

1	EINLEITUNG	1
1.1	Rezeptoren und Rezeptorkonzepte	3
1.2	Klassifizierung der Liganden.....	5
1.3	Rezeptortypen	7
1.4	Pharmazeutische Relevanz und Klassifizierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.....	8
1.5	Purin- und Pyrimidin-Rezeptoren.....	11
1.6	P2Y-Rezeptoren	14
1.7	P2Y ₂ -Rezeptor	17
1.7.1	Signaltransduktionskaskade und therapeutisches Potential des P2Y ₂ -Rezeptors	18
1.7.2	Bekannte Liganden am P2Y ₂ -Rezeptor	20
2	PROBLEMSTELLUNG, ZIELSETZUNG UND VORGEHENSWEISE	25
3	ANGEWANDTE METHODEN	29
4	DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE	39
4.1	Erstellung eines stereochemisch erlaubten P2Y ₂ -Rezeptor-Startmodells	41
4.1.1	Bau des Rezeptors	41
4.1.1.1	Sequenzanalysen	42
4.1.1.2	Festlegen der Helix- und Loopplängen	46
4.1.1.3	Stereochemische Bewertung des P2Y ₂ -Rezeptor-Modells	48
4.1.2	Überprüfung des P2Y ₂ -Rezeptor-Modells	51
4.1.2.1	MD-Simulation im Vakuum	51
4.1.2.2	MD-Simulation in GROMACS	52
4.1.3	Überprüfung der Helix VII	55
4.2	Suche nach einer möglichen Ligandbindungsstelle	58
4.2.1	Vorbereitungen	58
4.2.1.1	Kristallstrukturanalyse.....	58
4.2.1.2	Charakterisierung der Bindungsstelle	64
4.2.2	Equilibrierung des P2Y ₂ -Rezeptor-Modells mit ATP bzw. UTP.....	67
4.2.3	Kanal – Eintrittsstelle für Liganden zur Bindungsstelle	72

4.3	Untersuchung von Protein-Ligand-Komplexen.....	75
4.3.1	Überprüfung des Kanals durch AP4A	75
4.3.2	Weitere Agonisten.....	80
4.3.2.1	ATP und ATP-Derivate.....	81
4.3.2.2	UTP und UTP-Derivate	85
4.3.2.3	Vergleich des ATP- und UTP-Bindungsmodus	89
4.3.3	Antagonisten	92
4.3.3.1	Bindungsmodus 1 – für SWK16, SWK9 und SWK26	99
4.3.3.2	Bindungsmodus 2 – für SW126 und SWK20.....	101
4.3.3.3	Bindungsmodus 3 - SW0402-1	103
4.4	Punktmutationen am P2Y ₂ -Rezeptor	106
4.4.1	R177A und R180A	107
4.4.2	R272A.....	109
4.4.3	Y114A, Y118A.....	110
4.4.4	Y198A	111
4.4.5	S296A	112
4.5	Strukturerweiterungsvorschläge für Antagonisten.....	115
4.5.1	Bindungsmodus 1	116
4.5.2	Bindungsmodus 2	122
4.5.3	Bindungsmodus 3	126
5	DISKUSSION	129
5.1	Homologie-Modell	131
5.2	Agonisten-Bindungsstelle.....	133
5.3	Antagonisten-Bindungsstelle.....	136
5.4	Strukturerweiterungen von Antagonisten	140
5.5	Ausblick.....	141
6	ZUSAMMENFASSUNG	143
7	LITERATUR.....	147
8	ANHANG	161