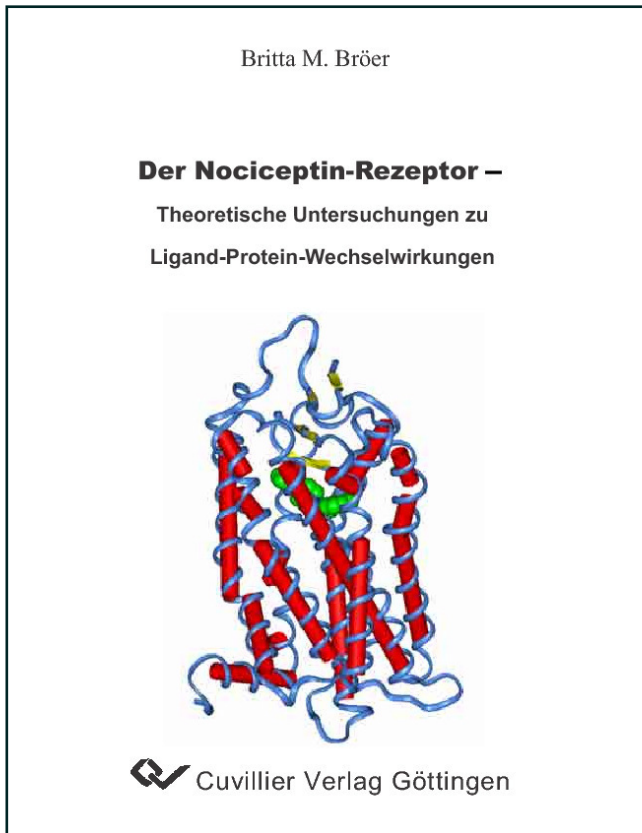




Britta M. Bröer (Autor)

Der Nociceptin-Rezeptor

Theoretische Untersuchungen zu Ligand-Protein-Wechselwirkungen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2811>

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>

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	9
1.1	Allgemein	11
1.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	12
1.2.1	Aufbau der GPCRs	12
1.2.2	Einteilung der GPCRs	15
1.2.3	Struktur und Funktion der G-Proteine	17
1.2.4	Aktivitätszustände von GPCRs	17
1.3	Die klassischen Opioid-Rezeptoren (OPR)	19
1.3.1	Einfluss der OPR auf Nocizeption.....	20
1.3.2	Nicht-peptidische OPR-Liganden.....	22
1.4	Der Nociceptin-Rezeptor.....	25
1.4.1	Nociceptin/ Orphanin FQ: Struktur und Bedeutung	25
1.4.2	Pharmakologische Bedeutung	26
1.4.3	Nicht-peptidische Liganden des Nociceptin-Rezeptors	28
2	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	33
3	METHODEN, DURCHFÜHRUNG, ERGEBNISSE	37
3.1	Pharmakophor-Modell für Nociceptin-Rezeptor Agonisten	39
3.1.1	Angewandte Methoden	39
3.1.2	Durchführung und Ergebnisse	45
3.1.3	Erstellen des Pharmakophor-Modells für Nociceptin-Rezeptor Agonisten.....	50
3.2	Ligandbasierte 3D-QSAR Untersuchungen.....	55
3.2.1	Methoden	56
3.2.2	3D-QSAR Untersuchungen an Nociceptin-Rezeptor Agonisten.....	61
3.3	Modell des Nociceptin-Rezeptors	67
3.3.1	Alignment	68
3.3.2	Energieminimierung und Moleküldynamiksimulation.....	77
3.4	Agonist-Rezeptor-Komplexe	84
3.4.1	Bindungstasche der Agonisten	84
3.4.2	Vergleich ligand-/rezeptorbasierte Überlagerung	97
3.5	Rezeptorbasierte 3D-QSAR Untersuchungen	98
3.5.1	Durchführung	99
3.6	Der Ligand NNC 63-0532	102
3.6.1	Manuelles Docking und MDS.....	102
3.6.2	Automatisches Docking	104
3.7	Neue Agonisten.....	107

3.7.1	Einbringen der neuen Liganden in das Pharmakophor-Modell.....	109
3.7.2	Neue Agonisten im Rezeptor	113
3.8	Virtuelle Datenbanksuche nach potenziellen Nociceptin-Rezeptor Liganden	121
3.8.1	Methoden	122
3.8.2	Ergebnisse	124
3.9	Nociceptin-Rezeptor Antagonisten	133
3.9.1	Ligand-Datensatz	133
3.9.2	Bindungsmodus von Nociceptin-Rezeptor Antagonisten.....	139
4	DISKUSSION	157
4.1	Rezeptormodell und Agonisten-Rezeptor-Komplexe.....	159
4.1.1	Vergleich mit älteren Molecular Modelling Studien.....	161
4.1.2	Verwendung der Kristallstruktur als Basis für Agonisten-Rezeptor-Komplexe.....	162
4.2	Virtuelles High-Throughput Screening	165
4.3	Nociceptin-Rezeptor Antagonisten	166
4.3.1	Vergleich mit FGGF	167
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	169
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	173
7	ANHANG	185
7.1	Abkürzungsverzeichnis, Einheiten	187
7.2	Hardware und Software	188
7.3	Verwendete Parameter	189
7.4	Aminosäuren	189
7.5	WDI: FTREES-Ergebnisse.....	190
7.6	Eingabedateien	195
7.7	Überlagerungs-Skript	196