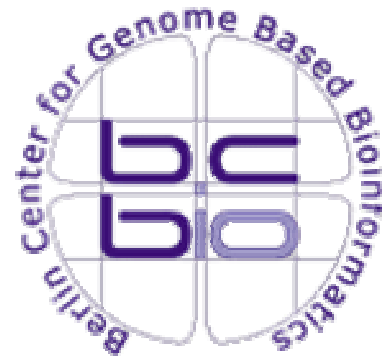
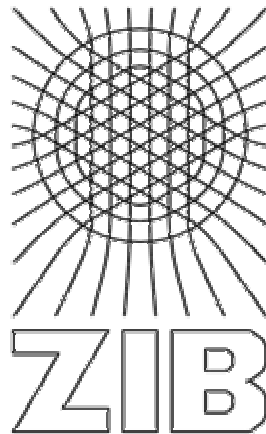


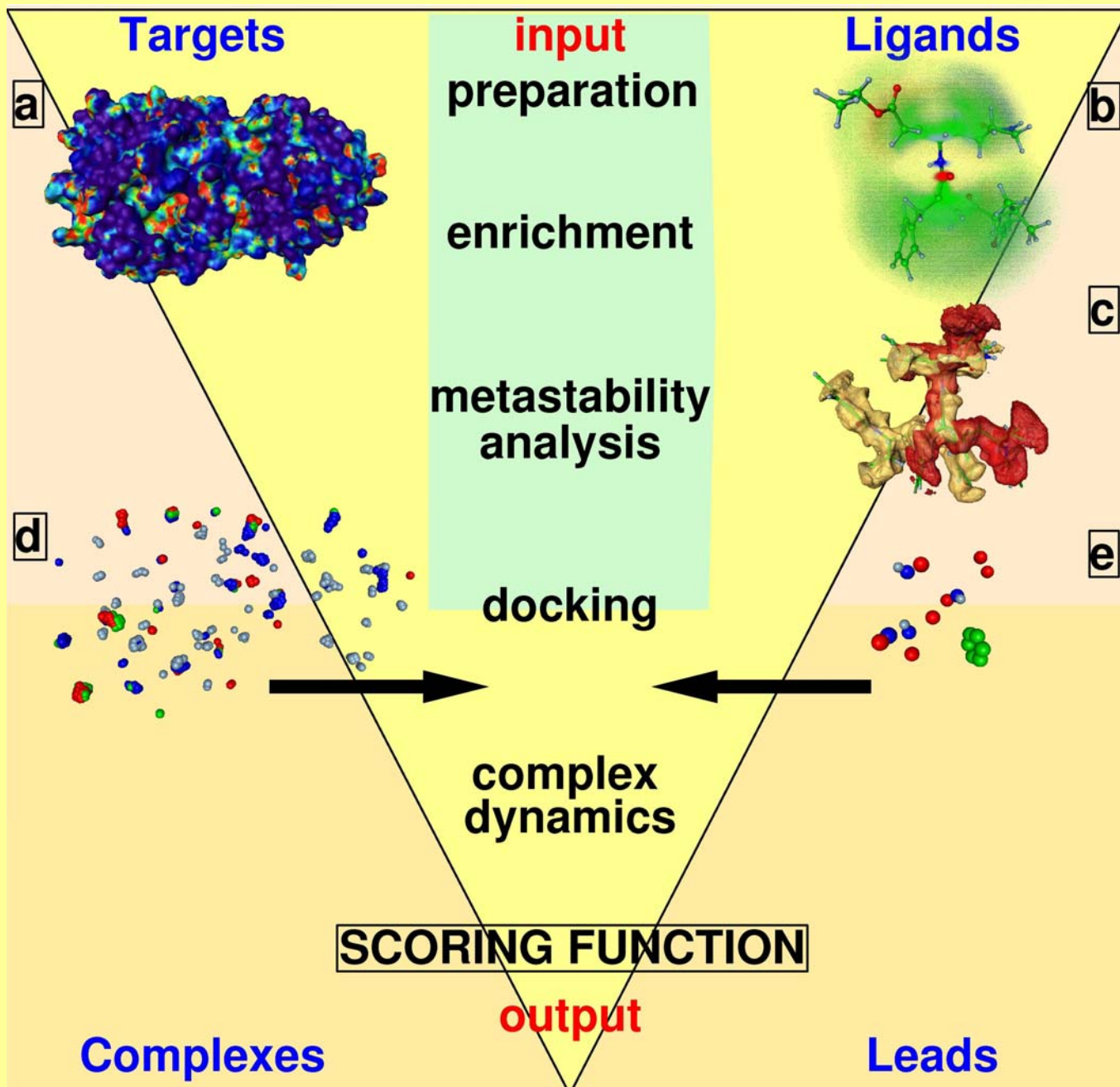
Drug Design

Frank Cordes



Vorlesung *Algorithmische Bioinformatik*, WS 2004/05
26. Januar 2005

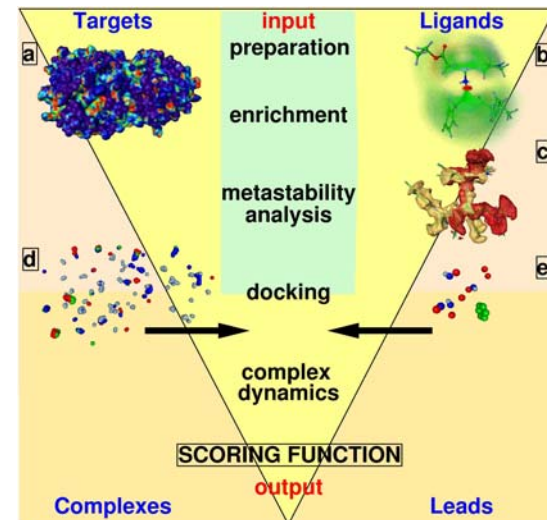
screening



screening - preparation

preparation = Anbindung von Kraftfeldparametern an Molekülinput

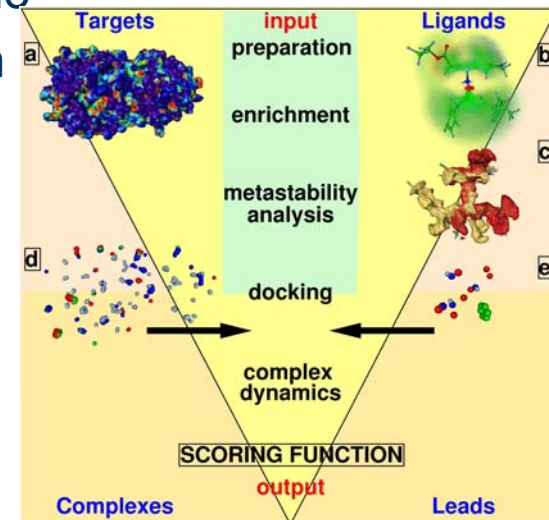
- Targets aus pdb (≈ 20000 Einträge)
 - wenig Strukturdaten für wichtige Proteine (z.B. Membranproteine)
 - keine Wasserstoffpositionen bei Auflösungen $> 1\text{\AA}$
 - unbekannte pKa-Werte titrierbarer Seitenketten im Protein (z.B. His=6.3 ?)
- Liganden aus pharmazeutischen Datenbanken (Millionen Einträge)
 - in der Regel keine Strukturdaten, sondern Strukturformel (Topologie)
 - Protonierungszustände und Chiralität nicht immer bekannt
 - Filterungsprozess hinsichtlich der Topologie kann hier schon ansetzen, z.B. Lipinski Regel, Vergleich mit Leitstruktur falls vorhanden, Analyse von Patentrechten...
 - es können auch kombinatorische Datenbanken aus der Kombination chemisch interessanter Fragmente aufgebaut werden



screening - enrichment

enrichment = Generierung struktureller Information

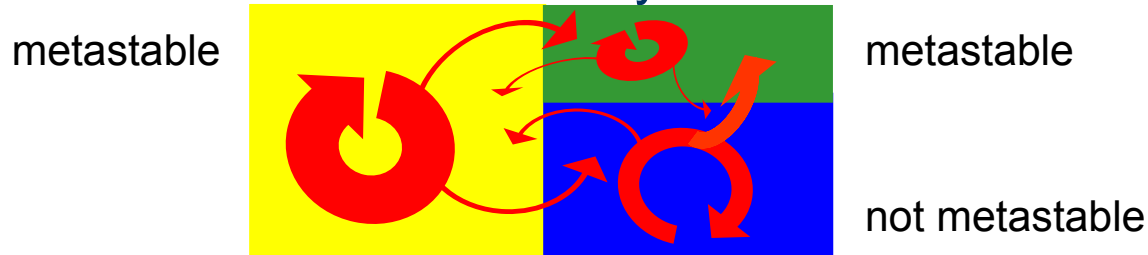
- Targets
 - das statische Bild der pdb Daten muss zu einem dynamischen erweitert werden
 - z.B. durch Konformationsanalyse des aktiven Zentrums oder durch Analyse verschiedener Komplex-, Mutations- oder homologer Strukturen der Datenbank
- Liganden
 - ausgehend von der Topologie muss eine Konformationsanalyse durchgeführt werden
 - im Gegensatz zum z.B. Metropolis Monte Carlo werden hier in der Regel schnellere Methoden eingesetzt, die die Energieminima der Moleküle “sampeln”, z.B. Poling



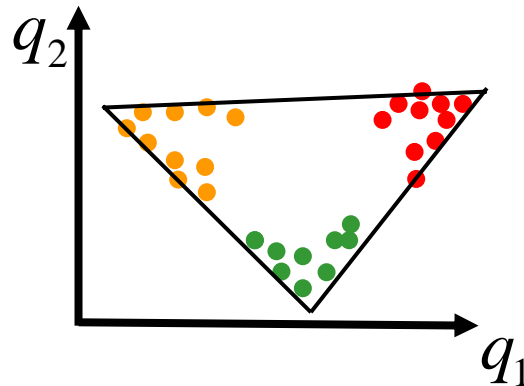
screening - metastabilität

Metastabilitätsanalyse = eine mögliche Form von Clusteranalyse angereicherter Daten

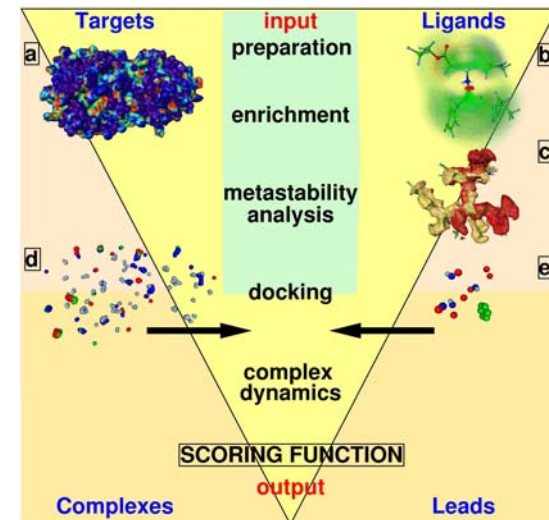
- Dynamische Metastabilitätsanalyse:



- Geometrische Clusteranalyse: (z.B. k-means)



- beide Methoden dienen der Strukturierung des hochdimensionalen Datenraums und zur Auswahl geeigneter Repräsentanten

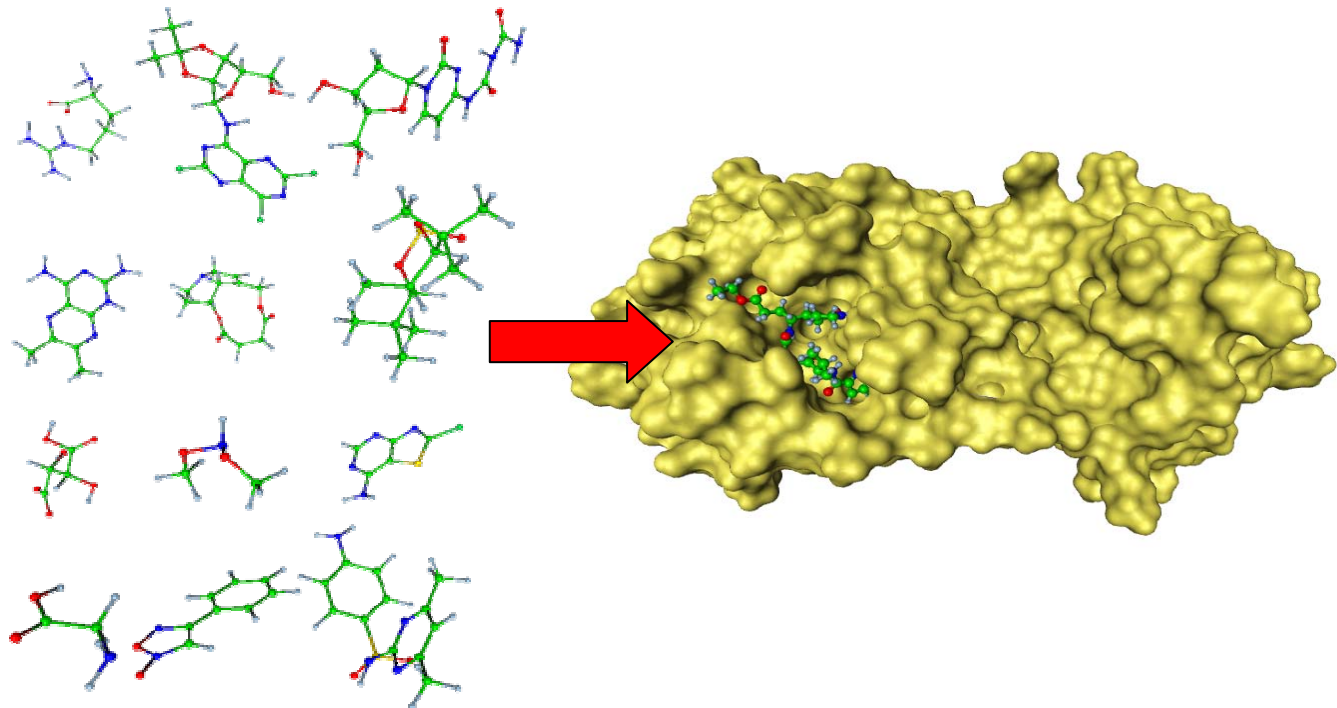


screening - docking

Docking von Konformationsemsembles =

welche Konformation bindet an das aktive Zentrum?

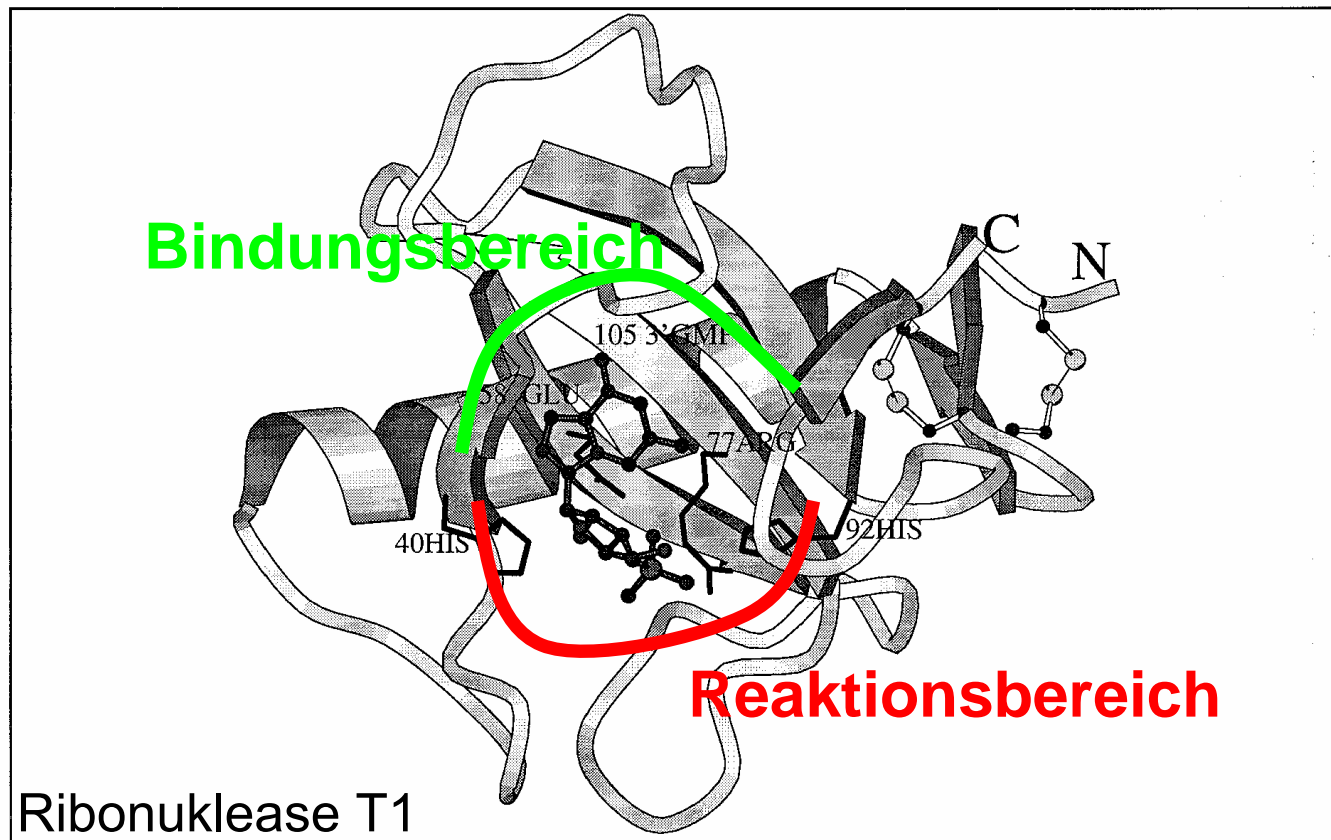
- docking läßt sich grob in *Ensemblemethoden* und *Fragment basierte Ansätze* einteilen
- Fragment basierte Ansätze sparen sich das enrichment und bauen mögliche Ligandenkonformationen im aktiven Zentrum auf



screening - docking

Fragment basierte Dockingansätze

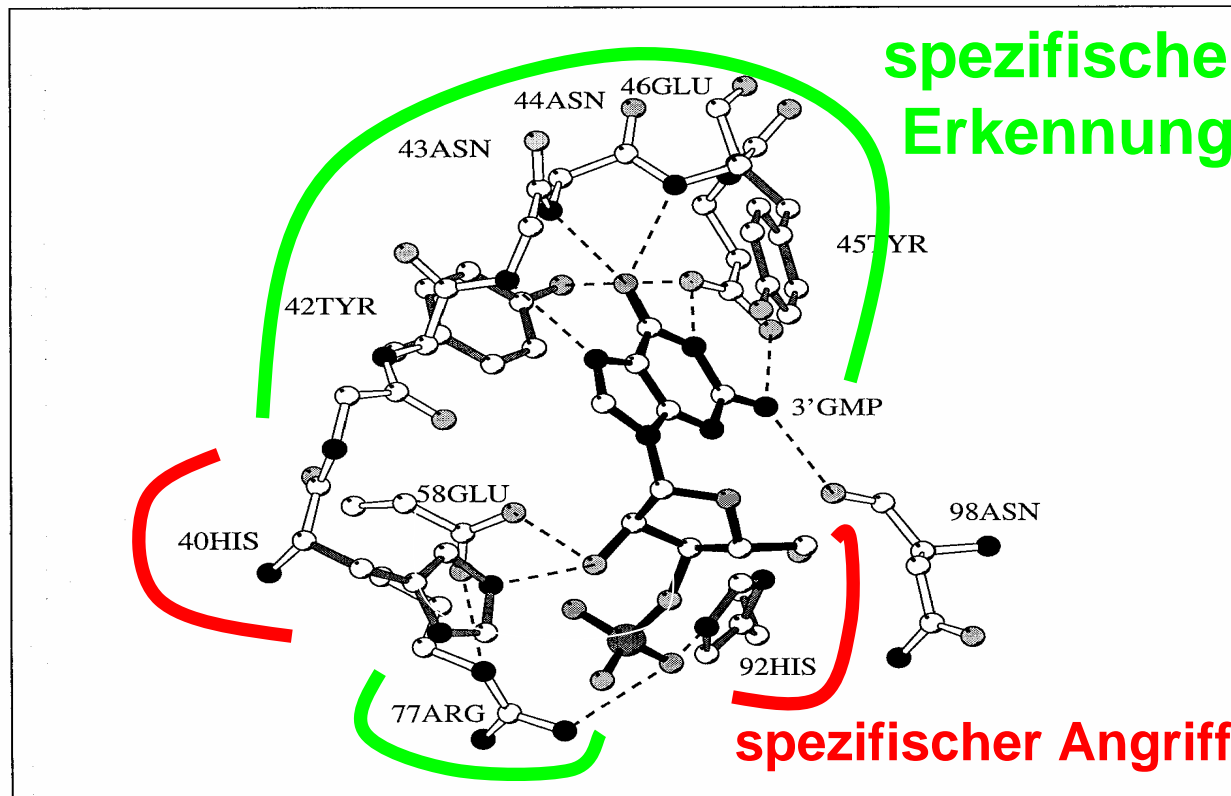
- spalten Liganden in seine bindungsrelevanten Bestandteile



screening - docking

Fragment basierte Dockingansätze

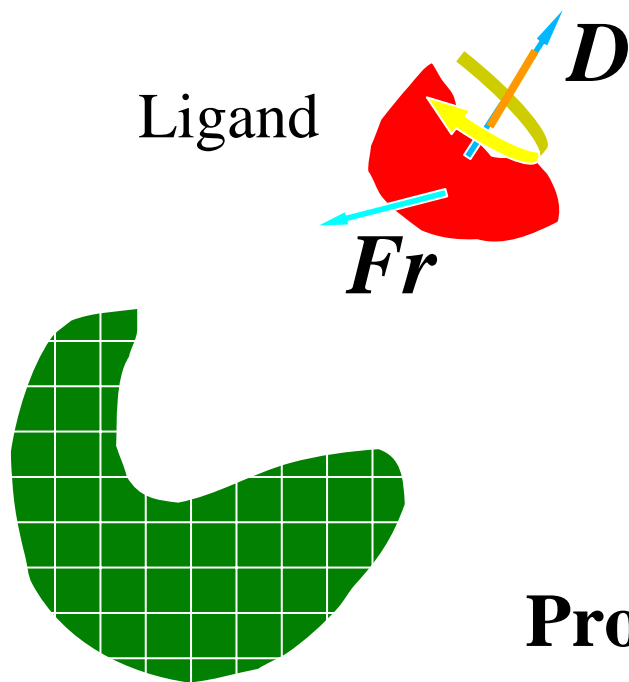
- spalten Liganden in seine bindungsrelevanten Bestandteile
- und orientieren diese kombinatorisch in der Bindungstasche
- sind schnell, ignorieren u.U. die Gesamtwirkung des Liganden als Summe von Fragmenten



screening - docking

Ensembleansatz:

- aufwändig, wenn volle Flexibilität der Moleküle gefordert
- „Einfrieren“ der inneren Freiheitsgrade
- Ligand und Target starr: 3 Translations- und 3 Rotationsfreiheitsgrade



$$M\ddot{x} = F_r$$

$$I\dot{\omega} + \omega \times I\omega = D$$

I = Trägheitstensor

D = Drehmoment

ω = Winkelgeschwindigkeit

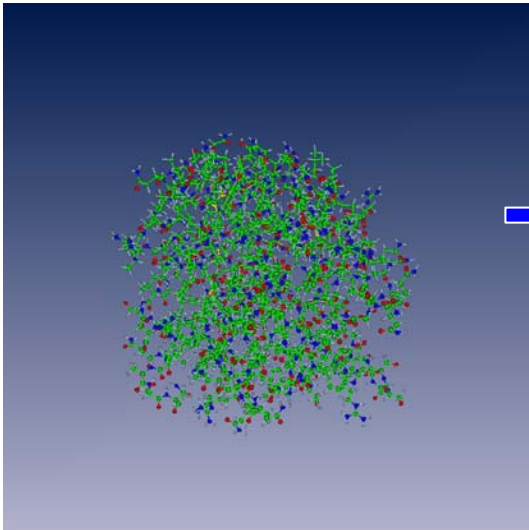
Protein in Gitterdarstellung

screening - docking

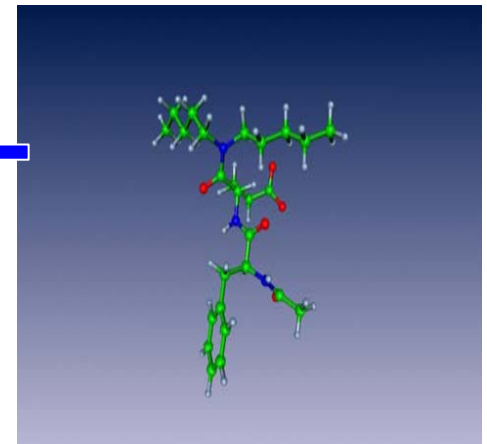
Ensembleansatz:

- aufwändig, da die “Potentiallandschaft” des Proteins stark zerklüftet

Target



Ligand

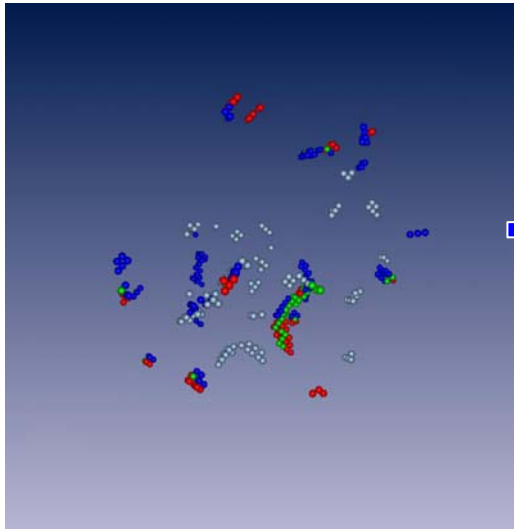


screening - docking

Ensembleansatz:

- aufwändig, da die “Potentiallandschaft” des Proteins stark zerklüftet
- Lösung: Reduktion des Potentials auf attraktive Bindungspunkte für pharmazeutische relevante Atomtypen wie Donoren, Akzeptoren, Aromaten (gilt auch für viele Fragment basierte Ansätze)
- Umformulierung des Dockingproblems zum Point-Matching Problem

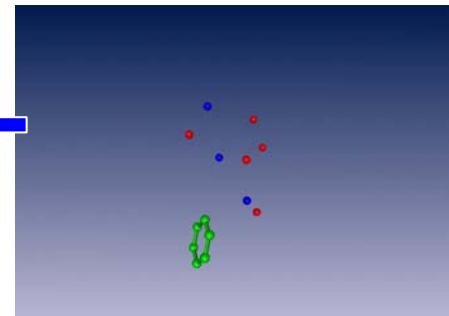
Pharmasite



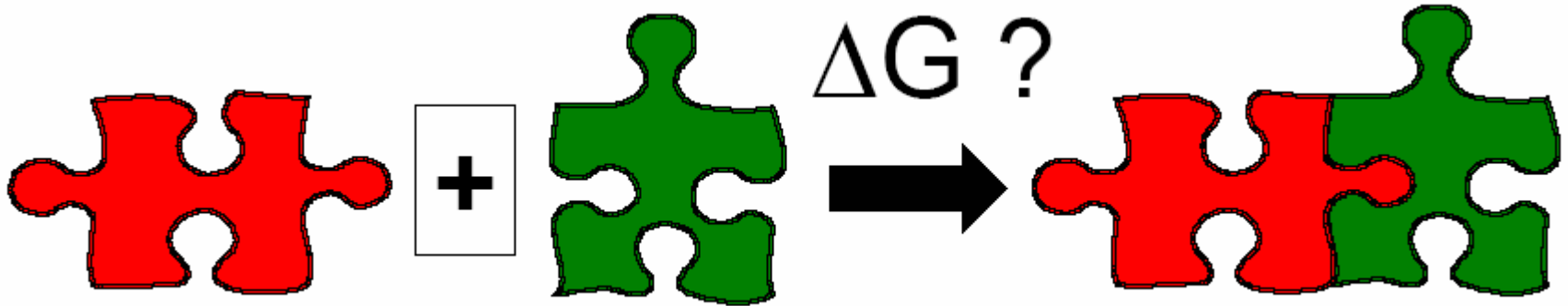
Point-
Matching



Pharmakophor



screening - scoring



$$\Delta G \rightarrow \text{min!}$$

$$\Delta G = G_{\text{Komplex}} - G_{\text{Protein}} - G_{\text{Ligand}}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

erste Näherung: $\Delta H \approx \Delta \langle E \rangle$ (Enthalpieänderung = Differenz innere Energien)

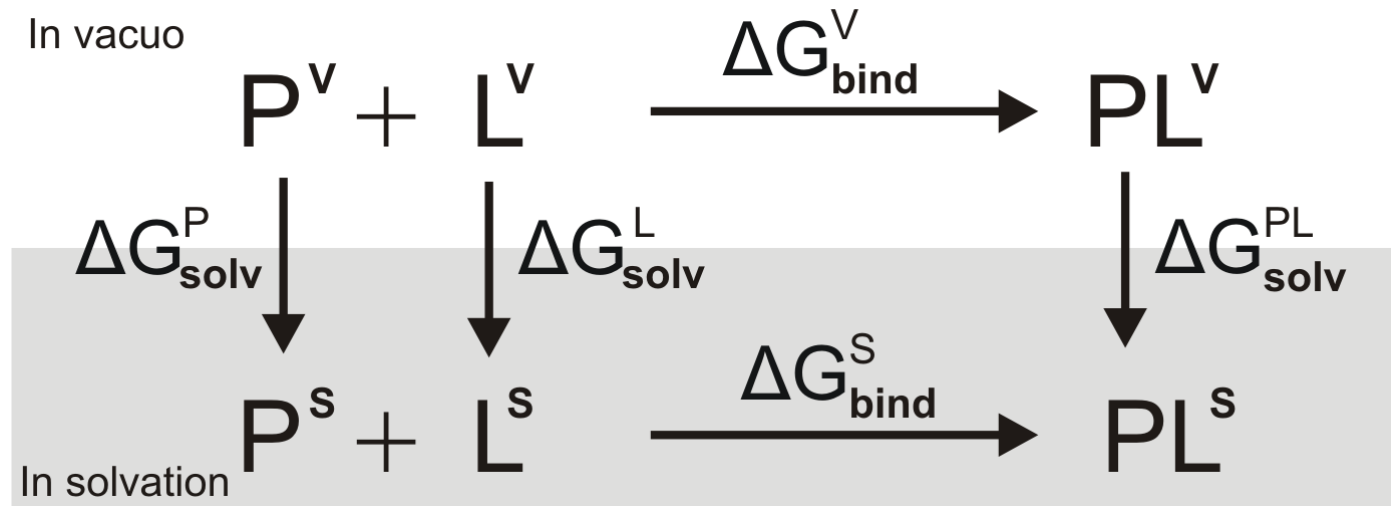
zweite Näherung: $T\Delta S = ?$ (S hängt von der so schwer berechenbaren Zustandssumme der thermodynamischen Verteilung ab)

screening - scoring

semiempirischer Fit entropischer Anteile (Beispiel Wasser):

- da Berechnungen mit Wasser aufwändig sind, versucht man Solvatisierungsbeiträge über ein Diagramm eines thermodynamischen Zyklus anzunähern

$$\Delta G^s_{bind} = -\Delta G^P_{solv} - \Delta G^L_{solv} + \Delta G^V_{bind} + \Delta G^{PL}_{solv}$$

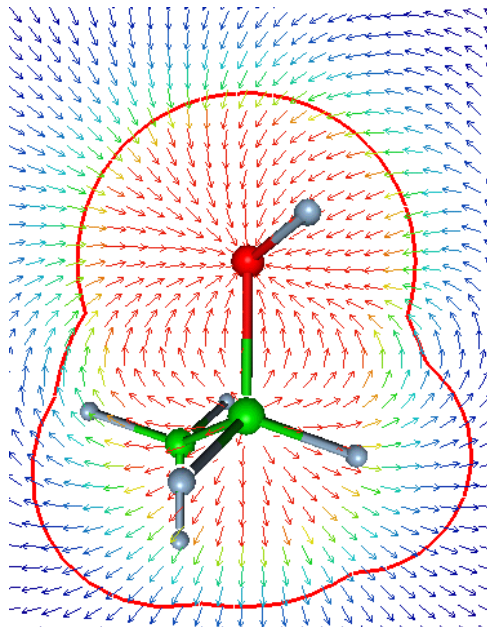


screening - scoring

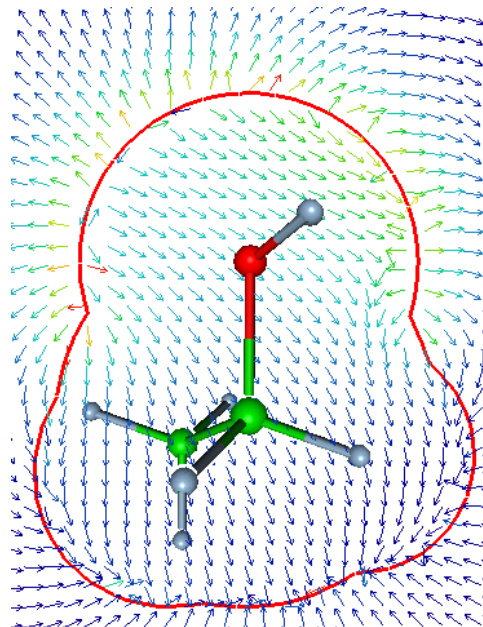
Solvatisierung:

- Berechnung der Elektrostatik durch Lösen der Poisson-Gleichung z.B. mit Finiter Element Methode ($\phi = \text{elektrostatiches Potential}, \rho = \text{Ladungsverteilung}$)

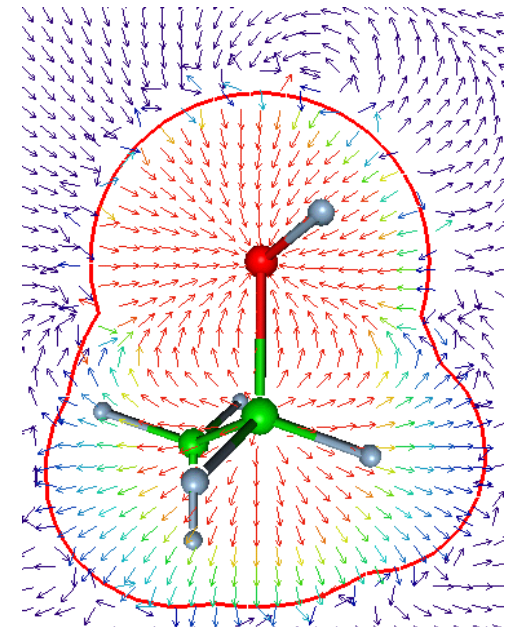
$$\nabla(\epsilon(\vec{r})\nabla\phi(\vec{r})) = -4\pi\rho(\vec{r})$$



vacuum



reaction field water



total feld

screening - scoring

Solvatisierung:

- Fit Lösungsmittel zugänglicher Oberfläche (SESA) an experimentelle Solvatisierungsenergien

$$G_{s-entropic} = \sum_{i=1}^{nAtoms} \sigma_i \cdot A_i$$

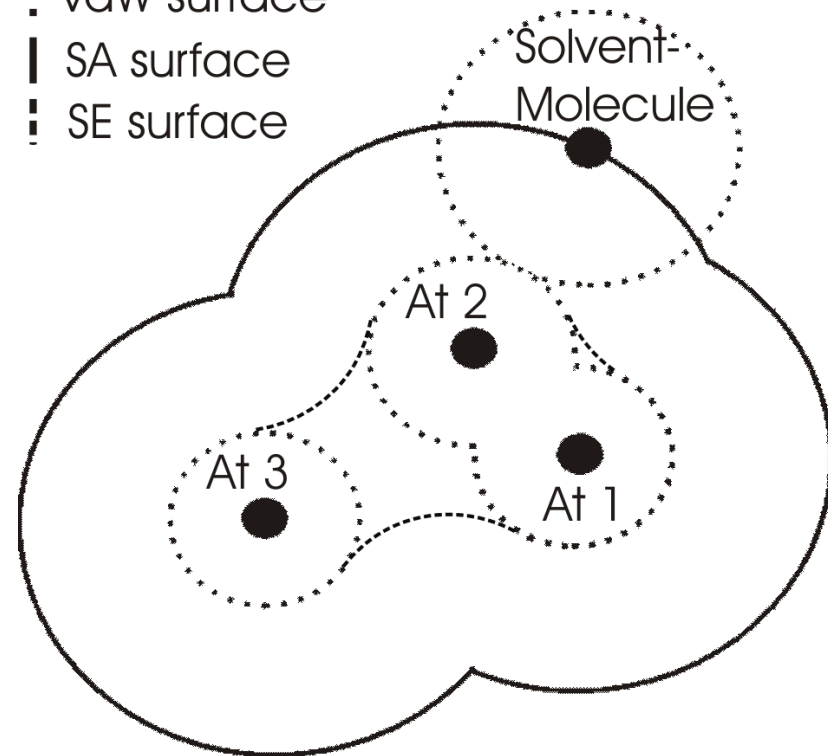
σ_i : contribution of atom type i

A_i : SESA of atom i

parametrizing σ with experimental ΔG_{solv}^S

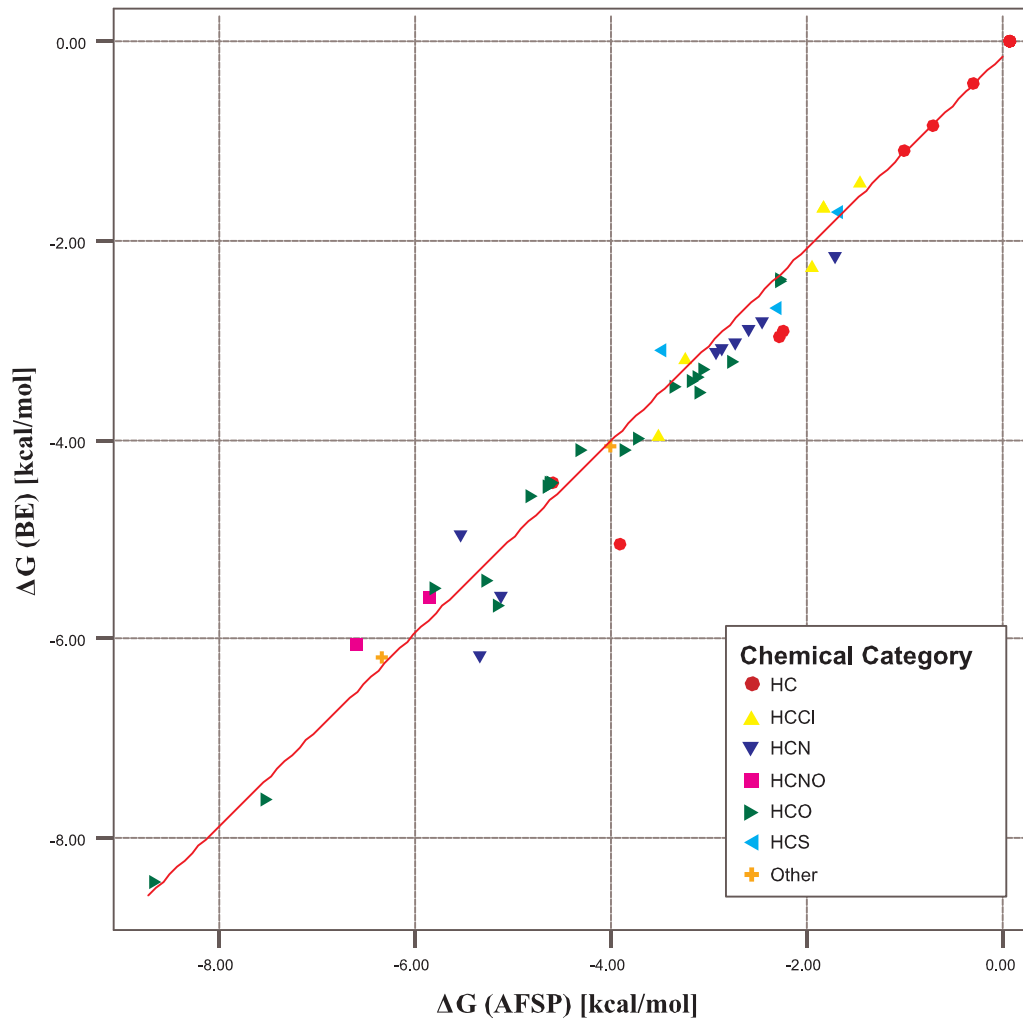
$$G_{s-Hbond} = \sum_{i=1}^{nAtoms} (H_{bond} \text{ weight})_i \cdot A_i$$

- : vdW surface
- | SA surface
- ! SE surface



screening - scoring

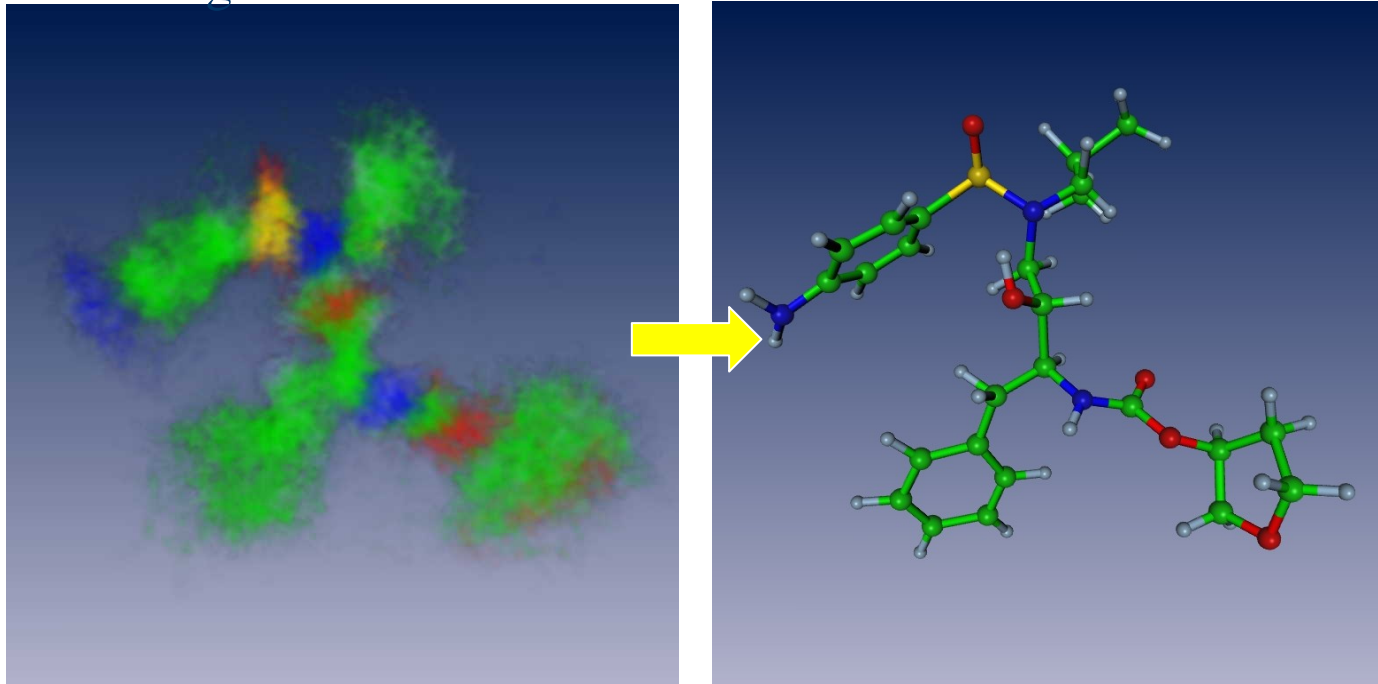
Solvatisierung: Theorie/Experiment



screening - scoring

Scoring:

- Bisher schlecht erfasst: das Einfrieren von Freiheitsgraden in Folge der Bindung



$$G_{b-freeze} = \sum_{i=1}^{nAtoms} \mu(\textit{flexibility})$$

Schlussbemerkung:

Virtuelles Screening muss wie jede andere Modelling-Methode an Biomolekülen einen Kompromiss zwischen Genauigkeit und Geschwindigkeit ausloten.

Zur Zeit steht im Vordergrund vieler Screening Algorithmen die Geschwindigkeit.