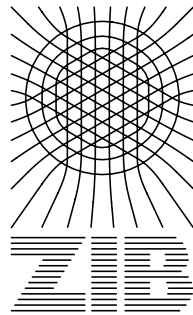




Seminar Der lange Weg zum Wirkstoff, SS 2005

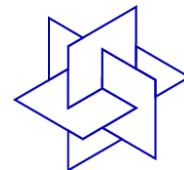
Der lange Weg zum Wirkstoff



Wilhelm Huisinga (FU)
Frank Cordes (ZIB)



donnerstag 16.00 Uhr, 053 (INF)



DFG research center Berlin
mathematics for key technologies



Ziele des Seminars

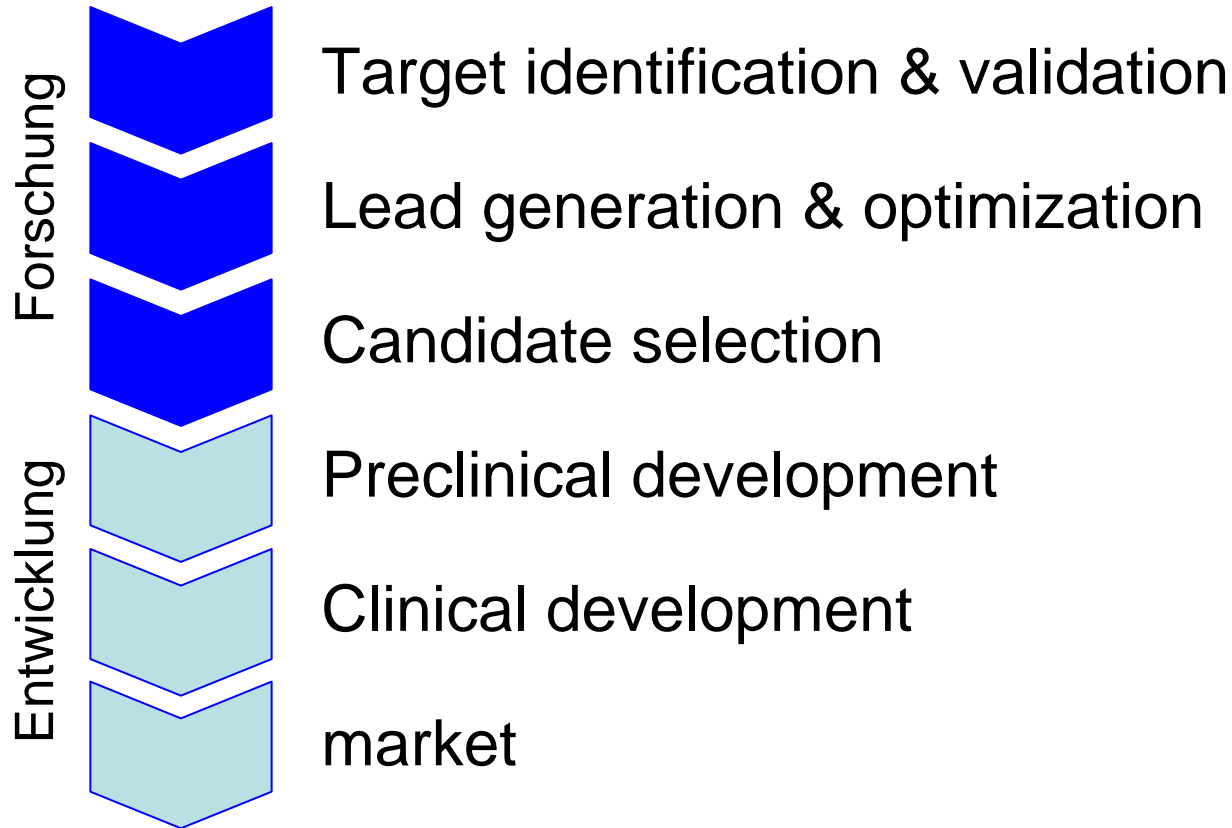
Zielsetzung: vertiefender Einblick in typische Fragestellungen des Wirkstoffdesigns, ihrer biologisch-chemisch-physikalischen und mathematischen Modellierung, ihrer algorithmischen Umsetzung sowie ihrer Limitierungen.

Überblicksliteratur:

- H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum-Akademischer Verlag.
- A. Leach, *Molecular Modelling, Principles and Applications*



Drug discovery process



Dauer 8-12 Jahre, hohe Ausfallquote (>90%)



Die Themen

- Strukturvorhersage (experimentell/theoretisch)
- Kraftfeldmethoden
- Virtuelles Screening
- Pharmakokinetik
- Klinische Studien



experimentelle Strukturvorhersage

- Röntgenstrukturanalyse
- Datenqualität
- Problem: Phasenproblem
- Techniken: Fourier-Transformation, Molekül-Mechanik, Kraftfelder
- vor Ort: Gerd Illing, Patrick Umbach (Proteinstrukturfabrik)
- Betreuer: Frank Cordes

Literatur:

- Böhm, Klebe, Kubinyi „Wirkstoffdesign“, Kapitel 13
- Cantor/Schimmel
- Weiter Literatur bei F. Cordes



theoretische Strukturvorhersage

- Homologiemodelling / Threading
(ab initio)
- Problem: Levinthal-Paradoxon
- Techniken: Sequenzanalyse,
Optimierung
Molekül-Mechanik, - Dynamik
- vor Ort: Robert Preissner (HU, BCB)
Patrick May (ZIB)
Thomas Steinke (ZIB,BCB)
Bernd Kallies (ZIB)

Betreuer: Frank Cordes

Literatur: nächste Seite
-> F. Cordes, Patrick May (ZIB)



Strukturvorhersage (Literatur)

Homology Modeling

Homology Modeling

E. Krieger, S.B. Nabuurs, G. Vriend

in:

P.E. Bourne, H.Weissig, Structural Bioinformatics,
Kapitel 25, S. 509-524, 2003

Protein Structure Prediction by Comparison: Homology-based modeling

M.C.Peitsch, T.Schwede, A. Diemand, N. Guex

in:

T.Jiang, Y.Xu,M.Zhang

Current Topics in Computational Molecular Biology
Kapitel 17, S.449-466,2002

Comparative modelling of proteins

N.Srinivasan, K. Guruprasad, T.L. Blundell

in:

M.J.E Sternberg

Protein Structure Prediction: a practical approach
Kapitel 6, S.111-140,1996

Threading

Fold Recognition Methods

A. Godzik

in:

P.E. Bourne, H.Weissig, Structural Bioinformatics,
Kapitel 26, S. 525-546, 2003

Structure Prediction: Threading

in:

I. Eidhammer, I. Jonassen, W.R. Taylor

Protein Bioinformatik

Kapitel 15, S.297-313, 2004

Threading methods for protein structure prediction

D. Jones. C. Hadley

in:

D.Higgins, W.Taylor

Bioinformatics

Kapitel 1, S.1-14,2000

Protein Structure Prediction by Protein Threading and Partial=20

Experimental Data

Y. Xu, D. Xu

in:

T.Jiang, Y.Xu,M.Zhang

Current Topics in Computational Molecular Biology

Kapitel 18, S.467-502,2002

Protein folds and their recognition from sequence

D.T. Jones, C.A. Orengo, J.M. Thornton

in:

M.J.E Sternberg

Protein Structure Prediction: a practical approach

Kapitel 8, S.173-206,1996

Ab Initio

AB INITIO Methods

D.Chivan, T.Robertson, R.Bonneau, D.Baker

in:

P.E. Bourne, H.Weissig, Structural Bioinformatics, 2003

Kapitel 27, S. 547-558, 2003

Computational Methods for PLrotein Folding: Scalling a Hierachy of=20
Complexities

H.S. Chan, H. Kaya, S.Shimizu

in:

T.Jiang, Y.Xu,M.Zhang

Current Topics in Computational Molecular Biology

Kapitel 16, S.403-448,2002

Modelling protein conformations by molecular mechanics and dynamics

M.E. Karpen, C.L. Brooks III

in:

M.J.E Sternberg

Protein Structure Prediction: a practical approach

Kapitel 10, S.229-262,1996

allgemein:

B. Cheng: Protein Structure prediction - An Overview=20

<http://s-star.org/downloads/lecture7/notes/prediction.pdf>

P. Mittl: Protein structure prediction, Vorlesung, Uni Z=FCrich

Robert B. Russell: A Guide to Structure Prediction (v. 2)=20

<http://www.bmm.icnet.uk/people/rob/CCP11BBS/>

Setubal, Meidanis: Introduction to Computational Molecular Biology, PWS=20

Publ. Comp., 1997 q R.L.

Dunbrack, Jr.: BMB612, Lecture 2 Protein Structure Prediction=20

<http://www.fccc.edu/research/labs/dunbrack/>

Protein structure prediction- principles and approaches

M.J.E. Sternberg

in:

M.J.E Sternberg

Protein Structure Prediction: a practical approach

Kapitel 1, S.1-30,1996



Kraftfeldmethoden

- Moleküldynamik/ Monte Carlo
- Generierung eines thermodynamischen Ensembles
- Randbedingungen
- Vorstellung einer Anwendung aus der Literatur
- vor Ort: E-W. Knapp (Chemie FU)
- Betreuer: Frank Cordes

Literatur:

- Leach
- Discover Manuals (Frank Cordes)
- Allen/Tildesley: Computer Simulation of Liquids



Screening: Konformationsanalyse

- Für Wirkstoffmoleküle
- Freiheitsgrade
- Flexibilität
- Metastabilität
- Critical Slowing Down / Trapping

- Betreuer: Frank Cordes

Literatur:

- Leach Überblick
- A. Smellie „Poling: Promoting Conformational Variation“, J. Comp. Chem. 16, No 2, 171-187, (1995)
- Ev. Konformationsanalyse durch Hybrid Monte Carlo



Screening: Docking/Scoring

- Strukturvorhersage von Komplexen, Scoring - Funktion
- Probleme: Flexibilität, „Fluch der Dimension“, freie Energieänderungen
- Techniken: Grid-basiertes und fragmentiertes Docking, semiempirische Erweiterung der Energiefunktion
vor Ort: Ronald Kühne (FMP)

Literatur:

- Paul D. Lyne (2002), *Structure-based virtual screening: an overview*, DDT 7, 1047-1055
- I. Muegge, M. Rarey: Small Molecule Docking and Scoring, Review in Comp. Chem. 17, Chap. 1



Screening: Docking/Scoring

- Scoring:
- Warum Scoring: Kapitel 11.1 , 11.2 im Leach allgemein: "Small Molecule Docking and Scoring" ,
- Muegge & Rarey , Reviews in Computational Chemistry 17:1ff (2001) Empirical Scoring (FF-Scoring): "The Development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure" ,
- Böhm , JCompAidMolDes 8:243ff (1994) KB-Scoring: "A general and fast scoring function for protein-ligand interactions: a simplified potential approach" , Muegge & Martin , JMedChem 42:791ff (1999)

- Docking:
- allgemein: "Ortsaufgelöste Identifizierung günstiger P-L- Wechselwirkungen in Bindetaschen", Gohlke & Klebe, Angewandte Chemie 114:2764ff (2002)
- "Molecular Docking: A Problem with thousands of degrees of freedom", Teodoro et al, IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA) - Paper, via: <http://phillips-lab.biochem.wisc.edu/pdfs/108-docking.pdf>
- "Small Molecule Docking and Scoring" und darin enthaltene LitAngaben, Muegge & Rarey , Reviews in Computational Chemistry 17:1ff (2001)
Artikel 12.6 im Leach



Screening: Vergleich von Molekülen

- Vergleich von Molekülen
- Probleme: Pharmakophormodell, Point-Matching, „Fluch der Dimension“
- Techniken: Clique Detection (Graphentheorie)

vor Ort: Daniel Baum (ZIB)
Stefan Hougardy (TU, DFG-FZ)
Paul Wrede (FU, BCB),
Betreuer: Frank Cordes(ZIB)

Literatur

- Böhm, Klebe, Kubinyi „Wirkstoffdesign“, Kap. 17
- A. Leach „Molecular Modelling“ Kap. 9, 12
- T. Lengauer et al. „Computational Methods for the structural Alignment of Molecules“, J. of Comp. Aided Molecular Design 14. p215ff (2000)
- -> F. Cordes



Pharmakokinetik

- Vorhersage der Verteilungsprozesse eines Wirkstoffs im Organismus, ADMETox,
- Techniken: physiologie-basierte Modelle, Struktur – Aktivitätsvorhersage (QSAR)
- vor Ort: Wilhelm Huisinga (FU, DFG-FZ)
- Betreuer: W. Huisinga

Literatur:

- Han van de Waterbeemd and Eric Gifford (2003), *ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?*, Nature 192, 192-204,
- Ivan Nestorov (2003), *Whole Body Pharmacokinetic Models*, Clin Pharmacokinet 42, 883-908
- James M. Gallo (2002), *Physiologically Based Pharmacokinetic Models*, in Ronald D. Schoenwald (editor), *Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development*, CRC Press
- Sean Ekins et al. (2000) *Progress in predicting human ADME parameters in silico*, J Pharm and Tox Methods 44, 251-272
- Böhm, Klebe, Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Kapitel 20, 22, 23



Erfolge beim rationalem Drug Design

- Protease Inhibitoren (Serin-,Aspartyl-,Metallo-)
 - Thymidylat-Synthase
 - Rezeptor Antagonisten
 - Peptid- und Proteindesign
 - Präsentation mit Visualisierungsprogramm (Amira)
 - Betreuer: F. Cordes
-
- Lit: Wirkstoffdesign (Böhm, Klebe, Kubinyi: Teil V)



klinische Studien

- Design und Analyse von Medikamentengabe in der klinischen Phase
- Problem: Vergleich der Wirksamkeit zweier verschiedener Medikamente
- Techniken: Cross Over Experimente, statistische Analyse
- vor Ort: Michael Meyer (Revotar)

Literatur:

- S. Senn, Cross-over Trials in Clinical research, Statistics in Practice, Wiley
- B. Jones, M. G. Kenward, Design and Analysis of Cross-over Trials, Chapman & Hall, Boca Raton 2003
- -> müssten über FU Bibliothek verfügbar sein,
-> F. Cordes



Vortragsvorbereitung

- Literatur sichten
- auf wenige Schwerpunkte fokussieren
- **roten Faden** für den Vortrag entwerfen
(grobe Planung in schriftlicher Form)
4 Wochen vor Vortrag
- **Offene Fragen mit den Betreuern klären**
2 Wochen vor Vortrag
- Thema vertiefen
- u.U. Interview mit lokalen Experten/-innen
- detaillierte Ausarbeitung des Vortrags in elektronischer Form
- Zumailen des **Vortrags an den Betreuer**
1 Woche vor Vortrag
- Rückmeldung des Betreuers
- Vortrag halten



Organisatorisches

- Das Seminar beginnt um **16:00** Uhr
- Vortragsdauer **30 min + 10 min** Diskussion
- (un)benoteten Schein
- **Einhalten der Vorbesprechungstermine geht in die Notengebung ein**
- Note Freitag 14.00 Uhr
- fünf Credits
- Schwerpunkte im Master-Studiengang Bioinformatik: A-D (je nach Thema), Track 1



Zuordnung der Themen

- | | |
|---|-------------------|
| 1. X-ray | Max Kleist |
| 2. Strukturvorhersage: Homology/Threading | Falko Krause |
| 3. Strukturvorhersage: ab initio | Sascha Willuweit |
| 4. Kraftfeldmethoden: Hybrid Monte Carlo | Alexander Riemer |
| 5. Kraftfeldmethoden: Moleküldynamik | Christian Ehrlich |
| 6. Screening: Konformations-Analyse | Christina Siegel |
| 7. Screening: Docking | Aysam Gürler |
| 8. Screening: Scoring | Antje Wolf |
| 9. Screening: Molekülvergleich | Sven Krause |
| 10. Pharmakokinetik: QSAR | Markus Schüler |
| 11. Pharmakokinetik: ADMETox | Stefanie Neumann |
| 12. Erfolge beim rationalem Drug Design: | Julian H. |
| 13. Klinische Studien: | Martin Jürgens |

- Termine: Donnerstag 16-18 Uhr
- 14.4 Vorbesprechung
2.6(1),9.6(2,3),16.6(4,5),23.6(6,7),30.6(8,9),
7.7(10,11),14.7(12,13)