

Acetylcholin bindende Proteine besitzen eine herausragende Stellung beim Verständnis der Vorgänge an der cholinergen Synapse. Sie stehen im Zentrum der Entwicklung neuer Therapiewege zur Behandlung von Erkrankungen wie der Alzheimer'schen Demenz.

Durch Kombination von Synthese, Biochemie, Docking, Molekulardynamik und Pharmacophorsuche wurden Beiträge zur Funktion von AChE, nAChR und β -Amyloid gemacht.

Mit der Synthese von Photogalanthamin gelang die Entwicklung einer Sonde zur Identifizierung der APL-Bindungsstelle. Es wurden Tracertechniken evaluiert, die die Isotopenmarkierung von APL ermöglichen. Es gelang die APL-Bindungsstelle mit massenspektroskopischen Methoden auf einen Bereich an der α -Untereinheit des nAChR einzugrenzen.

Es wurden Modelle des nAChR erstellt, deren Verhalten in MD-Simulationen Einblicke in die Funktionsweise des Rezeptors ermöglicht. An ihnen konnte das Bindungsverhalten von Agonisten und APL und die damit verbundenen Konformationsänderungen des Rezeptors studiert werden. Mit gesteuerter MD gelang es die Permeation eines Natriumions durch die Pore zu simulieren.

Anhand der Inhibitoren der AChE wurde die LIE-Methode zur präzisen Vorhersage von Bindungsaffinitäten implementiert. Hierdurch ist eine effiziente Unterstützung bei der Überprüfung von Leitstrukturen auf ihre Inhibitionsfähigkeit der AChE gegeben.

Das Dissoziationsverhalten von β -Amyloiden wurde molekulardynamisch untersucht. Es konnten Residuen lokalisiert werden, die starken Anteil an der Stabilität der Aggregate haben. Eine Belegung dieser Bereiche mit geeigneten Substraten würde die Bildung von Amyloidfibrillen unterbinden und den Weg für eine kausale Alzheimertherapie ebnen.