

Eine neue Methode zur computer- gestützten Bestimmung funktioneller Moleküleigenschaften



Autoren: Sebastian Fritsch [a], Stefan Neumann [a], Jonas Schaub [b], Christoph Steinbeck [c], Achim Zielesny [b]
[a] GNWI – Gesellschaft für naturwissenschaftliche Informatik, Oer-Erkenschwick; [b] Institut für biologische und chemische Informatik, Westfälische Hochschule
[c] Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

In Software-Systemen der Chemoinformatik werden funktionelle Gruppen in Molekülen klassischerweise durch Abgleich mit einer manuell erstellten Liste von bereits bekannten, funktionalen Substrukturen bestimmt. Eine neue Methode bietet die im Rahmen dieses Projektes erstellte, freie Software *ErtlFunctionalGroupsFinder*, welche funktionelle Gruppen durch ein intelligentes Regelsystem bestimmt.

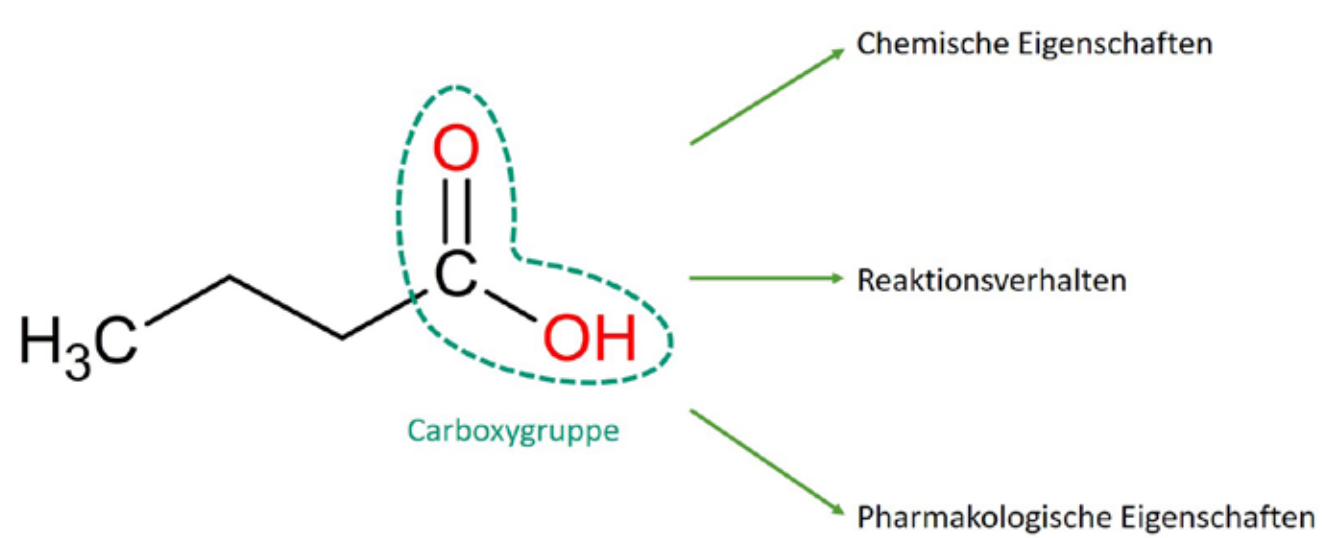


Abb. 1: Funktionelle Gruppen bestimmen maßgeblich die Eigenschaften von Molekülen
Als Beispiel für eine häufige funktionelle Gruppe ist die Carboxy- oder auch Carbonsäuregruppe des Buttersäure-Moleküls markiert. Diese bestimmt maßgeblich die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Moleküls und sein Reaktionsverhalten.

Funktionelle Gruppen aus <i>checkmol</i> Liste	
Name	Struktur
...	...
Halogenverbindung	$R-X$ X = F, Cl, Br, I R = alkyl, alkenyl, aryl
Arylfluorid	$R-F$ R = aryl
sekundäres Carbonsäureamid	R^1-NH-R^2 R ¹ = H, alkyl, aryl R ² = alkyl, aryl
tertiäres Carbonsäureamid	$R^1-N(R^2)-R^3$ R ¹ = H, alkyl, aryl R ² = alkyl, aryl R ³ = alkyl, aryl
Lactam	$R-NH$ R = H, alkyl, aryl
Carbonitril	$R-C\equiv N$ R = H, alkyl, aryl
Thioharnstoff	$R^1-NH-C(=S)-NH-R^2$ R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ = H, alkyl, aryl
heterocyclische Verbindung	Jede zyklische Struktur mit mind. einem Nicht-Kohlenstoff-Atom
...	...

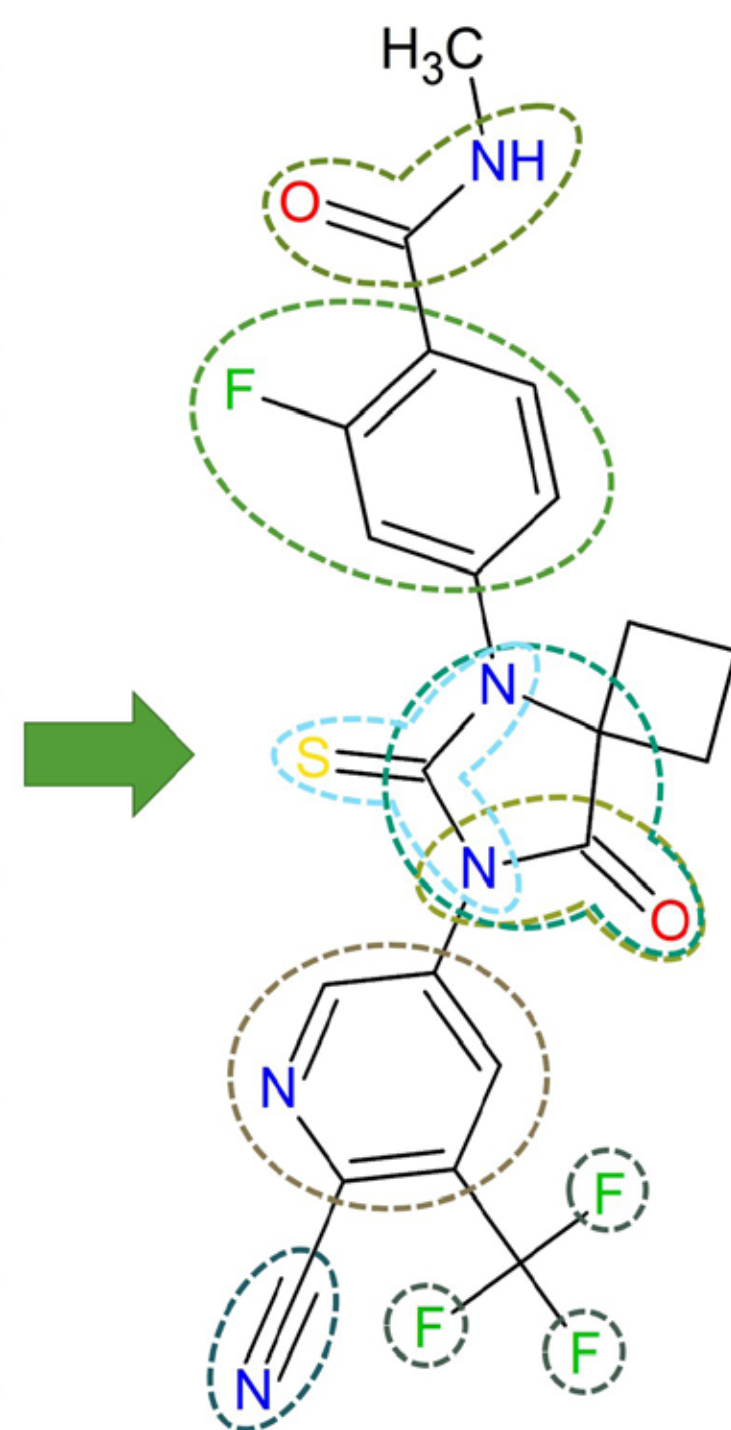


Abb. 2: Anwendung der Software *checkmol* auf das Prostatakrebsmedikament Apalutamid
Als Beispiel für ein pharmakologisch interessantes Molekül mit mehreren funktionellen Gruppen ist der Wirkstoff Apalutamid abgebildet (rechts). Die funktionellen Gruppen des Moleküls wurden mithilfe der Software *checkmol* bestimmt, welche auf Basis einer manuell erstellten Liste von bekannten, funktionalen Substrukturen arbeitet (links).

- Regeln des Ertl-Algorithmus**
1. Markiere alle Heteroatome (inkl. Halogene)
 2. Markiere C-Atome:
 - die über nicht-aromatische Doppel- o. Dreifachbindung mit einem Heteroatom verbunden sind
 - in nicht-aromatischen C-C-Doppel- o. Dreifachbindungen
 - Acetale C-Atome
 - C-Atome in Oxiran-, Aziridin- und Thiiran-Ringen
 3. Kombiniere verbundene markierte Atome zu einer FG
 4. Extrahiere die Gruppen mit verbundenen, nicht-markierten C-Atomen (Umgebung)

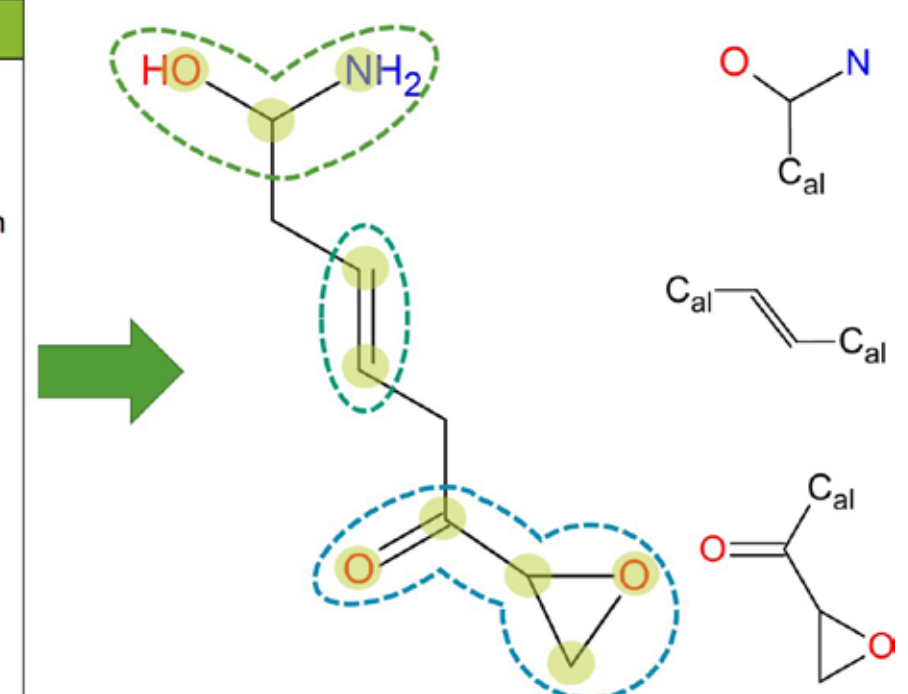


Abb. 3: Anwendung des *ErtlFunctionalGroupsFinder* auf ein Beispiel-Molekül

Die funktionellen Gruppen des Moleküls wurden mithilfe der Software *ErtlFunctionalGroupsFinder* bestimmt. Links abgebildet ist das Regelsystem des zugrunde liegenden Ertl-Algorithmus. Im Molekül wurden markierte Atome durch gelbgrüne Kreise angezeigt und resultierende funktionelle Gruppen durch gestrichelte Linien markiert. Daneben stehen die so extrahierten funktionellen Gruppen des Moleküls.

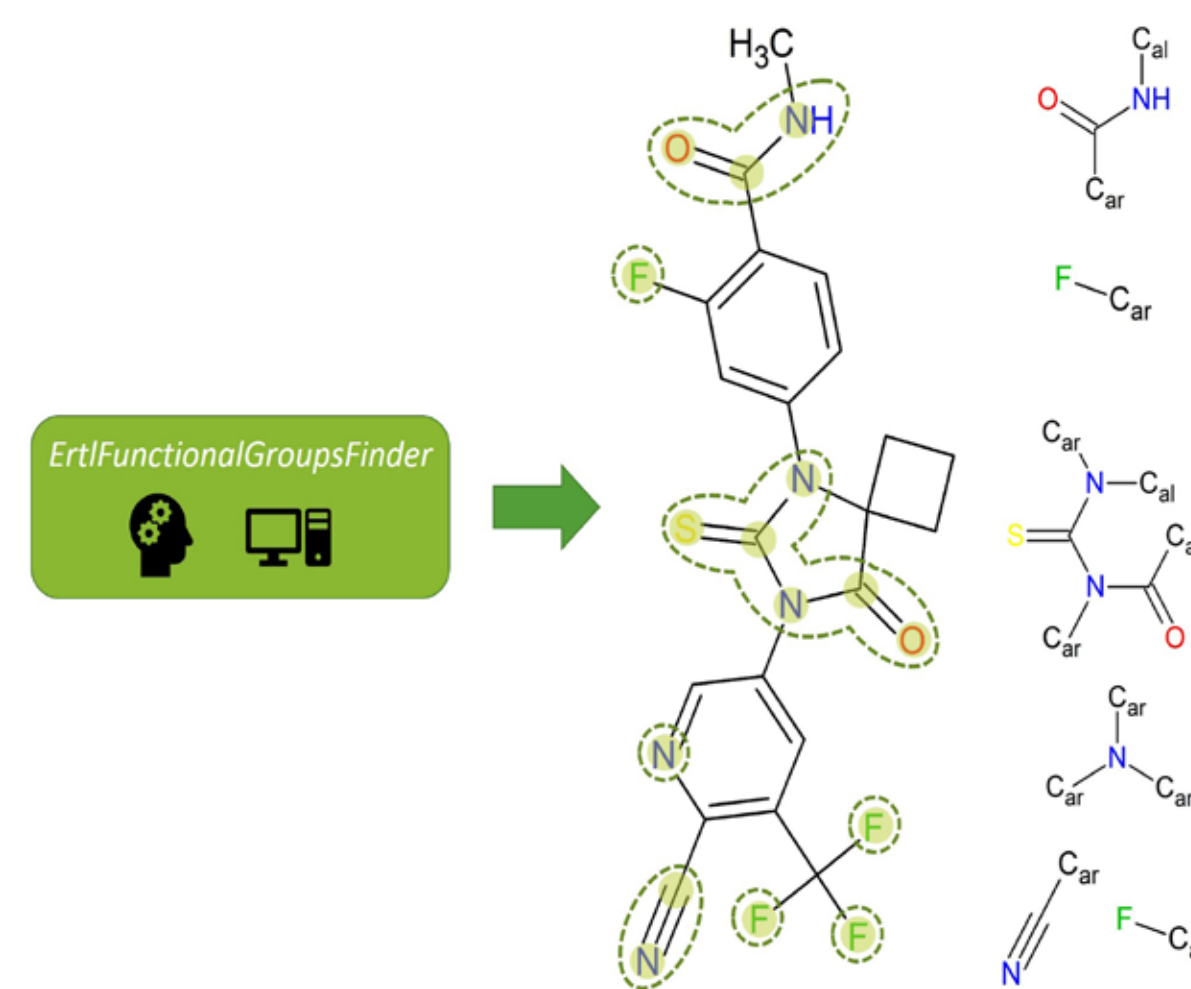


Abb. 4: Anwendung des *ErtlFunctionalGroupsFinder* auf Apalutamid

Die funktionellen Gruppen des Wirkstoffs Apalutamid wurden durch die Software *ErtlFunctionalGroupsFinder* bestimmt. Sie wurden im Molekül (Mitte) markiert und rechts daneben abgebildet sind die so extrahierten funktionellen Gruppen des Moleküls. Im mittleren Ring wurde hier nur eine große, zusammenhängende funktionelle Gruppe identifiziert (vgl. Abb. 2).

Als funktionelle Gruppen werden Substrukturen aus einem oder mehreren verbundenen Atomen bezeichnet, welche die Eigenschaften und das Reaktionsverhalten des tragenden Moleküls maßgeblich bestimmen. U.a. in der Pharmakologie sind sie daher von großer Bedeutung. Ein pharmakologisch interessantes Molekül trägt dabei i.d.R. viele verschiedenen funktionelle Gruppen. Aus diesem Grunde und da die Entwicklung neuer Wirkstoffe an vielen Stellen das Durchsuchen großer chemischer Datenbanken erfordert, werden zur Erkennung von funktionellen Gruppen in der Praxis Software-Systeme eingesetzt. Dabei werden die funktionellen Gruppen der Moleküle klassischerweise durch Abgleich mit einer manuell erstellten Liste der bekannten, funktionalen Substrukturen bestimmt.

Ergebnis dieses Projektes ist die freie Software *ErtlFunctionalGroupsFinder*, die eine neue Methode zur computergestützten Erkennung funktioneller Moleküleigenschaften bietet. Basierend auf dem vor Kurzem publizierten Ertl-Algorithmus werden funktionelle Gruppen hier durch ein intelligentes System von Regeln identifiziert. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass prinzipiell alle funktionellen Gruppen aus einem Satz von Molekülen bestimmt werden können, nicht nur die bereits vorher bekannten. Außerdem kann es so nicht zur Überlagerung von mehreren funktionellen Gruppen kommen. Stattdessen wird eine größere, zusammenhängende funktionale Substruktur identifiziert. Der *ErtlFunctionalGroupsFinder* kann in verschiedenen Forschungsgebieten verwendet werden, z.B. in der Pharmaforschung. Auch die Anwendung auf große molekulare Datenbanken ist möglich, da mit dieser Software über 180 Mio. Moleküle pro Stunde analysiert werden können.