

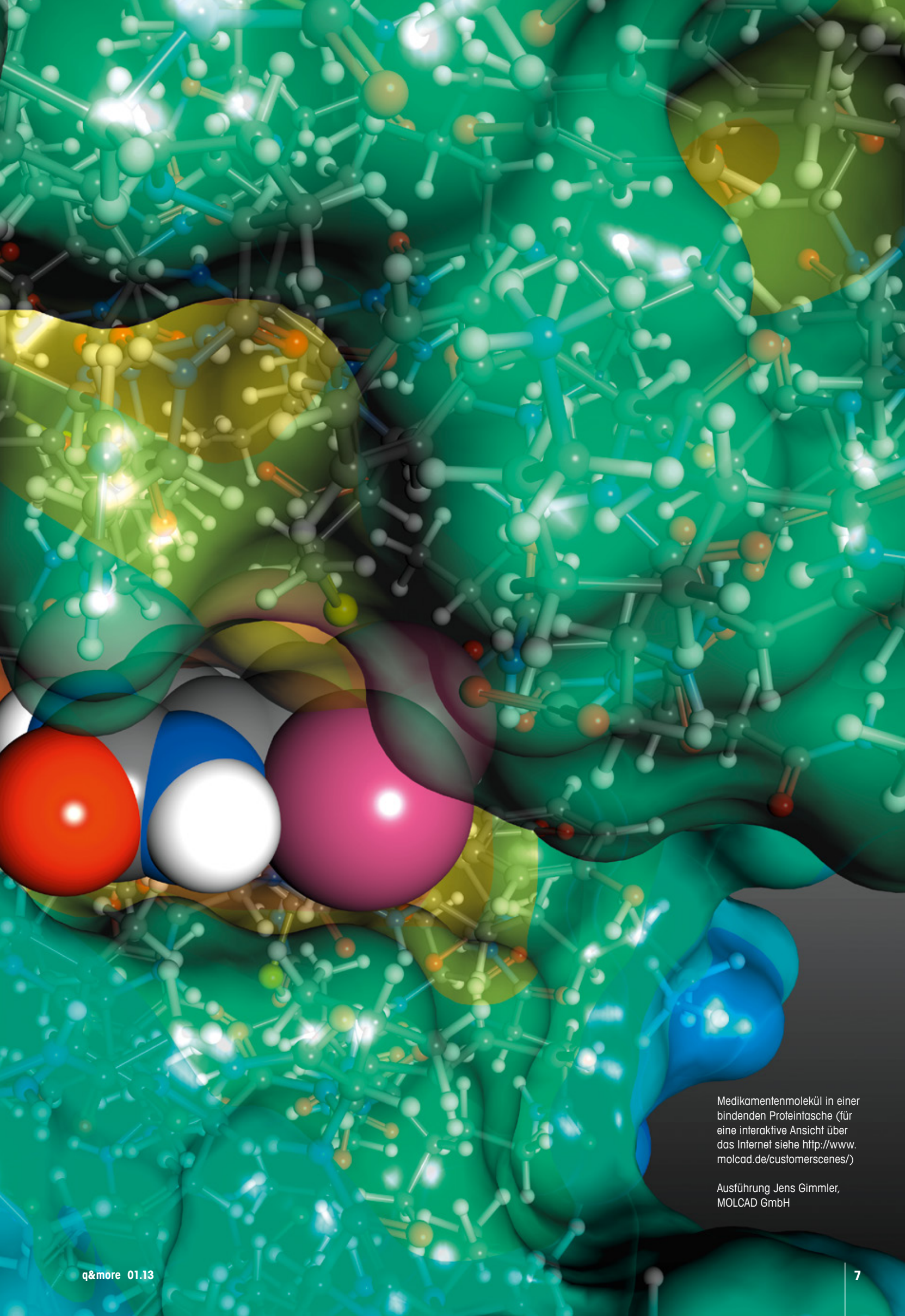
Modellierte Medikamente

Neue Trends im computergestützten Medikamentendesign

Prof. Dr. Jürgen Brickmann,
Physikalische Chemie I, Technische Universität Darmstadt

Prof. Dr. Timothy Clark,
Computer-Chemie-Centrum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Computergestütztes Medikamentendesign (CADD) ist nichts Neues. Das Journal of Computer-Aided Molecular Design (Springer) wurde 1987 gegründet, als die 500 weltweit schnellsten Computer langsamer als ein heutiges Smartphone waren. Damit ist dieses Feld ein Vierteljahrhundert alt. Im Allgemeinen sind wissenschaftliche Disziplinen dieses Alters ausgereift, die wichtigsten Entwicklungen wurden abgeschlossen und die Vorgänge sind Routine. Oberflächlich gesehen ist dies auch bei CADD der Fall. Im letzten Vierteljahrhundert hat sich das Umfeld aller rechnergestützten wissenschaftlichen Disziplinen jedoch schnell und stetig verändert. Die Leistung der Prozessoren für Telefone und Autos ist stärker als diejenige der Supercomputer von vor 25 Jahren, und, was wesentlich ist, die Kommunikation untereinander ist auch einfacher geworden. Diese Situation ist faszinierend. Wir können Dinge tun, von denen wir 1987 nicht einmal geträumt hätten. Man sollte meinen, dass es sich auch bei CADD um ein schnell wachsendes Feld handelt, in das neue, rechenintensive Techniken kontinuierlich eingeführt werden, um Leistung und Anwendbarkeit zu verbessern. Leider ist das nicht der Fall. Das CADD hat nicht die ihm offenstehenden Möglichkeiten genutzt. Jedoch gibt es Anzeichen dafür, dass sich das ändert.



Medikamentenmolekül in einer
bindenden Proteintasche (für
eine interaktive Ansicht über
das Internet siehe [http://www.
molcad.de/customerscenes/](http://www.molcad.de/customerscenes/))

Ausführung Jens Gimmler,
MOLCAD GmbH

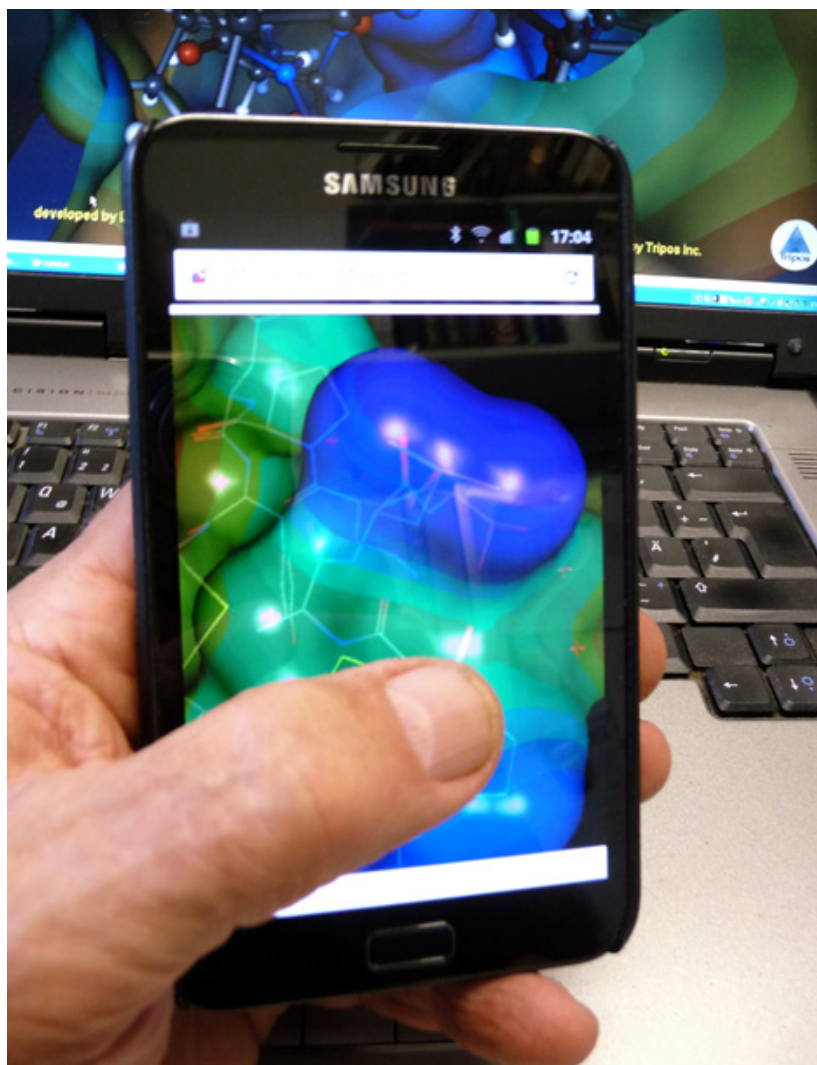
Im traditionellen CADD-Szenario war die Zahlenverarbeitung von der interaktiven Datenverarbeitung und vom Prozess der Wissensgenerierung entkoppelt. Die Visualisierung war die Domäne spezialisierter Grafikcomputer, die in der Lage waren, die extremen Anforderungen der Visualisierung von Proteinen und ihrer Eigenschaften zu handhaben. Das war vor der Spieleindustrie. Hochqualitative molekulare Grafiken befinden jetzt am unteren Ende der Anforderungen, die an Grafikhardware gestellt werden. Auch auf die Gefahr hin, langweilig zu wirken: Sogar Smartphones können interaktive 3D-Molekulargrafiken produzieren, welche die erste Generation der Rastergrafik-Geräte übertroffen hätten. Neue webbasierte Technologien, z.B. die Web3D-Molekülvisualisierung von Molcad können zu jeder Zeit an jedem Ort qualitativ hochwertige, interaktive 3D-Molekulargrafiken verfügbar machen. Das ist nur der Anfang. Interaktive, in Echtzeit bearbeitbare 3D-Grafiken können mit jeder Person, die über einen geeigneten Browser verfügt, geteilt werden. Weiterhin eröffnen neue webbasierte Technologien völlig

neue Wege für Simulationsszenarien: Die Zahlenverarbeitung kann direkt in die Echtzeitverarbeitung der CADD-Aktivitäten eingebunden werden, auch wenn diese Vorgänge an Orten ausgeführt werden, die tausende von Kilometern auseinanderliegen.

Der in vielerlei Hinsicht nicht vorstellbare Anstieg der Berechnungsgeschwindigkeit eröffnet Möglichkeiten zur Nutzung theoretischer Verfahren, die in den frühen Tagen der CADD undenkbar gewesen wären. Leider wurde bisher aus diesen Möglichkeiten wenig Nutzen gezogen. Die überwiegende Mehrheit der CADD-Verfahren beruht heute auf atomistischen, klassisch-mechanischen Modellen, die in den 1970er-Jahren für die Hard- und Software der damaligen Zeit entwickelt wurden. Eine der wichtigsten Interaktionen zwischen Molekülen (Elektrostatik) wird in diesem Modell behandelt, indem eine einzelne Ladung der Mitte jedes Atoms zugewiesen wird. Dieses Modell ist für die Behandlung von Elementen wie Chlor, Brom und Jod, die aus einigen Richtungen negativ und aus anderen positiv erscheinen, völlig ungeeignet. Diesen Elementen wird generell eine negative Ladung zugewiesen, was bedeutet, dass sie andere negative Atome abstoßen wie beispielsweise Sauerstoff in der Hauptkette der Proteine im Modell. Dies stellt das Gegenteil der tatsächlichen Situation dar. In der korrekten Ausrichtung ziehen die Sauerstoffatome der Hauptkette Atome wie Chlor, Jod und Brom an.

Daher sind wir mit der Situation konfrontiert, dass die Modelle, die wir seit einem Vierteljahrhundert für CADD nutzten, das falsche Zeichen für eine sehr wichtige Interaktion geben (sehr viele derzeitige Medikamente enthalten Chlor). Wie konnte das geschehen? Die Antwort ist vermutlich, dass wir unsere Modelle mit der Wirklichkeit verwechselt haben. „Jeder weiß“, dass Chlor in Medikamentenmolekülen „negativ ist“. Das ist richtig, wenn man sie lotrecht zur Kohlenstoff-Chlor-Bindung ansieht, aber Chloratome „sind positiv“, wenn man sie gegenüber dem Kohlenstoff betrachtet, an den sie gebunden sind. Momentan werden viele Versuche veröffentlicht, die diese Situation durch das Hinzufügen einer weiteren positiven Ladung an Chlor im Modell zu ändern versuchen.

Dadurch wird dieses Problem erledigt – aber was ist mit dem nächsten? Eines von Thomas Kuhns Zeichen eines versagenden Paradigmas ist, dass es zunehmende Mengen an Ad-hoc-Reparaturen benötigt. Warum bleiben wir also bei den klassisch-mechanischen Modellen? Wir verfügen über eine Vielzahl quantenmechanischer Methoden, die



Das tatsächliche Ergebnis der Zahlenverarbeitung lässt sich über das Internet interaktiv betrachten, sogar mit Smartphones und Tablet-PCs.

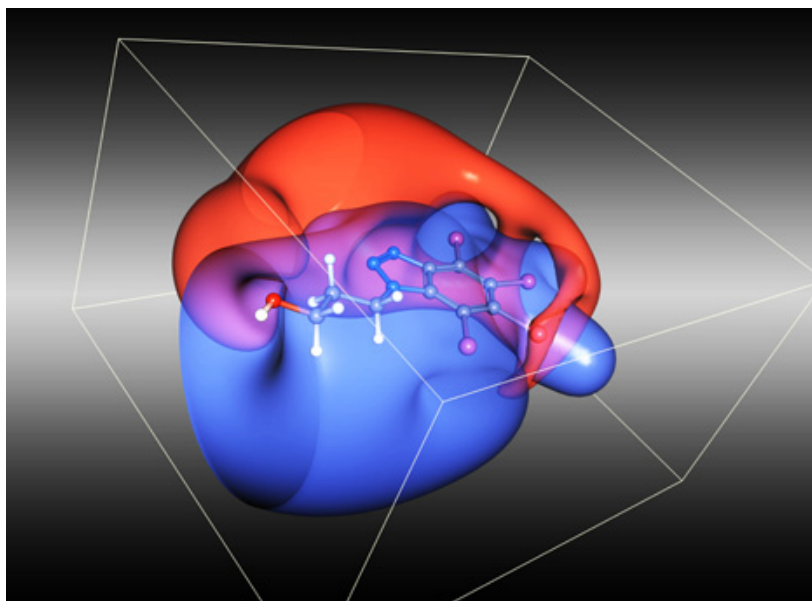
alle die Chlor-Sauerstoff-Interaktion korrekt reproduzieren. Warum nutzen wir sie nicht? Die Antwort besteht leider darin, dass sie in den 1970er- und 1980er-Jahren zu viel Computerzeit beanspruchten. Die heutige Hard- und Software ist problemlos in der Lage, normale quantenmechanische Berechnungen zur Bearbeitung pharmazeutischer Datenbanken von hunderttausenden von Molekülen oder sogar zur Berechnung eines ganzen Proteinziels zu verwenden. Für uns liegt die Herausforderung also darin, zur Verbesserung der Leistung und Zuverlässigkeit von CADD moderne theoretische Verfahren anderer Teilgebiete der Chemie mit Hochleistungssoftware und -software zu kombinieren.

Warum müssen wir solch ein gut etabliertes Feld verbessern? Schließlich wird CADD jeden Tag in Dutzenden von Pharmaunternehmen eingesetzt, offensichtlich mit guten Ergebnissen. Nun, eine andere Konsequenz eines Paradigmas liegt letzten Endes darin, dass es auch angesichts harter Fakten, die zeigen, dass es nicht funktioniert, vehement verteidigt wird. Ein veröffentlichter Test von Docking- und Bewertungsalgorithmen, die zur Bewertung der Bindungsaffinität von Medikamenten an ihre Proteinziele verwendet wurden [1], schloss mit einer Tabelle ab, in der zehn verschiedene Docking- und Bewertungstechniken bei Datensätzen für zehn verschiedene Ziele verwendet wurden. Die Tabelle gab die Korrelationskoeffizienten zwischen den experimentellen und den theoretischen Bindungsaffinitäten an. Von den 100 Einträgen in der Tabelle waren 64 negativ (d. h. sie sagten den umgekehrten Trend zu dem experimentell festgestellten voraus). Von den verbleibenden 36 Einträgen betrug der höchste ungefähr 0,2. Das ist kaum eine akzeptable Leistung zu nennen, trotzdem verlassen sich Pharmaunternehmen auf Docking und Bewertung und täglich werden Dutzende von Beiträgen veröffentlicht, in denen die Technik ohne experimentelle Bestätigung verwendet wird. Diese ganze Situation erinnert an „Des Kaisers neue Kleider“.

Was muss denn nun unternommen werden? Wir müssen die Art überdenken, in der wir CADD nutzen. Im letzten Jahrzehnt lag der Schwerpunkt darauf, bestehende Techniken für die steigende Anzahl an Verbindungen zu verwenden. Unter Berücksichtigung der oben besprochenen Ergebnisse bedeutet dies, dass sich eine noch größere Anzahl an falschen Vorhersagen anhäuft. Natürlich steigt die Wahrscheinlichkeit, eine richtige Vorhersage zu treffen, mit der Zahl der durchgeführten Vorhersagen an. Was wir taten, war immer mehr Lotterielose zu kaufen.

Gibt es ein „System“, das es CADD erlaubt, zu „gewinnen“ und voraussagefähig zu werden? Wir wissen es nicht. Wir wissen jedoch, dass es Theorien zu intermolekularen Interaktionen (die uns wirklich interessieren) gibt, die sehr viel genauer und vor allem allgemeiner als diejenigen sind, die wir momentan bei CADD nutzen. Eine Vielzahl quantenmechanischer Methoden reicht von der semiempirischen MO-Theorie (die hunderttausende Moleküle oder komplette Proteine berechnen kann) bis zur Ab-initio-Theorie auf hohem Niveau (die normalerweise bei kleineren Molekülen genauer als ein Experiment ist). Die Dichtefunktionaltheorie (DFT) ist das Arbeitspferd der rechnergestützten Quantenchemie geworden und kann Moleküle von Medikamentengröße problemlos innerhalb von wenigen Minuten auf einem modernen Multikern-Knoten berechnen. Im letzten Jahrzehnt wurde sie ausführlich parametrisiert, sodass die neuesten Funktionen bei alltäglichen Molekülen wie Pharmaka sehr genau sind.

Die richtige Behandlung von intermolekularen Interaktionen ist nur die halbe Arbeit. Biologische Systeme sind bei physiologischen Temperaturen flexibel und dynamisch. Das heißt, dass wir alle in einem lebenden System vorhandenen Konformationen berücksichtigen müssen. Das ist das Problem der konformativen Proben, das heißt, wir müssen molekular-dynamische Simulationen verwenden, damit sich die Moleküle bewegen und alle möglichen Konformationen einnehmen können, die ihnen offenstehen. Dies bedeutet eine erhebliche Rechenaufgabe, für die spezielle Hardware gebaut wurde.



Elektrostatisches Potenzial (isopotenziale Oberflächen für negative und positive Potentiale) rund um ein Medikamentenmolekül, das Chloratome enthält (für eine interaktive Ansicht über das Internet siehe <http://www.molcad.de/customerscenes/>)
Ausführung Jens Gimmler, MOLCAD GmbH



Jürgen Brickmann, geb. 1939 in Schwerin, studierte Physik an den Universitäten München und Innsbruck und an der TU München, wo er 1967 promovierte. Er war Professor für chemische Dynamik an der Universität Konstanz (1974–1978) und hatte an der TU Darmstadt einen Lehrstuhl für physikalische Chemie inne (1979–2004). Er war Gastwissenschaftler an verschiedenen Universitäten (FU Berlin, Tel Aviv University, Hebrew University, Jerusalem). Gegenwärtig ist er Haupteigentümer und geschäftsführender Gesellschafter der Molcad GmbH sowie wissenschaftlicher Direktor der succidia AG, einem Publikations- und Kommunikationsunternehmen mit Sitz in Darmstadt.



Tim Clark, geb. 1949 in England, promovierte 1973 an der Queens Universität Belfast. Er ist Direktor des Computer-Chemie-Centrums in Erlangen sowie des Centre for Molecular Design an der Universität Portsmouth, UK. Er entwickelt und wendet Modelle und Simulationstechniken für Chemie, Werkstoffkunde und Biologie an. Er hat 300 Forschungsartikel und zwei Bücher verfasst und ist Gründungsredakteur des Journal of Molecular Modeling. 2009 wurde ihm die Klaus-Wilhelm-von-der-Lieth-Medaille verliehen.

Die angemessene Betrachtung der konformativen Proben beinhaltet einen wahren Paradigmenwechsel bei CADD, von der Betrachtung statischer Strukturen hin zu der Überlegung, wie sich die echten, beweglichen Moleküle verhalten.

Und um die Dinge schließlich noch komplizierter zu machen, findet Biologie in einer wässrigen Lösung voller Ione, kleiner Moleküle, Proteine, Nukleinsäuren usw. statt. Computertechnisch gesehen ist es sehr teuer, den Effekt des Lösemittels Wasser zu simulieren. Dies kann durch die Simulation eines Systems erreicht werden, welches das Lösemittel Wasser explizit einschließt, ein Liter Wasser enthält jedoch mehr als 3×10^{25} Moleküle. Wir brauchen keinen Liter Wasser zu simulieren, aber es bleibt eine Menge Wassermoleküle übrig. Eine Möglichkeit würde darin bestehen, das Lösemittel als kontinuierliches Medium oder Kontinuum zu behandeln. Das wäre gut und sehr effizient, wenn es genau wäre. Das Problem ist, dass Wasser ein sehr kompliziertes Molekül ist und nicht so sehr wie ein einfaches Kontinuum aussieht. Daher benötigen wir also neue kalkulatorische Modelle, in denen das Lösemittel Wasser implizit und genau behandelt wird.

Tragen wir zur Verbesserung von CADD und Nutzung der Fähigkeiten moderner Computer bei? Die Antwort ist ein vorsichtiges „Ja“. Das Projekt hpCADD (www.hpcadd.com) vereint Partner aus der Wissenschaft (die Universitäten von Erlangen-Nürnberg und Dortmund) und der Industrie (Sanofi, Frankfurt) und wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. An dem auf drei Jahre angelegten Projekt über 1,5 Millionen Euro sind Computer- und theoretische Chemiker, die auf Hochleistungsberechnungen spezialisiert sind, sowie ein Pharmaunternehmen beteiligt, das die neuen Methoden unter realen Bedingungen testet und validiert. Der Sinn des Projekts ist genau der oben genannte – das CADD ins 21. Jahrhundert zu führen, indem moderne, hochparallele Hochleistungscomputer und die Echtzeitmanipulation der Simulationsszenarien über das Internet und mittels moderner grafischer Benutzeroberflächen verwendet werden.

Danksagung: Wir möchten Jens Gimmler (Molcad GmbH) und Matthias Hennemann (Cepos InSilico) für die rechnerbezogene Hilfe danken.

■ brickmann@molcad.de

■ tim.clark@chemie.uni-erlangen.de

Literatur
[1] Warren et al., J. Am. Chem. Soc., 2006, 49, 5912.