

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen		Laitos – Institution – Department Farmasian laitos	
Tekijä – Författare – Author Ari Sojakka			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Forboliesterin sitoutumispaikka proteiinikinaasi C:ssä; farmakoforimalli ja inhibiittorien seulonta tietokannoista			
Oppiaine – Läroämne – Subject Farmaseuttinen kemia			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro gradu	Aika – Datum – Month and Year 21.5.1996	Sivumäärä – Sidoantal – Number of Pages 59	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Proteiinikinaasi C on yksi merkittävimmistä solun sisäisistä signaalinvälittäjistä. Sen aktiivisuuden muutokset liittyvät moniin erilaisiin patologisiin tiloihin. Tämä tekee siitä houkuttelevan kohteen lääkeainesuunnittelijoille. Entsyymien rakenteen parempi tunteminen avaa mahdollisuuksia ratio-naaliselle ligandien etsimiselle, olipa kyseessä sitten aktivaattori tai inhibiittori.</p> <p>Forboliesterit ovat voimakkaita PKC:n aktivaattoreita. Ne sitoutuvat entsyymien säätelyosaan nanomolaarisella tasolla. Tämän sitoutumispaikan kolmiulotteinen rakenne on onnistuttu selvittämään, ja tässä työssä keskitytäänkin inhibiittorin etsintään nimenomaan tähän sitoutumispaikkaan.</p> <p>Työssä seulottiin farmakoforin avulla kolme tietokantaa, joissa jokaisessa oli noin 150 000 molekyylä. Farmakoforin avulla talteen saadut, noin 5000 molekyylä sovitettiin tietokoneavusteisesti forboliesterin sitoutumispaikkaan. Lisäksi sovittamiseen käytetyn DOCK3.5 ohjelman ominaisuuksia kokeiltiin.</p> <p>Tulokset olivat lupaavia. Menetelmällä löydettiin jo tunnettuja inhibiittoreita ja paljon lupaavia kandidaattejakin löytyi. DOCK3.5-ohjelman kokeilut selvittivät ominaisuuksia, joilla voidaan nopeuttaa ajoja ja saada parempia orientaatioita. Kemiallisten leimojen ja kriittisten pallojen käyttö vähensi selvästi tiedostojen sovittamiseen käytettyä aikaa ja sai aikaan parempia orientaatioita.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Key Words Proteiinikinaasi C, DOCK, entsyymi-inhibiittori, tietokoneavusteinen lääkeainesuunnittelu			
Säilytyspaikka – Förvaringsställe – Where Deposited Farmasian laitos, huone 4088			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Further Information			