

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	Multiplies 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: Eingabedatellen.....	167