

Computersimulationen zum Verständnis molekularer Prozesse

M. Weber

Computational Drug Design
Konrad-Zuse-Zentrum für
Informationstechnik Berlin

www.zib.de/weber



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

Laufende Projekte mit der BAM

Mykotoxine

Trennsäulenaffinität

Östrogenität



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

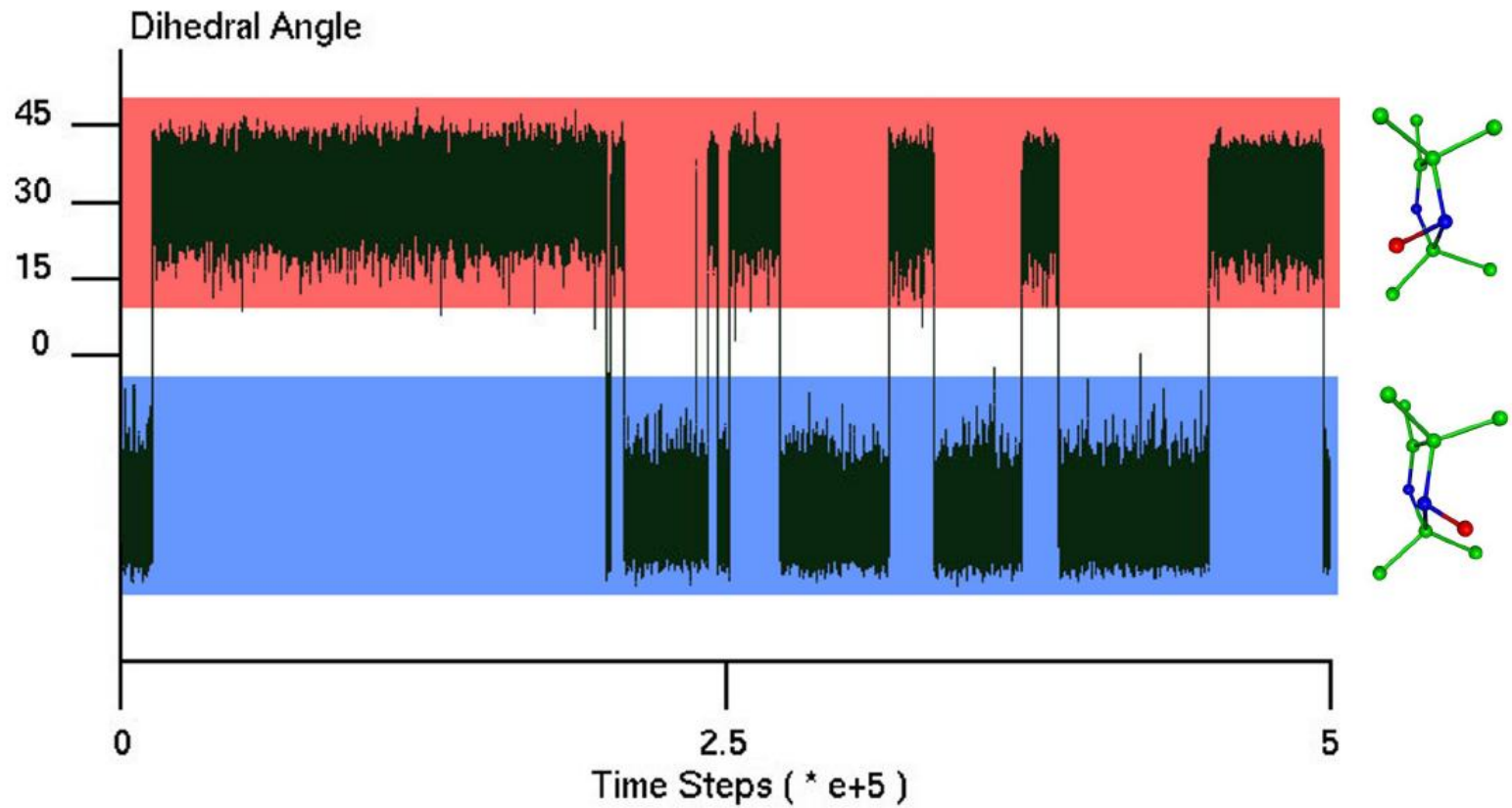
Laufende Projekte mit der BAM

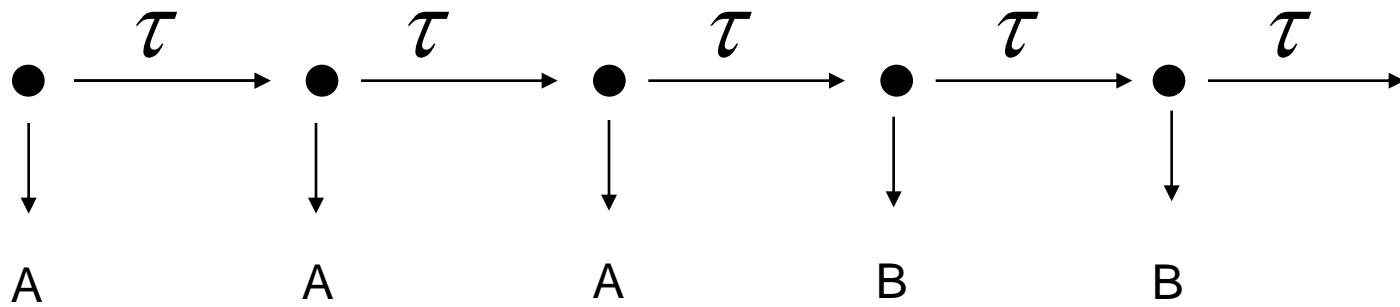
Mykotoxine

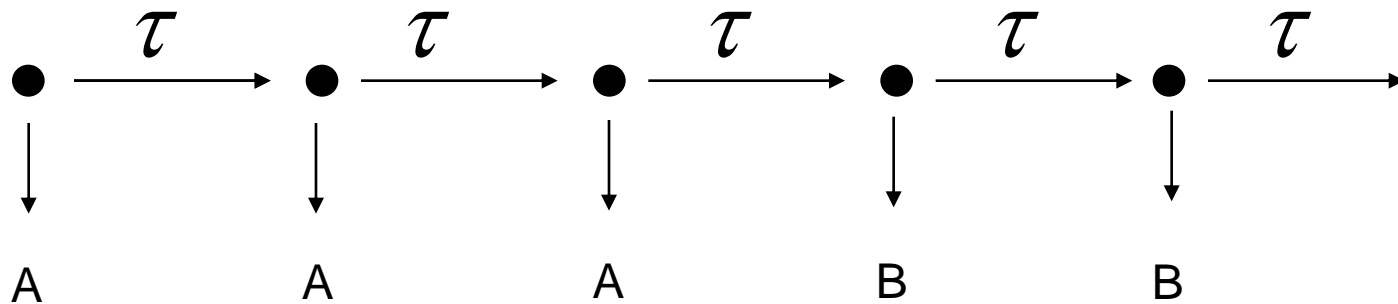
Trennsäulenaffinität

Östrogenität







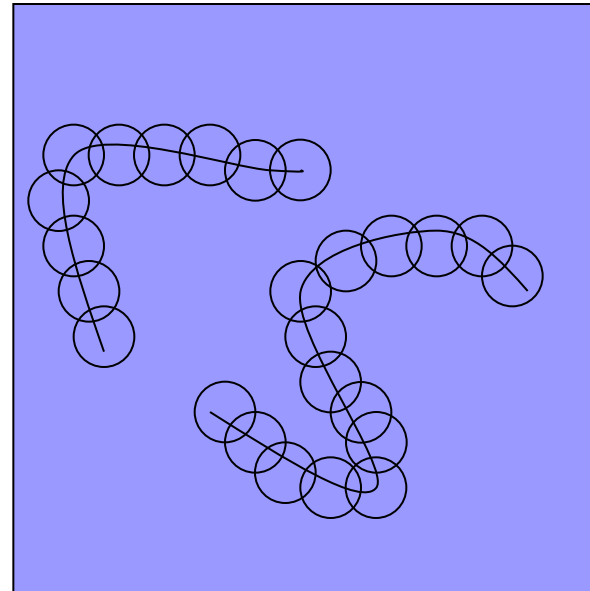
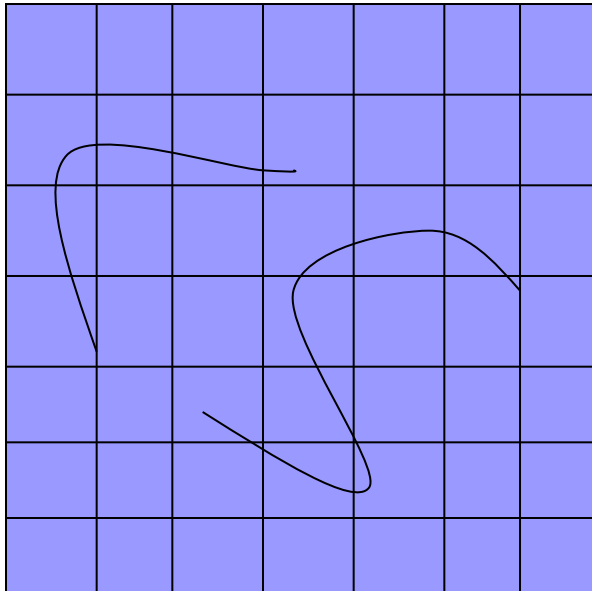


$$P_c(\tau) = \begin{pmatrix} p_{AA} & p_{AB} & p_{AC} \\ p_{BA} & p_{BB} & p_{BC} \\ p_{CA} & p_{CB} & p_{CC} \end{pmatrix}$$

$$P_c(\tau) = \begin{pmatrix} P_{AA} & P_{AB} & P_{AC} \\ P_{BA} & P_{BB} & P_{BC} \\ P_{CA} & P_{CB} & P_{CC} \end{pmatrix}$$

Deuffhard, Weber (2005): Identifikation von Konformationen

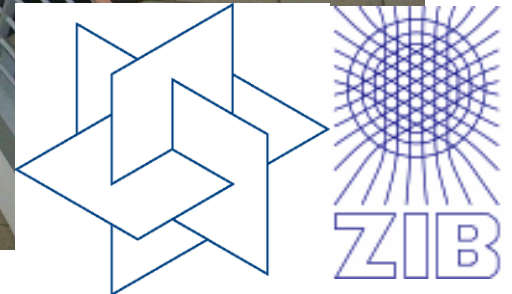
Weber (2006): Gitterfreie Zerlegung des Zustandsraumes



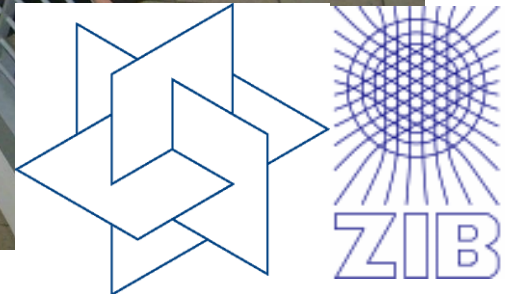
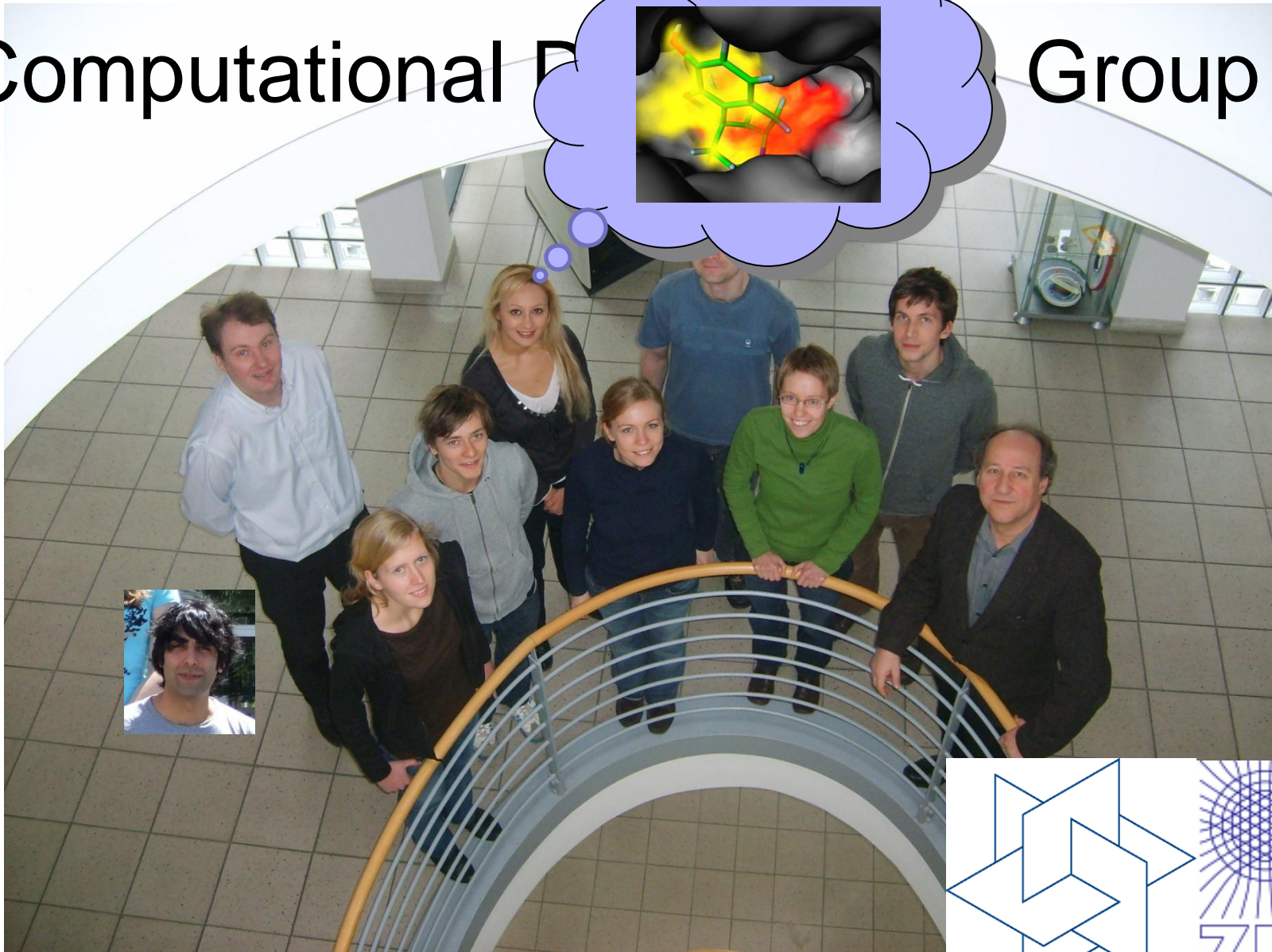
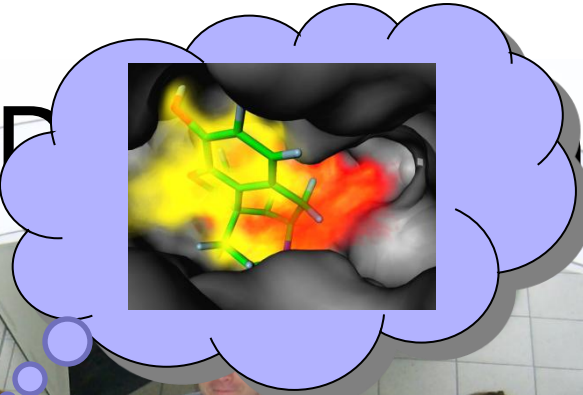
$$P_c(\tau) = \begin{pmatrix} P_{AA} & P_{AB} & P_{AC} \\ P_{BA} & P_{BB} & P_{BC} \\ P_{CA} & P_{CB} & P_{CC} \end{pmatrix}$$

- Röblitz (2008):** Berechnung des Fehlers; hierarchisches Verfahren
Walter (2006): Berechnung statistischer Gewichte
Zech (2009): Statistische Gewichte „mit Wasser“
Weber (2010): Molekülkinetik, Bewahrung der Zeitskalen

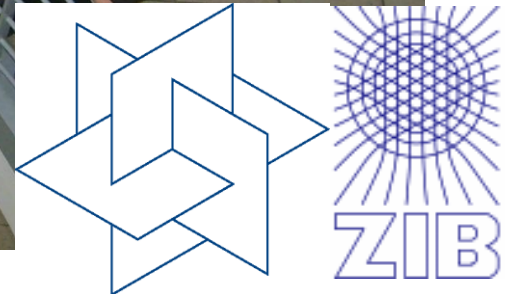
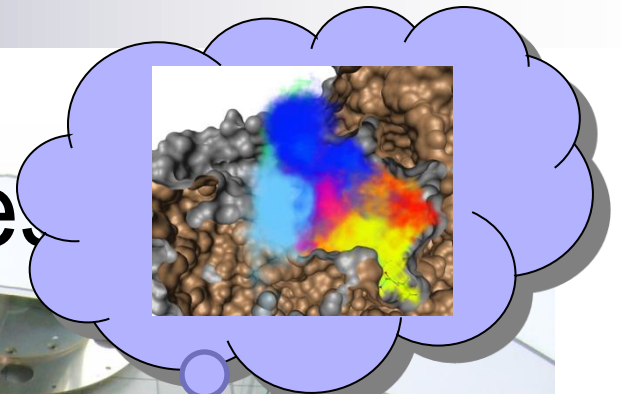
Computational Drug Design Group



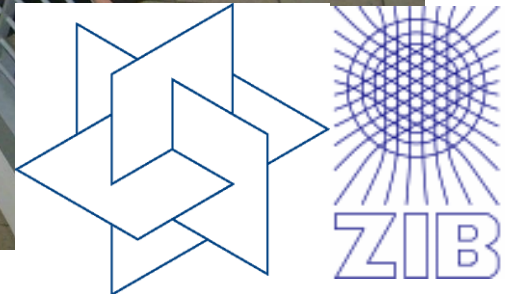
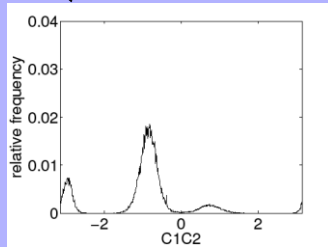
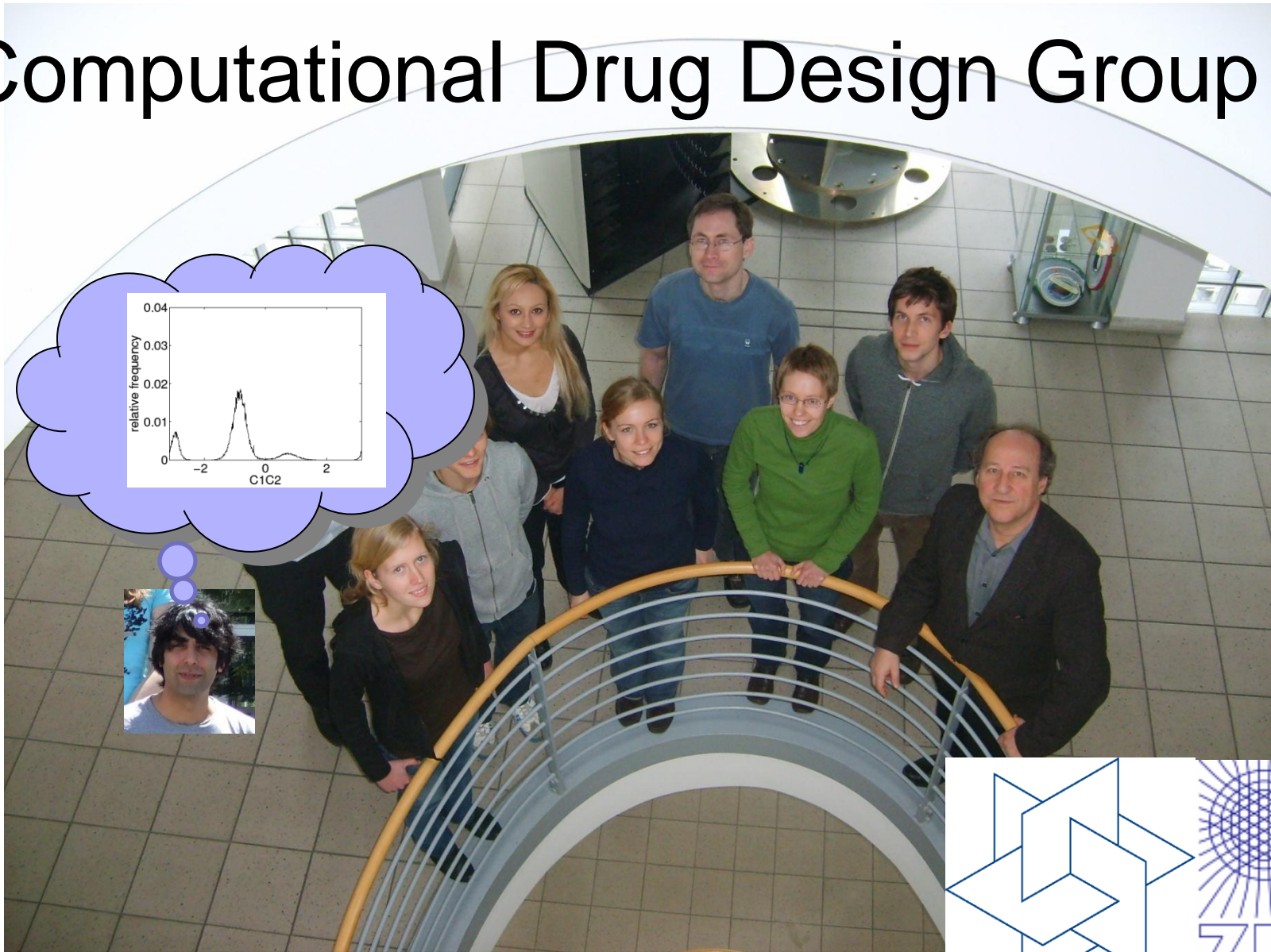
Computational Biology Group



Computational Drug Design



Computational Drug Design Group



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

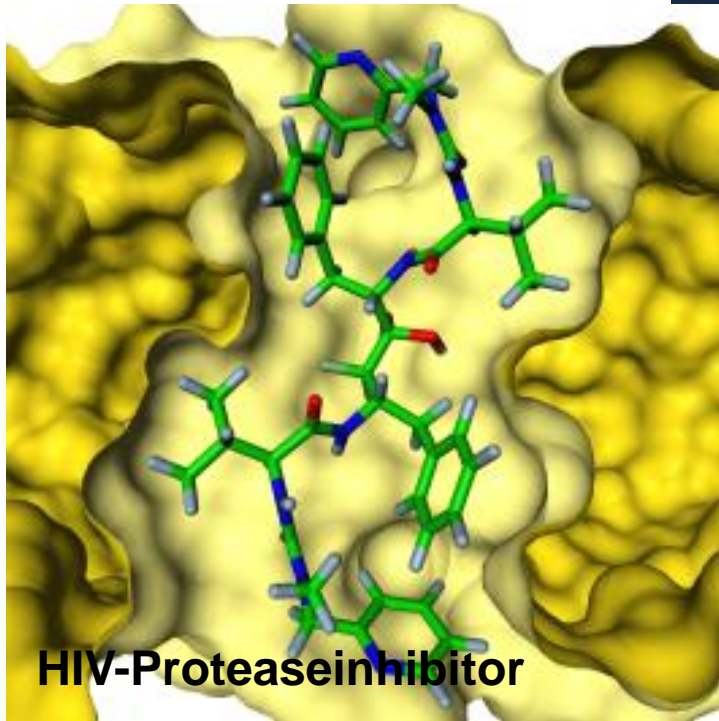
Laufende Projekte mit der BAM

Mykotoxine

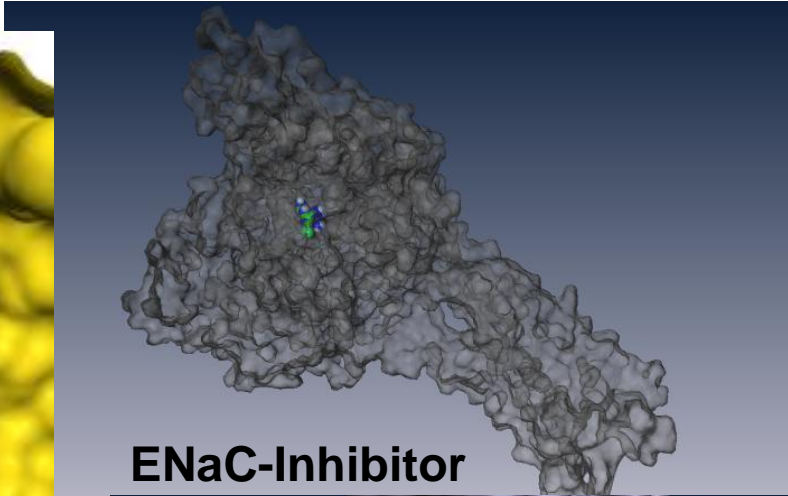
Trennsäulenaffinität

Östrogenität

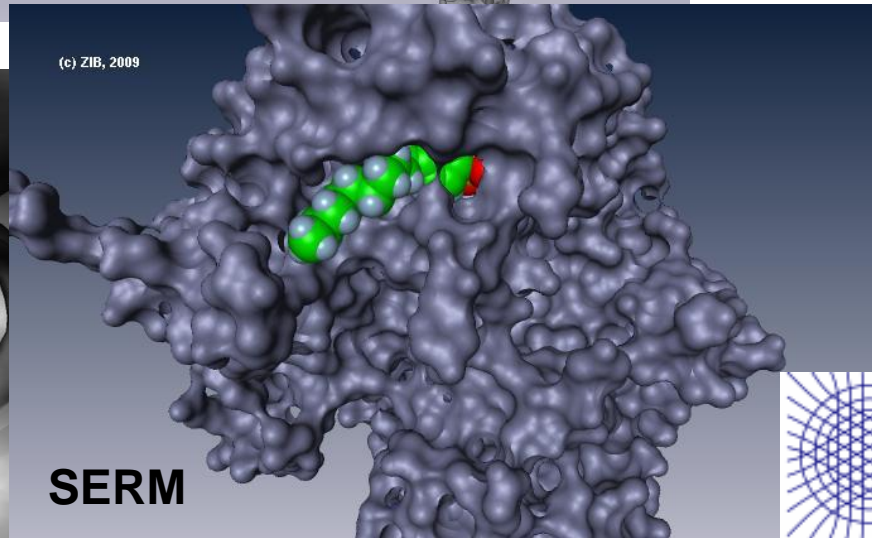




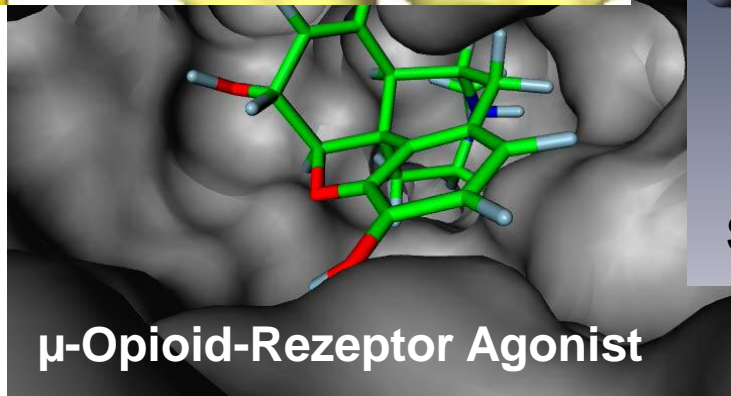
HIV-Proteaseinhibitor



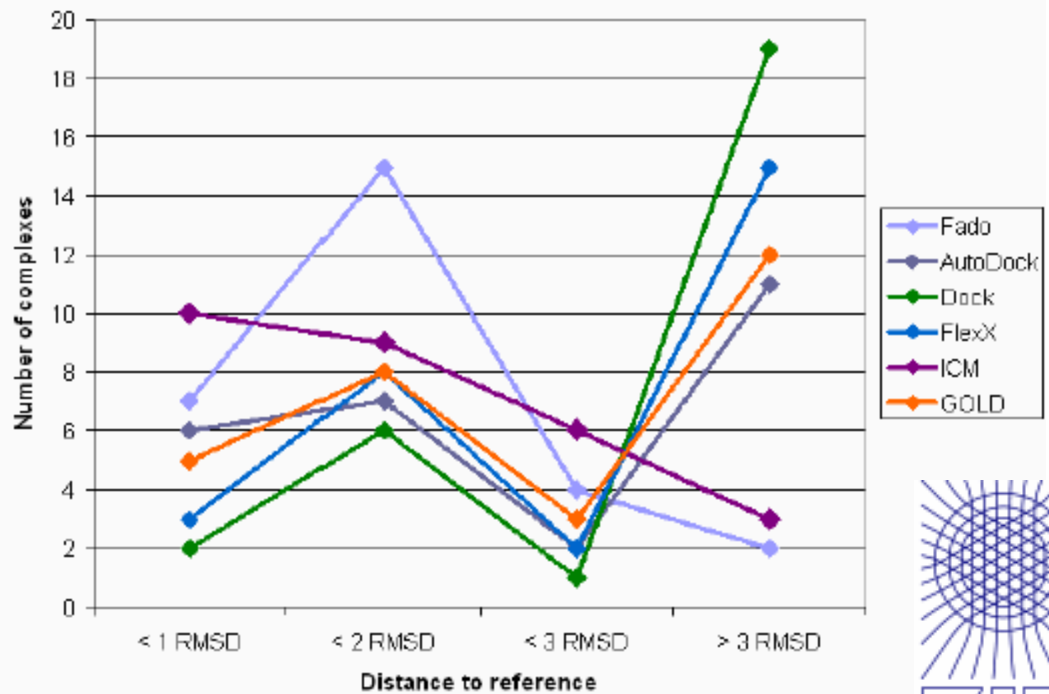
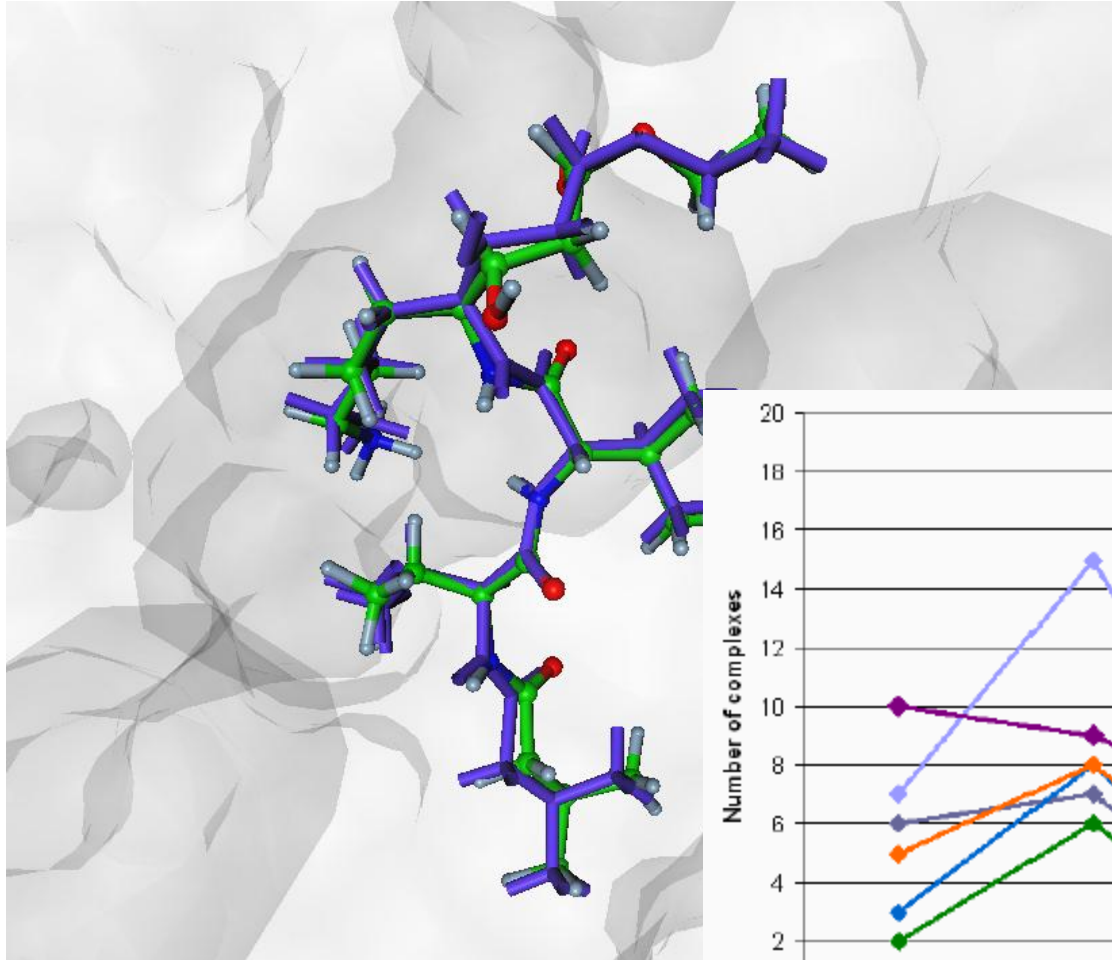
ENaC-Inhibitor



SERM



μ-Opioid-Rezeptor Agonist



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

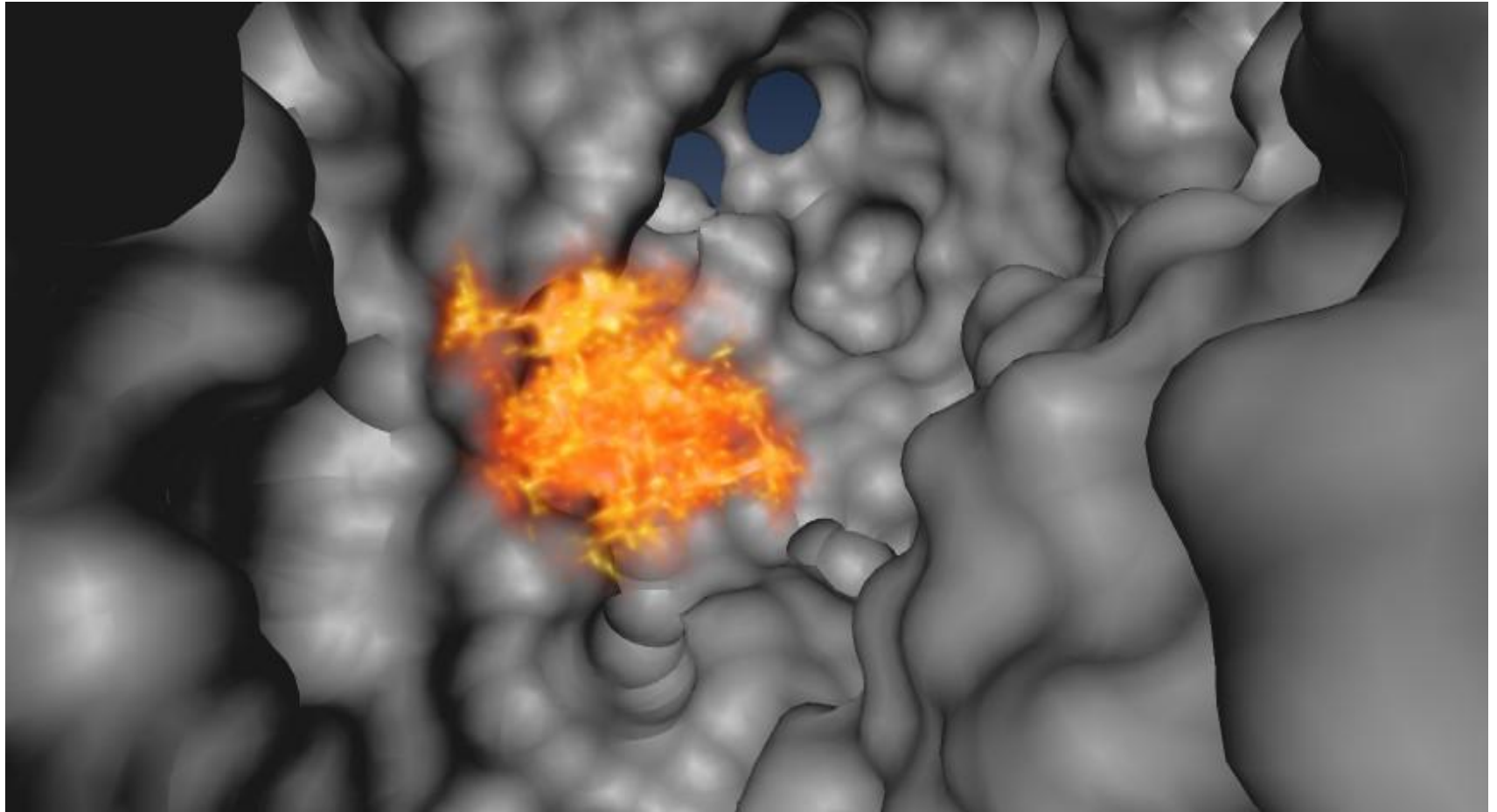
Laufende Projekte mit der BAM

Mykotoxine

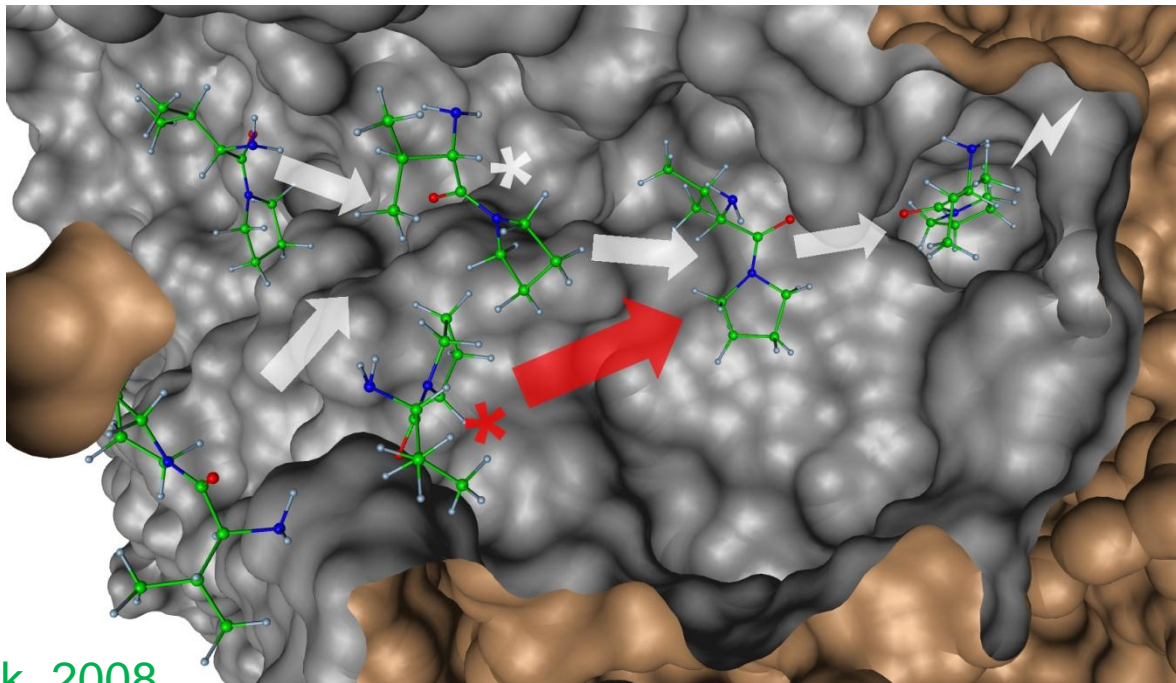
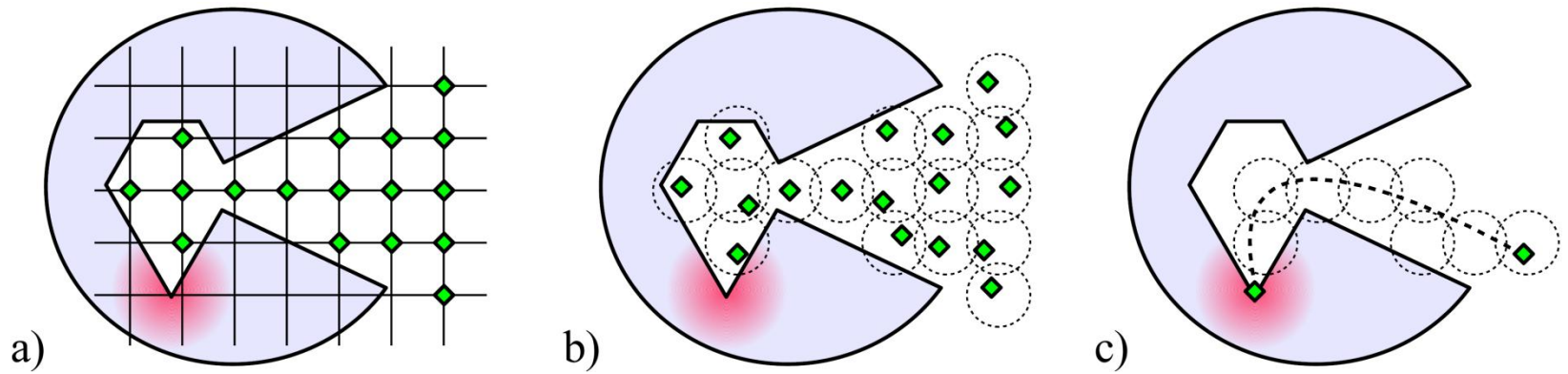
Trennsäulenaffinität

Östrogenität



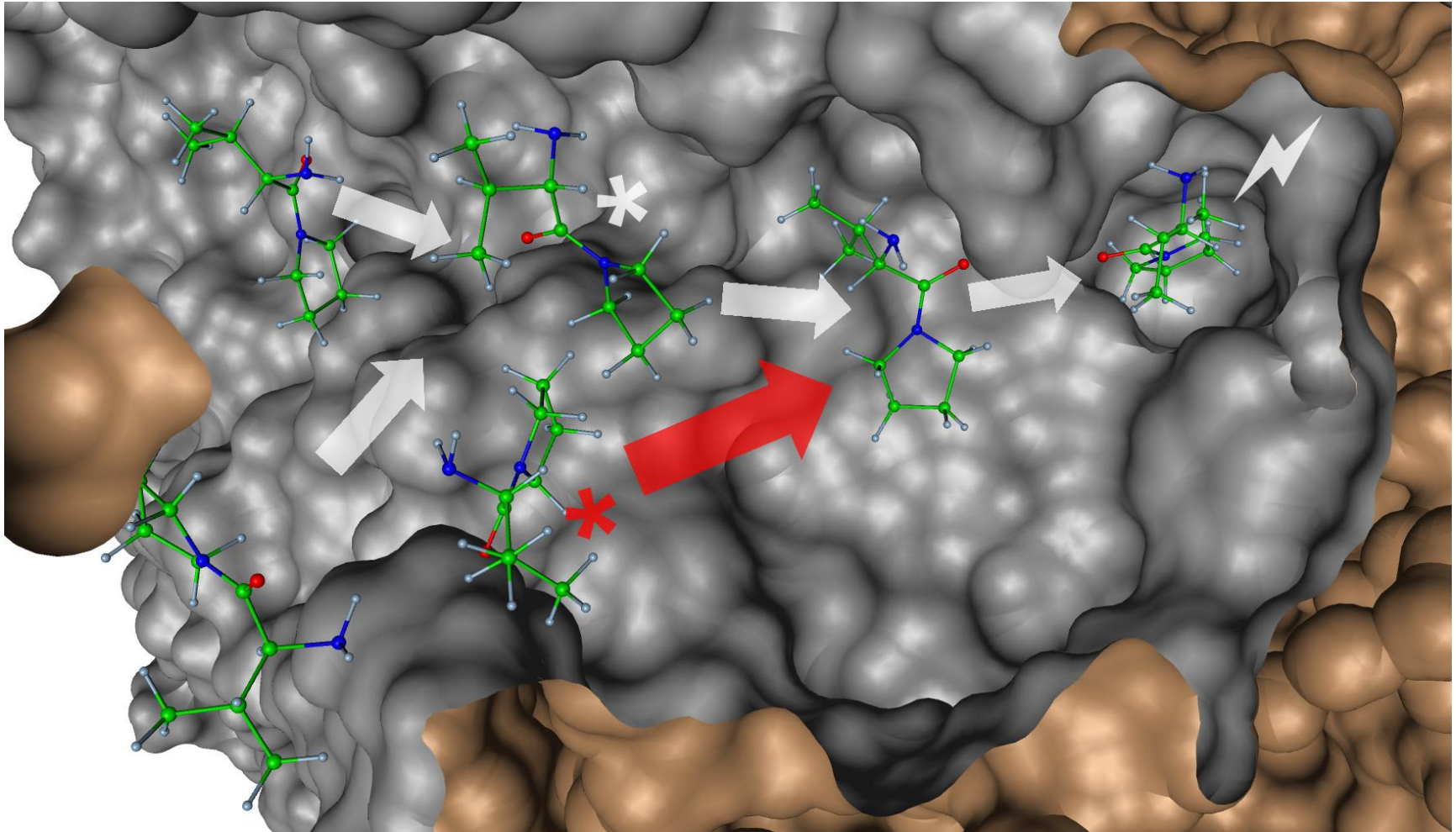


MD kann das Simulationsproblem nicht lösen

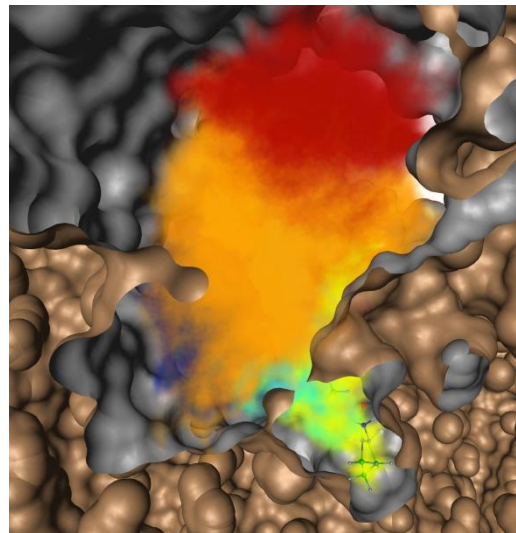
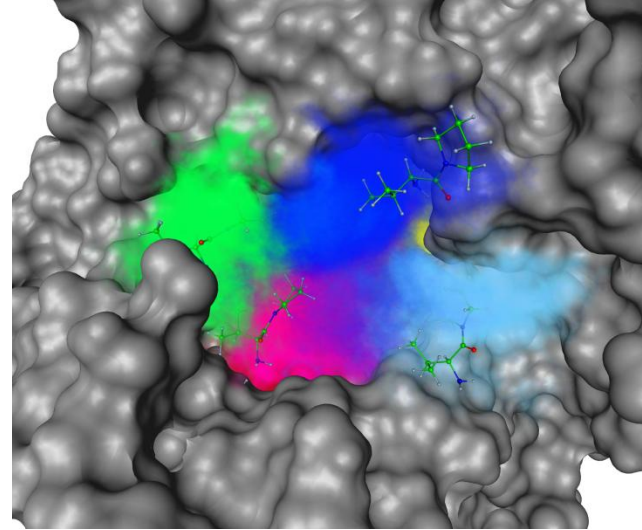
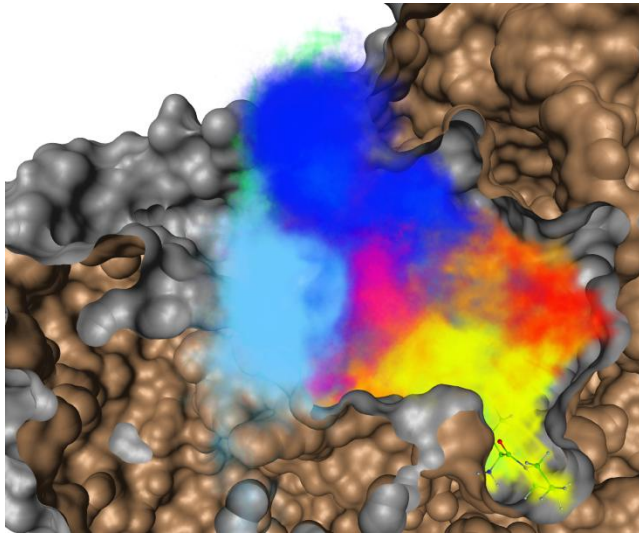


A. Bujotzek, 2008

A. Bujotzek, M. Weber, 2009.



7 Tage Rechenzeit für eine 8-AMD-Opteronprozessor-Einheit (je 2×2.6 GHz)



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

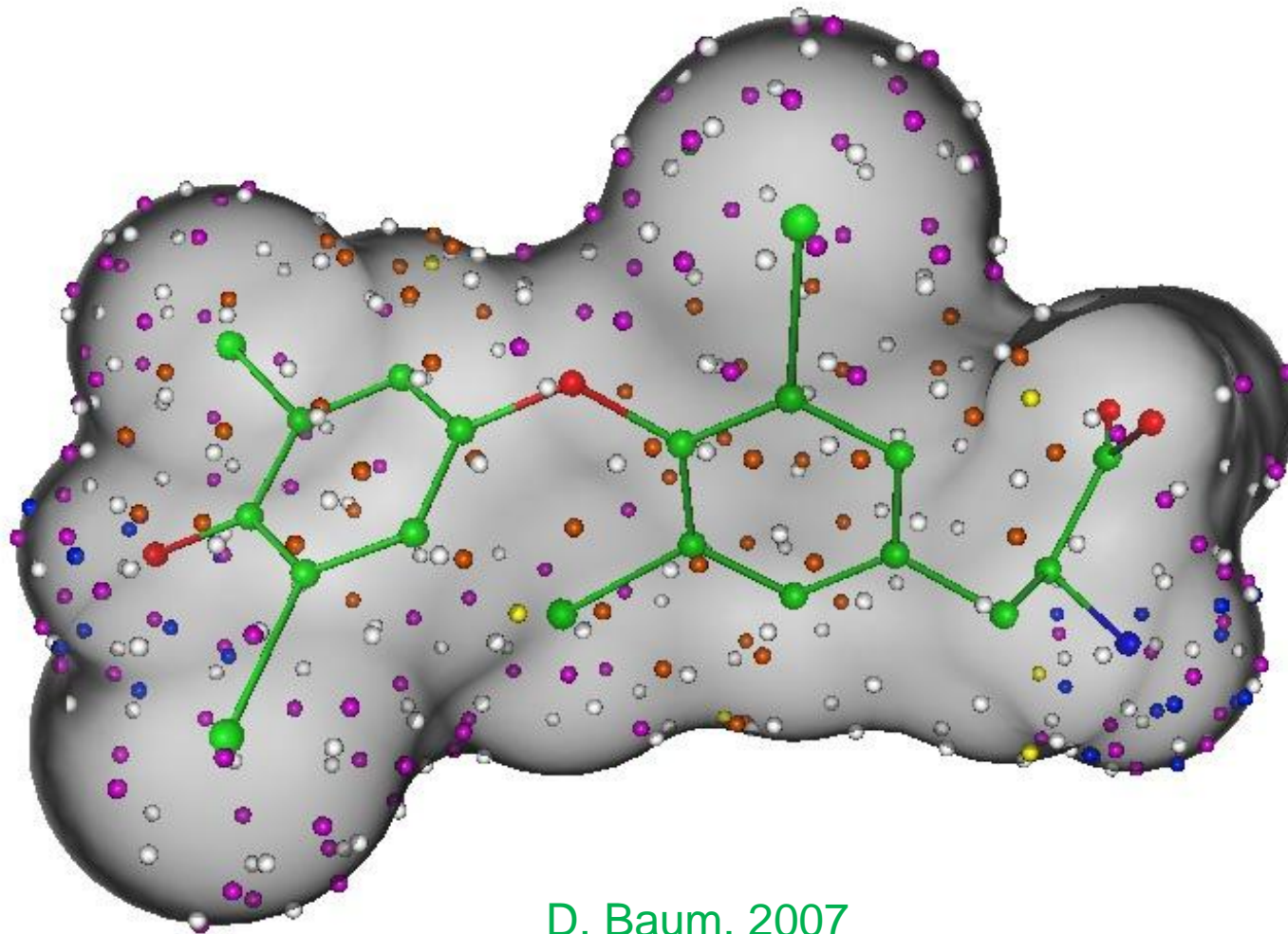
Laufende Projekte mit der BAM

Mykotoxine

Trennsäulenaffinität

Östrogenität





D. Baum, 2007
V. Durmaz, 2009

Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

Laufende Projekte mit der BAM

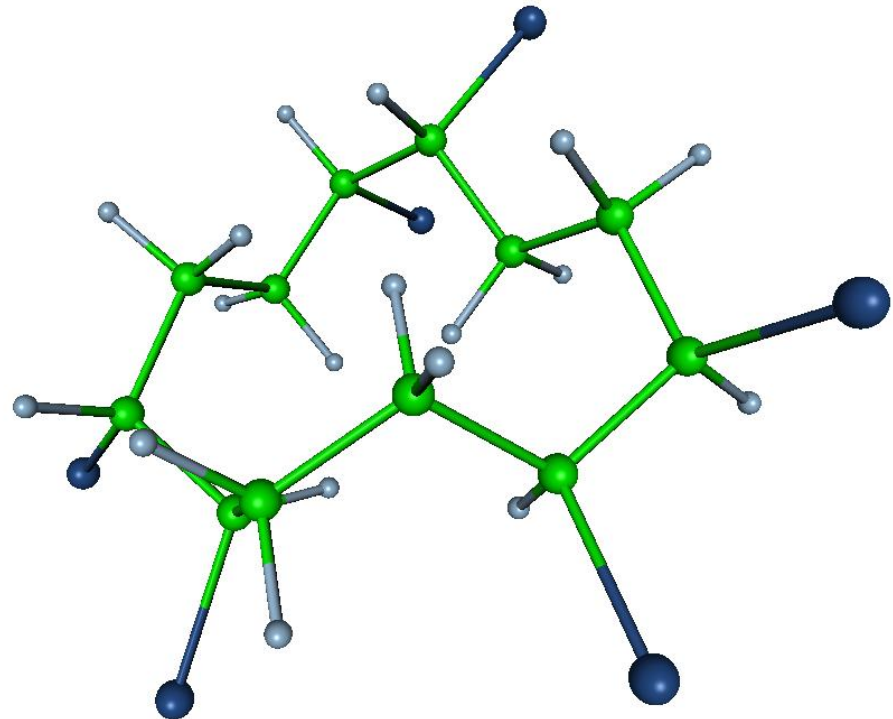
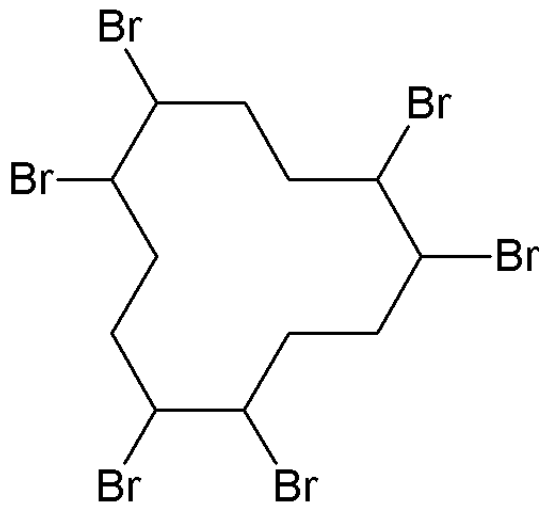
Mykotoxine

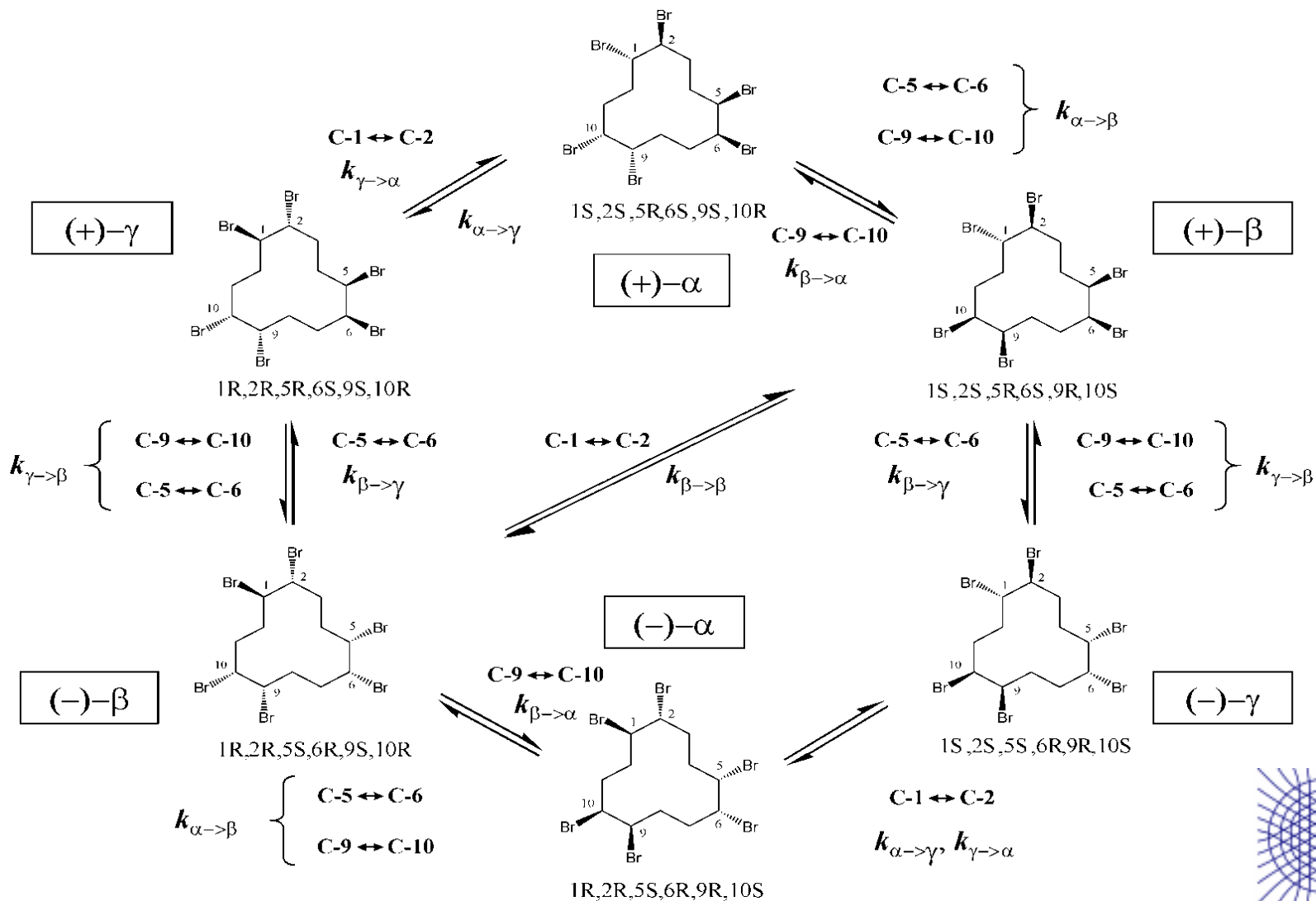
Trennsäulenaffinität

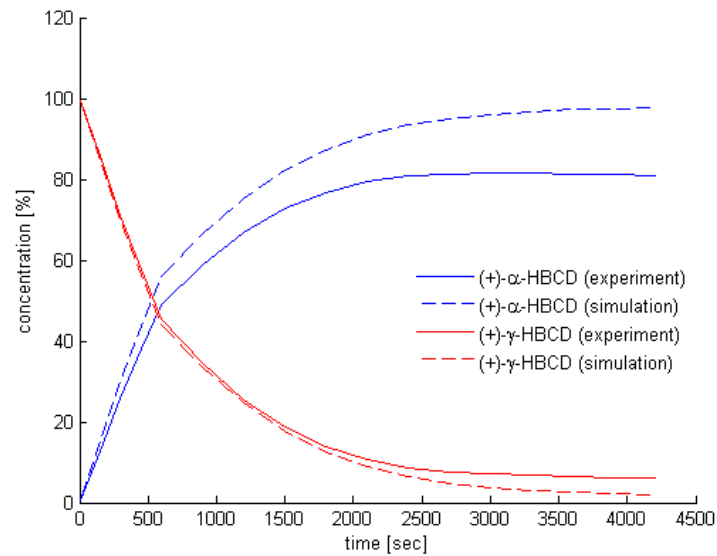
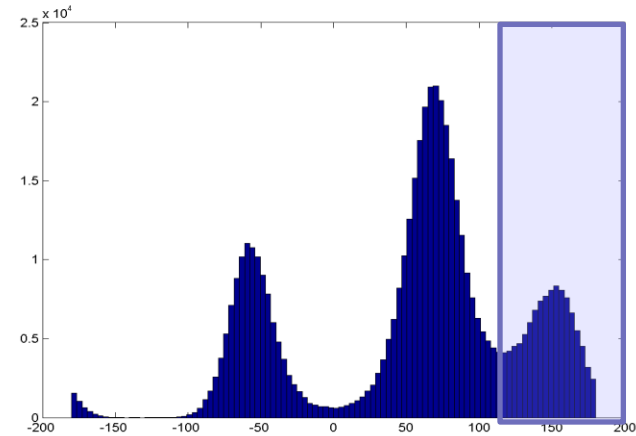
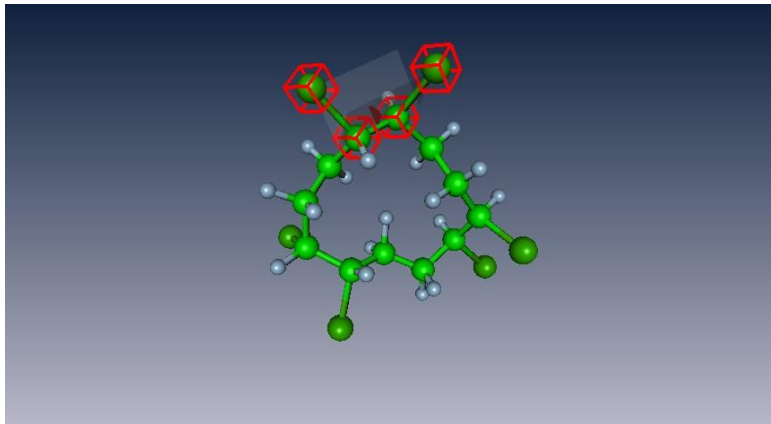
Östrogenität



Modellbasierte Molekül-Simulationen







Globalen Energieminima separiert nach anti und gauche

	(+) - α -HBCD: 239			(+) - β -HBCD: 249			(+) - γ -HBCD: 257		
	gauche	anti	$\Delta_{ga} \langle V_{pot}^0 \rangle$	gauche	anti	$\Delta_{ga} \langle V_{pot}^0 \rangle$	gauche	anti	$\Delta_{ga} \langle V_{pot}^0 \rangle$
C_1C_2	239	253	-14	249	264	-15	257	257	0
C_5C_6	239	272	-33	249	285	-36	257	275	-18
C_9C_{10}	239	272	-33	249	276	-27	257	275	-18

Interkonversions- raten	experimentell	theoretisch
	$k_{\alpha \rightarrow \gamma}$	$1,4 \times 10^{-4}$
$k_{\alpha \rightarrow \beta}$	$1,9 \times 10^{-5}$	$8,4 \times 10^{-6}$
$k_{\beta \rightarrow \alpha}$	$1,2 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-5}$
$k_{\beta \rightarrow \gamma}$	$1,7 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-5}$
$k_{\gamma \rightarrow \beta}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-5}$
$k_{\gamma \rightarrow \alpha}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$
$k_{\beta \rightarrow \beta}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$9,2 \times 10^{-4}$



Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik
Docking
Bindungsprozesse
Oberflächenvergleich

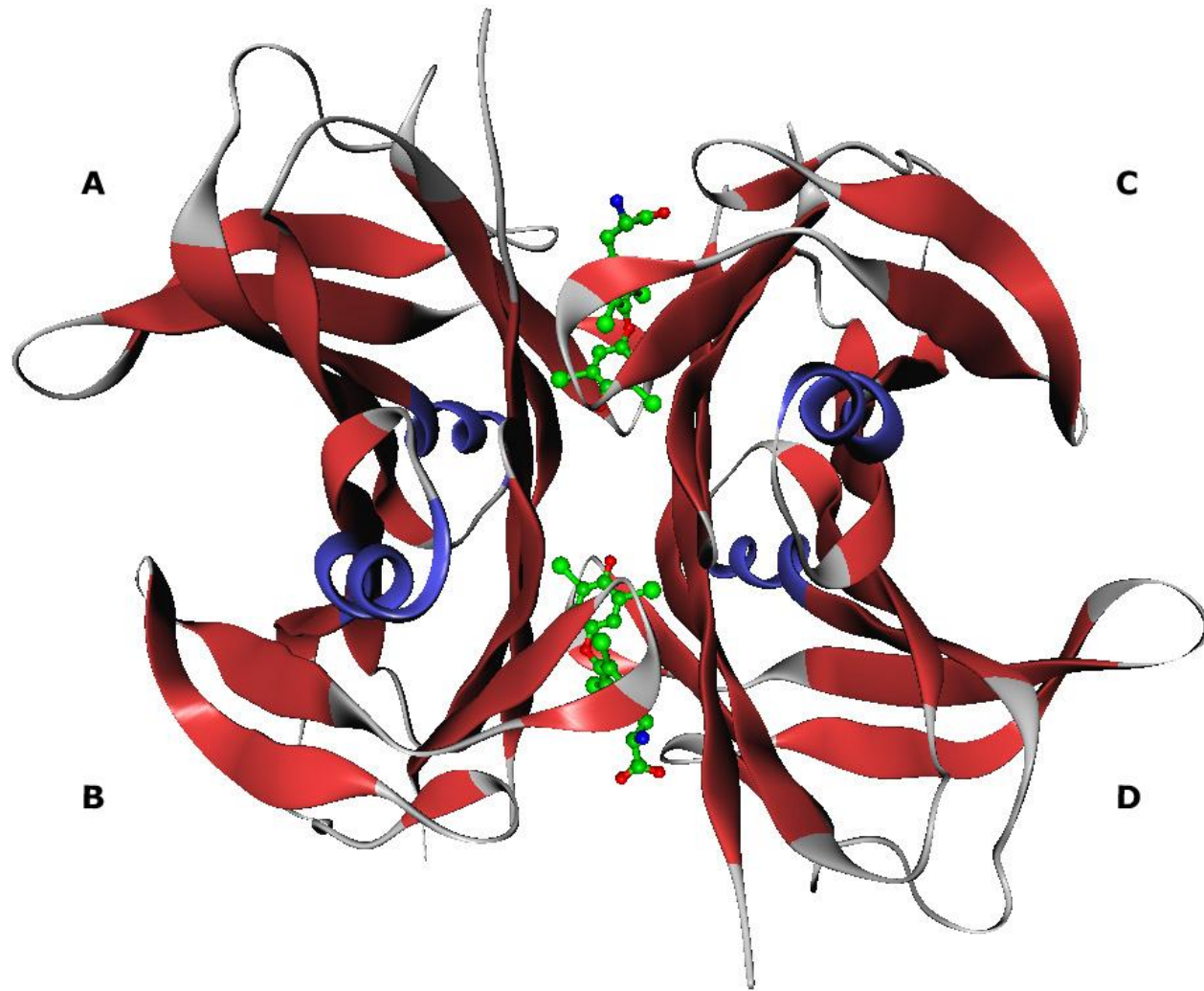
Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

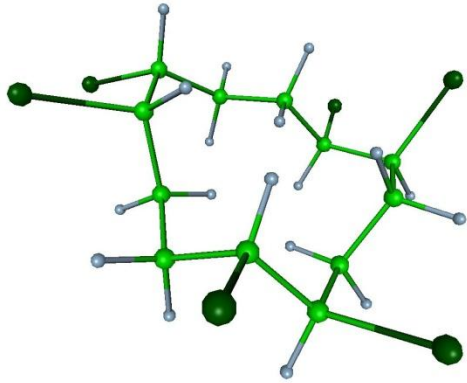
HBCD-Interkonvertierung
PBCDE Docking

Laufende Projekte mit der BAM

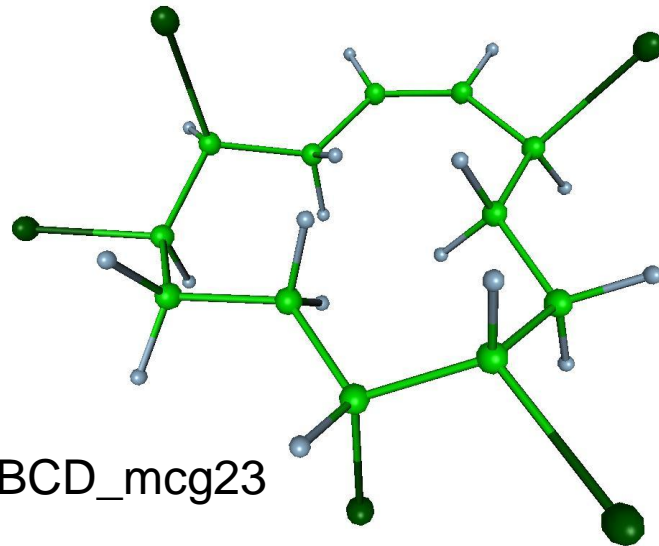
Mykotoxine
Trennsäulenaffinität
Östrogenität



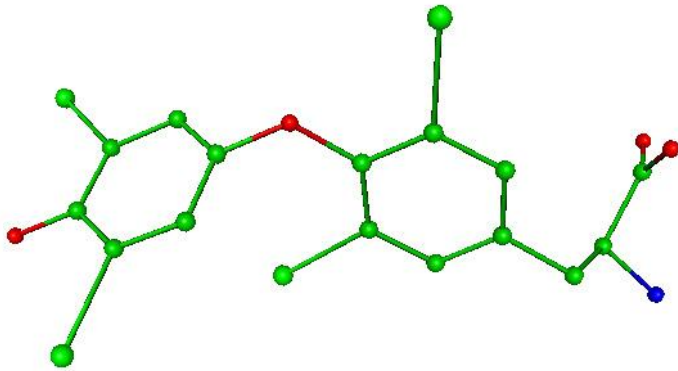




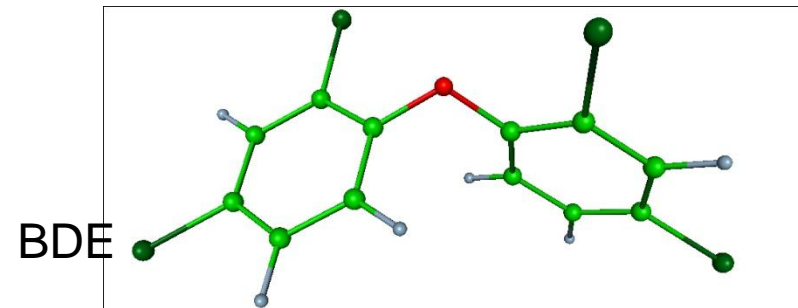
HBCD_ma



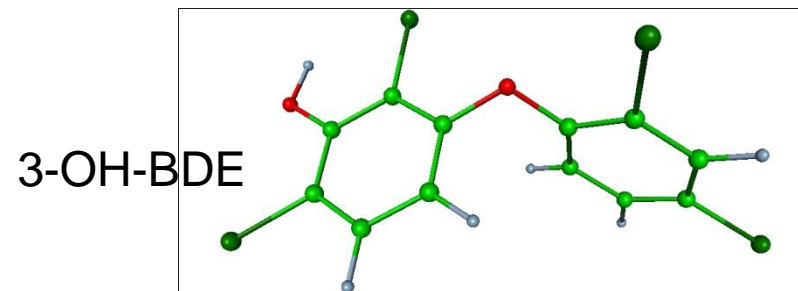
PBCD_mcg23



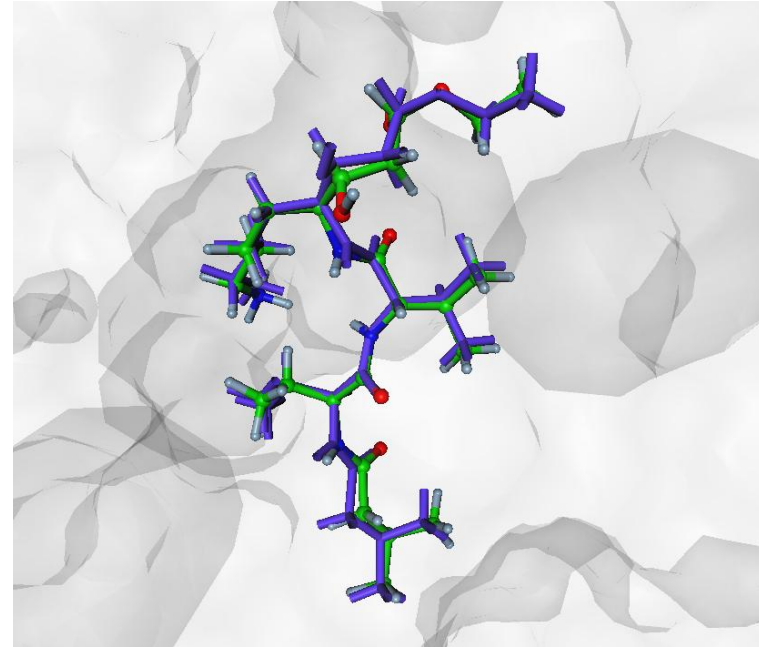
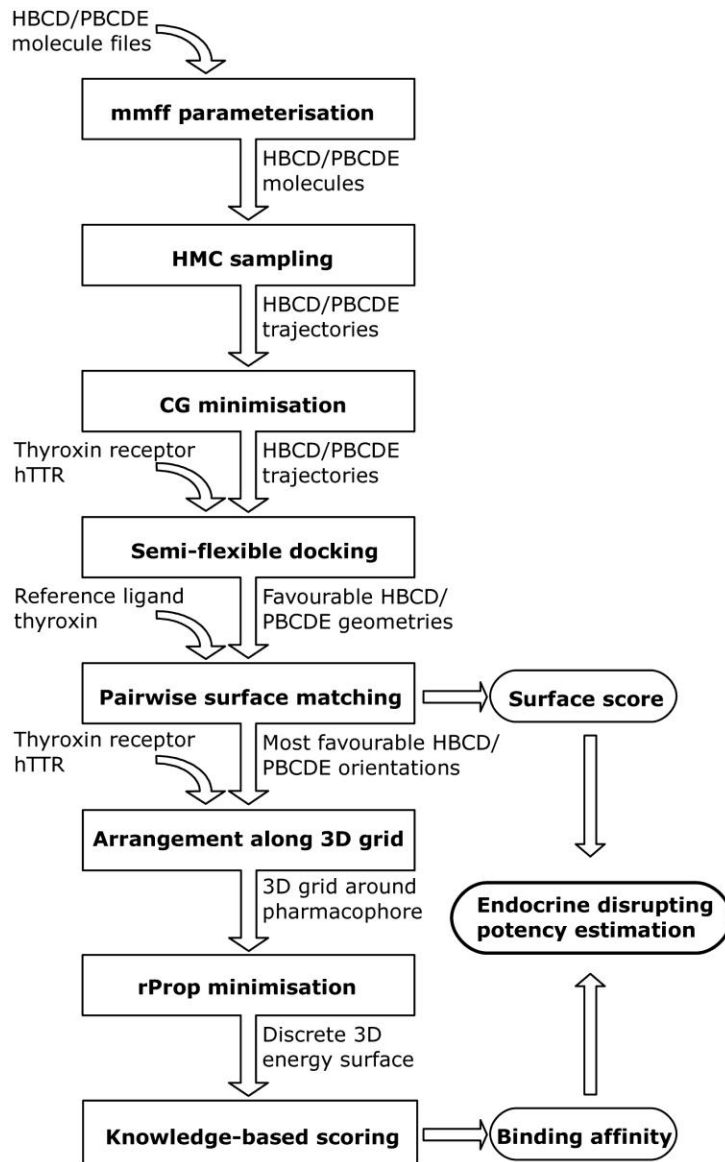
Thyroxine Referenz



BDE



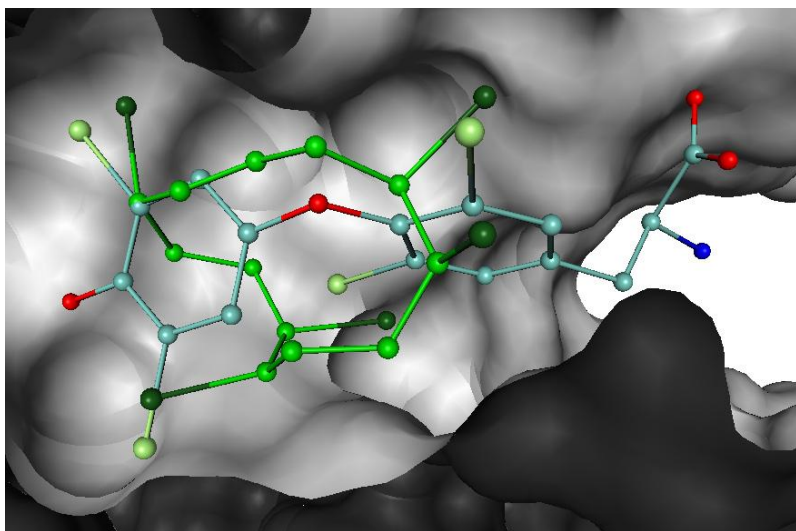
3-OH-BDE



V. Durmaz, 2009

M. Weber, V. Durmaz, R. Becker, 2009.

Original HBCD		Resulting PBCDE	Docking	Surface matching	Binding affinity		
Isomer	Double bond at CIP stereochemistry	Acronym	Score	Relative score	Score	rmsd	
(-)- α	C ₁ -C ₁₂ / C ₂ -C ₃	1Z, 3R, 6S, 7R, 10R, 11S	mca_23	368	0,75	-28,4	5,2
(-)- α	C ₆ -C ₇ / C ₈ -C ₉	1E, 3S, 6R, 7R, 10S, 11R	mta_89	341	0,88	-63,4	0,68
(-)- β	C ₁₀ -C ₁₁	1E, 3S, 6R, 7S, 10R, 11R	mtb_1011	383	0,77	-13,6	1,46
(-)- β	C ₁₀ -C ₁₁	1Z, 3S, 6R, 7S, 10R, 11R	mcb_1011	332	0,71	-21,6	0,71
(-)- γ	C ₆ -C ₇ / C ₈ -C ₉	1E, 3R, 6R, 7R, 10R, 11S	mtg_89	383	0,78	-66,8	0,72
(+)- α	C ₁ -C ₁₂ / C ₂ -C ₃	1E, 3S, 6R, 7S, 10S, 11R	pta_23	404	0,81	-44	1



Ligand	Docking	Surface Matching	Binding affinity	
	Score	Relative score	Score	rmsd
(-)- α -HBCD	2636	0,07	-	-
(-)- β -HBCD	25042	0,32	-	-
(-)- γ -HBCD	7434	0	-34,7	0,87
(+)- α -HBCD	923	0,26	-	-
(+)- β -HBCD	1326	0,11	-38,5	0,6
(+)- γ -HBCD	705	0,12	-	-
BDE-47	205	1,12	-61,7	1,79
3-OH-BDE-47	281	1,26	-67,6	0,88
Thyroxine	469	1	-61,1	0,5

Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

Laufende Projekte mit der BAM

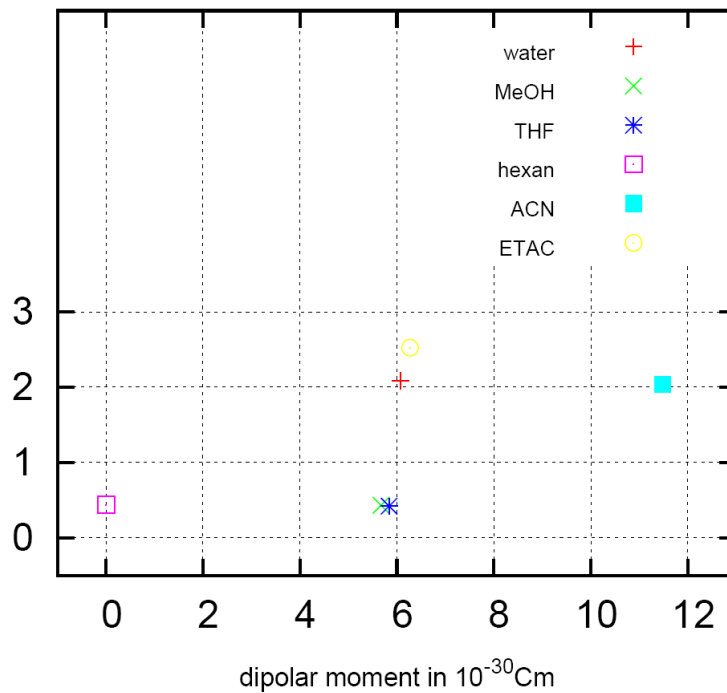
Mykotoxine

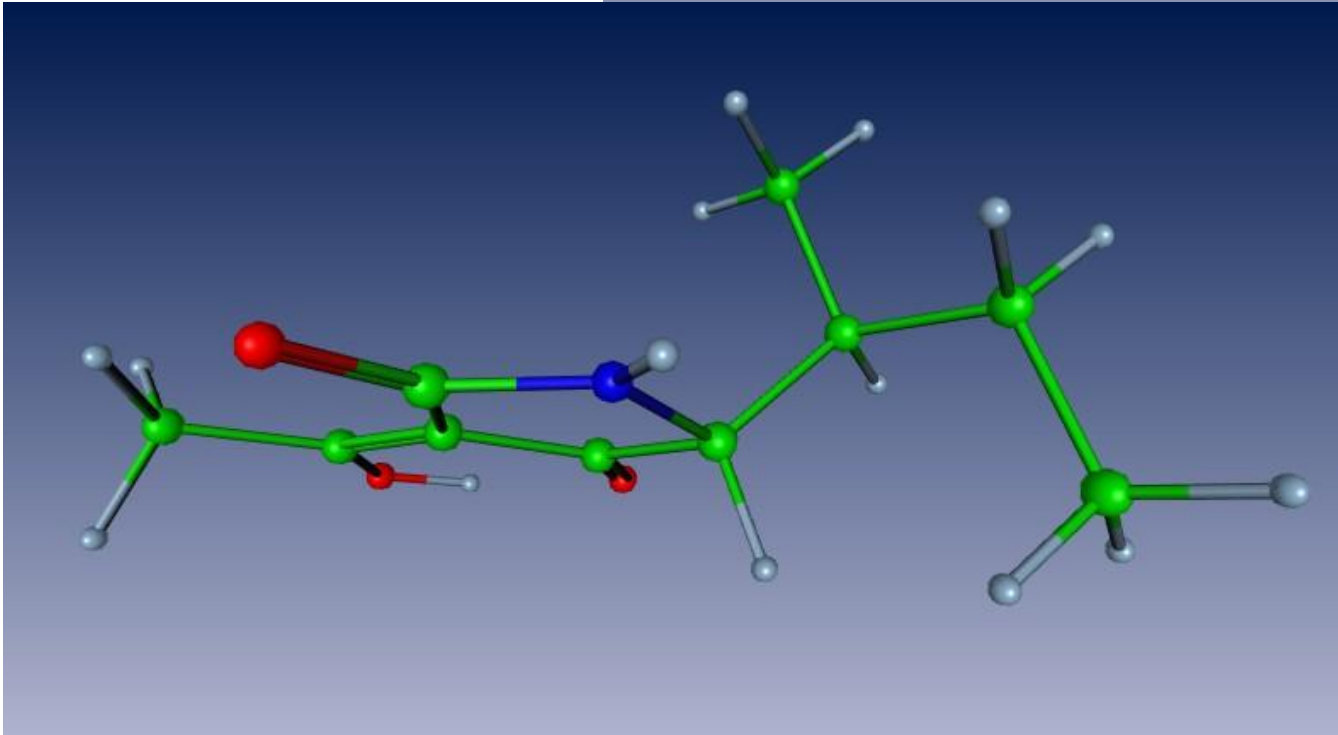
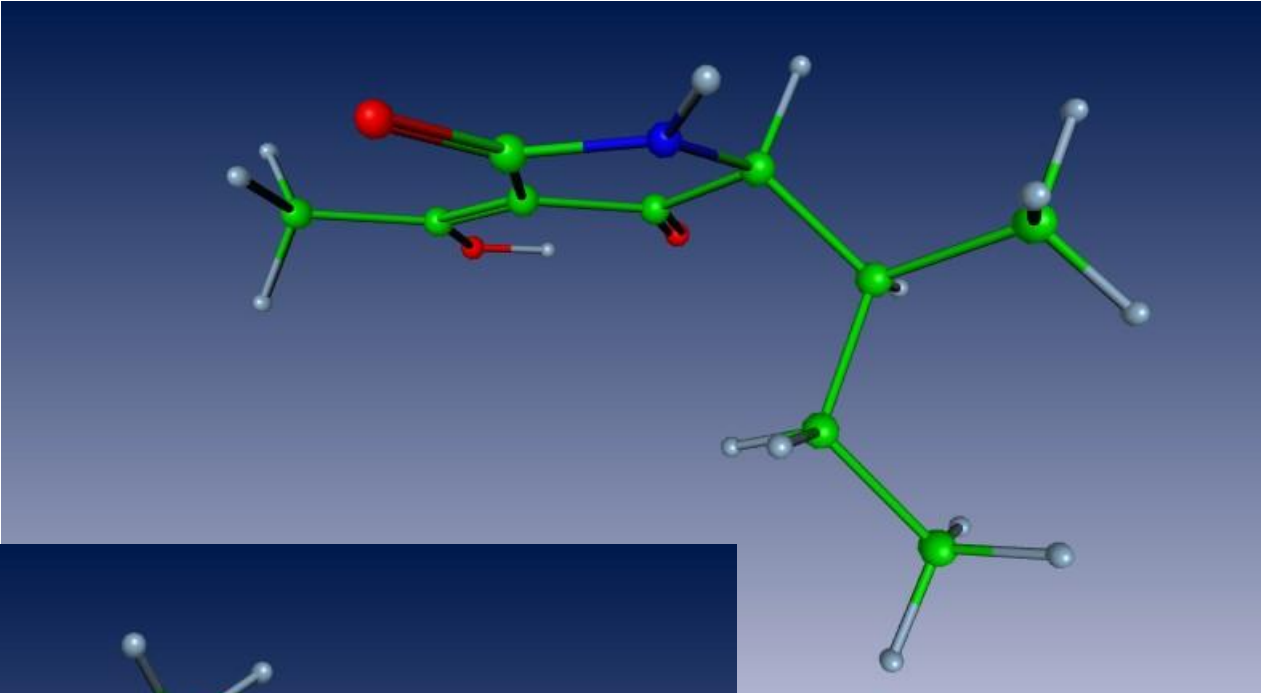
Trennsäulenaffinität

Östrogenität



medium	diffusion constant in $10^{-9} \cdot \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	viscosity in $10^{-4} \cdot \text{Pa} \cdot \text{s}$	hydrodynamic radius in $10^{-9} \cdot \text{m}$
Water	0.1170	8.94	2.086
MeOH	0.9281	5.44	0.432
THF	1.1022	4.70	0.421
ETAC	0.2029	4.26	2.524
ACN	0.2816	3.80	2.039
HEX	1.0602	4.70	0.438





Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

Laufende Projekte mit der BAM

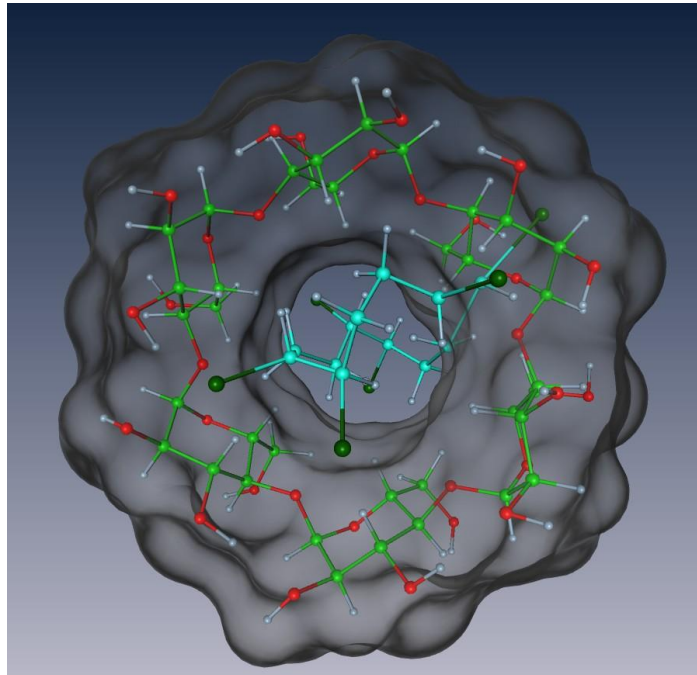
Mykotoxine

Trennsäulenaffinität

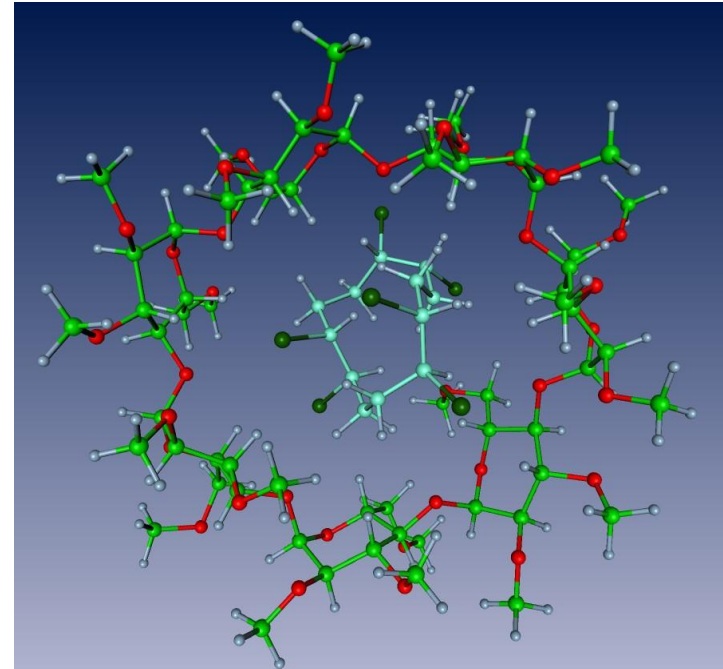
Östrogenität

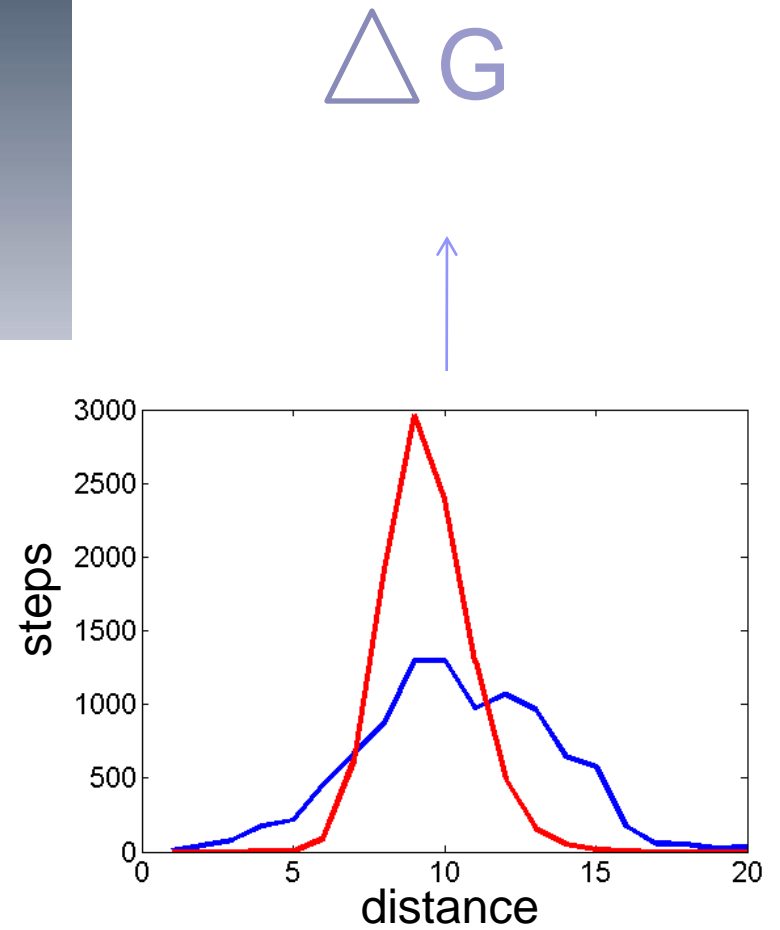
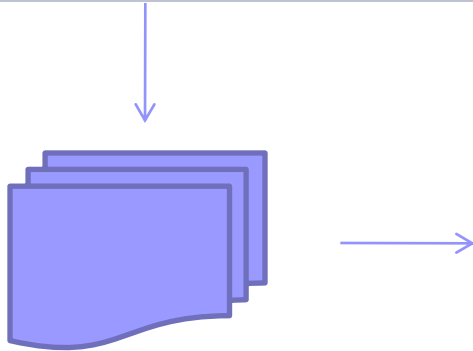
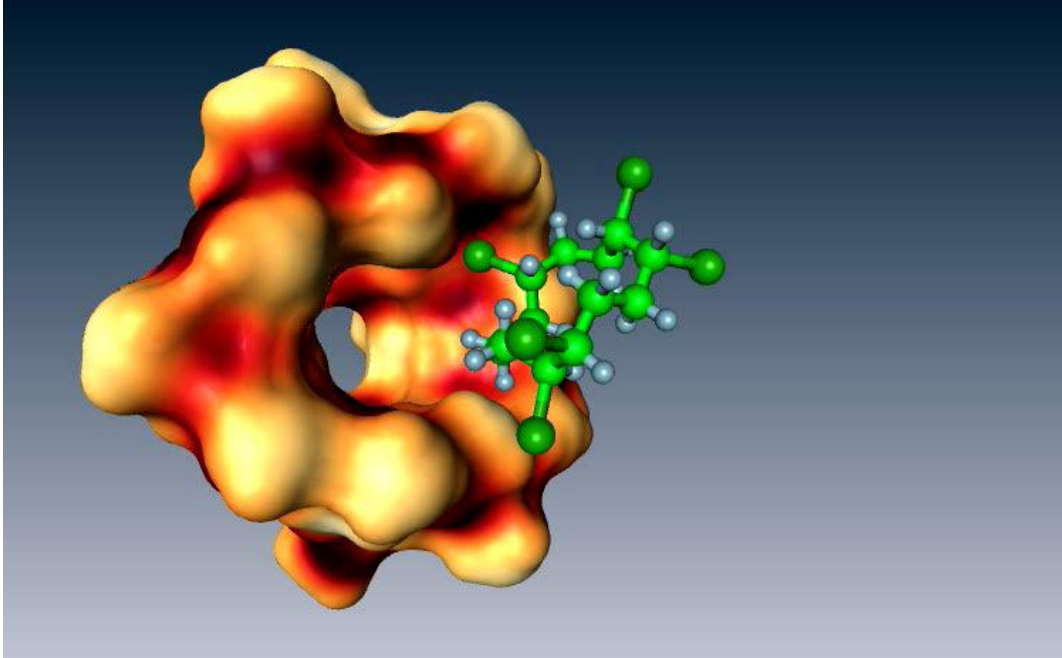


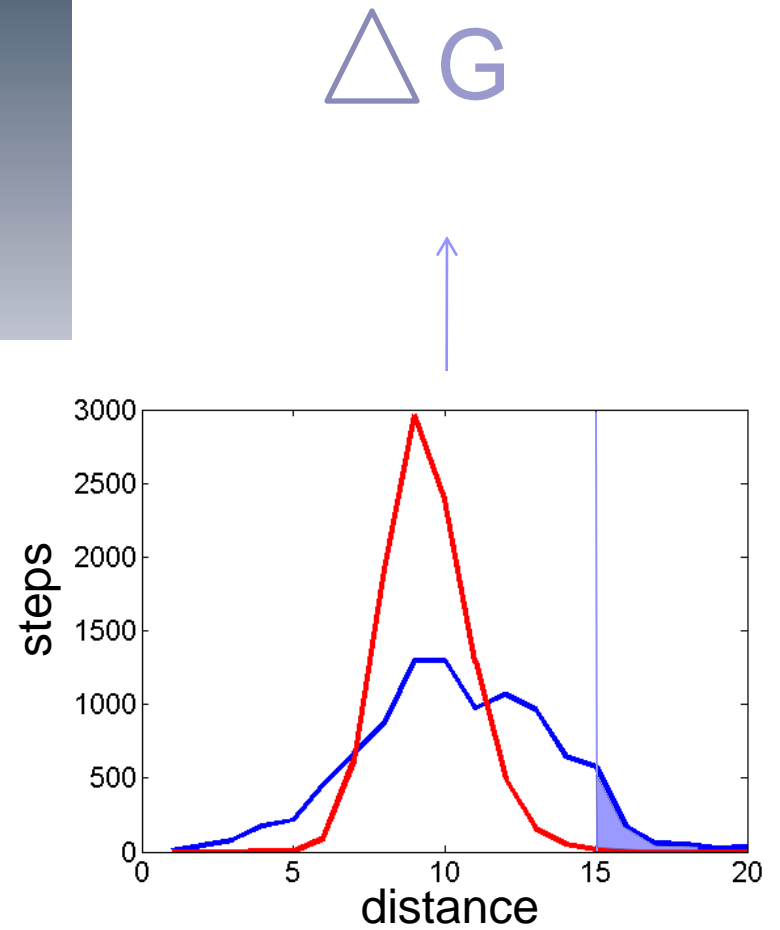
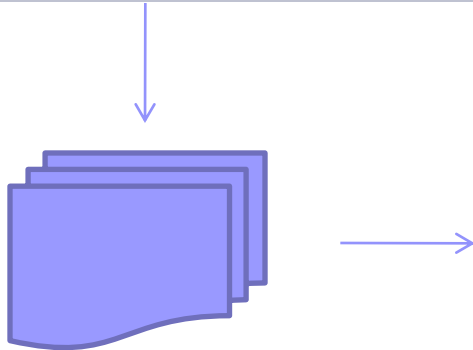
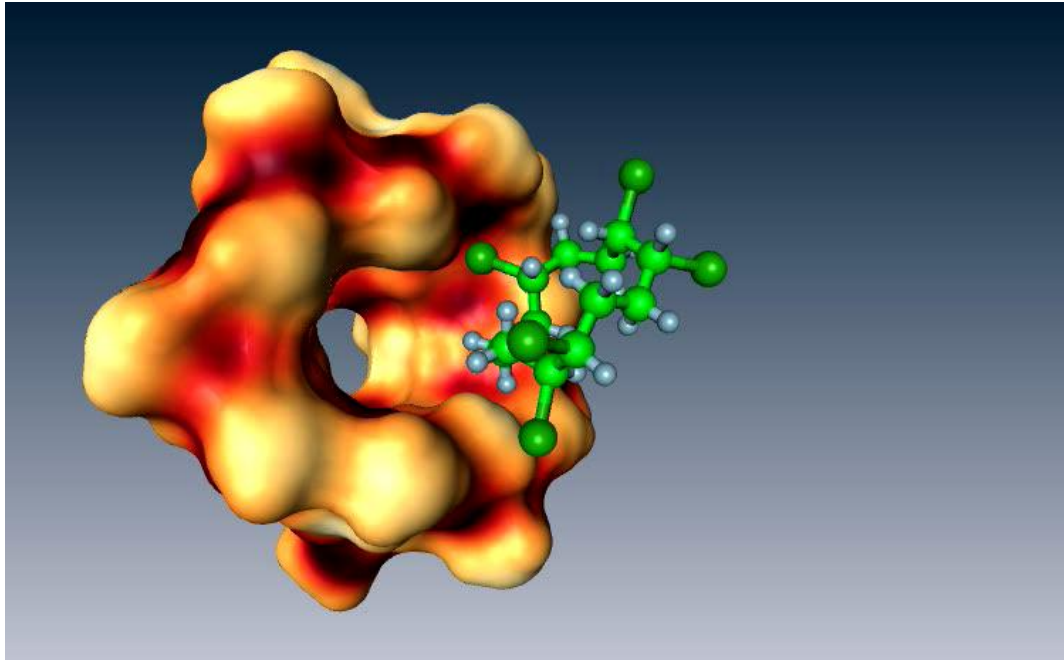
Alpha-Cyclodextrin



Beta-Cyclodextrin







Das ZIB-know-how

Konformationsdynamik

Docking

Bindungsprozesse

Oberflächenvergleich

Abgeschlossene BAM-ZIB-Projekte

HBCD-Interkonvertierung

PBCDE Docking

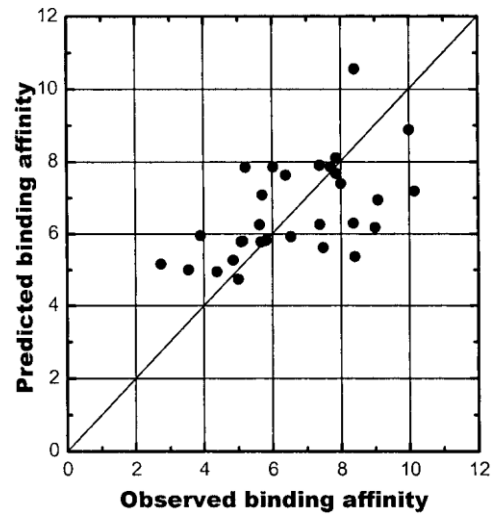
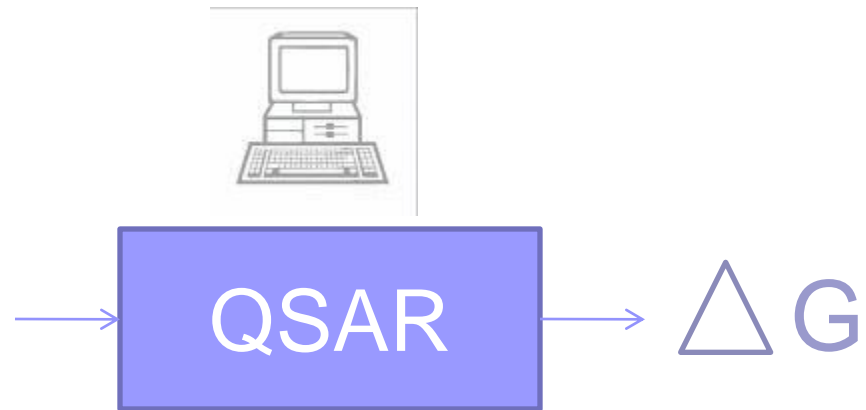
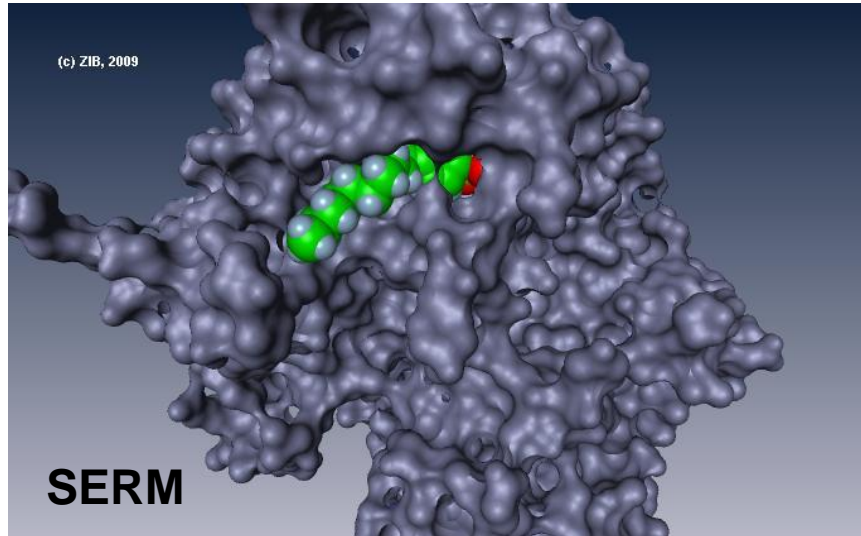
Laufende Projekte mit der BAM

Mykotoxine

Trennsäulenaffinität

Östrogenität





	Simulierte Bindung	Simulierte Nicht-Bindung
Binder	Gute Vorhersagbarkeit der Interaktionsstärke	Kein Problem für Design (finde Alternativsubstanz)
Nichtbinder	Großes Problem für Design (Vermeidung: Vorarbeit)	Keine Trainingsdaten vorhanden