

Optimierung und Anwendung eines molekularen Dockingverfahrens auf QXP⁺-Basis

Laleh Alisaraie

Die korrekte Vorhersage von Protein-Ligand-Komplexen ist vor allem bei flexiblen Liganden nach wie vor eine große Herausforderung an molekulare Docking-Verfahren. Beispiele dafür sind Studien von AChE-Komplexen mit den Inhibitoren E2020, BHG and DECA unter Verwendung von QXP⁺, FlexX, Auto Dock and G.O.L.D als Docking-Algorithmus, bei denen häufig die Kristallstrukturen nicht verifiziert werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit ist dieses Docking-/Scoring-Problem speziell am Beispiel hoch flexibler Liganden aufgegriffen worden. Dabei wurden „consensus scorings“-Methoden auf der Basis des Docking-Tools QXP⁺ und der implementierten lokalen Monte Carlo Algorithmen zur sinnvollen Eingrenzung des Konformationsraums entwickelt. Die Methode ist an Hand des Liganden BHG erarbeitet und anschließend auf weitere AChE-Liganden wie E2020 und DECA erfolgreich angewendet worden. Sie erwies sich darüber hinaus auch in allen anderen untersuchten Beispielen von Proteinkomplexen mit stark flexiblen Liganden als robustes Docking/Scoring-Verfahren wie beispielsweise bei human Rhinovirus 14, Win52084 (1RUH), und Win51711 (1PIV). Außerdem ist mit dieser Methode am Beispiel von CDK2-Inhibitoren die Möglichkeit einer Abschätzung der Inhibitorqualität verschiedener Liganden in einem „unbound“ Dockingansatz untersucht worden.

Das neue Docking/Scoring-Verfahren hat sich darüber hinaus bewährt bei der

- Untersuchung des möglichen Protonierungszustands von AChE-Inhibitoren in Protein-Ligand-Komplexen,
- Definition der Aminosäuren einer Bindungstasche, die den größten Beitrag zur Ligandenbindung leisten,
- Abschätzung des Einflusses einzelner Wassermoleküle auf die Positionierung des Liganden in der Bindungstasche,
- Festlegung der korrekten Orientierung des Piperidinrings im PPG, die aus den Kristallstrukturangaben nicht eindeutig zu bestimmen war,
- Vorhersage der Struktur bislang unbekannter Komplexe der AChE mit neuen Galanthaminderivaten,
- Definition der wahrscheinlichsten von vier möglichen Austrittswegen der Ligandenspaltprodukte aus der AChE über eine sog. „Backdoor“.