



Johannes von Langen (Autor)  
**Molekulare Aspekte der Wechselwirkungen der  
Steroid-Hormone mit ihren Rezeptoren**

Molekulare Aspekte der Wechselwirkungen der  
Steroid-Hormone mit ihren Rezeptoren



Dissertation  
Johannes von Langen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3392>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-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>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</b>	<b>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 unbekanntem 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</b>	<b>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</b>	<b>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>