



3. Übung zur Vorlesung Chemieinformatik/Wirkstoffentwurf

Abgabe bis Do. 01.05.2014 an sommer@zbh.uni-hamburg.de.

Aufgabe 1 (A)

(5 Punkte)

Chimera

Machen Sie sich mit dem Programm Chimera vertraut.

`/usr/local/zbhtools/chimera/chimera-1.8.1/bin/chimera.`

Laden Sie dazu den Komplex mit dem PDB Code 3CKZ in das Programm Chimera (File — Fetch by ID..). Aktivieren Sie das Anzeigen der Oberfläche eingefärbt nach Hydrophobizität (Presets | Interactive 3). Lassen Sie sich Wasserstoffbrücken-bindungen anzeigen (Tools | Structure Analysis | FindHBond). Stellen Sie einen Blickwinkel und einen Ausschnitt ein, aus dem man das Interaktionsmuster des Liganden besonders gut betrachten kann (Favorites | Side View). Aktivieren Sie einen Modus mit hoher Qualität (Presets | Publication 1).

- Exportieren Sie ein Bild (File | Save Image...). Fügen Sie dieses in Ihre Antwort ein und erläutern Sie welche unterschiedlichen Bindungsmodi Sie innerhalb der Wasserstoffbrückenbindungen erkennen können.
- Lassen Sie sich ebenfalls die Oberfläche des Liganden anzeigen. Exportieren Sie davon ebenfalls ein Bild. Beschreiben und erläutern Sie was Sie sehen, vorallem in Bezug auf die aktive Bindetasche.
- Erläutern Sie in eigenen Worten den Begriff van-der-Waals-Radius. Gehen Sie dabei ebenfalls auf die Problematik der vdW-Radien bei starken Wasserstoffbrücken-Bindungen ein.
- Stellen Sie Vermutungen auf, welche Eigenschaften ein Ligand haben müsste, um eine bessere Bindungsaffinität als der gezeigte Ligand zu haben. Beschreiben Sie die zusätzlichen Wechselwirkungen.

- e) Vergleichen Sie ihre Vermutungen mit einem verwandten Proteinkomplex aus der PDB. Diskutieren Sie ihre Vermutungen. Welcher Ligand hat eine höhere Bindungsaffinität und warum?

Hinweis: In den Proteinkomplexen sind evtl. nicht alle relevanten Wassermoleküle zu sehen. Berücksichtigen Sie dies bei Ihrer Argumentation.

Aufgabe 2 (A)

(5 Punkte)

Vermischte Aufgaben zu molekularen Interaktionen und den Umgang mit verschiedenen Datenbanken.

- a) Betrachten Sie den Proteinkomplex Acetylcholinesterase(AChE) (PDB ID 1ACJ) in einem Tool ihrer Wahl. Welche Interaktionen geht der Ligand mit dem Komplex ein? Beschreiben Sie die verschiedenen Interaktionen. Ist der Ligand ein Agonist oder Antagonist?
- b) Suchen Sie in der KEGG Datenbank (www.kegg.jp/kegg/kegg2.html) nach Acetylcholinesterase. Verwenden Sie dazu die KEGG PATHWAY und die KEGG BRITE Suche. Welche Informationen finden sich in der jeweiligen Datenbank?
- c) Welche Krankheit wird mit AChE Inhibitoren versucht zu behandeln?
- d) Suchen Sie in der ChEMBL DB (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) ebenfalls nach dem Target AChE. Welche Target ID hat AChE für den Organismus Homo sapiens? Wie viele Bioaktivitätswerte (Ki und IC50) sind für dieses Target jeweils annotiert?
- e) Betrachten Sie sich die physikochemischen Eigenschaften der potentesten AChE-Inhibitoren (Ki). Auf welche Besonderheiten muss beim Wirkstoffdesign, für diese spezielle Rezeptorgruppe, besonders geachtet werden und warum?

Bitte geben Sie zur Lösung der Aufgaben Ihre verwendeten Referenzen an!