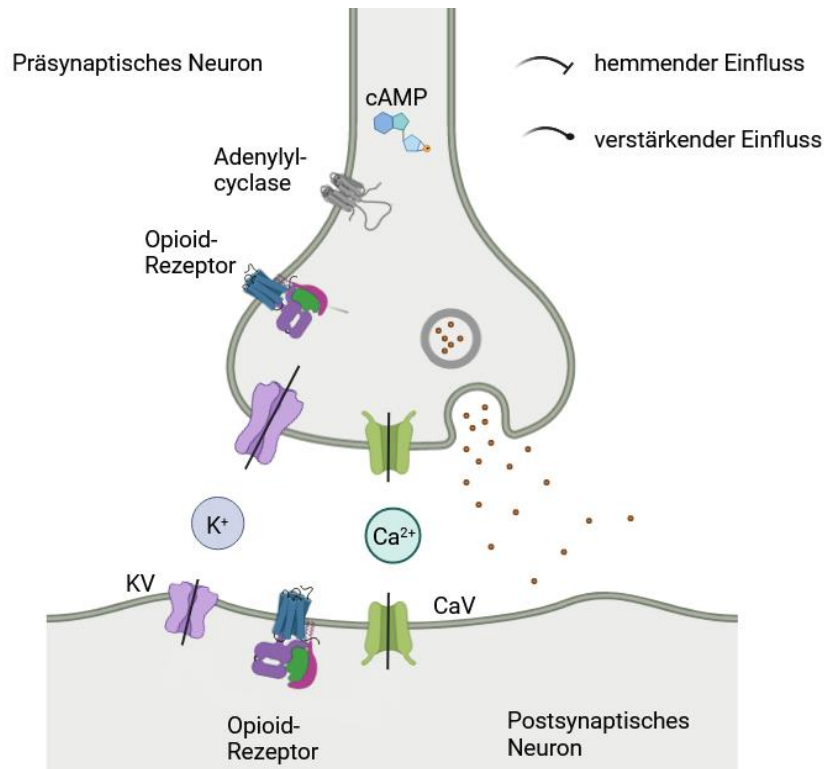


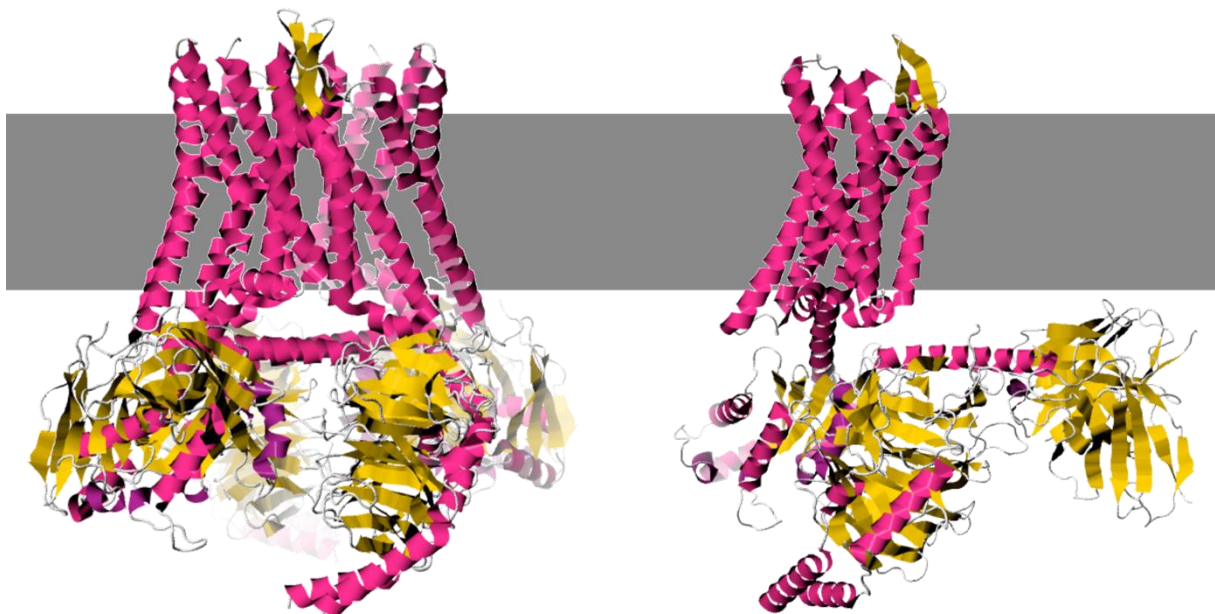
Opioid-Rezeptoren

Opioid-Rezeptoren beim synaptischen Spalt

Ergänze in folgender Abbildung hemmende und verstärkende Einflüsse.



Folgende Abbildung zeigt ein Rezeptor-Dimer und einen einzelnen Rezeptor, jeweils mit G-Proteinen. Der graue Balken stellt eine Zellmembran dar. Zeichne der unteren Abbildung die Opiat-Bindestelle ein und bezeichne den Opiat-Rezeptor und die verschiedenen Untereinheiten des G-Proteins. Gib an, wo sich das Cytosol und wo das Interstitium (Zellzwischenraum) befindet. Worher gelangen die Opiate zu den Rezeptoren?



μ -Opioid-Rezeptor mit gebundenen Agonisten und Antagonisten

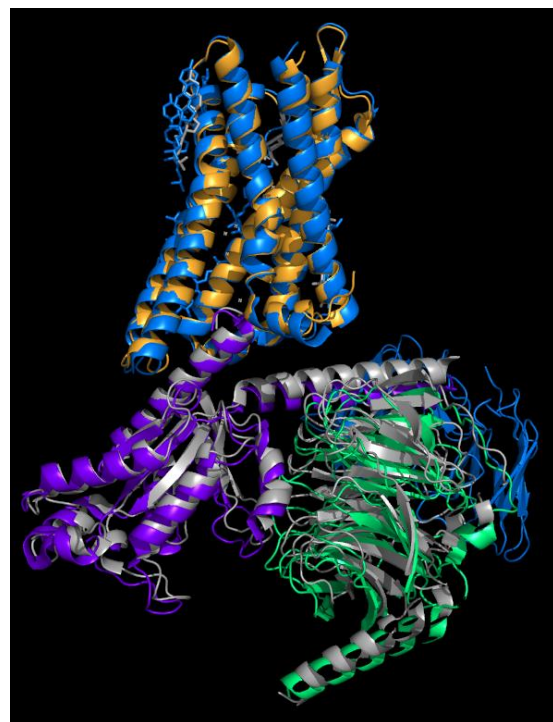
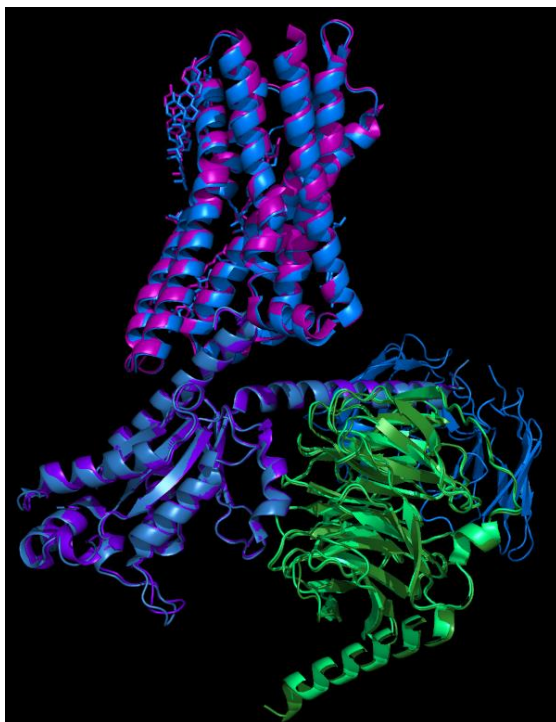
Eine Reihe von Molekülen binden den μ -Opioid-Rezeptor und aktivieren ihn entweder (Agonisten) oder hemmen ihn (Antagonisten).

Konformationsänderungen beim Binden von Agonisten und Antagonisten

Folgende Abbildung zeigt den μ -Opioid-Rezeptor mit verschiedenen Liganden. Im unteren Bereich der Abbildung sind jeweils G-Proteine zu sehen:

- Blau: Struktur 8F7R mit natürlichem Agonisten (Endomorphin)
- Violett: Struktur 8EF5 mit Agonisten Morphin
- Orange: Struktur 7T2G mit Antagonisten (G-Protein: Grau)

Der Antagonist führt zu leicht anderen Konformationsänderungen, welche dazu führen, dass das Signal nicht durch das G-Protein weitergeleitet werden kann.

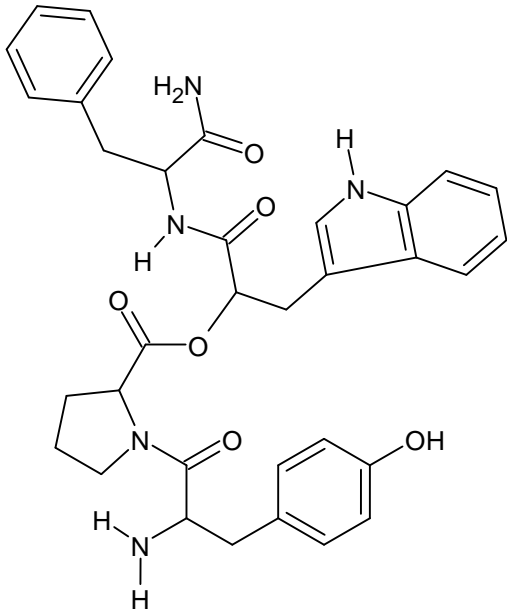


Untersuchung von Rezeptoren mit Agonisten und Antagonisten

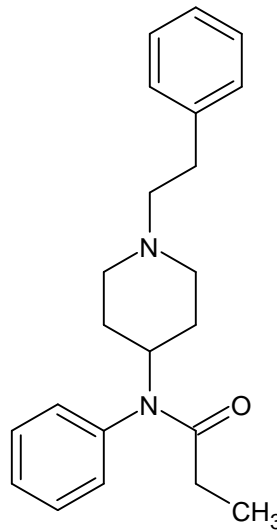
Für die Untersuchung stehen Modelle von Rezeptoren mit folgenden Liganden zur Verfügung.

- Endomorphin-1 ist ein Peptid. Notiere seine Aminosäure-Sequenz (beginnend beim N-Terminale Ende. Das Carboxy-Terminale-Ende ist ungewöhnlich.
- Von allen Liganden ungeladene Spezies dargestellt. Unter physiologischen Bedingungen liegen sie alle aber weitgehend als Kationen vor. Welche funktionelle Gruppe trägt und physiologischen Bedingungen die positive Ladung?

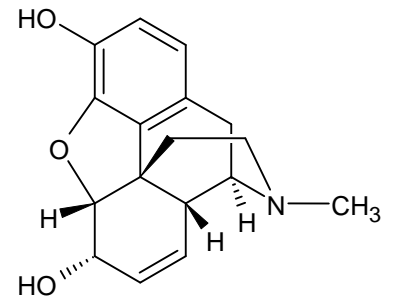
Agonisten



Endomorphin-1

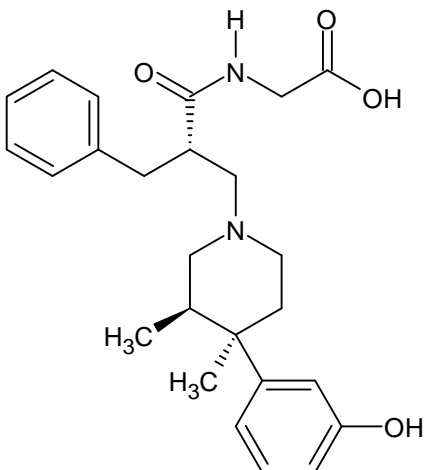


Fentanyl



Morphin (Morphium)

Antagonist



Alvimopan

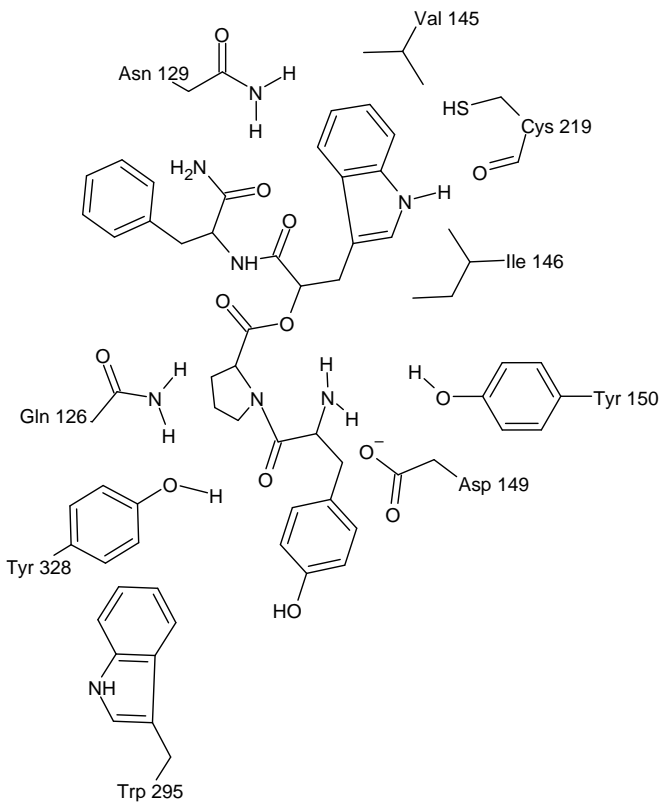
Auftrag

Im Protein liegen alle diese Liganden (= bindende Moleküle) als andere Spezies vor als hier und auf der nächsten Seite abgebildet.

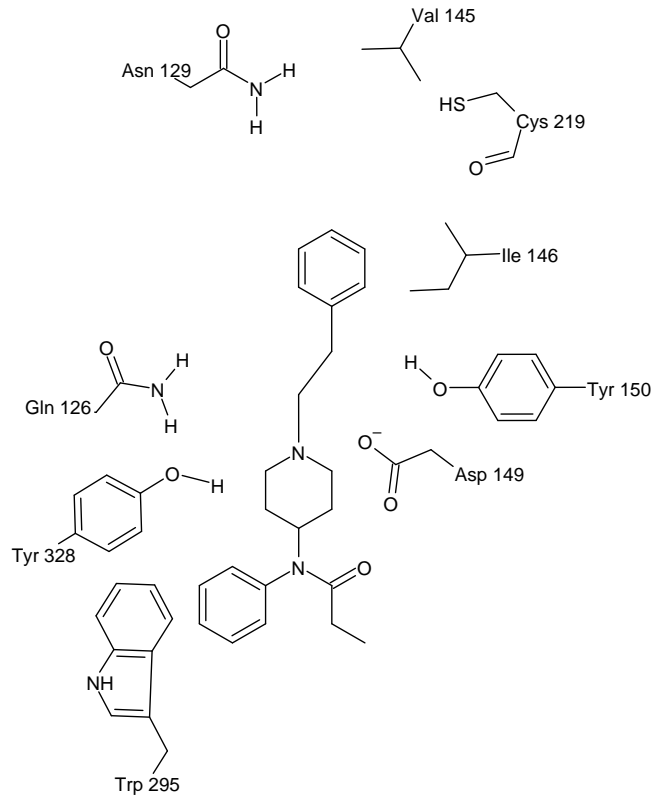
1. Stelle die gebundenen Liganden auf der folgenden Seite korrekt dar (ergänze oder entferne H^+ , bis die korrekte Spezies dargestellt ist. Tipp: in den Modellen Menü XXL wählen, dort im Reiter *Layout* die Option *Stereo* einschalten und das Modell mit einer Rot/Cyan-Brille betrachten.
2. Macht die Spezierung Sinn? (Macht es Sinn, dass an den entsprechenden Stellen zusätzliche oder fehlende H^+ auftreten? Vgl pK_s -Werte ähnlicher Molekülteile.
3. Zeichne die Wechselwirkungen zwischen den Liganden und dem Protein ein. Zeichne auch hydrophobe Wechselwirkungen ein
4. Der natürliche Agonist Endorphin (oder «Endomorphin») weist eine Ammoniumgruppe (R - NH_3^+ -Gruppe) auf. Welche funktionellen Gruppen in den anderen Liganden entsprechen dieser Ammonium-Gruppe?
5. Werden alle Liganden gleich gebunden oder gibt es Unterschiede?
6. Womit könnte es zusammenhängen, dass der Antagonist zwar an derselben Stelle bindet, aber kein Agonist ist?

Hinweis: Das Protein mit dem Antagonisten Alvimopan weist eine leicht unterschiedliche Aminosäurenummerierung auf. Beispielsweise entspricht Aminosäure Gln 124 in diesem Protein der Aminosäure Gln 126 in den anderen Proteinen.

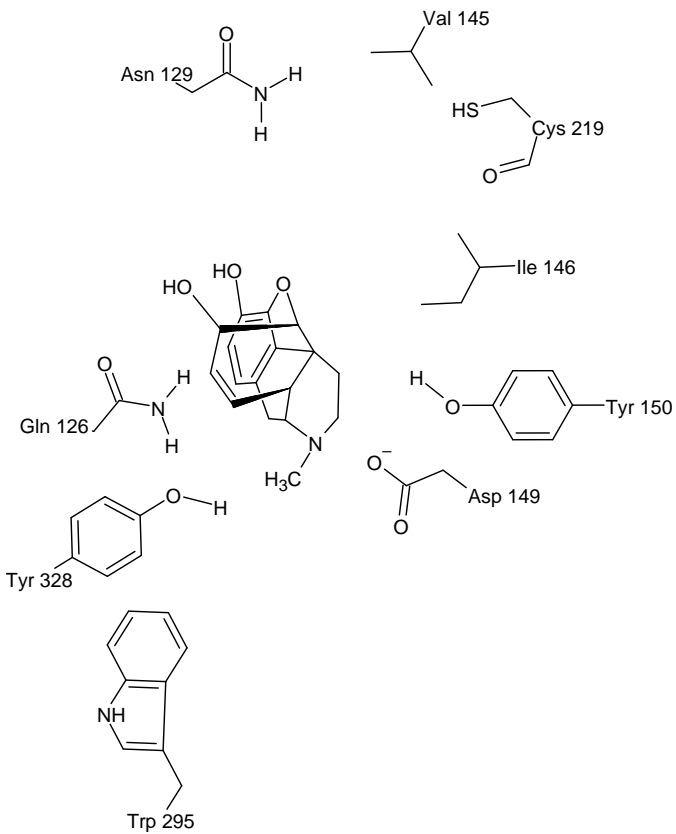
Bindetasche des μ -Opioid-Rezeptors mit verschiedenen Liganden



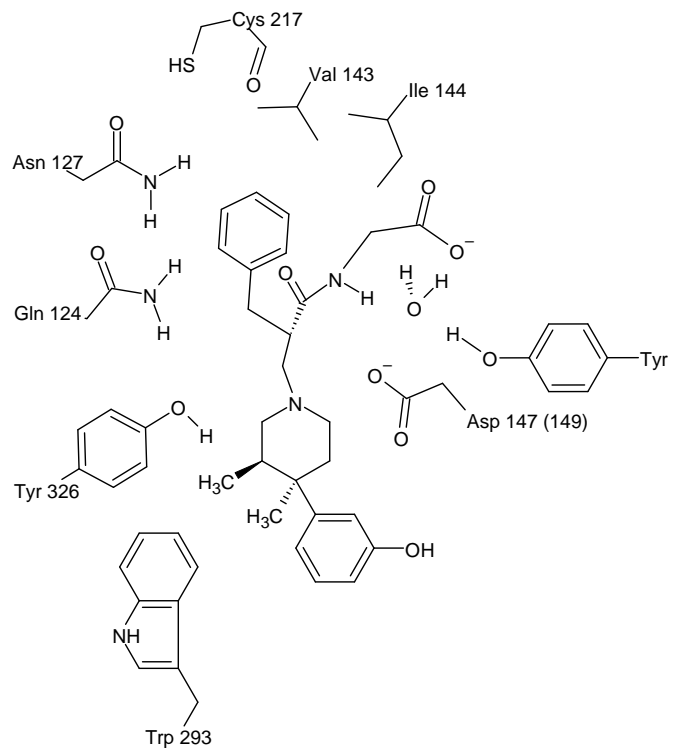
Endorphin (natürlichem Agonisten)



Fentanyl



Morphin



Alvimopan (Antagonist)