
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