen im Mechanismus der Blutdruckregulation | 13 |
| 1.3 | Spannungsgesteuerte Ionenkanäle..... | 15 |
| 1.3.1 | Aufbau..... | 16 |
| 1.3.2 | Die Template: Kristallstrukturen von K ⁺ -Kanälen | 20 |
| 1.3.3 | Selektivität..... | 24 |
| 1.4 | Molekulare Grundlagen der DHP-Bindungsstelle..... | 25 |
| 1.4.1 | Ca ²⁺ -Kanal-Inaktivierung..... | 25 |
| 1.4.2 | Experimentelle Bestimmung der DHP-sensitiven Aminosäuren..... | 27 |
| 1.5 | Dihydropyridine – Wirkung und Pharmakophor | 29 |
| 1.5.1 | Erkundung des Dihydropyridin-Pharmakophors | 29 |
| 1.5.2 | Zusammenfassung des Pharmakophors | 39 |
| 2 | PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG | 43 |
| 3 | METHODEN | 47 |
| 3.1 | Homologie Modelling | 47 |
| 3.1.1 | Sekundärstrukturvorhersagen | 47 |
| 3.1.2 | Multiples Sequenz-Alignment | 49 |
| 3.2 | Seitenkettenrotamer-Bibliotheken..... | 52 |
| 3.2.1 | Die Bibliothek nach Ponder und Richards | 52 |
| 3.2.2 | SCWRL..... | 52 |
| 3.2.3 | PROCHECK..... | 53 |
| 3.3 | Liganden-Docking | 53 |
| 3.3.1 | AutoDock | 53 |
| 3.3.2 | FlexX..... | 55 |
| 3.4 | Quantenchemie | 59 |
| 3.5 | Kraftfeldmethoden | 60 |
| 3.6 | Moleküldynamiksimulation (MDS)..... | 64 |

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6.1 | Clustereinteilung mit dem Programm NMRClust | 66 |
| 4 | DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE | 71 |
| 4.1 | Determination der transmembranären helikalen Bereiche | 73 |
| 4.2 | Multiples Sequenz-Alignment (MSA) | 76 |
| 4.3 | Struktur-Alignment | 83 |
| 4.3.1 | Aufbau des Modells | 83 |
| 4.4 | Optimierung des Modells auf die DHP-Liganden | 92 |
| 4.4.1 | Gen-Alignment | 95 |
| 4.4.2 | Modelle auf der Grundlage der Kristallstruktur des K ⁺ -Kanals KvAP | 98 |
| 4.4.3 | Docken der Liganden | 101 |
| 4.4.4 | Vergleich mit dem vorliegenden Pharmakophor | 105 |
| 4.4.5 | Docken eines DHPs mit größerem Rest auf der Backbordseite | 108 |
| 4.4.6 | Vergleich von Modellen der DHP-Bindungsstelle am offenen und geschlossenen Kanal | 110 |
| 4.5 | Moleküldynamiksimulationen (MDS) | 113 |
| 4.5.1 | Moleküldynamiksimulationen des Agonisten | 116 |
| 4.5.2 | Moleküldynamiksimulationen des Antagonisten | 124 |
| 4.5.3 | Qualität des Modells | 128 |
| 4.6 | Untersuchung der Möglichkeit eines Charge-Transfer-Komplexes | 131 |
| 5 | DISKUSSION | 135 |
| 5.1 | Bau der Modelle | 135 |
| 5.2 | Das Selektivitätsfenster | 138 |
| 5.3 | Die DHP-Bindungsstelle | 139 |
| 5.3.1 | Vergleich von Ca ²⁺ -Kanal-Modellen in der offenen und der geschlossenen Konformation | 140 |
| 5.3.2 | Docking-Ergebnisse | 141 |
| 5.4 | Moleküldynamiksimulationen | 142 |
| 5.5 | Abschlussbemerkungen | 145 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 149 |

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------|------------|
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 153 |
| 8 | ANHANG | 163 |
| | Anhang A: Abkürzungen | 163 |
| | Anhang B: Aminosäuren: Drei- und Einbuchstabencode..... | 164 |
| | Anhang C: Nomenklatur der Modelle | 165 |
| | Anhang D: Benutzte Hard- und Software..... | 166 |
| | Anhang E: Eingabedateien..... | 167 |