

Wissenschaftliches Arbeiten in der Bioinformatik

Woche 5: Literatur-Review

Ansätze des Molekularen-Dockings

Einleitung

Molekulare Modellierung ist ein wesentliches Verfahren für das Verständnis vieler Prozesse, die auf atomarer Ebene stattfinden. In Gebieten wie der Entwicklung von Arzneistoffen, die in unserer heutigen Gesellschaft eine der bedeutendsten Rollen spielen, sind diese Techniken von großer Relevanz. Allerdings stellt eine solche Entwicklung eine riesige Herausforderung dar, denn mehrere Faktoren sind zu berücksichtigen: Zielmolekül muss spezifisch erreicht werden, Nebenwirkungen sollten so wenig wie möglich auftreten, Bestimmung der genauen Menge, usw. Daher hat sich in den letzten Jahrzehnten die Anwendung von Computer-Simulationen als leistungsfähige Werkzeuge gegenüber experimentellen Verfahren in diesem Prozess etabliert. Heutzutage sind Menschen dank dieser Methoden in der Lage, bestimmte Daten zu analysieren, die ohne solche Ansätze nicht untersuchbar wären. Wissenschaftler sind nicht nur in der Lage, mit neuen Daten zu arbeiten, sondern diese Verfahren liefern Ergebnisse auf eine schnellere und effizientere Weise. Zu diesen Verfahren gehört das Molekulare Docking (MD), das derzeit zum Einsatz gebracht wird u.a., um neue Wirkstoffe zu entdecken, denn die Entdeckung neuer Inhibitoren von Proteinen, die mit einer bestimmten Krankheit assoziiert sind, ist ein wesentlicher (wenn nicht der wichtigste) Schritt bei der Entwicklung pharmakologischer Substanzen.

Methoden

Ein Review von vorhandener Literatur über die üblichsten Ansätze zum Thema Molekulares Docking wurde durchgeführt mit dem Ziel, die herausragendsten davon zu erörtern. Die Suche ist sowohl in PubMed als auch in Google Scholar hauptsächlich mit der Anfrage "molecular docking" durchgeführt worden, da beim Zusatz anderer Begriffe wenige, wenn nicht keine (vor allem in PubMed), Ergebnisse von den Suchmaschinen geliefert wurden. Andere benutzte Stichwörter waren "sampling" und "scoring", weil diese Begriffe später im Review vertieft werden. Das Kriterium, nach dem die Papers spezifisch ausgewählt wurden, war grundsätzlich, dass sie sich direkt mit dem Verfahren (MD) beschäftigten, und nicht nur es als Erwähnung an mehreren Stellen in den Artikeln. Die Gliederung wurde folgendermaßen gestaltet:

- Definition: Macht das ganze Review nachvollziehbar, in dem sie Kontext gibt.
- Beschriebene Ansätze: Zwei in den Papers wieder auftretende Hauptphasen nämlich **Sampling** und **Scoring**, da diese in den meisten Struktur-Vorhersage-Verfahren [4] (inklusive Docking) vorkommen.
- Fazit: Beendet Review

Definition

Molekulares-Docking ist ein Verfahren, das die bevorzugte Orientierung eines Moleküls bezüglich eines anderen oder eines Makromoleküls vorhersagt, um einen stabilen Komplex zu bilden. Das Ziel dieser Vorgehensweise ist anhand der vorhandenen oder zu untersuchenden Strukturen die geeignete geometrische Anordnungen zu finden, um eine maximale oder ideale Bindungsaffinität der interagierenden Partnern zu erreichen.

Beschriebene Ansätze

Im Folgenden werden sowohl die, nach den ausgewählten Papers, zentrale Phasen des Molekularen-Dockings, als auch die unterschiedliche Ansätze, die innerhalb dieses Prozesses eingesetzt werden, erläutert.

Sampling

Hierbei geht es um das Ausprobieren unterschiedlicher Konformationen des Liganden im aktiven Zentrum des Proteins [5]. Im Falle eines Protein-Protein-Dockings werden einfach diese geometrische Anordnungen der beiden Proteine an den interagierenden Stellen getestet. Da es eine riesige Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten gibt müssen die Sampling-Algorithmen eingesetzt werden, um die kleinste Anzahl solcher Konformationen zu generieren [5].

Es existieren viele verschiedene Ansätze, um das Sampling durchzuführen. Eins der oft erwähnten Programme war GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking) [2], dessen Design das Docking hydrophiler Liganden begünstigt, weil die darin implementierten genetischen Algorithmen Bindemodi "samplen", in dem sie nach Mustern von Wasserstoffbrückenbindungen-Motiven suchen. Ein anderes Problem, das Docking im Allgemeinen betrifft ist mit der "Flexibilität" von Molekülen umzugehen, d.h. die Konformationsänderungen der Bindungspartner zu berücksichtigen nach dem sie in Wechselwirkung treten, und nicht einfach die Strukturen als starr zu betrachten. Eine Art Algorithmus, der als "Molecular Dynamics" [5] bezeichnet wird löst dieses Problem, in dem er die einzelne Atome in dem Feld bewegen kann.

Matching-Algorithmen, die in Docking-Programmen für die Sampling-Phase implementiert sind haben den Vorteil, dass diese schnell sind und können daher gut mit großen Bibliotheken umgehen [5].

Scoring

Ein weiteres wesentliches Aspekt des Docking-Verfahrens, das in den Papers [1] [3] [5] vorgekommen ist, war der Einsatz von spezifischen Scoring-Funktionen, die dafür verantwortlich sind inkorrekte von korrekten Bindemodi zu unterscheiden, in dem die Bindungsaffinität der Partner nach Entstehung des Komplexes abgeschätzt wird [5]. Das Paper von Meng et al. [5], erläutert und listet drei

verschiedene Arten von diesen Funktionen auf, nämlich Force-field-basierte, empirische und Knowledge-basierte Scoring-Funktionen.

Force-field-basierte Scoring-Funktionen berechnen Van-der-Waals-und elektrostatische Interaktionen, die nachher summiert werden, um die Bindungsenergie des Komplexes abzuschätzen. In Erweiterungen solcher Funktionen werden sogar Wasserstoffbrückenbindungen, Solvatisierungen und Entropiebeiträge berücksichtigt.

Bei empirischen Scoring-Funktionen wird die Bindungsenergie in Wasserstoffbrückenbindungen, Entropie, ionische Wechselwirkungen und hydrophober Effekt unterteilt. Man erhält Koeffizienten von einer Regressionsanalyse, die zu Protein-Ligand-Komplexen mit bekannten Bindungsenergien angepasst wird, und multipliziert die Koeffizienten mit den entsprechenden vorher genannten Komponenten. Die Summe der Produkten ergeben den endgültigen Score.

Abschließend gibt es die Knowledge-basierte Scoring-Funktionen, die statistische Analyse von kristallisierten Protein-Ligand-Komplexen, um die Kontakthäufigkeiten der beteiligten Atome und ihre Abstände zu erhalten. Der Score wird berechnet, in dem man bevorzugte Kontakte begünstigt und abstoßende Wechselwirkungen bestraft werden.

Fazit

Die in den Papers vorgestellte Ansätze wurden mit Kristallstrukturen von Protein-Ligand -oder Protein-Protein-Komplexen verglichen, um ihre Genauigkeit vor Veröffentlichung zu testen, weshalb die Ergebnisse vertrauenswürdig sind. Weiterhin gibt es heutzutage viele verschiedene, in diesem Review nicht erwähnte, Möglichkeiten an das Docking-Problem heranzugehen und zu lösen. Nach dem Lesen mehrerer Papers war zu erkennen, dass es keinen besten oder endgültigen Ansatz gibt, sondern viele, die für unterschiedliche Einzelfälle oder Situationen besser geeignet sind. Abschließend ist das Molekulare Docking ein exzellentes Verfahren auf dem Wissenschaftler zweifellos beruhen können und aktuelle Optimierungen treten ständig in diesem Gebiet auf.

References

- [1] Software and resources for computational medicinal chemistry. *Future Medicinal Chemistry*, 3(8):1057–1085, 2011. PMID: 21707404.
- [2] Gareth Jones, Peter Willett, Robert C Glen, Andrew R Leach, and Robin Taylor. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking1. *Journal of Molecular Biology*, 267(3):727 – 748, 1997.
- [3] Gregory Sliwoski, Sandeepkumar Kothiwale, Jens Meiler, and Edward W. Lowe. Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1):334–395, 2014.
- [4] Sandor Vajda, David R. Hall, and Dima Kozakov. Sampling and scoring: A marriage made in heaven. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 81(11):1874–1884, 2013.
- [5] Mihaly Mezei Meng Cui Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang. Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2011.