



Protein–Ligand Interactions

Die grundlegenden Mechanismen von Protein-Liganden-Wechselwirkungen zu verstehen, ist eine Kernfrage des rationellen sowie computergestützten Wirkstoffdesigns. Dieses Forschungsgebiet beinhaltet die medizinische Chemie kleiner organischer Moleküle, die Biophysik der Proteinstruktur und -dynamik und die physikalische Chemie des umgebenden Lösungsmittels. Das Gebiet hat sich daher zu einem reizvollen interdisziplinären Forum für Forscher aus unterschiedlichen experimentellen sowie theoretischen Gebieten entwickelt. Sogar wenn man sich auf computergestützte Forschung in diesem Bereich beschränkt, kommen hier Forscher aus verschiedenen Disziplinen von der Computergestützten Chemie über theoretische Biophysik bis hin zur strukturellen Bioinformatik zusammen. Unterschiedliche Facetten dieses Gebiets wurden bereits in etlichen Lehrbüchern sowie Fachbüchern behandelt. Ein wichtiger neuer Beitrag zu dieser Sammlung ist das von Holger Gohlke von der Universität Düsseldorf herausgegebene Buch *Protein–Ligand Interactions*, das kürzlich als Band 53 in der Buchreihe *Methods and Principles in Medicinal Chemistry* von Wiley-VCH erschienen ist.

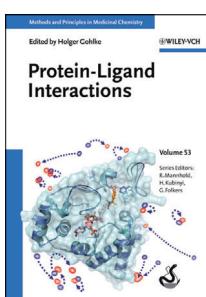
Das Buch beginnt mit einer Übersicht über die thermodynamischen Grundlagen des Protein-Liganden-Bindungsprozesses und führt den Leser dann bis hin zur absoluten Front der aktuellen Forschung in mehreren modernen Anwendungsbereichen. Ohne dies speziell anzusprechen, basiert das Buch in gewisser Weise auf dem klassischen Übersichtsartikel „The Statistical-Thermodynamic Basis for Computation of Binding Affinities: a Critical Review“.^[1] Für das Buch wählte Gohlke 15 Kapitel aus, die von prominenten Anführern ihrer Gebiete beigesteuert wurden. Die meisten Autoren stellen die Grundlagen und Konzepte der jeweiligen Bereiche in einer gut ausgewogenen Weise dar, jeweils natürlich aus ihrer persönlichen Warte. Der Leser wird schnell feststellen, dass manche Kapitel teilweise überlappende Informationen enthalten (z.B. über Freie-Energie-Rechnungen oder über die LIE-Technik). Man kann den Überlappungen jedoch auch zugutehalten, dass dadurch die einzelnen Kapitel für sich gelesen werden können, ohne auf andere Kapitel zurückgreifen zu müssen.

Die Kapitel wurden in die vier Themengebiete „Thermodynamik der Bindung“, „Lernen von biophysikalischen Experimenten“, „Modellierung von Protein-Liganden-Wechselwirkungen“, sowie „Herausforderungen der molekularen Erkennung“ gruppiert.

Das erste Themengebiet beginnt mit einem didaktischen Kapitel von Kim Sharp über die statistische Thermodynamik des Bindungsprozesses. Der Autor ist ein ausgewiesener Fachmann auf diesem Gebiet und versteht es, dieses anspruchsvolle Thema auf klare Weise auf wenigen Textseiten vorzustellen. Alle notwendigen mathematischen Gleichungen werden auf einem mittleren Schwierigkeitsgrad eingeführt, der sich allen Lesern mit Grundkenntnissen in statistischer Mechanik erschließen sollte. Danach folgt ein in Richtung Wirkstoffentwicklung ausgerichtetes Kapitel von Ernesto Freire, das zeigt, wie man thermodynamische Konzepte in die Optimierung von Wirkstoffkandidaten einfließen lassen kann. Zum Schluss fasst Athel Cornish-Bowden das Phänomen der Enthalpie-Entropie-Kompensation zusammen, das man oft bei Protein-Liganden-System antrifft. Dieses Kapitel endet mit einigen spitzen Kommentaren darüber, wie moderne Lehrbücher dieses Thema (falsch) behandeln.

Das zweite Themengebiet präsentiert zwei weit verbreitete experimentelle Techniken zur Untersuchung der Wechselwirkung von Proteinen mit Liganden. Zunächst führt U. Helena Danielson die Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie (SPR) ein und diskutiert ihre Anwendungen. Im Anschluss stellen Dieter Willbold und Kollegen verschiedene Aspekte von Protein-Liganden-Wechselwirkungen vor, wie die Identifizierung der Bindungsstelle, die mit Kernresonanzspektroskopie behandelt werden können. Diese insgesamt fünf einleitenden Kapitel bilden die Grundlage für den Rest des Buches, in dem die computergestützte Modellierung von Protein-Liganden-Wechselwirkungen behandelt wird.

Das dritte Themengebiet enthält sieben Kapitel und bildet den zentralen Teil des Buches. Vorgestellt werden darin mehrere methodische Herausforderungen des Arbeitsgebietes und wie man dabei ist, diese zu überwinden. Es wird vorausgesetzt, dass der Leser über gute Grundkenntnisse in atomistischen Kraftfeldern und in „Sampling“-Methoden wie Moleküldynamik verfügt. Einige Kapitel setzen auch eine gewisse Vertrautheit mit Begriffen des Maschinellen Lernens voraus. Der Abschnitt beginnt mit einem Kapitel über moderne polarisierbare Kraftfelder. Es ist gut nachvollziehbar, dass sich die Autoren des Kapitels auf ihre eigenen Arbeiten in diesem Bereich konzentrieren, die auf dem AMOEBA-Kraftfeld beruhen. Allerdings wird auch im Umfeld von anderen wichtigen Kraftfeldern wie AMBER und CHARMM intensiv an der Berücksichtigung der expliziten Polarisierbarkeit geforscht. Deshalb fand ich dieses Kapitel zu eng fokussiert. Es schließt sich ein Kapitel von Ulf Ryde und Kollegen über den Einsatz quantenchemischer Methoden im strukturbasierten Wirkstoffdesign an. Dies ist ein wichtiger Beitrag,



Protein-Ligand Interactions
Buchreihe *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*,
Band 53. Herausgegeben von Holger Gohlke. Wiley-VCH, Weinheim, 2012.
339 S., geb., 139,00 €.–
ISBN 978-3527329663

da mit solchen Methoden im Prinzip viele der Schwachstellen von klassischen Kraftfeldern überwunden werden können, wenn es z.B. darum geht, durch Ligandenbindung induzierte Polarisationseffekte zu berücksichtigen. Es bleibt abzuwarten, ob die Quantenchemie und/oder Kraftfelder mit expliziten Polarisierbarkeiten die Genauigkeit der Modellierung von Protein-Liganden-Systemen auf eine höhere Stufe heben werden. Danach diskutieren Baron, Setny und McCammon die Herausforderungen bei der computergestützten Modellierung von hydrophoben Wechselwirkungen, die mit der korrekten Beschreibung des Lösungsmittels zusammenhängen. Ausgehend von Simulationen mit explizitem Lösungsmittel erzielten diese Autoren vor kurzem einen wichtigen Durchbruch, der vermutlich zu der Entwicklung neuer impliziter Modelle für das Lösungsmittel führen wird, mit denen man z.B. Entnetzungsphänomene beschreiben kann. Luchko und Case stellen dann verschiedene implizite Lösungsmittelmodelle vor. David Case gehört zu den Pionieren dieses Gebiets. In diesem Kapitel wird auf schöne Weise die GB/SA-Methode mit anderen populären Modellen verglichen. Der Abschnitt wird durch Beiträge von Lazaridis, Steinbrecher und Sottriffer abgerundet, die drei gut in sich abgeschlossene Kapitel zu verschiedenen Aspekten zur Berechnung von Protein-Liganden-Bindungsenergien beisteuerten. Lazaridis legt den Schwerpunkt auf Konformationsenergien, Steinbrecher auf Methoden zur Berechnung der freien Bindungsenthalpie und Sottriffer auf „Scoring“-Methoden.

Das letzte Themengebiet führt den Leser in vier anspruchsvolle Bereiche ein, die Gegenstand aktueller Forschung sind. Alle sind zudem Hauptarbeitsgebiete des Herausgebers, Holger Gohlke. Zunächst diskutieren Barril und Mitarbeiter Methoden zur Vorhersage der „Druggability“. Darunter versteht man die Identifizierung von Taschen auf Proteinoberflächen, die für die Bindung von kleinen Ligandenmolekülen geeignet sind. Diese Fragestellung ist für das Gebiet des rationalen Wirkstoffdesigns von herausragender Bedeutung. Beeinflusst durch die frühere Laufbahn des Seniorautors in der Pharmaindustrie, ist das Kapitel auf das Wirkstoffdesign hin ausgerichtet. Im Anschluss streichen Rueda und Abagyan die Bedeutung der Verformbarkeit der Proteinoberfläche heraus, aufgrund welcher mehrere Konformationen eines Proteins seine Bindungstasche(n) in verschiedenen Gestalten zeigen können. Abagyan beschrieb als erster die Vielfalt der Bindungstaschen für die gesamte PDB-Datenbank. Das Kapitel endet mit einer kurzen Erwähnung des GPCR-Dock-2010-Wettbewerbs, welcher ein Schlüsselbeispiel dafür darstellt, bei der Homologie-Modellierung korrekt geformte Bindungstaschen zu konstruieren. Wie das AMOEBA-Kapitel ist dieses Kapitel für mich

etwas zu stark auf das ICM-Programm ausgerichtet, das in Abagyan's Gruppe entwickelt wurde. Im Schlusskapitel stellen MacKerell und Mitarbeiter die Herausforderungen beim Entwurf niedermolekularer Liganden vor, die an Protein-Protein-Bindungsschnittstellen binden sollen. Auf mehreren Seiten fassen sie die Grundlagen des virtuellen Screenings zusammen und stellen dann mehrere Beispiele aus jüngster Zeit für wichtige Protein-Protein-Wechselwirkungen vor (ERK Kinase, BCL6, S100B, SH2).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Buch eine herausragende Kombination von 15 Einzelkapiteln enthält, die den aktuellen Forschungsstand auf dem Gebiet der computergestützten Analyse und des Designs von Protein-Liganden-Wechselwirkungen vorstellen. Teile des Inhalts ähneln dem vor 12 Jahren erschienenen Buch *Free Energy Calculations in Rational Drug Design*,^[2] das jedoch einen stärkeren Fokus auf Freie-Energie-Rechnungen legte. Seine Anwendungskapitel waren eher auf enzymatische Reaktionen ausgerichtet als auf „Druggability“-Vorhersage und Protein-Protein-Inhibitoren wie Gohlkes Buch. Zudem wurden in dem Forschungsfeld in den vergangenen Jahren etliche wichtige Fortschritte erzielt, so dass eine neue Abhandlung wie diese auf jeden Fall gerechtfertigt ist.

Ich erwarte, dass Gohlkes Buch sowohl für Doktoranden zu Beginn ihrer Arbeit von großem Nutzen sein wird, die auf einem der erwähnten Arbeitsfelder forschen möchten, als auch für erfahrene Forscher im akademischen Bereich oder in Firmen, die sich einen Überblick über die neuesten Entwicklungen verschaffen möchten. Gohlke betonte in seinem Vorwort seine Ansicht, dass auf fundamentalen Prinzipien beruhende Ansätze („rigorous approaches“) auf lange Sicht erfolgreicher sein werden als Ad-hoc-Ansätze. In der Tat werden solche prinzipiellen Ansätze meist in das Methodenportfolio eines Faches aufgenommen und bleiben dann dauerhaft in Benutzung. Daher glaube ich, dass viele Forscher dieses Buch gerne als nützliche Ergänzung in ihre Büchersammlung aufnehmen werden. Dort wird es für viele Jahre ein wertvolles Nachschlagewerk bleiben.

Volkhard Helms

Zentrum für Bioinformatik
Universität des Saarlandes, Saarbrücken

DOI: 10.1002/ange.201300736

[1] M. K. Gilson, J. A. Given, B. L. Bush, J. A. McCammon, *Biophys. J.* **1997**, 72, 1047–1069.

[2] *Free Energy Calculations in Rational Drug Design* (Hrsg.: M. R. Reddy, M. D. Erion), Springer, New York, 2001.