

Molecular Modeling en gros und en détail

Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. Herausgegeben von *N. C. Cohen*. Academic Press, San Diego, 1996. 361 S., geb. 59.95 \$.—ISBN 0-12-178245-X. **Fundamental Principles of Molecular Modeling.** Herausgegeben von *W. Gans, A. Amann* und *J. C. A. Boeyens*. Plenum, New York, 1996. 249 S., geb. 79.50 \$.—ISBN 0-306-45305-3. **Modeling Molecular Structures.** Von *A. Hinchliffe*. Wiley, Chichester, 1996. 256 S., Broschur 25.95 £.—ISBN 0-471-95923-5.

Die Simulation von molekularen Eigenschaften im Hinblick auf ein besseres Verständnis makroskopischer oder chemischer Phänomene, insbesondere aber auch im Hinblick auf das „Design“ von neuen Verbindungen mit interessanten anwendungstechnischen Eigenschaften (Arzneimittel, Impfstoffe, Kunststoffe etc.) hat seit Beginn der achtziger Jahre einen enormen Aufschwung genommen und stellt ein hochaktuelles und wichtiges Gebiet der Forschung und Methodenentwicklung dar. Leider wurden aber von einigen Forschern und insbesondere den kommerziellen Firmen, die ihre Software auf diesem Gebiet an den Mann/die Frau bringen sollten, völlig unrealistische Versprechungen im Hinblick auf die Komplexität des Verfahrens gemacht. So entstand der Eindruck, daß „Molecular Modeling“ heute von jedem als „Black Box“ durchgeführt werden kann und die chemischen, physikalischen und mathematischen Grundlagen der Methode nicht beherrscht werden müssen. Daß bei dieser

Einstellung viele, wenn nicht die meisten Molecular Modelling Projekte scheitern, ist für den Fachmann selbstverständlich, hat aber in manchen Kreisen zu der Einstellung geführt, daß man noch nicht genug weiß, um erfolgreich molekulare Eigenschaften modellieren und planen zu können. Daß dem nicht so ist, wird nur der herausfinden, der die Grundlagen des Molecular Modelling versteht und die Methode somit entsprechend dem Stand der Technik anwenden kann. Aus den Titeln der folgenden drei Bücher könnte man schließen, daß es sich die Autoren zur Aufgabe gemacht haben, dieses Wissen zu vermitteln.

Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. Das Buch wurde von einem Industriechemiker herausgegeben und ist somit stark an der Anwendung der Modelingtechniken orientiert. In sieben Kapiteln werden verschiedene Aspekte diskutiert, das achte und letzte Kapitel ist ein Glossar, in dem die gängigen Begriffe der Drug-Design und theoretischen Methoden kurz erläutert werden. Im ersten Kapitel, verfaßt vom Herausgeber, wird eine allgemeine Perspektive der Modelingtechniken für die Entwicklung von neuen Arzneimitteln gegeben. Die Historie, ein Vergleich mit „chemischer Intuition“ und Beispiele werden dargestellt. Im zweiten Kapitel von R. Hubbard, University of York, wird die rasante Entwicklung in der Graphik-Rechner Hardware beschrieben, die das strukturorientierte Modeling überhaupt erst möglich gemacht hat. Zudem werden Darstellungsmethoden der Moleküle kurz diskutiert.

Im dritten Kapitel vom T. Gund, New Jersey Institute of Technology, werden die beim Modeling von niedermolekularen Molekülen speziell verwendeten Techniken diskutiert. Hierbei ergibt sich leider eine teilweise Überlappung mit den beiden ersten Kapiteln. Unter anderem werden das Konzept des Pharmakophors, Receptor Mapping, Docking, QSAR Verfahren, MO und Molekülmechanikverfahren sowie einige Beispiele erläutert. Im vierten Kapitel diskutieren A. Itai et al. von der University of Tokio das Design von neuen

Leitstrukturen. Insbesondere wird auf die Unterschiede zwischen den verwendeten Verfahren bei bekannter bzw. unbekannter Raumstruktur des Targetmoleküls (z.B. Rezeptor oder Enzym) eingegangen. Die von der Gruppe entwickelten Docking und „Strukturkonstruktionsprogramme“ werden intensiv, andere nur unvollständig und kurz besprochen.

In Kapitel fünf stellen J. Priestle und G. Paris, Ciba Geigy, Methoden zur molekularen 3D-Strukturmöglichkeiten dar. Auch die Anfrage- möglichkeiten werden diskutiert. Schließlich werden die IUPAC-Nomenklatur Konventionen für Aminosäuren, Nukleinsäuren und Zucker dargestellt – im vorliegenden Buch sicher etwas deplatziert. Im sechsten Kapitel stellen P. Gund et al., MSI, den Prozeß der Computerunterstützten-Wirkstoff-Entdeckung noch einmal aus ihrer Sicht dar. Hier gibt es eine Vielzahl von Überlappungen mit vorhergehenden Kapiteln. Das siebte Kapitel schließlich (K. Koehler et al., Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rom) beschreibt das Modeling von Drug-Rezeptor-Wechselwirkungen. Auch in diesem Kapitel werden Wechselwirkungen der Proteine diskutiert und Kraftfeld- sowie Dockingverfahren inklusive Receptor-Mapping beschrieben. Es werden verschiedene „Drug-Targets“ vorgestellt.

Eine Stärke des beschriebenen Buches ist sicherlich der praxisorientierte Ansatz und die Beschreibung der beim Modeling verwendeten Techniken. Beim Lesen stößt allerdings die sehr starke Überlappung zwischen den einzelnen Kapiteln. Jedes Kapitel hat seine Stärken, da jeder der Autoren andere Schwerpunkte legt, aber für jemanden, der sich in das Gebiet einarbeiten will, wird dies durch die fehlende Systematik äußerst erschwert. Insgesamt ist das Buch eine Sammlung von Drug-Design Methodenbeschreibungen aus unterschiedlicher individueller Sicht. Alle Kapitel zusammengekommen, kann ein vergleichsweise hoher Vollständigkeits-

Diese Rubrik enthält Buchbesprechungen und Hinweise auf neue Bücher. Buchbesprechungen werden auf Einladung der Redaktion geschrieben. Vorschläge für zu besprechende Bücher und für Rezensionen sind willkommen. Verlage sollten Buchankündigungen oder (besser) Bücher an die Redaktion Angewandte Chemie, Postfach 101161, D-69451 Weinheim, Bundesrepublik Deutschland, senden. Die Redaktion behält sich bei der Besprechung von Büchern, die unverlangt zur Rezension eingehen, eine Auswahl vor. Nicht rezensierte Bücher werden nicht zurückgesandt.

grad attestiert werden. Insgesamt also ein Buch für jemanden, der schon auf einem verwandten Gebiet arbeitet und sich über bestimmte Dinge im Detail informieren will – keine stringent durchgehaltene Einführung in das Gebiet.

Fundamental Principles of Molecular Modeling. Das Buch ist entstanden als „Proceedingband“ eines internationalen Workshops über fundamentale Prinzipien des Molecular Modeling, der im August 1995 in Skukuza, Krüger Park, Südafrika stattgefunden hat. Das Buch teilt die Stärken und Schwächen dieser Bände, d. h. es ist eine subjektiv entstandene Sammlung von Artikeln aus verschiedenen Gebieten ohne die Aussicht, ein Thema erschöpfend zu behandeln. Trotzdem werden in solchen Bänden oft ausgezeichnete und vielzitierte Artikel gefunden. Da es unmöglich ist, das Buch in einigen Sätzen zu beschreiben, hier eine Auswahl aus den 13 abgedruckten Beiträgen.

In einem einführenden Kapitel gibt J. C. A. Boeyens einen sehr kurzen Überblick über Strukturbestimmungsmethoden und vertritt dabei die unkonventionelle Ansicht, daß es keinerlei experimentellen Beweis dafür gibt, daß Moleküle im Gasraum eine definierte Form haben. Er äußert Vorbehalte gegenüber der gängigen Praxis der Interpretation von Röntgenstrukturdaten und bestreitet, daß man Molekülstrukturen quantentechnisch berechnen kann. Es gibt momentan wahrscheinlich wenige Chemiker, die ihm hier zustimmen würden. Auch Sutcliffe, University of York, äußert Vorbehalte gegenüber dem Konzept der Molekülstruktur im quantenchemischen Kontext. Das Konzept der dreidimensionalen Struktur wird in einer Reihe weiterer Kapitel von verschiedenen Autoren sehr grundlegend mit teilweise divergierenden Ergebnissen diskutiert, meist ausgehend vom Standpunkt des Quantentheoretikers. In einem abrupten Themenwechsel stellt F. H. Allen, Cambridge, Aufbau und Anwendungen der Cambridge Crystallographic Datenbank vor und beschreibt hier vor allem, wie man durch einen Vergleich einer Vielzahl von Strukturen Informationen insbesondere über nichtkovalente Wechselwirkungen gewinnen kann, die durch Einzelstrukturuntersuchungen nicht zugänglich sind. Der nachfolgende Artikel von Gilli et al., Ferrara, beschäftigt sich mit der Bedeutung von Wasserstoffbrückenbindungen, insbesondere ihrer Geometrie, im Kontext des molekularen Modeling. Die Ableitung von elektrostatischen Eigenschaften aus Beugungsdaten ist das Thema eines weiteren Kapitels, das gefolgt wird von einem

Kapitel über Modellierung von Struktur und spektroskopischen Eigenschaften von Übergangsmetallen. Ohne Zweifel ein Bereich, in dem noch ein enormes Entwicklungspotential steckt (Comba, Heidelberg). Hier werden auch interessante Anwendungsbeispiele diskutiert. Die Möglichkeiten der theoretischen Kristallpackungsvorhersage von niedermolekularen Verbindungen sind Thema eines weiteren kurzen Kapitels. Schließlich werden noch Molekularstrukturen von speziellen Verbindungen vorgestellt, teilweise mit seitenlangen Tabellen kristallographischer Daten, Atomkoordinaten und Bindungsparametern – Kapitel, die sicherlich nur für den speziell an der jeweiligen Verbindungsklasse Interessierten lesenswert sind.

Insgesamt enthält das Buch eine Reihe von Beiträgen, die wegen der Unkonventionalität der darin geäußerten Ansichten sicherlich lesenswert sind. Für denjenigen, der die theoretischen Grundlagen und experimentellen Hintergründe der heutigen Modelingverfahren verstehen möchte oder gar für den potentiellen Anwender sind aber nur vielleicht 10% des Buches von praktischem Wert. Diese sind aber nicht so neu, daß sie nicht schon in einer Vielzahl von anderen Werken der letzten 10–15 Jahre Eingang gefunden hätten.

Modelling Molecular Structures. Das Buch ist eine stark erweiterte Neufassung eines Textes über „Computational Quantum Chemistry“ aus dem Jahre 1988. Es ist an vielen Stellen mit bewußt leichter Hand geschrieben. Formulierungen wie: „What on Earth is Chapter 0“, „Congratulations and welcome to the text“ sprechen hier für sich. Der Titel allerdings ist irreführend. Es handelt sich hier nicht, wie man annehmen könnte, um eine Einführung in das

„Molecular Modelling“ allgemein oder eine Übersicht über die verwendeten Methoden oder Computer-Programme, sondern im wesentlichen um eine Darstellung der quantenchemischen Methoden mit einer 16seitigen und somit untauglichen Kurzcharakterisierung der Molekülmechanik-Methoden. Darin enthalten ist ein halbseitiger, verlorenwirkender Absatz über Protein Docking.

Der Hauptteil des Buches beschäftigt sich mit Themen wie „Born-Oppenheimer“ Näherung, LCAO Verfahren, „das

Wasserstoffmolekül“, Beschreibung durch MO- und VB-Verfahren, Slater Orbitalen, Orbitalwahl, aber auch Elektronenkorrelationsverfahren, etc. also den üblichen in Büchern über Quantenchemie diskutierten Themen. Bei der Diskussion von ab-initio- und semi-empirischen-Verfahren liegt der Schwerpunkt deutlich auf ab-initio-Verfahren. Das MNDO-Verfahren wird in genau sechs Zeilen und einem Literaturverweis abgehandelt, AM1 als neuestes im Buch vorkommendes Verfahren in zehn Zeilen und einem Literaturverweis. Dagegen wird dem Programmsystem „Gaussian 92“ ein ganzes Kapitel gewidmet. Im letzten Viertel des Buches diskutiert der Autor potentielle Energiehyperflächen, gibt eine sehr lückenhafte Darstellung der Optimierungsverfahren im Zusammenhang mit dem Multiminiemaproblem und diskutiert primäre und induzierte Eigenschaften von Molekülen – von elektrischen Multipolmomenten bis hin zu Magnetisierbarkeiten. Schließlich werden auf den letzten 20 Seiten „Anwendungen“ wie Torsionsbarrieren, Kopplungskonstanten, Kristallgitter etc. dargestellt, ohne daß es dem Autor aber gelingt, einen Anwendungsaspekt wirklich zu vermitteln. Das Buch enthält zusätzlich eine Diskette, die einige Übungen mit Lösungen als Wordperfect, Acrobat Reader und Postscript Dateien enthält. Daneben können Basic Programme gestartet werden, die als Demonstration die üblichen quantenchemischen Berechnungen für Wasserstoff oder Wasser mit Hilfe verschiedener MO-Methoden, z.B. der CNDO Parametrisierung, als Hückel-Berechnung etc. ausführen.

Wenn man sich am Ende des Buches fragt, für wen es eigentlich geschrieben ist und wem man es empfehlen soll, ist man einigermaßen ratlos. Das Buch reißt eine Reihe von Themen aus der Methodik der Quantenchemie der letzten 30 Jahre an, geht aber nirgends ins Detail und läßt die faszinierenden Anwendungsaspekte der Quantenchemie, die sich seit Anfang der siebziger Jahre entwickelt haben, praktisch völlig außer acht. Das Buch gewinnt auch nicht durch die oft seitenlangen Ergebnisprotokolle von „Gaussian 92“, die praktisch nicht interpretiert werden, oder durch die übertriebene Größe mancher einfacher Strukturformeln, die den Eindruck vermitteln, daß hier nur Seiten gefüllt werden sollen. Wenn jemand am Gymnasium den Titel des Buches als Thema bekommen würde und den vorliegenden Text abgeben würde, wäre das eindeutige Ergebnis: „am Thema vorbei“.

