

Beschreibung von Molekülen mit unscharfen Deskriptoren

Betreuer der Universität Bonn: Prof. Dr. Michael Wiese

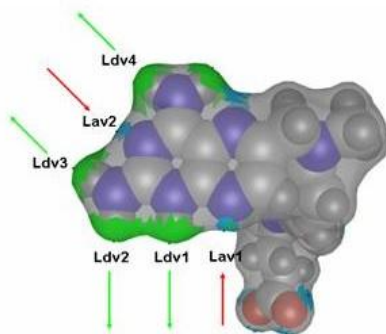
Betreuer der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg: Prof. Dr. Wolfgang Heiden

Ziel des Projektes war es, ein Verfahren zur Analyse von Molekülen auf Grundlage ihrer molekularen Oberfläche und lokalen Werten für physiko-chemische und topografische Eigenschaften zu entwickeln.

Der als Kernkomponente der Analyse entwickelte Fuzzy-Controller kombiniert molekulare Eigenschaften und selektiert die für Wechselwirkungen relevanten Merkmale auf der Oberfläche. Die Ergebnisse des Fuzzy-Controllers werden für die Berechnung von 3D-Deskriptoren und für die Visualisierung der ermittelten Domänen auf der Oberfläche herangezogen. Es werden zwei Arten von Deskriptoren berechnet. Deskriptoren, welche Flächeninhalte und Zugehörigkeiten zu den spezifizierten Bindungsmerkmalen der Domänen darstellen, und Deskriptoren, welche die räumliche Anordnung der Domänen zueinander beschreiben. Die vom Fuzzy-Controller überarbeitete Oberfläche wird im VRML-Format zur Visualisierung und weiteren Bearbeitung zur Verfügung gestellt.

Die berechneten Deskriptoren werden zur Ähnlichkeitsanalyse von Liganden und zur Suche von komplementären Bereichen an der Bindungsstelle eines Rezeptors eingesetzt. MTX in protonierter Form und DHF, die an das Enzym DHF-Reduktase binden, und die Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil des Enzyms PDE-5A wurden unter Ähnlichkeitsaspekten analysiert. Bei der Bestimmung von komplementären Bindungsmerkmalen wird ausgehend von den Bindungsmerkmalen eines Liganden nach komplementären Bereichen in der Bindungstasche des Rezeptors gesucht. Die Anwendungsbeispiele haben gezeigt, dass der vorgestellte Fuzzy-Controller Bindungsmerkmale auf der molekularen Oberfläche identifiziert und die darauf basierenden, rotations- und translationsinvarianten Deskriptoren zur Ähnlichkeitsanalyse und zur Suche von komplementären Bereichen angewendet werden können.

Methotrexat in protonierter Form (MTX)



Dihydrofolsäure (DHF)

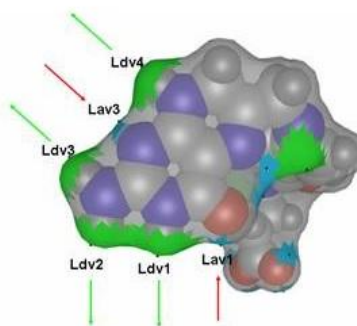


Abbildung 1: Ähnliches Bindungsmuster von Methotrexat in protonierter Form (MTX) und Dihydrofolsäure (DHF).