

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
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 <sub>2</sub> -Rezeptor .....	17
1.7.1	Signaltransduktionskaskade und therapeutisches Potential des P2Y <sub>2</sub> -Rezeptors .....	18
1.7.2	Bekannte Liganden am P2Y <sub>2</sub> -Rezeptor .....	20
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG, ZIELSETZUNG UND VORGEHENSWEISE .....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>ANGEWANDTE METHODEN.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
4.1	Erstellung eines stereochemisch erlaubten P2Y <sub>2</sub> -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 <sub>2</sub> -Rezeptor-Modells .....	48
4.1.2	Überprüfung des P2Y <sub>2</sub> -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 <sub>2</sub> -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 <sub>2</sub> -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
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>129</b>
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
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>143</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>147</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>161</b>