

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>V</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Die kernständigen Rezeptoren . . . . .	2
1.2 Strukturbestimmung . . . . .	7
1.3 Strukturberechnung . . . . .	9
1.4 Ziel der Arbeit . . . . .	10
1.5 Virtuelle Wirkstoffsuche . . . . .	12
<b>2 Theorie</b>	<b>15</b>
2.1 Homologie - Modellierung . . . . .	15
2.1.1 Strukturberechnung . . . . .	16
2.2 Molekulare Mechanik . . . . .	18
2.2.1 Moleküldynamik Simulationen . . . . .	20
2.2.2 Freie Bindungsenthalpie . . . . .	23
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>27</b>
3.1 Protein-Modell Erstellung . . . . .	27
3.1.1 Sequenzsuche und multiples Alignment . . . . .	27
3.1.2 Strukturberechnung . . . . .	29
3.2 Moleküldynamik Simulationen . . . . .	31
3.2.1 <i>Ab initio</i> - und Ladungs-Berechnung der Liganden . . . . .	31
3.2.2 Protokoll der MD-Simulation . . . . .	32
3.3 IT Infrastruktur und Rechenaufwand . . . . .	33
3.4 Auswertemethoden . . . . .	34
3.4.1 Strukturanalyse . . . . .	34
3.4.2 MM-PB/SA . . . . .	35
3.5 Docking . . . . .	37

<b>4 Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1 Die Steroide . . . . .	40
4.2 Sequenzalignment . . . . .	41
4.3 Modelle und MD-Simulationen . . . . .	45
4.3.1 Wahl der Strukturvorlagen und Homologie-Modellbau . . . . .	45
4.3.2 MD-Simulation . . . . .	47
4.3.3 Simulation des humanen Androgen-Rezeptors . . . . .	50
4.4 Ligand Rezeptor Wechselwirkungen . . . . .	53
4.4.1 Verhalten des Progesterons im hPR . . . . .	53
4.5 Die strukturell unbekannten Rezeptoren . . . . .	56
4.5.1 hGR . . . . .	56
4.5.2 hMR . . . . .	59
4.6 Die Bindungstaschen des hER- $\alpha$ und - $\beta$ . . . . .	62
4.7 Anpassen der Bindungstasche an den Rezeptor . . . . .	66
4.8 Bindungsstudien . . . . .	68
4.8.1 Dockingversuche . . . . .	69
4.8.2 MM-PB/SA Berechnungen . . . . .	70
4.8.3 Überblick über die Steroidbindung . . . . .	72
<b>5 Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1 Experimentelle und theoretische Modelle . . . . .	73
5.2 Bindungsstudie durch Dynamik-Simulation . . . . .	76
5.2.1 Flexible Bereiche als Selektionskriterium . . . . .	79
5.3 Bindung der Steroide an ihre Rezeptoren . . . . .	80
5.3.1 Vergleich der gebundenen Liganden . . . . .	81
5.3.2 Vergleich der Bindungstaschen . . . . .	82
5.4 Wassermoleküle in der Bindungstasche . . . . .	86
5.5 Energetik des Systems . . . . .	89
5.5.1 Docking . . . . .	89
5.5.2 MM-PB/SA . . . . .	90
<b>6 Ausblick</b>	<b>93</b>
<b>Literatur</b>	<b>95</b>
<b>Publikationen</b>	<b>104</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>105</b>
<b>Danksagung</b>	<b>106</b>