

Vorlesung 12205: Einführung ins Molecular Modeling

M. Smieško & A. Vedani — Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel, HS-2017



Molecular Modeling an der Uni Basel

Grundvorlesung Einführung ins Molecular Modeling

Pharmazie + Chemie + Nano (HS, 1 KP)

Praktikum “Modern Drug Design”

Pharmazie (HS+FS, 6 Tage, 3 KP)

Praktikum “VTV Molecular Modeling”

Chemie + Nano (FS, 4 Tage, 2 KP)

Computer Modeling of Adverse Effects (seit 2016)

Pharmazie + Chemie + Nano (HS, 1 KP)

Molecular Modeling in Drug Design (seit 2016)

Pharmazie + Chemie (FS, 1 KP)

Wahlpraktika Molecular Modeling: Pharmazie + Chemie (FS+HS, 6–10 KP), Masterarbeit/Dissertation

Weitere Angebote: Biologie: Prof. T. Schwede
 Chemie: Prof. M. Meuwly
 Physik: Prof. S. Goedecker



Übersicht – HS 2017

Einführung	20. September
Kraftfelder und Molekülmechanikrechnungen I (Atomtypen, intramol. WW)	20. September
Kraftfelder und Molekülmechanikrechnungen II (intermol. WW)	27. September
Kraftfelder und Molekülmechanikrechnungen III (spezielle WW, Ladung)	27. September
Strukturoptimierung + Konformationssuche	4. Oktober
Molecular Docking und Pose Scoring	4. Oktober
Ligand-basiertes Design	11. Oktober
Ligand-basiertes Design: Fallstudie	11. Oktober
Struktur-basiertes Design	18. Oktober
Struktur-basiertes Design: Fallstudie	18. Oktober
Pharmakokinetik	25. Oktober
Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR)	25. Oktober
Moleküldynamik-Simulationen, Homologie Modellierung	1. November
Computer-gestützte Voraussagen von Arzneistoffnebenwirkungen + VirtualToxLab	1. November
P R A K T I K U M (2 Gruppen)	
Repetitorium	20. Dezember
Tutorial (Q & A)	20. Dezember
Schlussprüfung (PZ HS1, 8:15 – 9:15, elektronisch)	9. Januar 2018

kein Lehrbuch – elektronische Unterlagen (PDFs) herunterladbar von: <https://modeling.unibas.ch/>

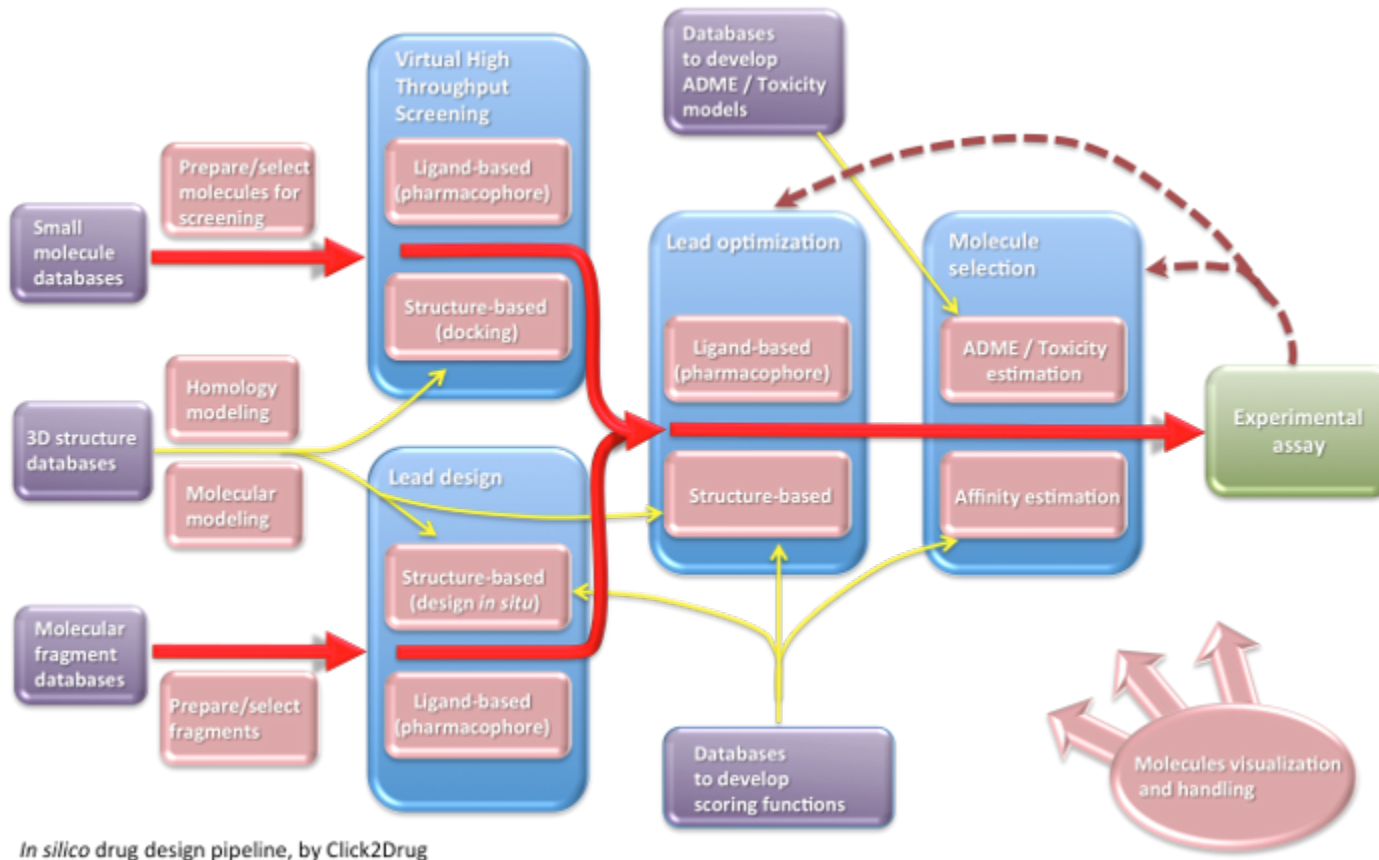


Arzneistoff: Entdeckung / Entwicklung Prozess

Target Discovery	Target Validation	Lead Discovery	Lead Optimization	Pre-clinical ADMET	Clinical Trials
Expression analysis	<i>in vivo</i> validation	High-Throughput Screening	Traditional Medicinal Chemistry	<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> Animal Studies	Phase I (I/II for cancer)
<i>in vitro</i> function		CombChem	Rational drug design	Physiologically-based modeling of bioavailability	
Bioinformatics	Druggability assesment	Fragments	Virtual Screening	<i>in silico</i> ADMET	Phase II
Computational chemical biology		Structure-based design	Virtual Screening	Computational systems biology	Phase III
		Virtual Screening	de novo design	Focused libraries	
			Drug-likeness		



Arzneistoff: Entdeckung / Entwicklung Prozess



<https://www.click2drug.org/>



Computer-Aided Drug Design (CADD)

Virtuelles Experiment:

ein rechnerisches (mathematisches) **Modell vom** untersuchten **System** (z.B. Kleinmolekül, Protein oder dessen Komplex) mit bestmöglicher Genauigkeit (z.B. Kraftfeld, QM) und Komplexität wird gebaut und **eine Simulation** (z.B. Strukturoptimierung, Moleküldynamik-Simulation) um **Eigenschaften** (z.B. Geometrie, Solvatisierungs- oder Bindungs- Energie, Halbwertszeit) wichtig für den Arzneistoff Design oder Entwicklung zu berechnen (abschätzen) durchgeführt

Hauptziel:

Gute (produktive) Ideen von den schlechten möglichst einfach, schnell und effektiv unterscheiden

Vorteile:

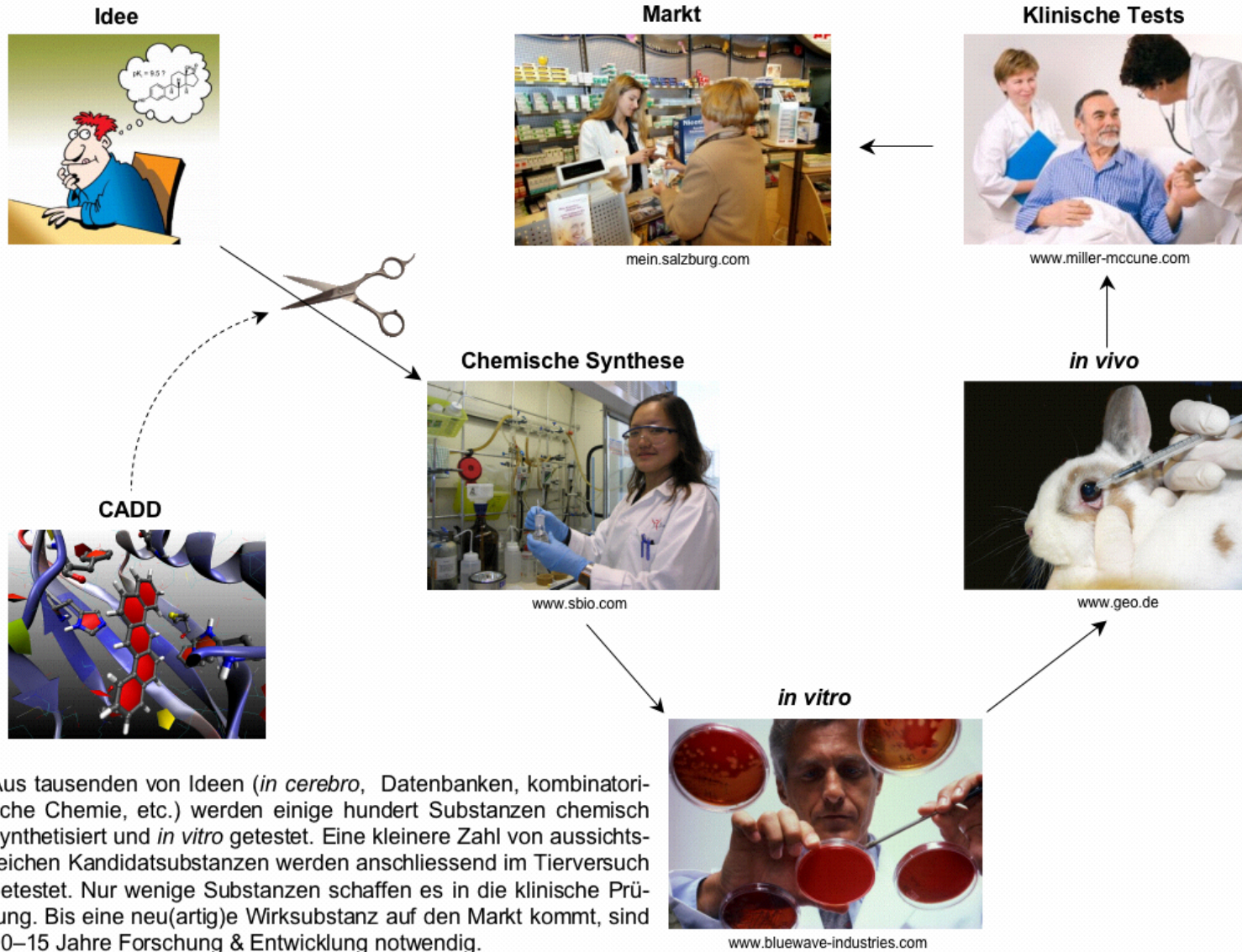
- kostensparend und schnell: weniger „wet lab“ und Mess- Experimente, weniger Tierversuche (ethische Aspekte), spart Zeit, Arbeitsaufwand und Ressourcen (ökologische Aspekte)
- vollständige Automatisierung in der Zukunft (?)
- Interpretation, kausale Erklärung, Design von Experimenten

Nachteil:

- noch immer nicht ganz reif, (in der Vergangenheit) wurde oft unkritisch überschätzt (z.B. QSAR)



Molecular Modeling: Computergestützte Verfahren in der modernen Arzneistoffentwicklung



Aus tausenden von Ideen (*in cerebro*, Datenbanken, kombinatorische Chemie, etc.) werden einige hundert Substanzen chemisch synthetisiert und *in vitro* getestet. Eine kleinere Zahl von aussichtsreichen Kandidatsubstanzen werden anschliessend im Tierversuch getestet. Nur wenige Substanzen schaffen es in die klinische Prüfung. Bis eine neu(artige) Wirksubstanz auf den Markt kommt, sind 10–15 Jahre Forschung & Entwicklung notwendig.



Das Modell!

„It can scarcely be denied that the supreme goal of all theory is to make the irreducible basic elements as simple and as few as possible without having to surrender the adequate representation of a single datum of experience.“

Albert Einstein 1933

z.B.:

Separates Kleinmolekül:

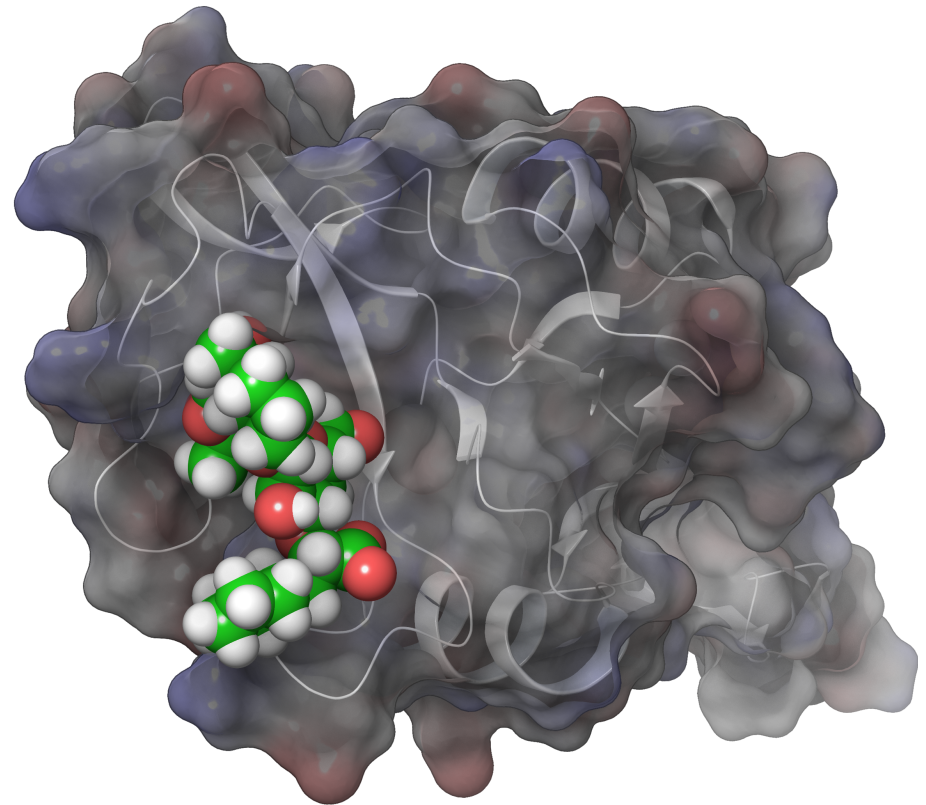
- Physikochemische Eigenschaften
- Deskriptoren
- Bioverfügbarkeit

Protein-Ligand Komplex:

- Wechselwirkungsenergie
- Interne Spannung

Protein-Ligand Komplex im Wasser:

- Bindungsaffinität
- Halbwertszeit (Residenzzeit)





Nur ein Modell!



"This is not a pipe" By René Magritte, 1898-1967

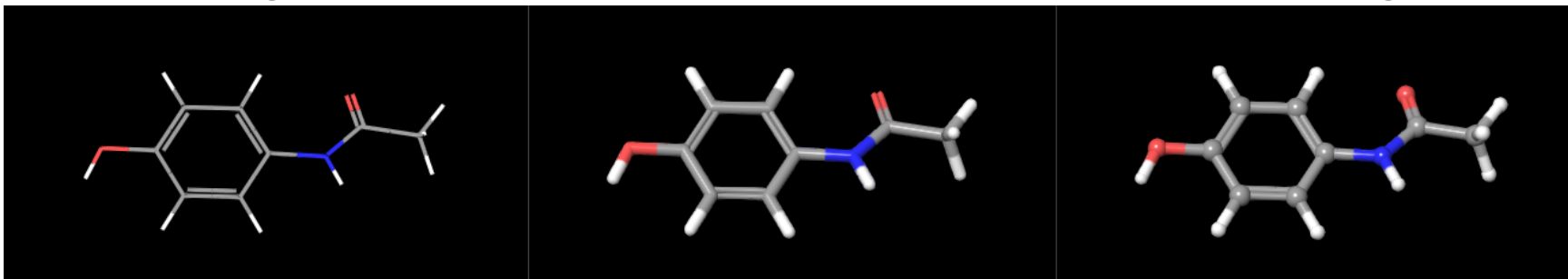
**Nie vergessen: dass was wir sehen ist nur ein Modell,
nicht die Realität!**



Das rechnerische Modell

(„Computer“ Repräsentation)

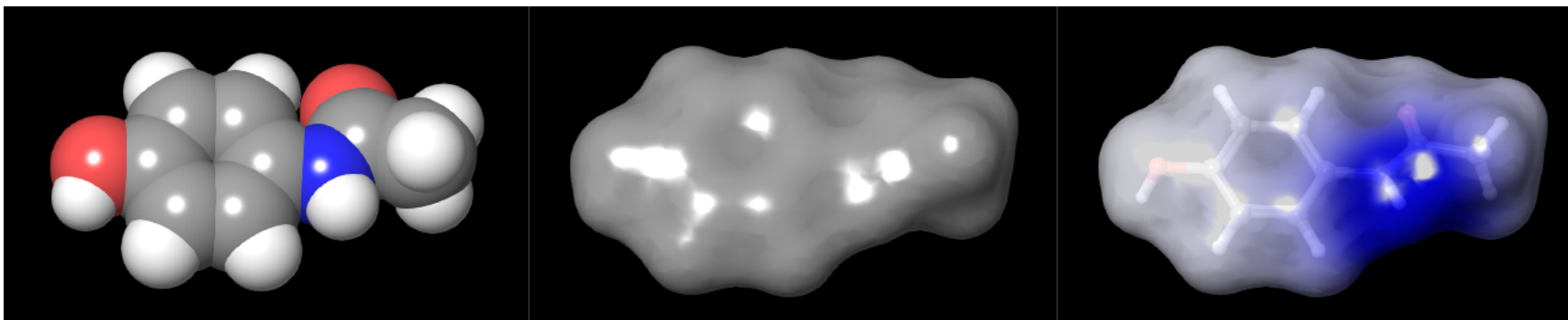
Verschiedene Repräsentationen: 1D, 2D, **3D**, ausgenommen H Atome/all-atom, IUPAC
Farbkodierung der Atome, bei den Strukturelementen von der höheren Ordnung usw.



Linien

Stäbchen

„Ball & Stick“



VdW

Oberfläche

farbkodierte Oberfläche



nobelprize.org

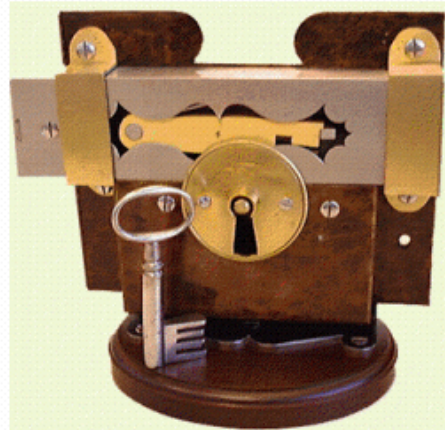
Schloss-Schlüssel-Prinzip (1894)

Emil Fischer (1852–1919)

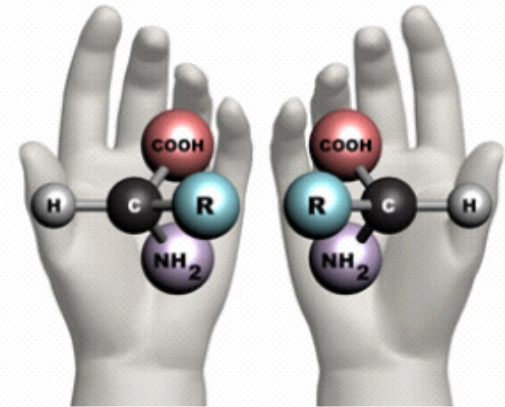
1902: Nobelpreis für Chemie



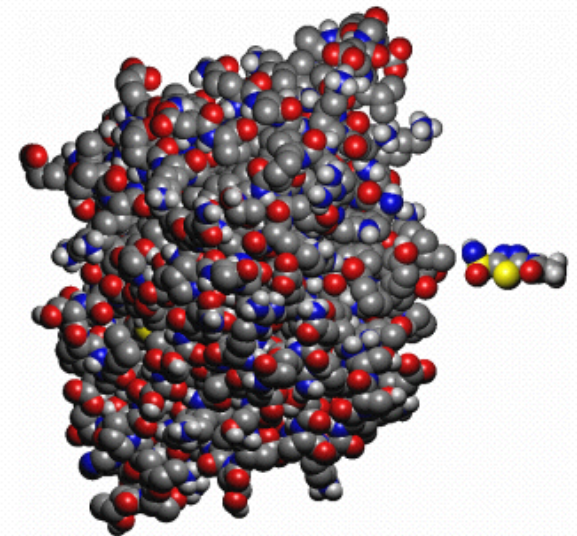
muarchives.missouri.edu



oldlockandkeyco.co.uk



enantiomorphic.blogspot.com



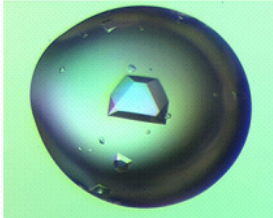
Carboanhydrase (Schloss) + Acetazolamid (Schlüssel)

“Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glykosid zueinander passen müssen, wie Schloss und Schlüssel, um eine chemische Wirkung aufeinander ausüben zu können.”

Emil Fischer (1894)

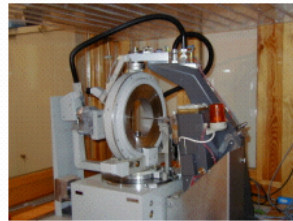


Ausgangspunkt – Strukturbiologie



Proteinkristall
tplabtech.com

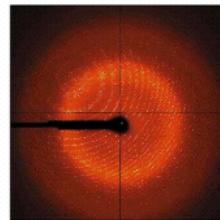
$$\rho(x,y,z) = 1/V \cdot \sum_{hkl} F_{hkl} \cdot e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}$$



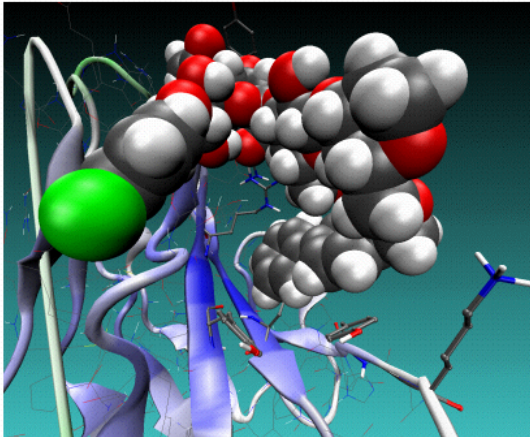
Diffraktometer
lks.physik.uni-erlangen.de



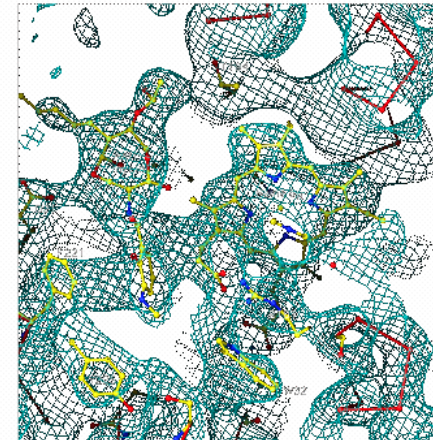
Max Perutz und John Kendrew: Nobelpreis 1964
nobelprize.org



Beugungsmuster
lbl.gov



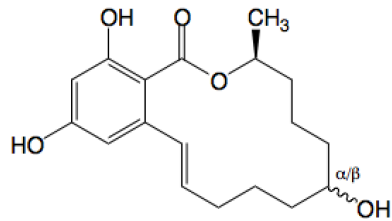
Atomistisches Modell



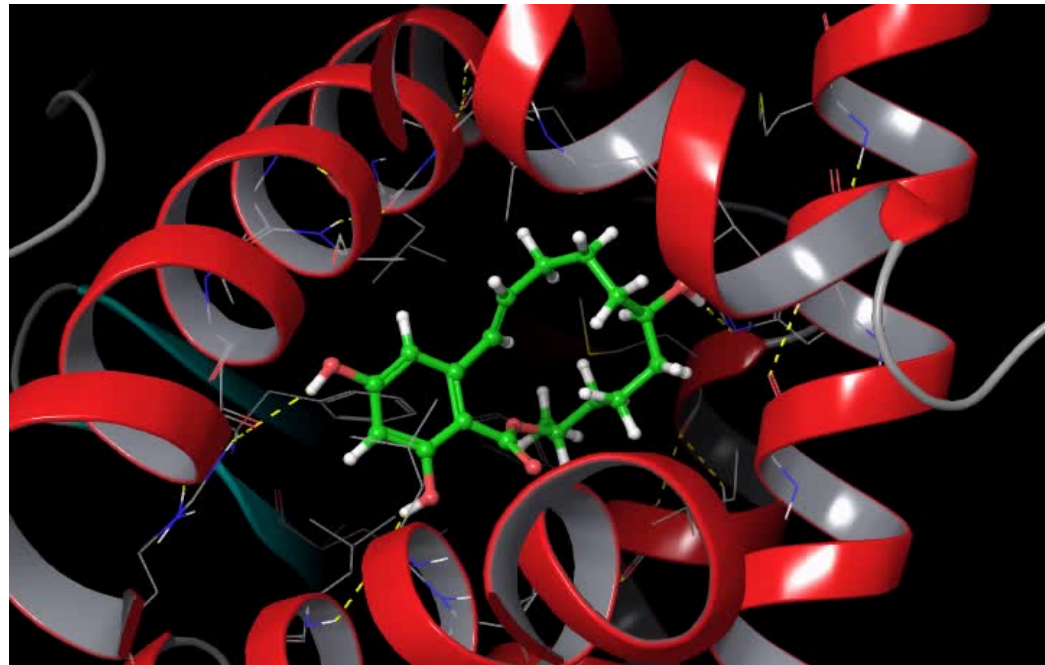
Elektronendichtekarte
lbl.gov



Wirksubstanzen und Targetmoleküle sind flexibel



Zearalenol

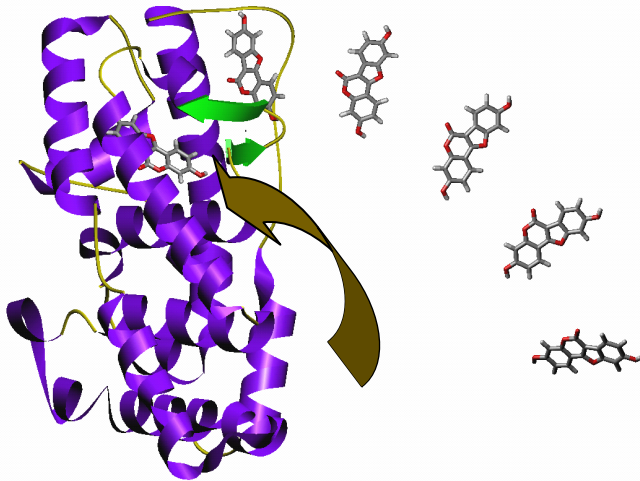


MD-Simulation: Bindung von α -Zearalenol an den Östrogen-Rezeptor

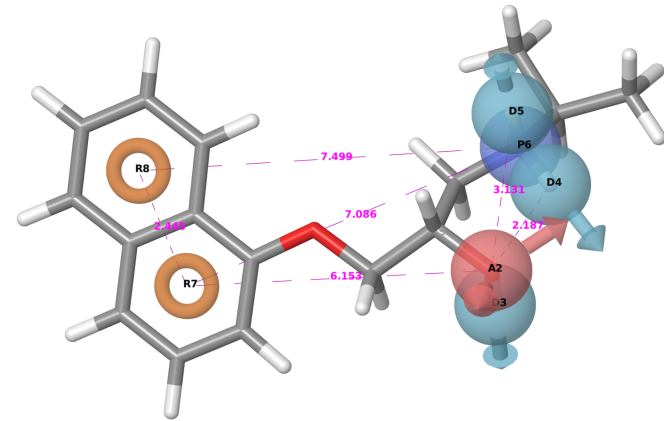


Molecular Modeling Ansätze

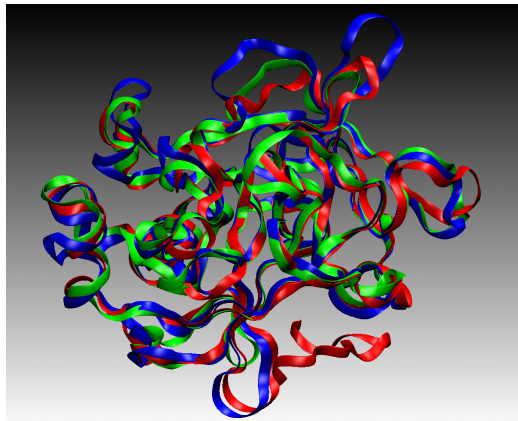
Struktur-basiertes Design (Docking & Scoring)



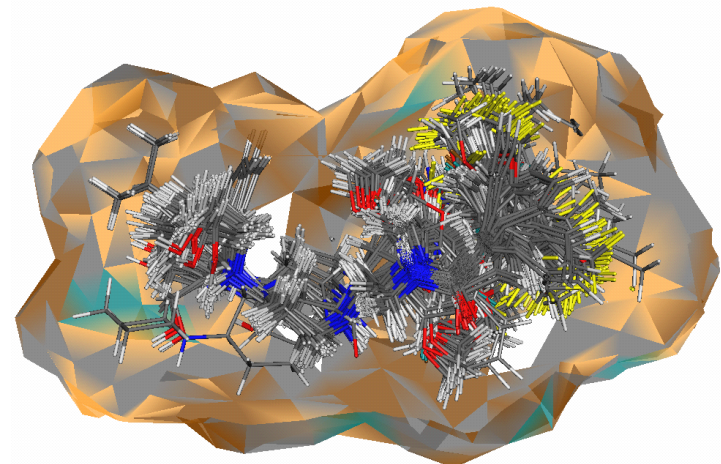
Ligand-basiertes Design (Pharmacophore)



Homologie-Modellierung (Alignment)



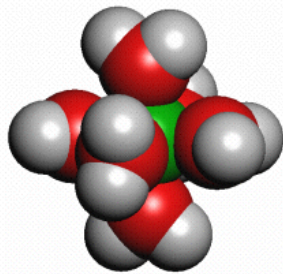
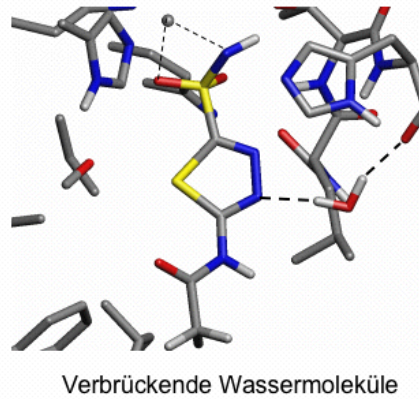
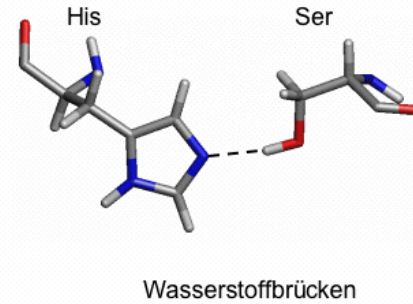
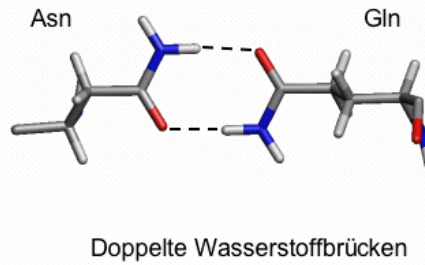
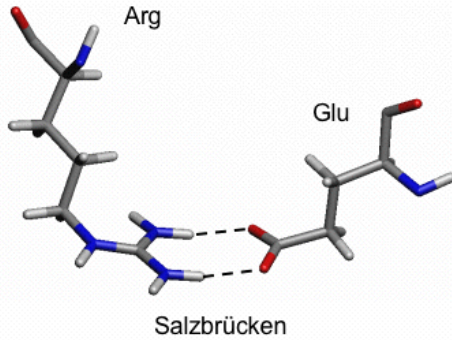
QSAR (train, test, validate)



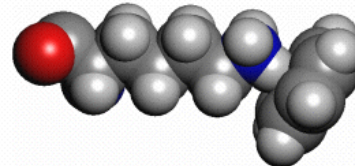


Design von neuen Wirkstoffen

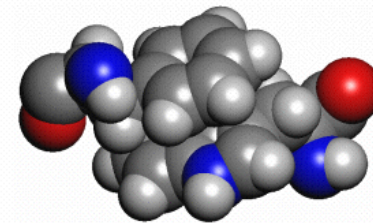
fokussiert auf die intermolekulare Wechselwirkungen



Metall-Ligand-Wechselwirkungen



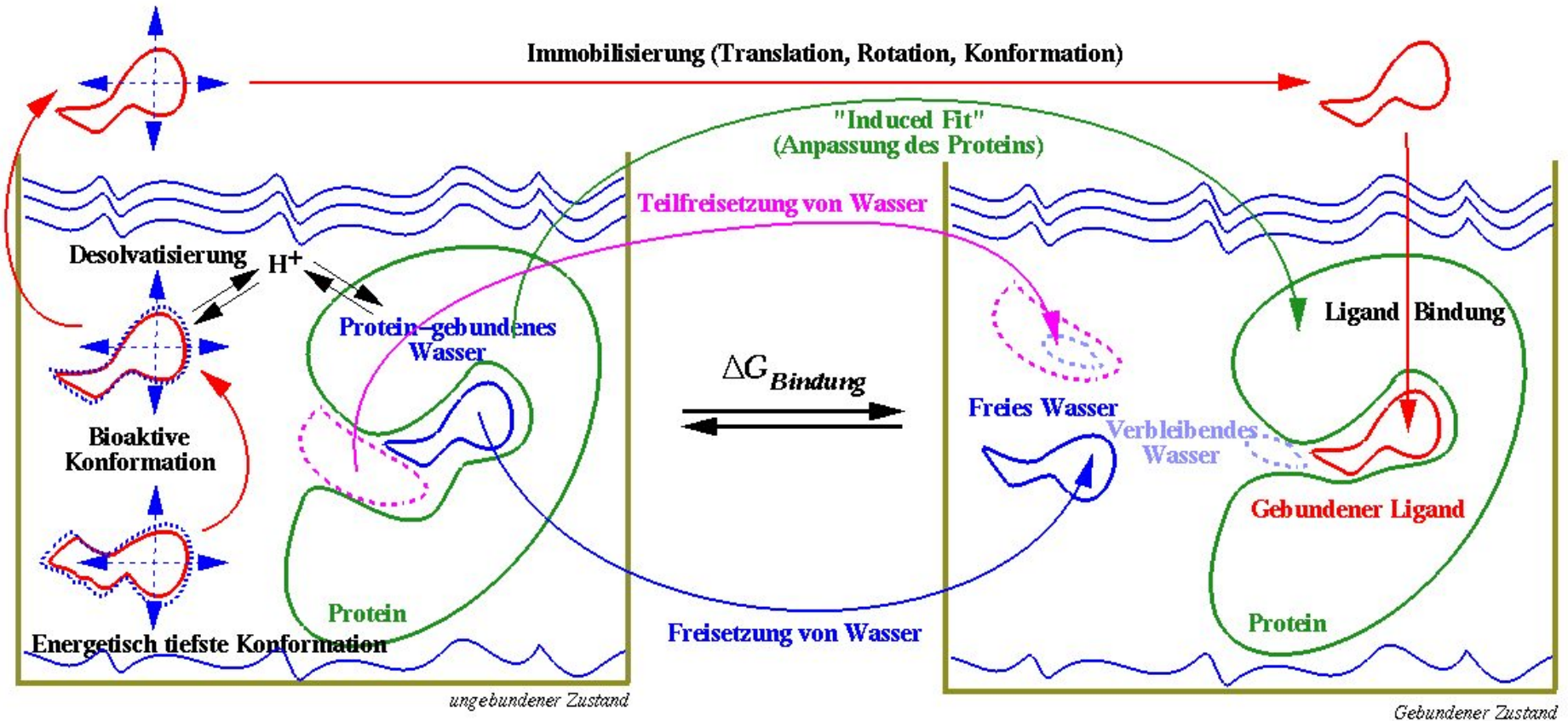
π -Ladungs-Wechselwirkungen



Hydrophobe Wechselwirkungen



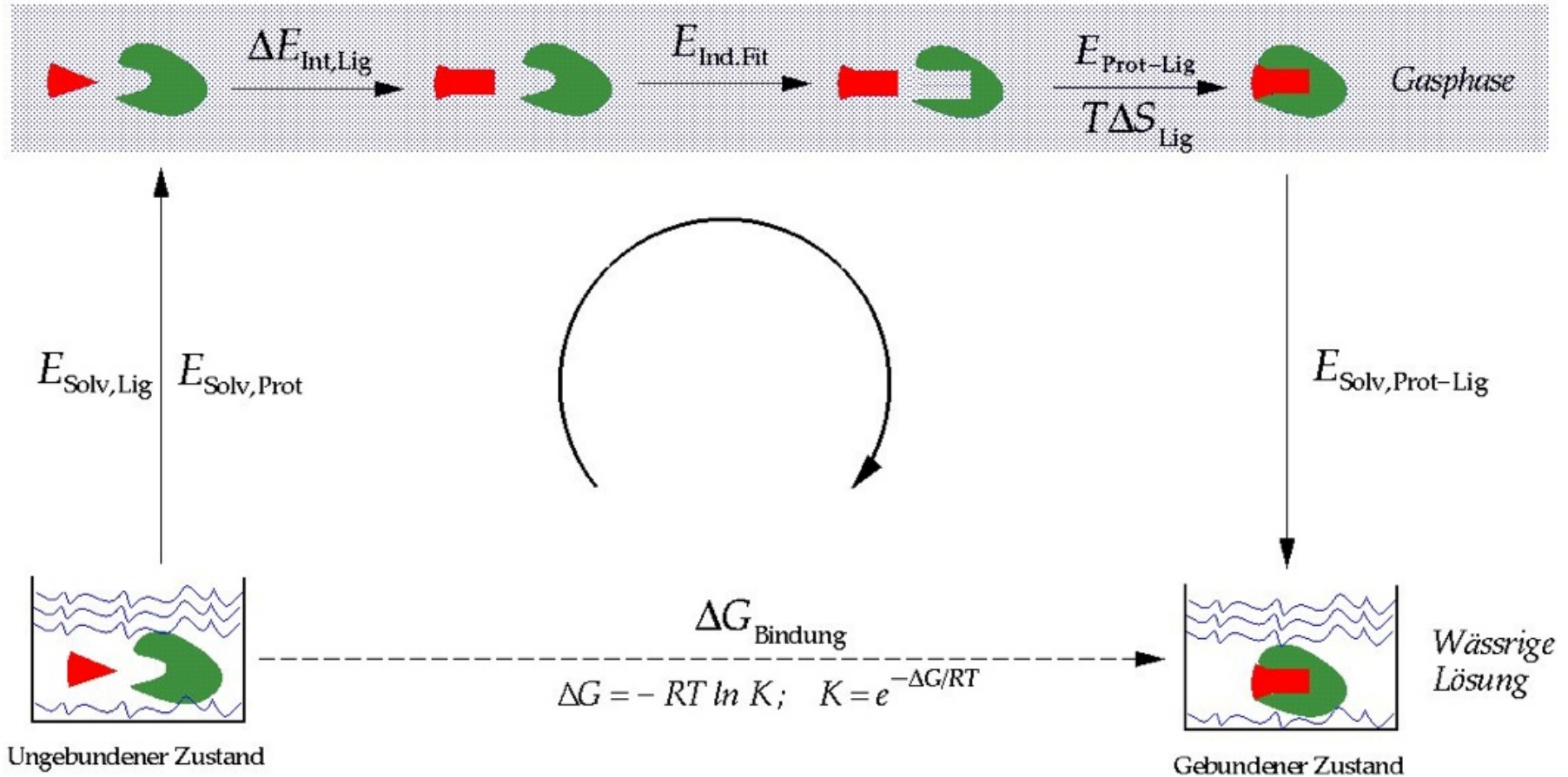
Abschätzung der Bindungsaffinität von Wirkstoffen



$$E_{\text{Bindung}} = E_{\text{Ligand-Protein}} + E_{\text{Ligand-Solvens}} - E_{\text{Innere Spannung}} - E_{\text{Ligand-Desolvatation}} - T\Delta S$$



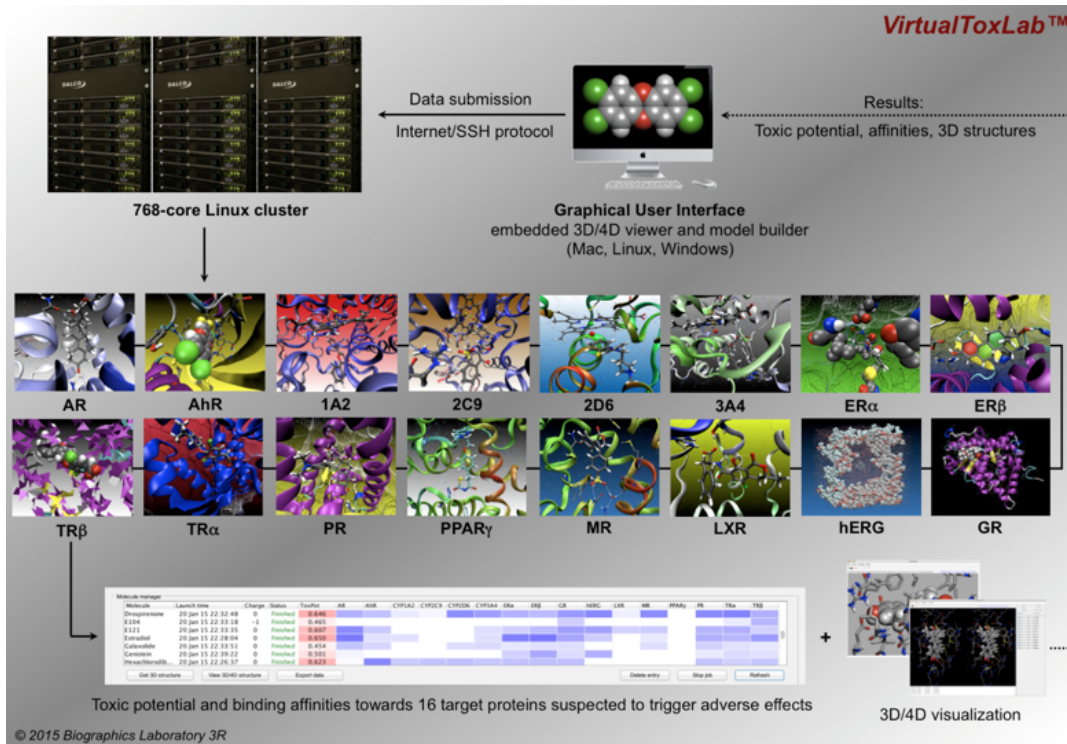
Bindungsaffinität: Thermodynamischer Zyklus



ΔG ist eine Zustandsgrösse, d.h. sie hängt nicht vom eingeschlagenen Weg ab.



in silico Test auf Nebenwirkungen und Toxizität



Tox. Lett. **2015**, 232, 519–532; Kostenfreier download: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427414013277>



Das Kraftfeld (force field)

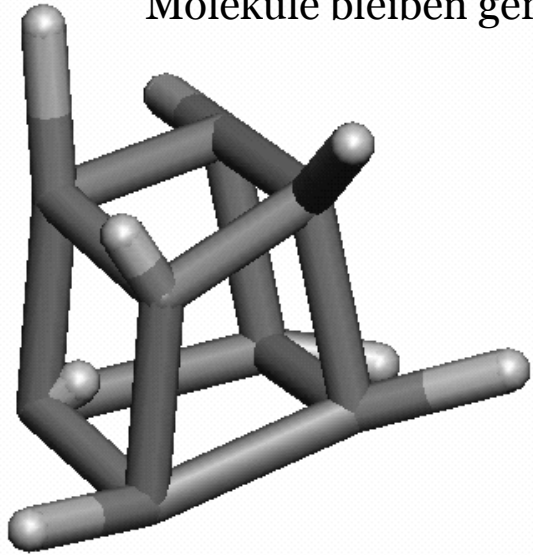
erstellt die Beziehung zwischen Struktur und Energie

- eine Parametrisierung der potentiellen Energie eines Moleküls (Komplexes)
- mathematische Gleichungen → funktionelle Form des Kraftfeldes
- Parametersatz, empirisch → abgeleitet von den experimentellen Daten (z.B. Kristallographie, Spektroskopie) oder extra präzisen quantum-chemischen Berechnungen um diese bestmöglich zu reproduzieren
- je mehr Parameter sind definiert, desto akkurater ist das Kraftfeld (generierte Strukturen und Energien → davon abhängige Eigenschaften)
- z.B.: MM2, MMFFs, AMBER, OPLS_2005, GROMOS, CHARMM

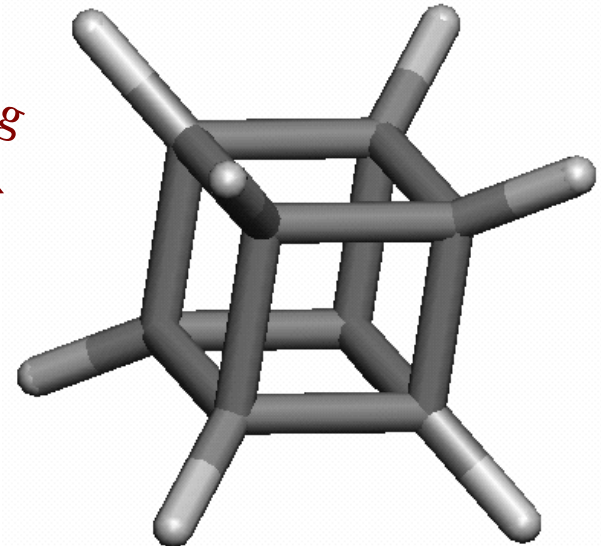


Struktur und Energie eines Moleküls sind direkt verbunden

Moleküle bleiben gern „cool“ - in einem tiefen energetischen Zustand ;o)



Energieminimierung
Strukturoptimierung →



Definition: Hohe Energie = Instabiles System

Die Energie von Molekülen lässt sich mit Molekülmechanikrechnungen (Kraftfeld-Rechnungen, molecular-mechanics calculations) minimieren. Dabei wird deren Struktur optimiert.

Tiefe Energie = Stabiles System



Das Kraftfeld (force field)

J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4759–4767, ChemMedChem 2010, 5, 2088–2101

$$\begin{aligned} E_{total} = & \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \\ & \sum_{nb\ pairs} \frac{q_i \cdot q_j}{4\pi\epsilon_0 D(r) r_{ij}} + \sum_{nb\ pairs} \left(\frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right) + \\ & \sum_{H\ bonds} \left(\frac{C}{r_{ij}^{12}} - \frac{D}{r_{ij}^{10}} \right) \cdot \cos^2(\theta_{Don-H\cdots Acc}) \cdot \cos^n(\omega_{H\cdots Acc-LP}) + \\ & \sum_{metal\ pairs} \frac{q_i^{CT} \cdot q_j^{CT}}{4\pi\epsilon_0 D(r) r_{ij}} + \sum_{metal\ pairs} \left(\frac{E}{r_{ij}^{12}} - \frac{F}{r_{ij}^{10}} \right) + \\ & (E_{MC} + E_{LFS}) \cdot \prod_{angles} \cos^2(\Psi_{Lig-Met-Lig'} - \Psi_{eq}) \cdot \frac{1}{n} \sum_{ligands} \cos^n(\omega_{Met\cdots Lig-LP}) \end{aligned}$$



Molekülmechanik – Einheiten

Newton'sche Mechanik + Coulomb'sche Elektrostatik

Parameter	Einheit	SI Äquivalent	SI Einheit
Bindungslänge	Angstrom [\AA]	$x \cdot 10^{-10} \text{ m}$	Meter [m]
Bindungswinkel	[$^\circ$]	$x \cdot 180/\pi \text{ rad}$	Radian [rad]
Torsionswinkel	[$^\circ$]	$x \cdot 180/\pi \text{ rad}$	Radian [rad]
Energie	[kcal/mol]	$x \cdot 4184 \text{ J/mol}$	Joule [J]
El.-stat. Ladung	elementare Q [e]	$x / 6.242 \times 10^{18} \text{ e}$	Coulomb [C]



Molekülmechanik – Atomtypen

- für eine optimale Auswahl der Kraftfeldparameter ist die Information über der Natur der wechselwirkenden (miteinander interagierenden) Atome notwendig, d.h. zwei C_{sp^3} Atome wechselwirken anders als zwei N_{sp^2} Atome
- in Realität ist die stereo-elektronische Umgebung jedes einzelnen Atoms einzigartig = rechnerisch zu aufwändig; das Kraftfeld parametrisiert ähnliche Atome mit den gleichen Parameter, z.B. alle aromatische C_{sp^2} Atome in einem Protein oder/und Liganden sind gleich parametrisiert = gleicher VdW Radius und gleiche Kraftkonstanten
- typische Klassifikationskriterien: Element, Hybridisierungszustand, formale Ladung, Nummer und Art von Bindungen (Nachbarn)



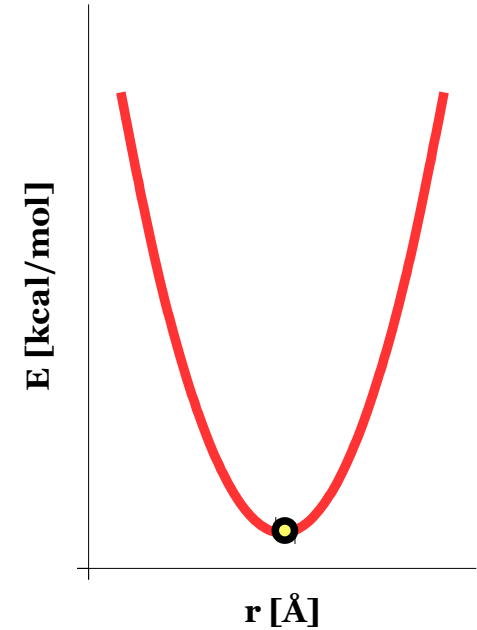
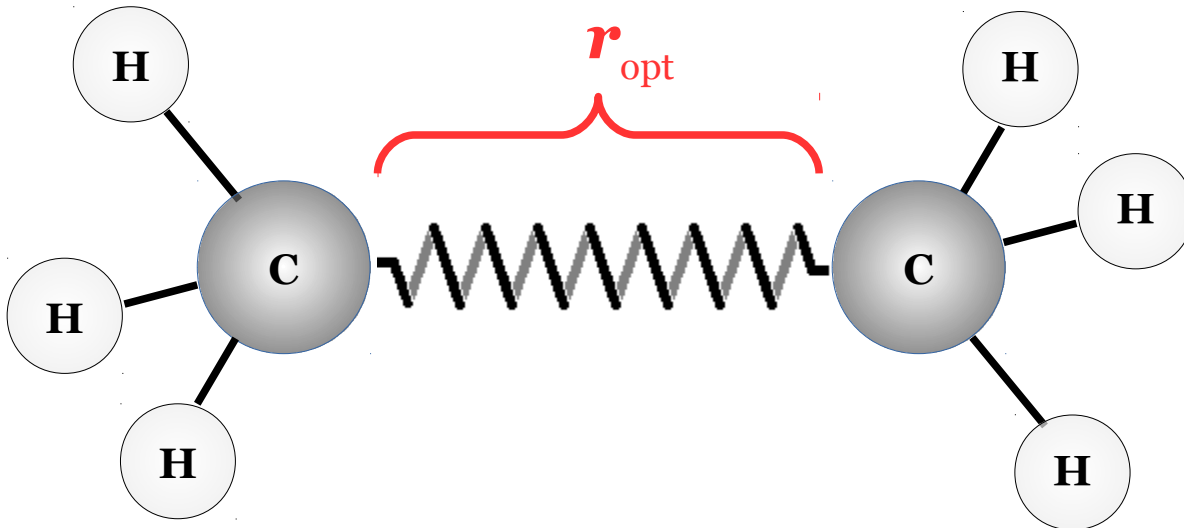
1-2 WW: Bindungslänge

$$E_{1-2} = K_r \cdot (r - r_{\text{opt}})^2$$

Der Abstand r wird in Å, die Kraftkonstante K_r in kcal/Å² angegeben, z.B.:

$$K_{r, \text{Csp}^3\text{-Csp}^3} = 310.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.526 \text{ Å}$$

$$K_{r, \text{Csp}^2\text{-Csp}^2} = 469.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.400 \text{ Å}$$



$$r = r_{\text{opt}}$$

$$E_{1-2} = 0$$



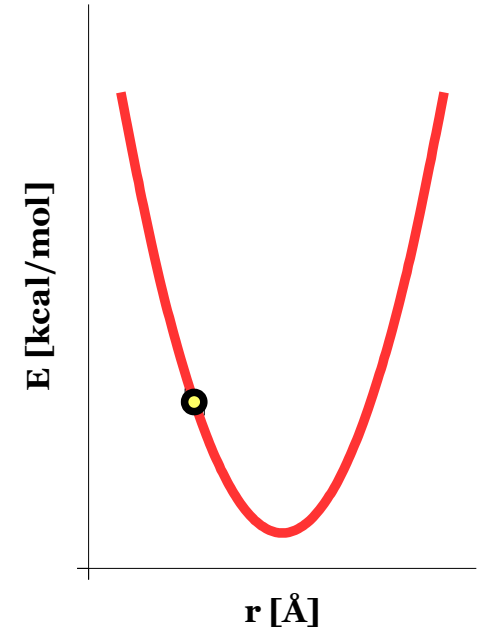
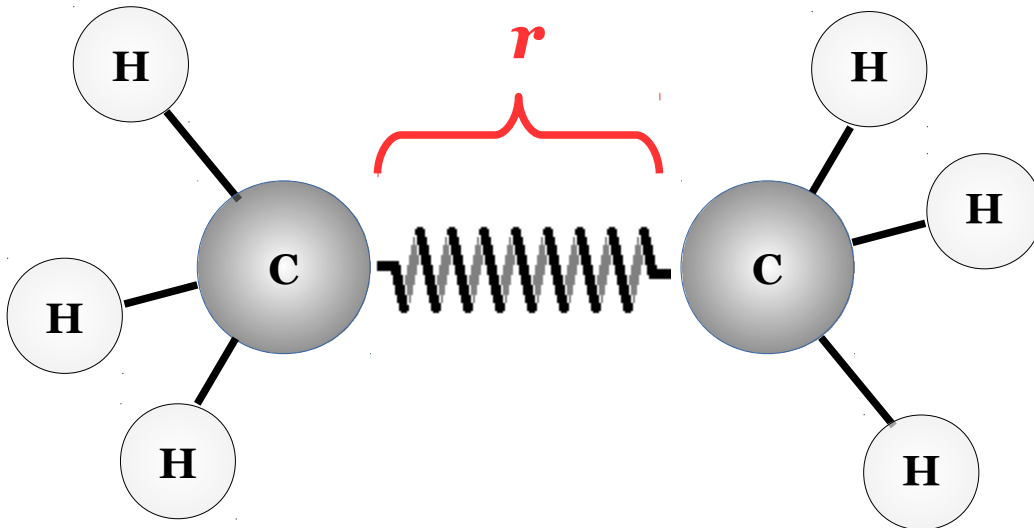
1-2 WW: Bindungslänge

$$E_{1-2} = K_r \cdot (r - r_{\text{opt}})^2$$

Der Abstand r wird in Å, die Kraftkonstante K_r in kcal/Å² angegeben, z.B.:

$$K_{r, \text{Csp}^3\text{-Csp}^3} = 310.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.526 \text{ Å}$$

$$K_{r, \text{Csp}^2\text{-Csp}^2} = 469.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.400 \text{ Å}$$



$$r < r_{\text{opt}}$$

$$E_{1-2} > 0$$



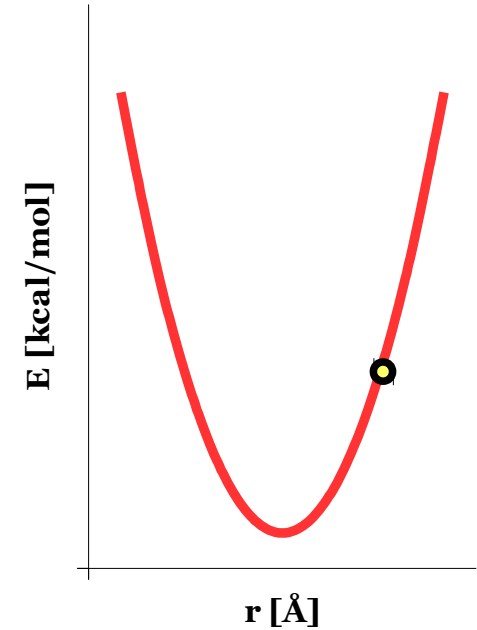
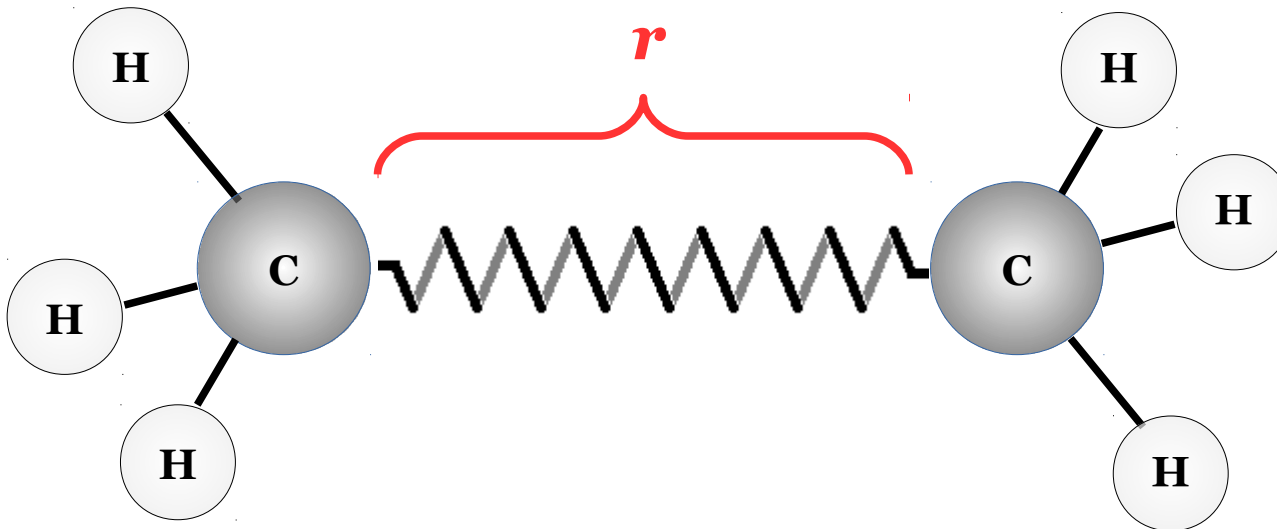
1-2 WW: Bindungslänge

$$E_{1-2} = K_r \cdot (r - r_{\text{opt}})^2$$

Der Abstand r wird in Å, die Kraftkonstante K_r in kcal/Å² angegeben, z.B.:

$$K_{r, \text{Csp}^3\text{-Csp}^3} = 310.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.526 \text{ Å}$$

$$K_{r, \text{Csp}^2\text{-Csp}^2} = 469.0 \text{ kcal/Å}^2 \quad r_{\text{opt}} = 1.400 \text{ Å}$$



$$r > r_{\text{opt}}$$

$$E_{1-2} > 0$$

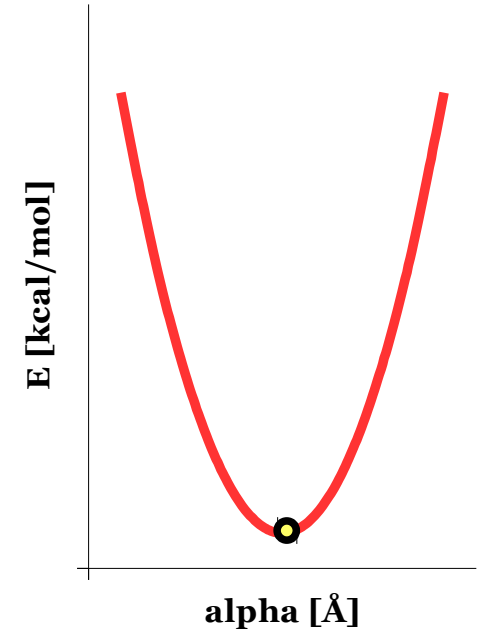
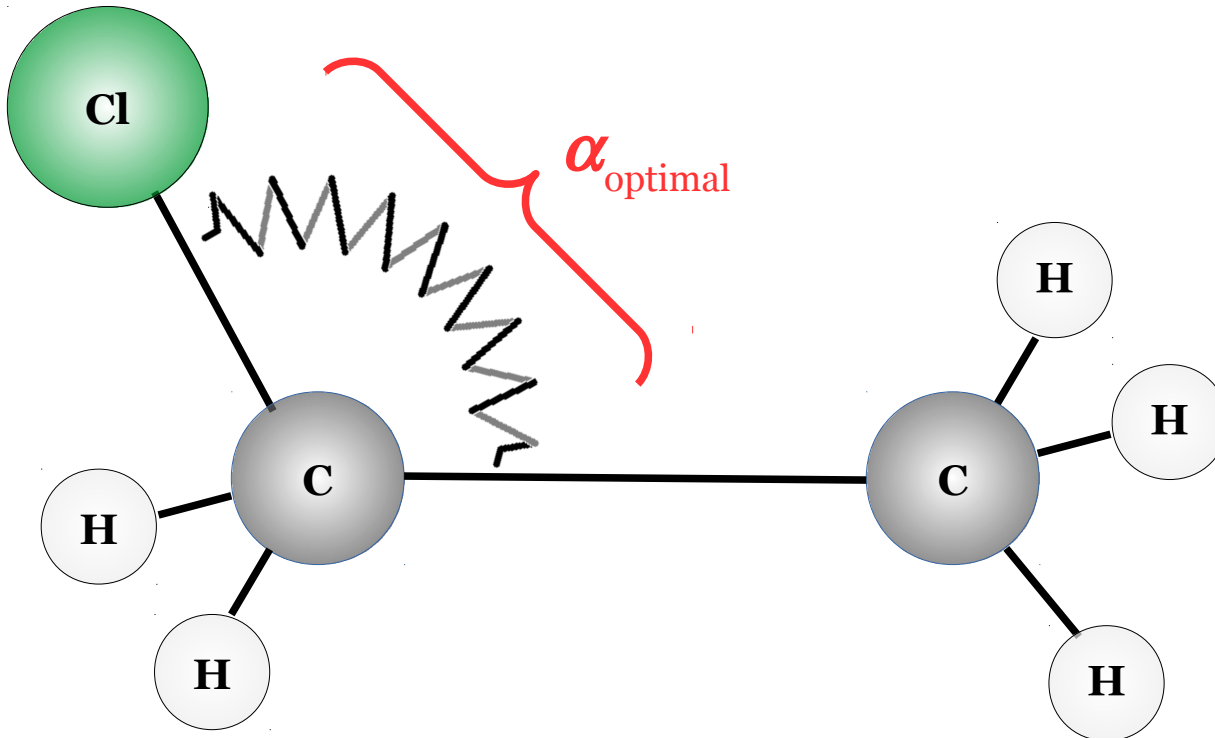


1-3 WW: Bindungswinkel

$$E_{1-3} = K_{\theta} \cdot (\alpha - \alpha_{\text{opt}})^2$$

Der Winkel r wird in $^{\circ}$, die Kraftkonstante K_{θ} in kcal/ $^{\circ 2}$ angegeben, z.B.:

$$K_{\theta \text{ Csp}^3\text{-Csp}^3\text{-Cl}} = 45.0 \text{ kcal}/^{\circ 2} \quad \alpha_{\text{opt}} = 109.5^{\circ}$$



$$\alpha = \alpha_{\text{opt}}$$

$$E_{1-3} = 0$$

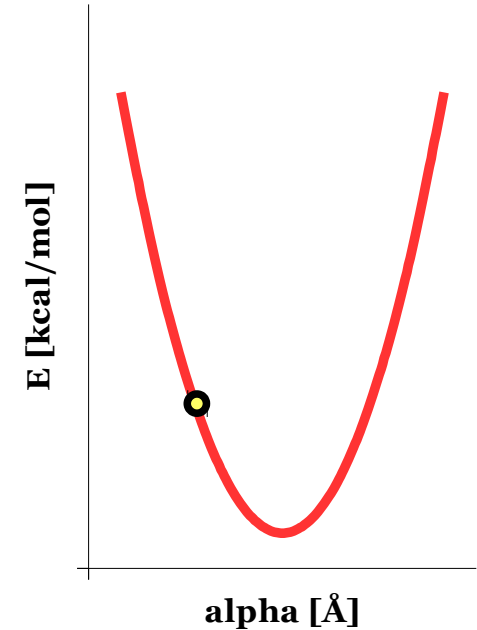
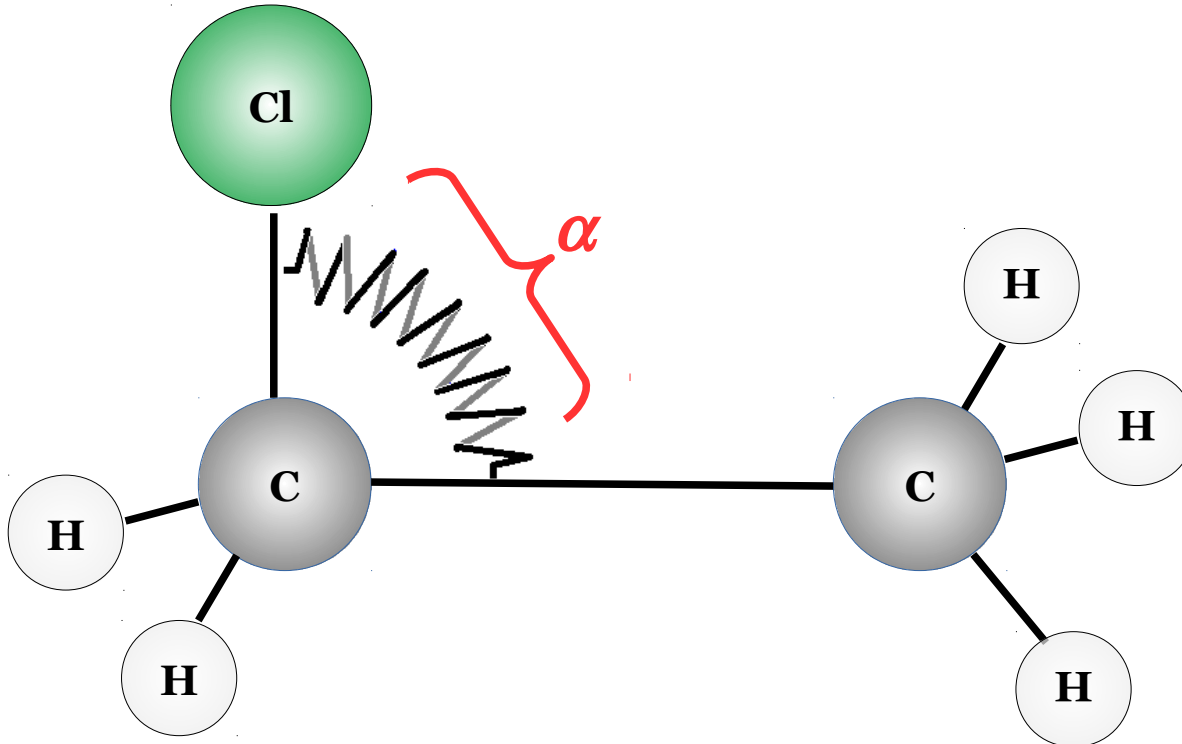


1-3 WW: Bindungswinkel

$$E_{1-3} = K_{\theta} \cdot (\alpha - \alpha_{\text{opt}})^2$$

Der Winkel r wird in $^{\circ}$, die Kraftkonstante K_{θ} in kcal/ $^{\circ 2}$ angegeben, z.B.:

$$K_{\theta \text{ Csp}^3\text{-Csp}^3\text{-Cl}} = 45.0 \text{ kcal}/^{\circ 2} \quad \alpha_{\text{opt}} = 109.5^{\circ}$$



$$\alpha < \alpha_{\text{opt}}$$

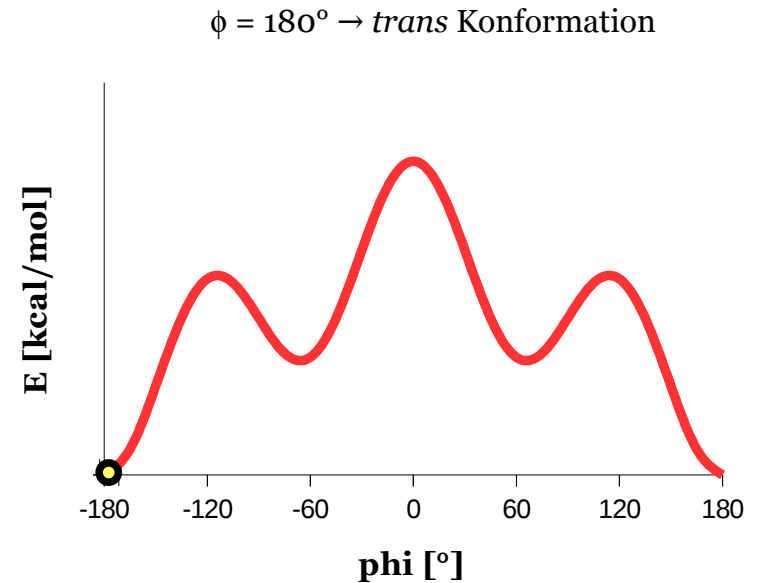
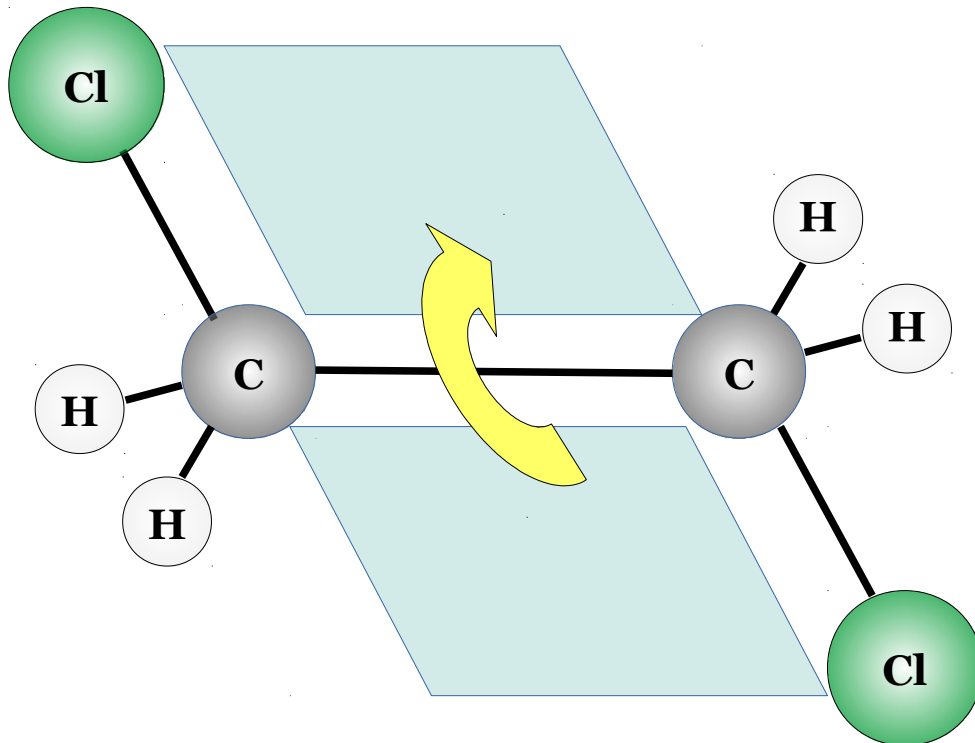
$$E_{1-3} > 0$$



1-4 WW: Torsionswinkel

$$E_{1-4} = V_1[1 + \cos(\phi - \gamma)] + V_2[1 - \cos(2 \cdot \phi - \gamma)] + V_3[1 + \cos(3 \cdot \phi - \gamma)]$$

V_n : Barrierenhöhe in kcal/mol; ϕ : aktueller Winkel; γ : Phasenverschiebung; z.B.:
Cl-Csp³-Csp³-Cl: $V_1=2.5$, $V_2=0$; $V_3=1.0$ [kcal/mol]; $\gamma = 0$;

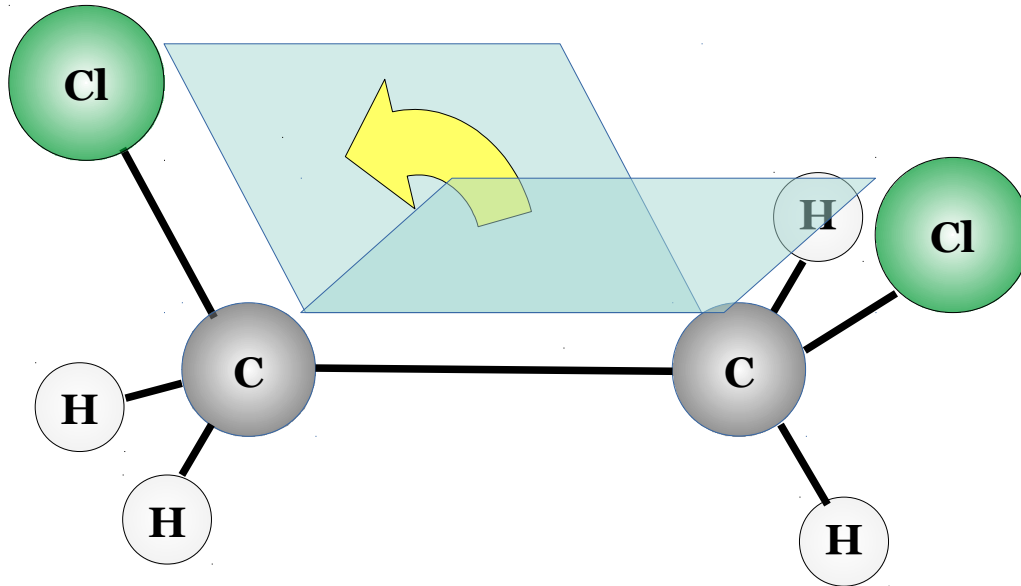




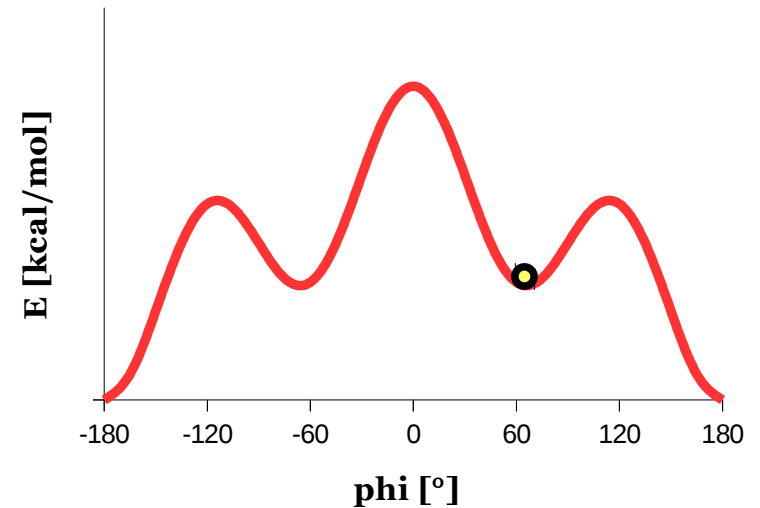
1-4 WW: Torsionswinkel

$$E_{1-4} = V_1[1 + \cos(\phi - \gamma)] + V_2[1 - \cos(2 \cdot \phi - \gamma)] + V_3[1 + \cos(3 \cdot \phi - \gamma)]$$

V_n : Barrierenhöhe in kcal/mol; ϕ : aktueller Winkel; γ : Phasenverschiebung; z.B.:
Cl-Csp³-Csp³-Cl: $V_1=2.5$, $V_2=0$; $V_3=1.0$ [kcal/mol]; $\gamma = 0$;



$\Phi = +60^\circ \rightarrow +gauche$ Konformation





1-4 WW: Torsionswinkel

$$E_{1-4} = V_1[1 + \cos(\phi - \gamma)] + V_2[1 - \cos(2 \cdot \phi - \gamma)] + V_3[1 + \cos(3 \cdot \phi - \gamma)]$$

V_n : Barrierenhöhe in kcal/mol; ϕ : aktueller Winkel; γ : Phasenverschiebung; z.B.:
Cl-Csp³-Csp³-Cl: $V_1=2.5$, $V_2=0$; $V_3=1.0$ [kcal/mol]; $\gamma = 0$;

