

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen der Neurotransmission	1
1.2	Die Alzheimer'sche Demenz	5
1.2.1	Epidemiologie	5
1.2.2	Klinisches Bild	6
1.2.3	Molekulare Pathologie	6
1.2.4	Genetische Faktoren	9
1.2.5	Advanced Glycosylation End Products	10
1.2.6	Therapeutische Ansätze zur Behandlung der AD	11
2	Aufgabenstellung	17
3	Diskussion der Ergebnisse	19
3.1	³ H-Markierung von (-)-Galanthamin	19
3.1.1	Route A	20
3.1.2	Route B	22
3.1.3	Route C	25
3.2	Tritiierung von (-)-Galanthamin via Route C	28
3.3	Aufreinigung von (-)-3-[³ H]-Galanthamin	32
3.3.1	Grundlagen des β -Zerfalls von Tritium	32
3.3.2	Reinigung von (-)-3-[³ H]-Galanthamin mit präoperativer HPLC	33
3.4	Photoaffinitätsmarkierung des nAChR	35
3.4.1	Der nicotinische Acetylcholinrezeptor (nAChR)	35
3.4.2	Photoaffinitätsmarkierung des nAChR mit (-)-3-[³ H]-Galanthamin	37
3.5	Synthese von bisfunktionalen Galanthamin-Derivaten	40
3.5.1	Synthese von Propylbisgalanthamin	41
3.5.2	Synthese von Propylgallamingalanthamin	43
3.6	Molecular-Modelling Arbeiten	46
3.6.1	Strukturbasiertes Wirkstoffdesign	46
3.6.2	Die Acetylcholinesterase	47
3.6.3	Analyse der bekannten TcAChE-Komplexe	49
3.6.4	Das Docking Programm QXP	51
3.6.5	Reproduktion der Röntgenstruktur des TcAChE/(-)-Galanthamin-Komplexes ...	53

3.6.6	Crossdocking von Galanthamin in verschiedenen <i>TcAChE</i> -Strukturen	56
3.6.7	Entwicklung eines neuen bisfunktionalen Liganden	58
3.6.8	Docking von potentiellen bisfunktionalen Galanthamin-Derivaten	61
3.6.9	Docking der CSD-Datenbank mit Flexx.....	67
3.6.10	Vorhersage der Röntgenstruktur des <i>TcAChE</i> /sph1371-Komplexes	69
4	Zusammenfassung	72
5	Ausblick.....	75
6	Experimenteller Teil	76
6.1	Synthesen	76
6.1.1	Analytische Methoden	76
6.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien	76
6.1.3	Versuchsvorschriften	77
6.2	HPLC Trennungen	92
6.2.1	Verwendete Geräte	92
6.2.2	Laufmittel und Gradientenprogramme	93
6.2.3	Analyse von (-)-3-[³ H]-Galanthamin	93
6.2.4	Aufreinigung von (-)-3-[³ H]-Galanthamin.....	93
6.3	Biologische Arbeiten	94
6.3.1	Verwendete Geräte	94
6.3.2	Verwendete Lösungen, Puffer und SDS-PAGE	94
6.3.3	Photoaffinitätsmarkierung des nAChR mit (-)-3-[³ H]-Galanthamin	95
7	Literaturverzeichnis	96
8	Abkürzungen.....	106
9	Anhang A.....	108