

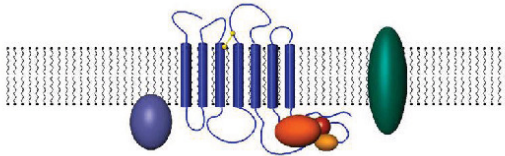


Robin Ghosh (Autor)

Molecular Modelling Untersuchungen am Dopamin D₃ Rezeptor und seinen Liganden

Robin Ghosh

Molecular Modelling Untersuchungen
am Dopamin D₃ Rezeptor und seinen Liganden



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3614>

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>

1	Einleitung	11
1.1	Vorbemerkung	13
1.2	G-Protein gekoppelte Rezeptoren	14
1.2.1	Aufbau und Klassifizierung G-Protein gekoppelter Rezeptoren.....	14
1.2.1.1	GPCRs der Familie A	18
1.2.1.2	GPCRs der Familie B	19
1.2.1.3	GPCRs der Familie C	19
1.2.1.4	GPCRs der Familien D, E und F.....	20
1.2.2	Signaltransduktion	20
1.2.3	Basalaktivität und konstitutive Aktivität von GPCRs	21
1.3	Dopaminrezeptoren	22
1.3.1	Lokalisation der Dopaminrezeptoren	23
1.3.2	D ₁ ähnliche Rezeptoren.....	25
1.3.3	D ₂ ähnliche Rezeptoren.....	26
1.3.4	Der Dopamin D ₃ Rezeptor	28
1.3.5	Dopamin	30
1.3.5.1	Biosynthese des Dopamins	31
1.3.5.2	Metabolisierung von Dopamin	32
1.4	Therapeutische Bedeutung und Struktur–Wirkungs Beziehungen von Dopamin D ₃ Liganden.....	33
1.4.1	Agonisten des Dopamin D ₃ Rezeptors	33
1.4.2	Antagonisten und partielle Agonisten des Dopamin D ₃ Rezeptors.....	35
1.4.2.1	Strukturen von D ₃ Antagonisten	37
1.4.2.2	Strukturen, die sich von BP 897 herleiten.....	39

2	Problemstellung und Zielsetzung	45
3	Methoden, Durchführung, Ergebnisse	49
3.1	Erstellen eines Pharmakophormodells	51
3.1.1	Angewandte Methoden	52
3.1.1.1	Kraftfeldrechnungen.....	52
3.1.1.2	Geometrieoptimierung	53
3.1.1.3	Superpositionierung.....	54
3.1.1.4	GRID-Interaktionsfelder	59
3.1.1.5	Cheng-Prusoff Gleichung.....	60
3.1.2	Untersuchte Liganden.....	60
3.1.3	Erstellen eines Pharmakophor-Modells für	
	Dopamin D ₃ Antagonisten.....	65
3.1.3.1	Der aromatisch-basische Teilbereich der Antagonisten.....	65
3.1.3.2	Der aromatisch-amidische Teilbereich der Antagonisten.....	69
3.1.3.3	Der Aryl- oder Alkylspacer der Antagonisten	69
3.1.3.4	Superpositionierung der Liganden in der pharmakophoren	
	Konformation.....	73
3.1.4	Erstellen eines Pharmakophor-Modells	
	für Dopamin D ₂ Antagonisten	77
3.2	3D-QSAR Untersuchungen.....	80
3.2.1	Angewandte Methoden	80
3.2.1.1	GOLPE	80
3.2.2	3D-QSAR Untersuchungen an Dopamin D ₃ Antagonisten	84
3.2.2.1	Rohdaten für die statistische Untersuchung	84
3.2.2.2	Hauptkomponentenanalyse, Variablenreduktion und PLS-Modell.....	85

3.2.2.3	Interpretation des PLS-Modells	89
3.2.3	3D-QSAR Untersuchungen an Dopamin D ₂ Antagonisten	91
3.2.3.1	Rohdaten für die statistische Untersuchung	91
3.2.3.2	Hauptkomponentenanalyse, Variablenreduktion und PLS-Modell.....	92
3.2.3.3	Interpretation des PLS-Modells	95
3.3	Erstellen eines Modells für den Dopamin D ₃ Rezeptor.....	96
3.3.1	Sequenzalignment.....	97
3.3.1.1	Modellieren des transmembranären Bereichs	97
3.3.1.2	Festlegen der Helixlängen	
	und Modellieren des extrazellulären Bereichs	100
3.3.1.3	Seitenkettenkonformationen.....	106
3.3.2	Energieminimierung und Moleküldynamiksimulationen.....	107
3.3.2.1	Energieminimierung.....	107
3.3.2.2	Moleküldynamiksimulation.....	107
3.3.2.3	NMRClust	111
3.3.2.4	Überprüfung des Rezeptormodells mittels PROCHECK	111
3.3.3	Moleküldynamiksimulation des Dopamin-Rezeptor Komplexes	115
3.3.4	Die Bindungstasche der Antagonisten.....	119
3.3.4.1	Manuelles Docking der Antagonisten	121
3.3.4.2	Automatisches Docking mit FLEXX.....	124
3.3.5	Vergleich rezeptorbasiertes Alignment –	
	ligandenbasiertes Alignment.....	130
3.3.6	Rezeptorbasierte 3D-QSAR Untersuchungen	133
3.3.6.1	Hauptkomponentenanalyse, Variablenreduktion und PLS-Modell.....	134
3.3.6.2	Interpretation des PLS-Modells	137
3.4	Virtuelles Highthroughput Screening	139

3.4.1	Virtuelles Highthroughput Screening nach Dopamin D ₃ Rezeptor-Liganden	140
3.4.2	Angewandte Methoden	140
3.4.2.1	Moleküldatenbanken.....	140
3.4.2.2	FTREES.....	145
3.4.2.3	Maybridge Datenbank.....	147
3.4.2.4	World Drug Index.....	150
3.4.2.5	Combigen Datenbank	154
4	Diskussion	159

4.1	Pharmakophor	161
4.2	Rezeptormodell und Protein-Ligand Komplexe	164
4.3	3D-QSAR Modelle	170
4.4	Virtuelles Highthroughput Screening	171

5	Zusammenfassung	173
----------	------------------------	------------

6	Literatur	177
----------	------------------	------------

7	Anhang	187
----------	---------------	------------

7.1	Abkürzungsverzeichnis, Einheiten.....	189
7.2	Hardware und Software	190
7.3	verwendete Parameter.....	191
7.4	Aminosäuren.....	191
7.5	Top 100 WDI.....	192

7.6	Eingabedateien.....	195
7.7	Skripte	197
7.7.1	Fortran-Skripte.....	197
7.7.2	BCL-Makro HBONDS	209
7.7.3	Shellskript zum Extrahieren der WDI-Kommentare	212