



Kirstin Jöhren (Autor)

# **Der muskarinerge m<sub>2</sub>-Rezeptor- Theoretische Betrachtungen des Bindungsmodus orthosterischer und allosterischer Liganden**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2983>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
1.1	VORBEMERKUNG.....	9
1.2	G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN .....	9
1.2.1	<i>Aufbau und Klassifizierung G-Protein gekoppelter Rezeptoren.....</i>	<i>10</i>
1.2.2	<i>Signaltransduktion.....</i>	<i>16</i>
1.2.3	<i>Basalaktivität und konstitutiv aktive GPCRs .....</i>	<i>18</i>
1.2.4	<i>Interaktionen zwischen Rezeptoren.....</i>	<i>19</i>
1.3	MUSKARINERGE REZEPTOREN .....	20
1.3.1	<i>Einordnung der muskarinergen Rezeptoren.....</i>	<i>20</i>
1.3.2	<i>Eigenschaften und Expression der Subtypen.....</i>	<i>21</i>
1.3.3	<i>Liganden der muskarinergen Rezeptoren .....</i>	<i>25</i>
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>METHODEN.....</b>	<b>39</b>
3.1	QUANTENCHEMIE .....	41
3.2	SEMI-EMPIRISCHE PROZEDUREN .....	43
3.3	KRAFTFELD-VERFAHREN .....	43
3.4	KONFORMATIONSANALYSE.....	48
3.5	GEOMETRIEOPTIMIERUNG .....	50
3.6	MOLEKÜLDYNAMIKSIMULATION .....	51
3.7	HOMOLOGIE MODELLING .....	52
3.7.1	<i>Sekundärstruktur-Vorhersageprogramme .....</i>	<i>53</i>
3.7.2	<i>Loop-Search-Routinen .....</i>	<i>55</i>
3.7.3	<i>Seitenketten-Rotamerbibliotheken.....</i>	<i>56</i>
3.8	ANALYSE-PROGRAMME .....	58
3.8.1	<i>NMRCLUST .....</i>	<i>58</i>
3.8.2	<i>SURFNET .....</i>	<i>58</i>
3.8.3	<i>Sekundärstruktur Analyse .....</i>	<i>59</i>
3.8.4	<i>Wechselwirkungspotential.....</i>	<i>59</i>

<b>4</b>	<b>DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE .....</b>	<b>63</b>
4.1	AUFBAU EINES M <sub>2</sub> -REZEPTORMODELLS.....	65
4.1.1	<i>Sequenzalignment.....</i>	65
4.1.2	<i>Modellieren der extrazellulären Bereiche.....</i>	76
4.1.3	<i>Modellieren der intrazellulären Bereiche.....</i>	78
4.2	VALIDIERUNG DES REZEPTORMODELLS .....	80
4.2.1	<i>Moleküldynamiksimulationen im Vakuum.....</i>	80
4.2.2	<i>Moleküldynamiksimulationen in einer membranähnlichen Umgebung.....</i>	87
4.2.3	<i>Moleküldynamiksimulationen in einer Phospholipidmembran.....</i>	95
4.2.4	<i>Konformationsvergleich .....</i>	102
4.3	REZEPTOR-LIGAND-KOMPLEXE .....	109
4.3.1	<i>Bindungstasche orthosterischer Liganden.....</i>	109
4.3.2	<i>Ternäre Komplexe .....</i>	135
4.3.3	<i>AF-DX 384 – W84-Hybride .....</i>	155
4.4	MUTATIONSSTUDIEN AN DER ALLOSTERISCHEN BINDUNGSSTELLE.....	160
4.4.1	<i>Punktmutation von Threonin 423 zu Histidin .....</i>	161
4.4.2	<i>Punktmutation von Tyrosin 177 zu Glutamin .....</i>	167
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>177</b>
5.1	REZEPTORMODELL .....	179
5.2	REZEPTOR-LIGAND-KOMPLEXE .....	184
5.3	MUTATIONSSTUDIEN .....	193
5.4	AUSBLICK .....	195
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>197</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>201</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>216</b>