

V7 Modellierung von biomolekularen Komplexen

- **Protein-Protein-Docking**
- **Protein-DNA-Komplexe**

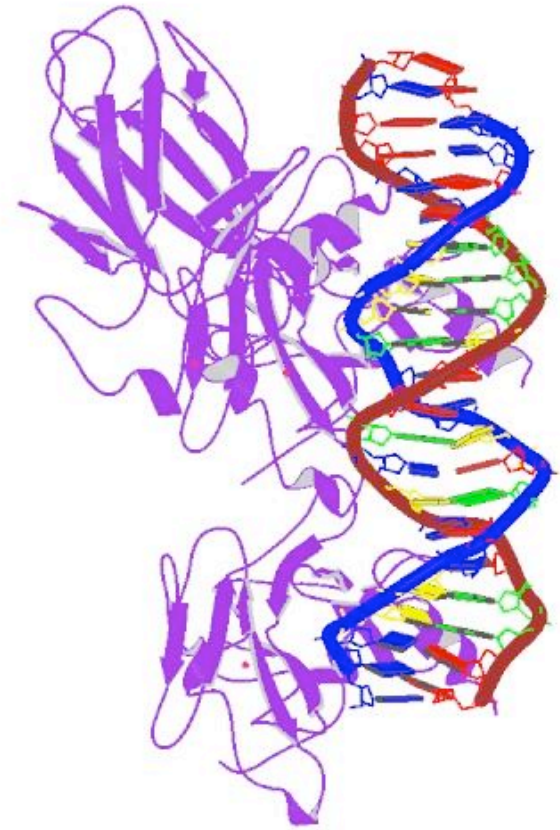
Beispiel eines Protein-DNA-Komplexes

PDB-Struktur 1TUP: tumor suppressor **p53**

Durch Röntgenkristallographie bestimmter
Protein-DNA-Komplex in der PDB-
Datenbank.

Lila (links): p53-Protein

Blau/roter DNA-Doppelstrang (rechts)



The protective action of the wild-type *p53* gene helps to suppress tumors in humans. The *p53* gene is the most commonly mutated gene in human cancer, and these mutations may actively promote tumor growth.



www.sciencemag.org (1993)

spezifische Bindung / Kristallkontakt



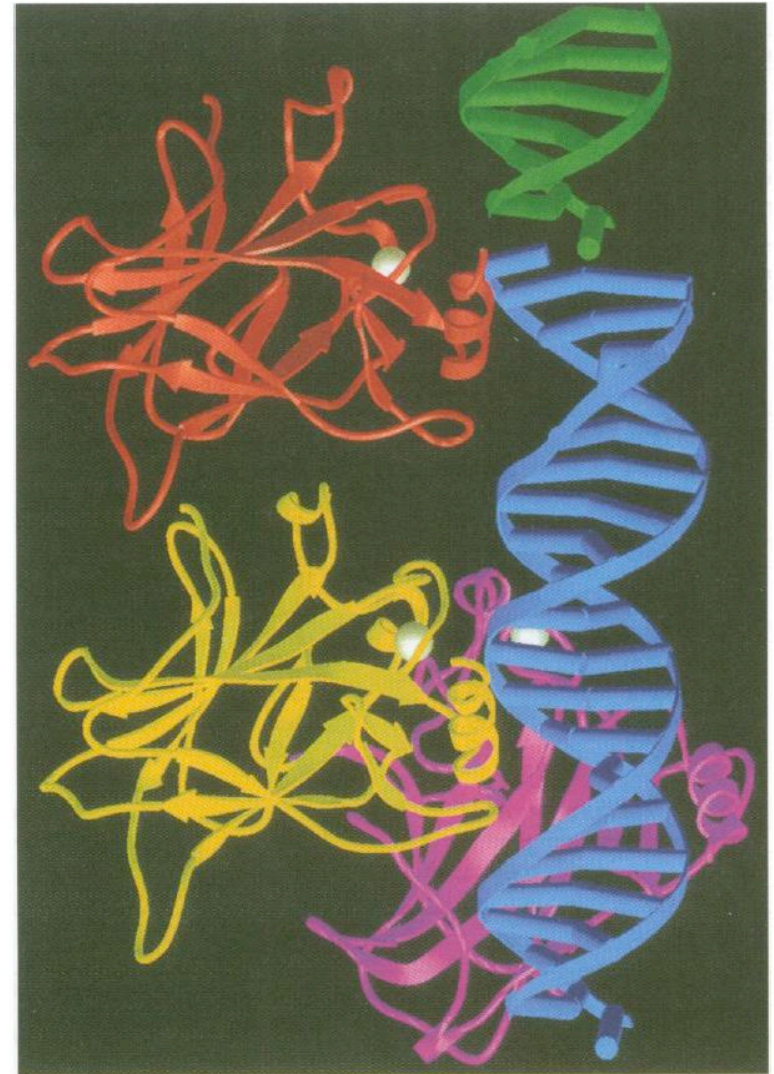
Nikola Pavletich,
Sloan Kettering
Cancer Center

RESEARCH ARTICLE

Crystal Structure of a p53 Tumor Suppressor–DNA Complex: Understanding Tumorigenic Mutations

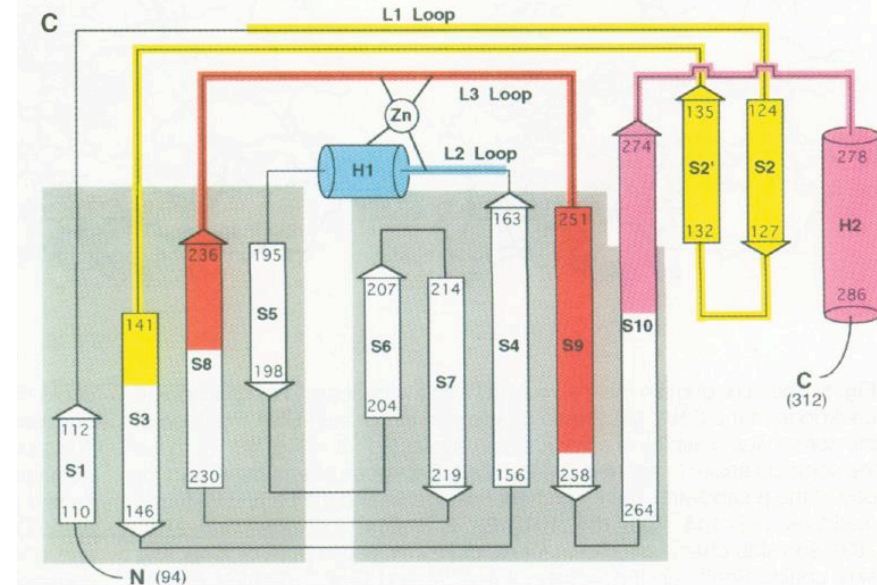
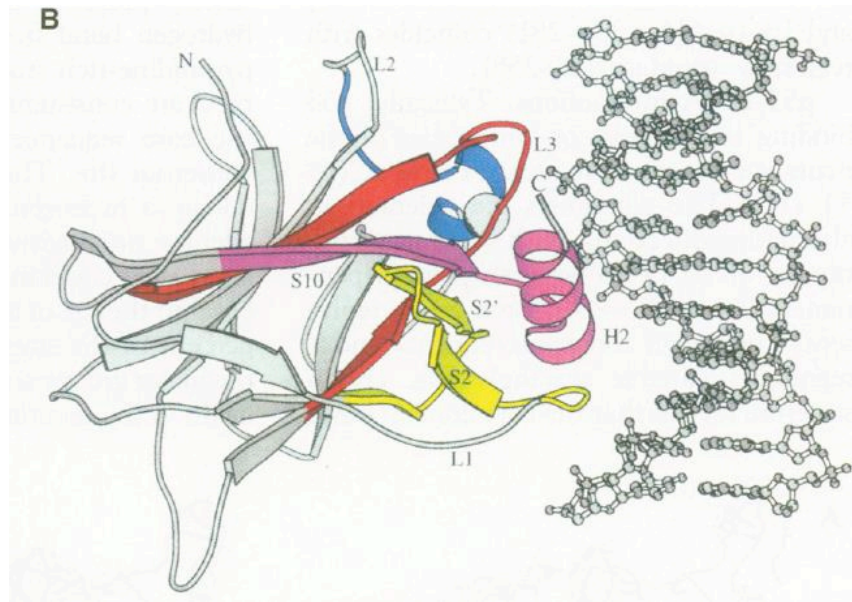
Yunje Cho, Svetlana Gorina, Philip D. Jeffrey, Nikola P. Pavletich

Fig. 3. Schematic ribbon drawing of the asymmetric unit, which contains three p53 core domain molecules and one DNA duplex. Two of the core domains bind DNA (blue); one (yellow) interacts extensively with a consensus binding site, and the other (red) binds at a nonconsensus site at the interface of DNA fragments related by crystallographic symmetry (a portion of the symmetry-related DNA fragment is shown in green). The third core domain molecule (purple) does not bind DNA, but makes protein-protein contacts stabilizing crystal packing. The zinc atoms are shown as white spheres.



Science 265, 346-355 (1994)

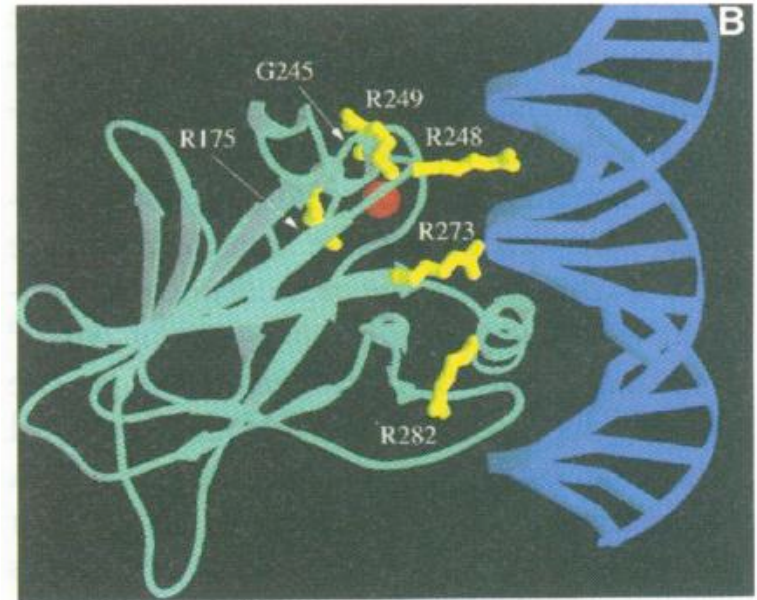
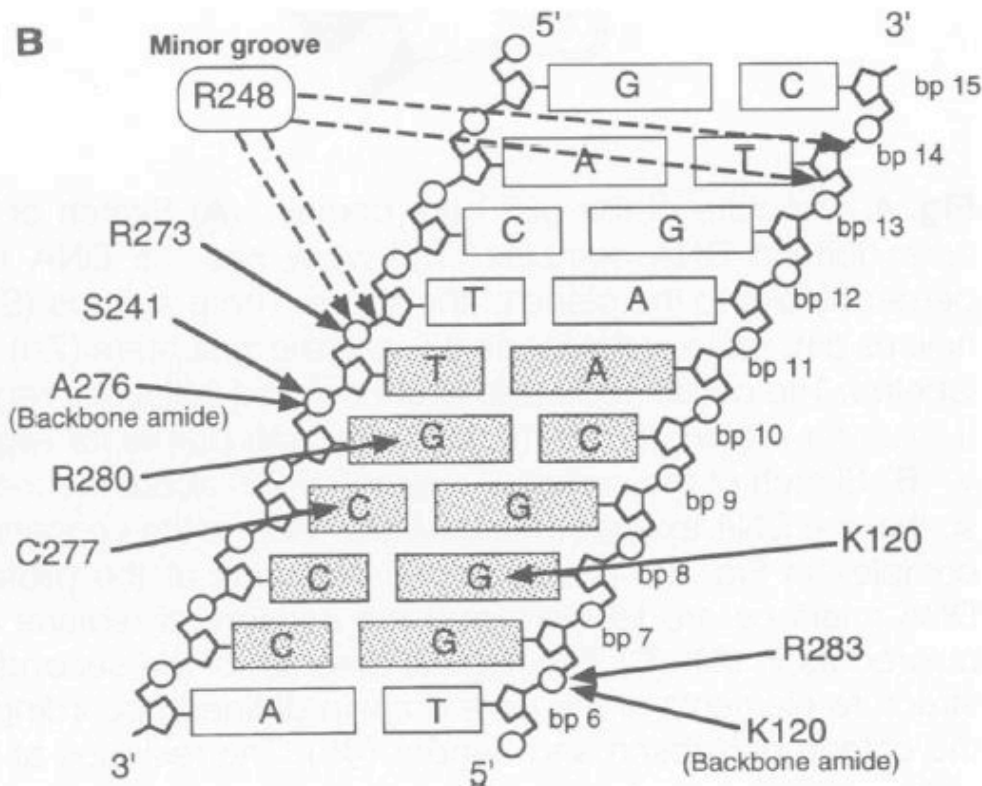
Konservierte Bereiche sind am Interface angereichert



colored as in (A). **(C)** Topological diagram of the secondary structure elements of the core domain defined according to the criteria of Kabsch and Sander (45). The residues at the start and the end of each secondary structure element are indicated. The conserved regions are colored according to (A), and the boundaries of the two β sheets that make up the β sandwich are shaded.

Science 265, 346-355 (1994)

Kontakt-Residuen



Links: Protein – DNA-Kontakte enthalten viele Arginin- und Lysin-Reste

Rechts: die 6 am häufigsten bei **Krebs** mutierten Aminosäuren (gelb) in p53 liegen alle am Interface!

Modellierung von Protein-DNA-Komplexen

Eine besondere Herausforderung bei der Modellierung von Protein-DNA-Kontakten ist die Tatsache, dass beide Bindungspartner flexibel sind.

Wichtigstes Prinzip:

- Elektrostatische Komplementarität – DNA ist stark negativ geladen, Proteinoberfläche muss entsprechend positiv geladen sein

Protein-Protein Interaktionen

Sínd **wichtig** für viele **zelluläre Prozesse**

Eine biologische Zelle enthält zu jedem Zeitpunkt ca.
 10^9 Proteinkopien aus etwa 5000 verschiedenen Proteinen.

Im Mittel bildet jedes Protein etwa 6 Interaktionen.

Etwa die Hälfte aller Proteine bildet **stabile** oder **transiente Komplexe**

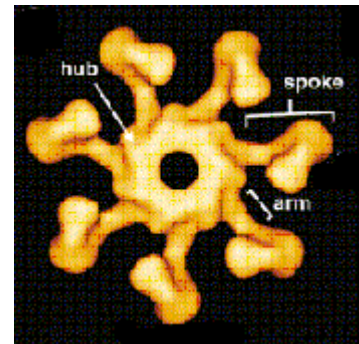
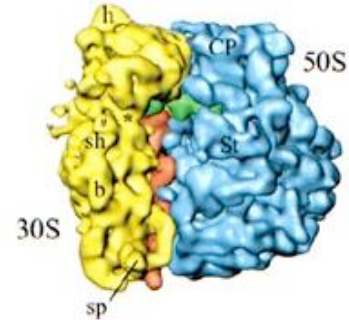
Charakterisierung der Protein-Protein-Assoziation:

thermodynamische Stabilität : Bindungskonstante k_D

Kinetische Ratenkonstante für Assoziation: k_{on}

driving forces der Protein-Protein-Wechselwirkung:

- lang-reichweitige elektrostatische Anziehung
- Feste Assoziation durch hydrophoben Effekt

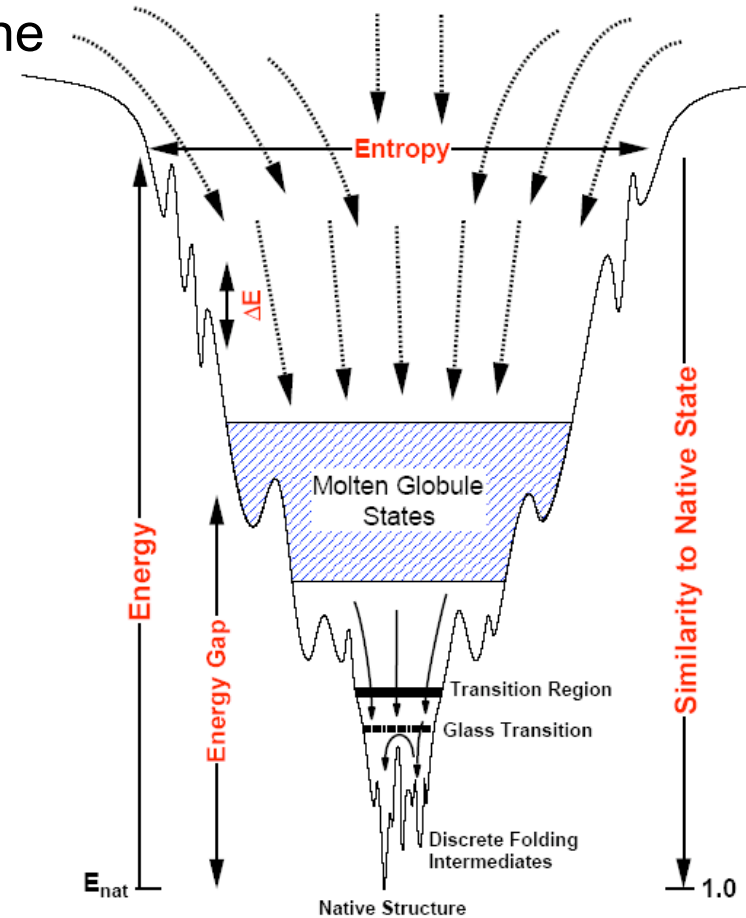


Protein-Protein-Assoziation

Vor der Komplexbildung muss die kritische Energiebarriere für die **Desolvation** überwunden werden sowie **Konformationsänderungen** der Seitenketten stattfinden

Gezeigt ist die Oberfläche der **freien Enthalpie** für die Protein-Protein-Assoziation.

Diese ähnelt der **trichterförmigen Energielandschaft** der Proteinfaltung.



Brooks, Gruebele, Onuchic, Wolynes,
PNAS 95, 11037 (1998)

Eigenschaften von Protein-Protein-Interfaces

Table 2. *Properties of protein-protein interfaces*

Parameter	Protein-protein complexes ^a	Homodimers ^b		Weak dimers ^c	Crystal packing ^d
		Bahadur	Dey		
Number in dataset	70	122	276	19	188
BSA (Å ²)	1910	3900	3700	1620	570, 1510
(S.D.)	(760)	(2200)	(2160)	(670)	(520)
Amino acids per interface	57	104	100	50	48
BSA (Å ²) per amino acid	34	38	37	32	32
Composition (BSA %)					
Non-polar	58	65	65	62	58
Neutral polar	28	23	22	25	25
Charged	14	12	13	13	17
Chain segments ^f	5·6	3·4	3·2	5·8	6·3
H bonds					
<i>n</i> _{HB} (number per interface)	10	19	18	7	5
BSA per bond (Å ²)	190	210	209	230	280
Water molecules ^g					
Number per interface	20	44			23
Number per 1000 Å ²	10	11			15
Bridging H bonds	6	13			6
Residue conservation ^h					
% in core	55	60			40
<i>s</i> in core and rim	0·65 and 0·80	0·63 and 0·77			0·98 and 0·99

Homodimere sind meist permanente Komplexe

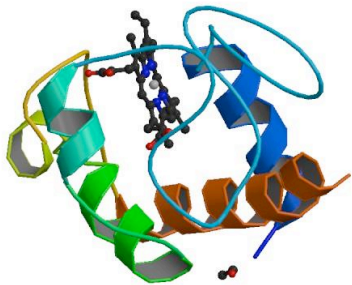
-> sehr große Schnittstellen, großer Anteil an unpolaren Aminosäuren

BSA: buried surface area
S.D. standard deviation

Artifizielle Kristallkontakte enthalten einen wesentlich kleineren Anteil an konservierten Residuen (40% gegenüber 55-60%).

Fläche von Protein-Protein-Interfaces

Redox-Komplexe dienen z.B. zur Übertragung von Elektronen (Cytochrom *c*).

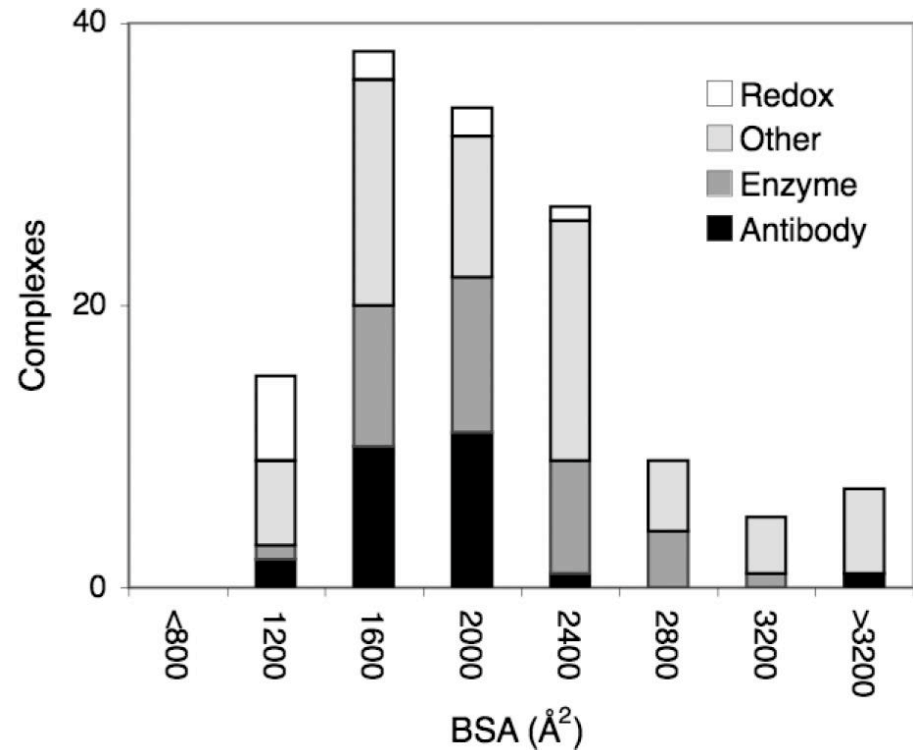


Cytochrom *c* aus
Pferdeherz

1hrc.pdb;
www.rcsb.org

Beobachtung: Redox-Komplexe haben recht kleine Schnittstellen.
Ihre Funktion benötigt nur eine transiente = kurzlebige Bindung.

Dies wird durch die kleine Größe der Schnittstelle unterstützt.



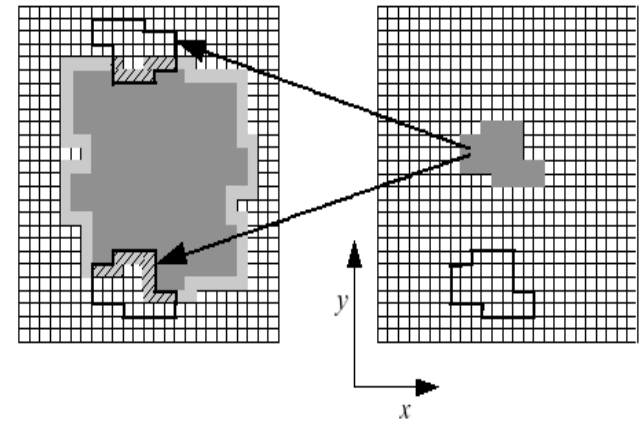
Protein-Protein-Komplexe

Die bekannten Strukturen von Protein-Protein-Interaktionen des Menschen (bekannte experimentelle Strukturen plus Homologie-Modelle) decken nur etwa 4% der geschätzten Anzahl von etwa 300.000 Protein-Protein-Interaktionen zwischen menschlichen Proteinen ab.

Quelle: Proteins, 81, 2192–2200 (2013)

Idee: versuche, die Strukturen von PP-Komplexen durch **Docking** zu modellieren.

Berechne die Komplementarität der Oberflächen zwischen beiden starren Proteinen in allen möglichen Orientierungen (alle erlaubten Translationen + Rotationen),
Suche in 6 Freiheitsgraden



Workflow für Protein-Protein-Docking

(1) Docking von starren Proteinen
mit Katchalski-Kazir-Algorithmus
z.B. FTDock-Program, verwendet FFT,
Optimale Lösung hat maximales $a \times b$

Next, to distinguish between the surface and the interior of each molecule, we retain the value of 1 for the grid points along a thin surface layer only and assign other values to the internal grid points. The resulting functions thus become

$$\bar{a}_{l,m,n} = \begin{cases} 1 & \text{on the surface of the molecule} \\ \rho & \text{inside the molecule} \\ 0 & \text{outside the molecule,} \end{cases} \quad [2a]$$

and

$$\bar{b}_{l,m,n} = \begin{cases} 1 & \text{on the surface of the molecule} \\ \delta & \text{inside the molecule} \\ 0 & \text{outside the molecule,} \end{cases} \quad [2b]$$

where the surface is defined here as a boundary layer of finite width between the inside and the outside of the molecule. The parameters ρ and δ describe the value of the points inside the molecules, and all points outside are set to zero. Two-

Typical values: $\rho = -15$, $\delta = 1$
=> penalty for overlap of volumes

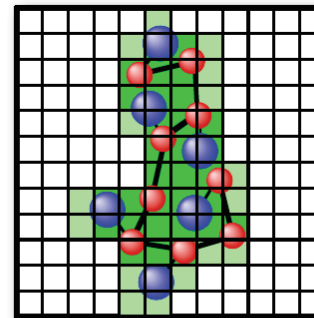
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 89, pp. 2195-2199, March 1992
Biophysics

Molecular surface recognition: Determination of geometric fit between proteins and their ligands by correlation techniques

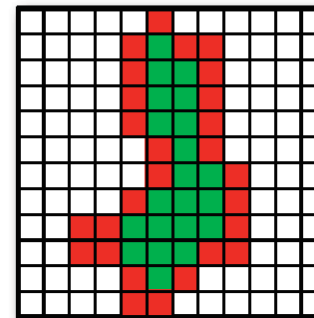
(protein-protein interaction/surface complementarity/macromolecular complex prediction/molecular docking)

EPHRAIM KATCHALSKI-KATZIR^{†‡}, ISAAC SHARIV[§], MIRIAM EISENSTEIN[¶], ASHER A. FRIESEM[§], CLAUDE AFLALO^{||}, AND ILYA A. VAKSER[†]

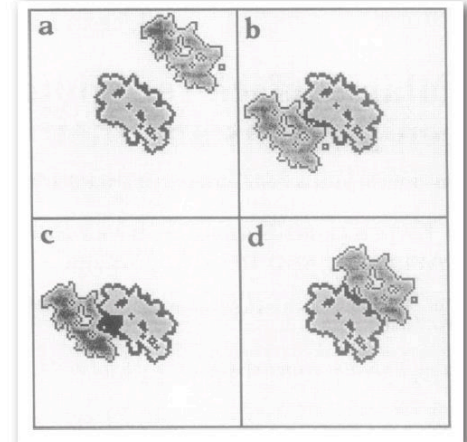
Departments of [†]Membrane Research and Biophysics, [§]Electronics, [¶]Structural Biology, and ^{||}Biochemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel



II
V



2D cross sections at $l = 46$ ($N = 90$)



- a) no contact
- b) limited contact
- c) overlap (black area)
- d) good geometric match

Workflow für Protein-Protein-Docking

- (2) Wende Zdock-Scoring-Funktion auf die FTDock-Ergebnisse an
-> wähle 1000-2000 Kandidaten-Modelle mit dem besten Score aus.

Zdock Scoring-Funktion: statistisches Paar-Potential zwischen Kontaktresiduen
(→ DOPE in V6), Oberflächenkomplementarität und Elektrostatik

- (3) Bewerte Zdock-Lösungen noch einmal mit pyDOCK-Scoring-Funktion:

- **Desolvationsenergie** proportional zur Abnahme der gesamten Solvent-accessible surface area (-> Hydrophober Effekt in V5)
- **Coulomb-Elektrostatik** und **van-der-Waals-Wechselwirkungen** zwischen Kontakt-Residuen

Ergebnis in CAPRI5-Wettbewerb

Table 1

Results of Our pyDock Protocol for All Protein–Protein Targets of the Last CAPRI Edition

Target	Type	Predictors			Scorers		
		Submission rank ^a	Quality ^b	Successful groups ^c	Submission rank ^a	Quality ^b	Successful groups ^c
T46	HH	—	—	2 (40)	—	—	8 (16)
T47	HU	1	***	25 (29)	2 ^d	***	13 (14)
T48	UU	3	*	14 (32)	No scorers	No scorers	No scorers
T49	UU	4	*	14 (33)	6	*	7 (13)
T50	UH	1	**	18 (40)	4	**	12 (17)
T51	DHD	—	—	3 (46)	—	—	5 (13)
T53	UH	3 ^e	**	20 (42)	1	**	11 (13)
T54	UH	—	—	4 (41)	—	—	0 (13)
T58	UU	5	**	11 (23)	No scorers	No scorers	No scorers

U, unbound; H, homology-based model; D, domain.

^aRank of the best model within our submission to CAPRI.

^bQuality of our best model according to CAPRI criteria.

^cNumber of successful groups for each target; in brackets, total number of participants.

^dModel Rank 1 had medium accuracy (**).

^eModel Rank 1 had acceptable accuracy (*).

HH: Docking von 2 Homologie-Modellen für die beiden Proteine

UU: Docking der Kristallstrukturen der ungebundenen (freien / apo) Strukturen der Proteine

(ist natürlich zuverlässiger als HH)

Protein-Protein-Komplexe

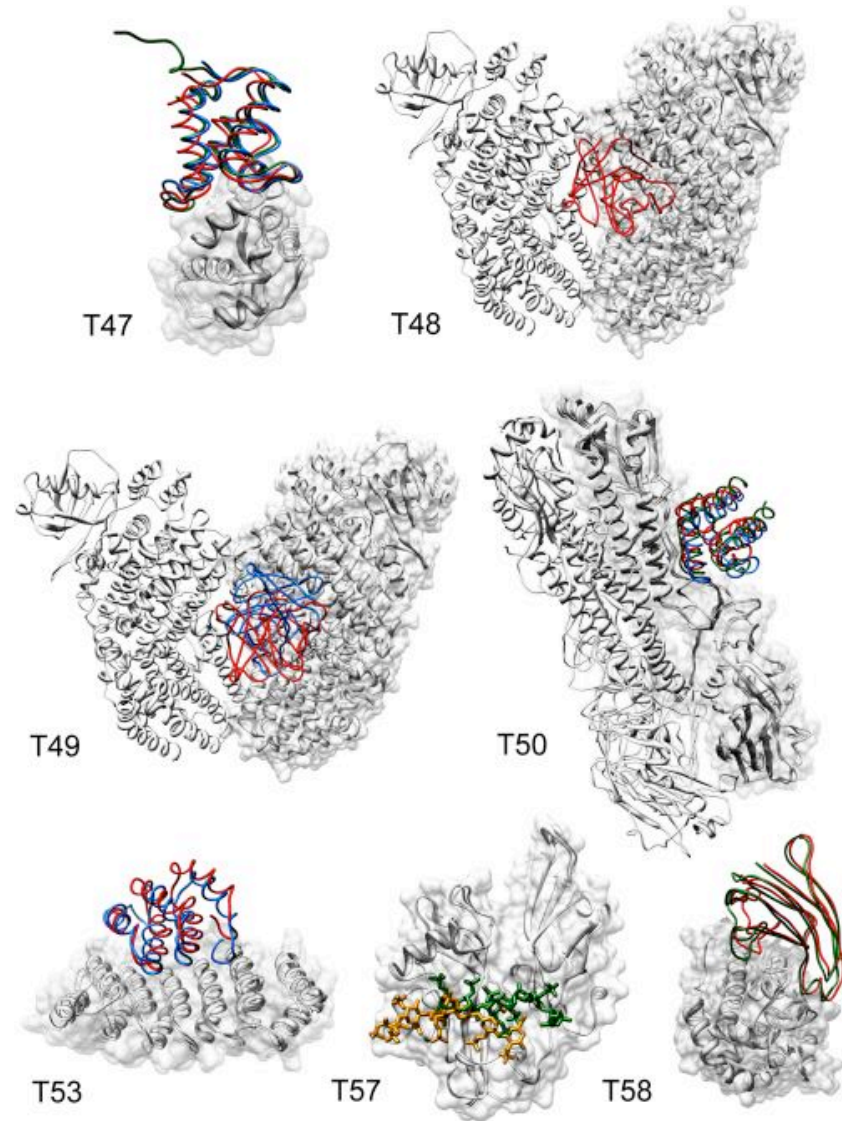
Beste Docking-Modelle für die Targets
T47, T48, T49, T50, T53, T57, und T58.

Rezeptorstruktur ist jeweils überlagert und
weiss gefärbt.

Rot/blau: beste Dockingpositionen für das
zweite Protein.

In grün ist (falls bekannt) die
experimentelle Struktur gezeigt.

Dies sind die Erfolgsfälle.

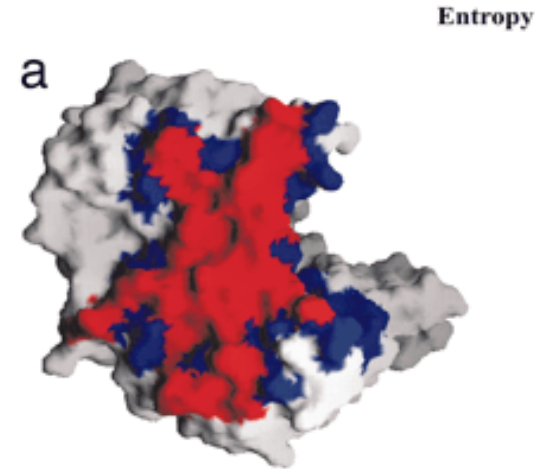


Komposition von Protein-Protein-Bindungsschnittstellen

Bindungsschnittstelle einer Untereinheit
des homodimerischen Proteins

2-Phospho-d-Glycerat Hydrolase (PDB ID
code 1ebh).

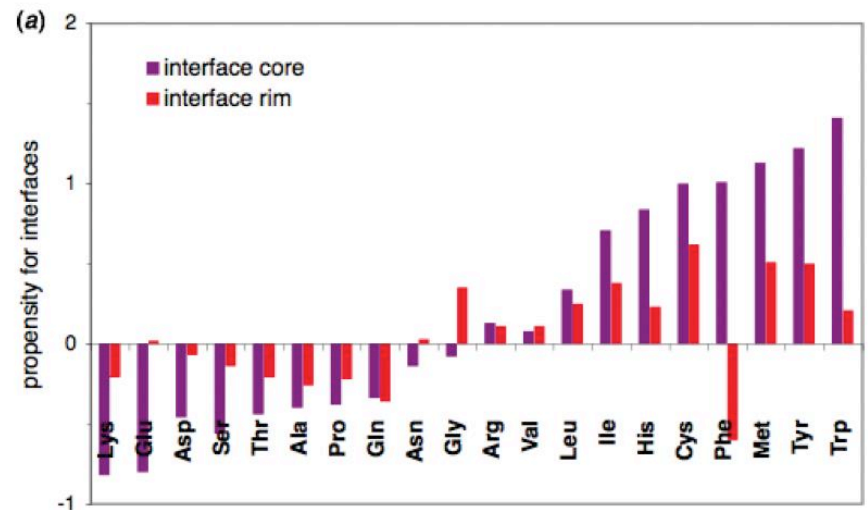
“core” (rot) und “rim” (blau) Regionen



(a) Verglichen mit der gesamten
Proteinoberfläche enthält die
zentrale Region der Schnittstelle
(Interface-core) viel mehr
aromatische Aminosäuren, aber
deutlich weniger geladene
Aminosäuren.

Der Rand („rim“) der Schnittstelle ist
recht ähnlich zur Gesamtoberfläche.

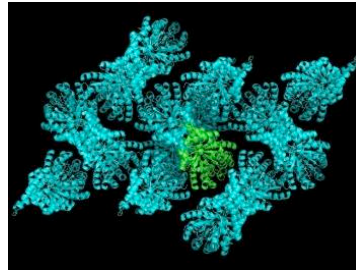
<http://www.pnas.org/content/102/43/15447.full>



Janin et al. Quart Rev Biophys 41, 133-180 (2008)

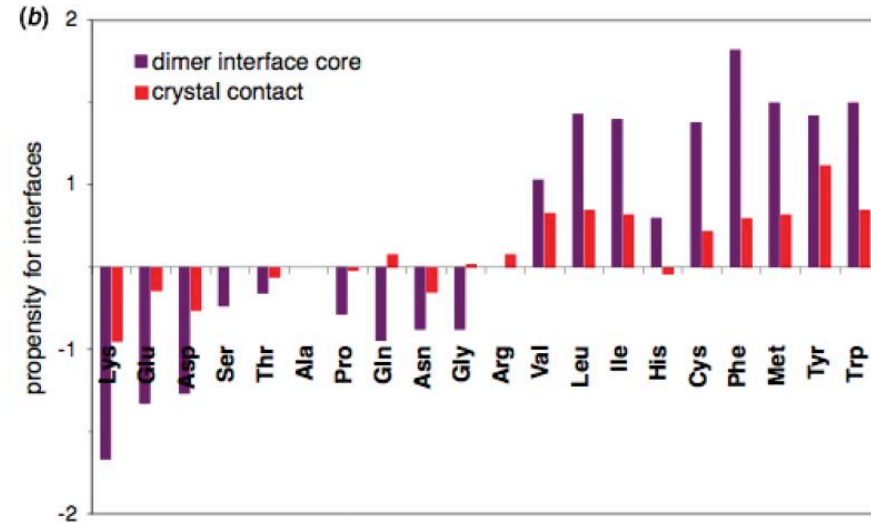
Komposition von Bindungsschnittstellen

Kristallkontakt: Bindungsschnittstelle zweier Proteine im Kristall, ist oft nur eine artifizielle Interaktion durch Kristallisationsprozess.

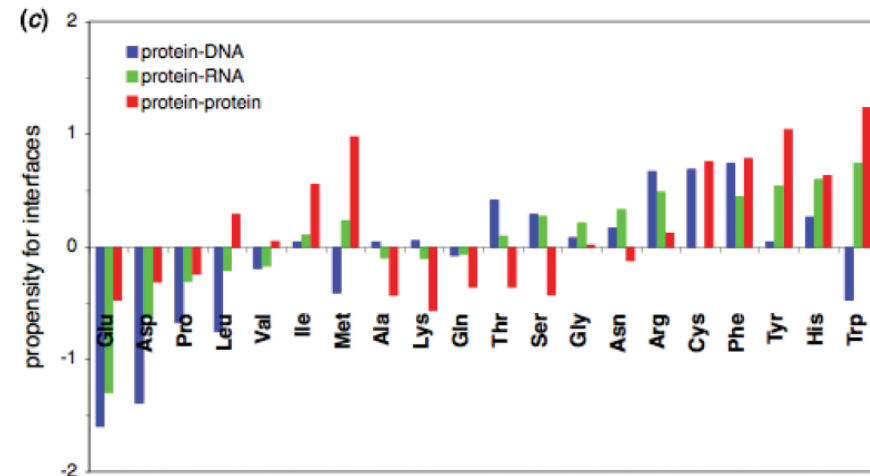


<http://pymolwiki.org>

(b) Artificielle Kristallkontakte haben (zu) wenig hydrophobe Aminosäuren am Interface.



(c) An Interfaces mit negativ geladener DNA gibt es viel weniger negative Glu- und Asp-Residuen als bei PP-Kontakten. Dafür mehr positive Arg-Residuen.



Janin et al. Quart Rev Biophys 41, 133-180 (2008)

Protein-Nukleinsäure-Komplexe

Table 3. *Properties of protein–nucleic acid interfaces*

Average value	Protein/RNA ^a	Protein/DNA ^b	Protein/protein ^c
Number of complexes	81	75	70
BSA (Å ²)			
Mean	2530	3100	1910
S.D.	(1210)	(1050)	(760)
Protein/nucleic acid	1210/1320	1540/1560	–
Number of amino acids/nucleotides	43/18	48/18	57
BSA (Å ²) per amino acid/nucleotide	28/75	33/72	34
Composition (protein/nucleic acid, BSA %)			
Non-polar	55/33	52/41	58
Neutral polar	21/41	24/16	28
Charged (negative)	4/26	2/43	5
Charged (positive)	20/0	23/0	9
f_{bu} (% buried atoms, protein/nucleic acid)	29/29	24/28	34
L_D (packing index, protein/nucleic acid)	37/43	39/46	42
H bonds			
n_{HB} (number per interface)	20	22	10
BSA per bond (Å ²)	125	145	190
Water molecules			
Number per interface	32	21	20
Number per 1000 Å ²	13	7	10
Bridging H bonds	11		6

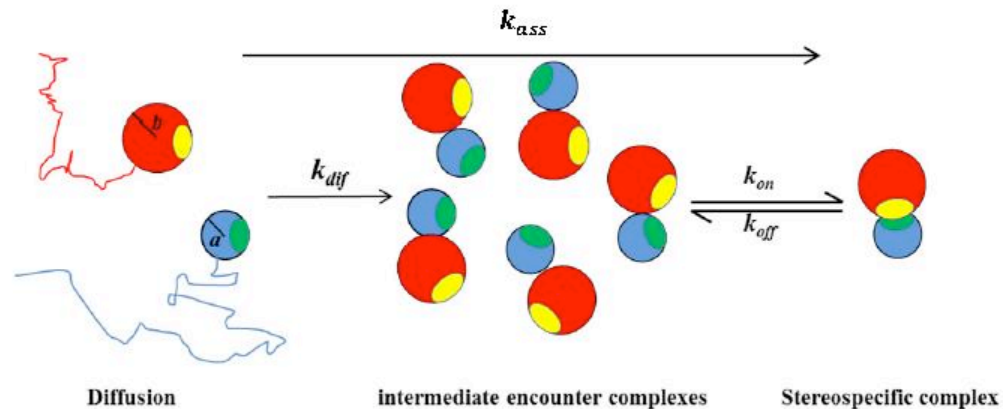
Eher größere
Kontaktflächen.

Hoher Anteil an
positiv geladenen
Aminosäuren.

Assoziationspfad für PP-Bindung

Schritte bei Protein-Protein-Assoziation:

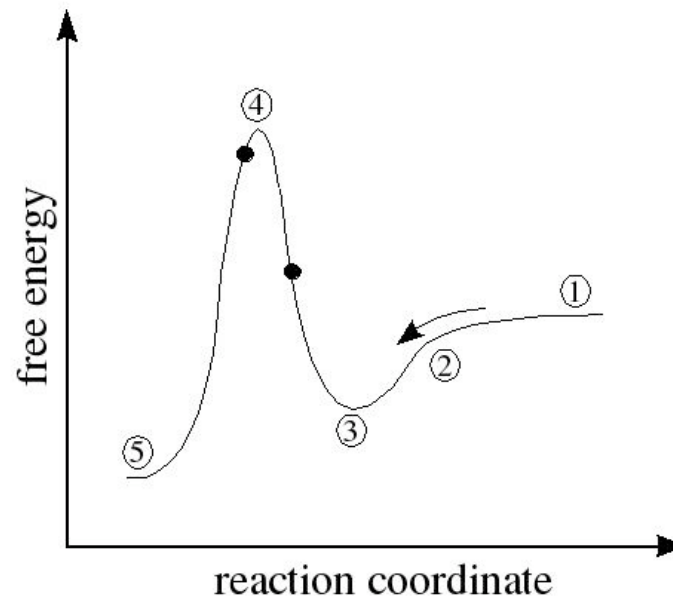
- Zufällige Diffusion (1)
- Elektrostatische Anziehung (2)
- Bildung von Encounter-Komplex (3)
- Dissoziation oder Bildung des endgültigen Komplexes via Übergangszustand (TS) (4)



Mögliches Energieprofil als Funktion des Abstands beider Proteine.

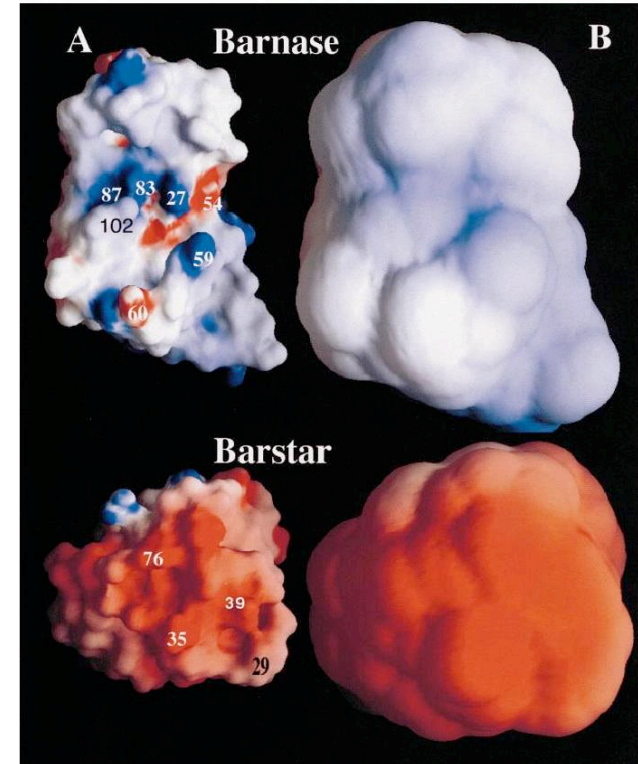
Bei der Bindung müssen die Schnittstellen desolvatisiert werden.

Dies könnte energetisch aufwändig sein.



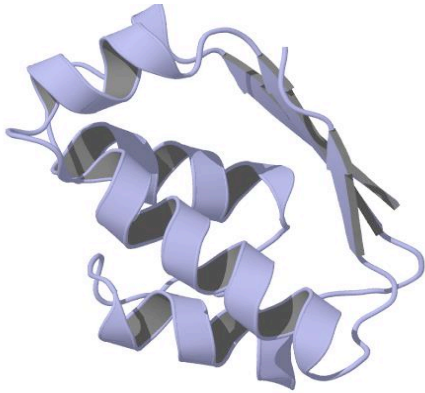
Barnase:Barstar

- Barnase: eine **Ribonuklease**, die außerhalb der Zelle aktiv ist.
Barstar: ihr intrazellulärer Inhibitor;
beide Proteine haben Durchmesser $\sim 30 \text{ \AA}$
- Sehr gut charakterisiertes Modellsystem für **elektrostatisch gesteuerte** diffusive Annäherung zweier Proteine
- Interaktion zwischen Barnase und Barstar gehört zu den **stärksten** bekannten **Interaktionen** zwischen Proteinen
sehr **schnelle Assoziationsrate**:
 $10^8 - 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 50 mM ionischer Stärke



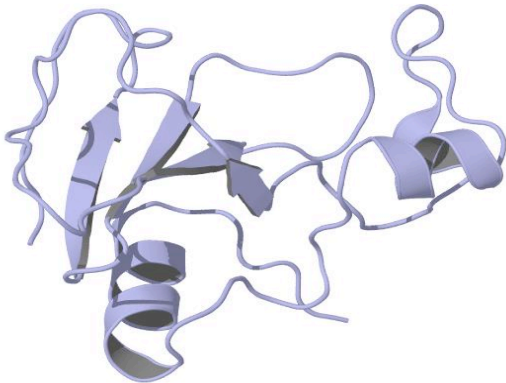
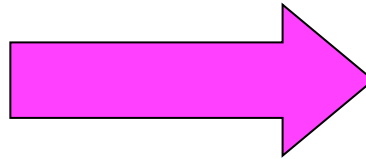
**Färbung gemäß
elektrostatischem Potential
auf Proteinoberfläche.**

Experiment: untersuche Protein-Protein-Assoziation mit atomistischen MD-Simulationen

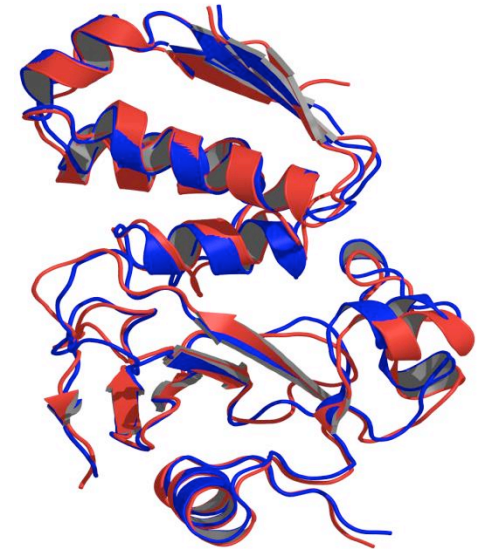


Schiebe Barnase:Barstar-
Kristallkomplex um 1.3 – 2.0
nm auseinander + rotiere
Barstar um bis zu 45°

9 MD-Simulationen über
mehrere 100 ns Dauer.



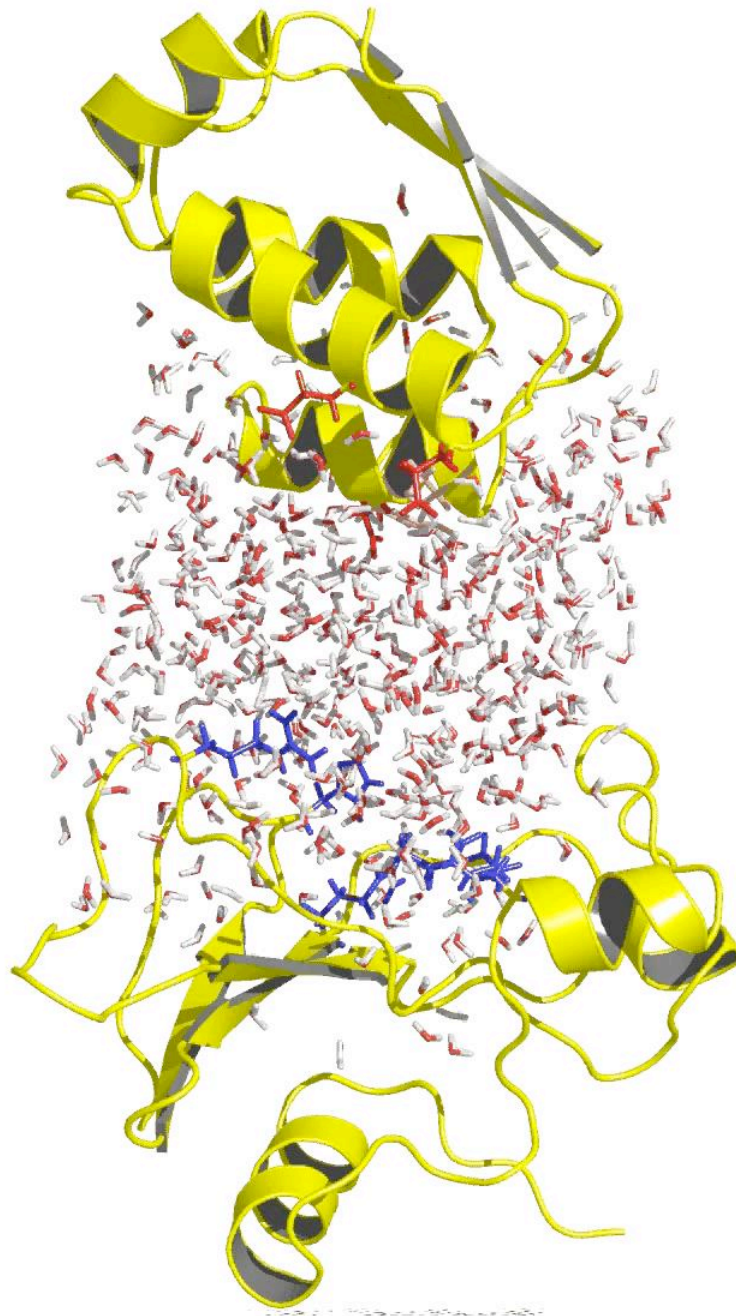
5 Simulationen näherten sich
Kristallkomplex bis auf
1.2 – 3.5 Å innerhalb von 100 ns



RMSD = 1.2 Å

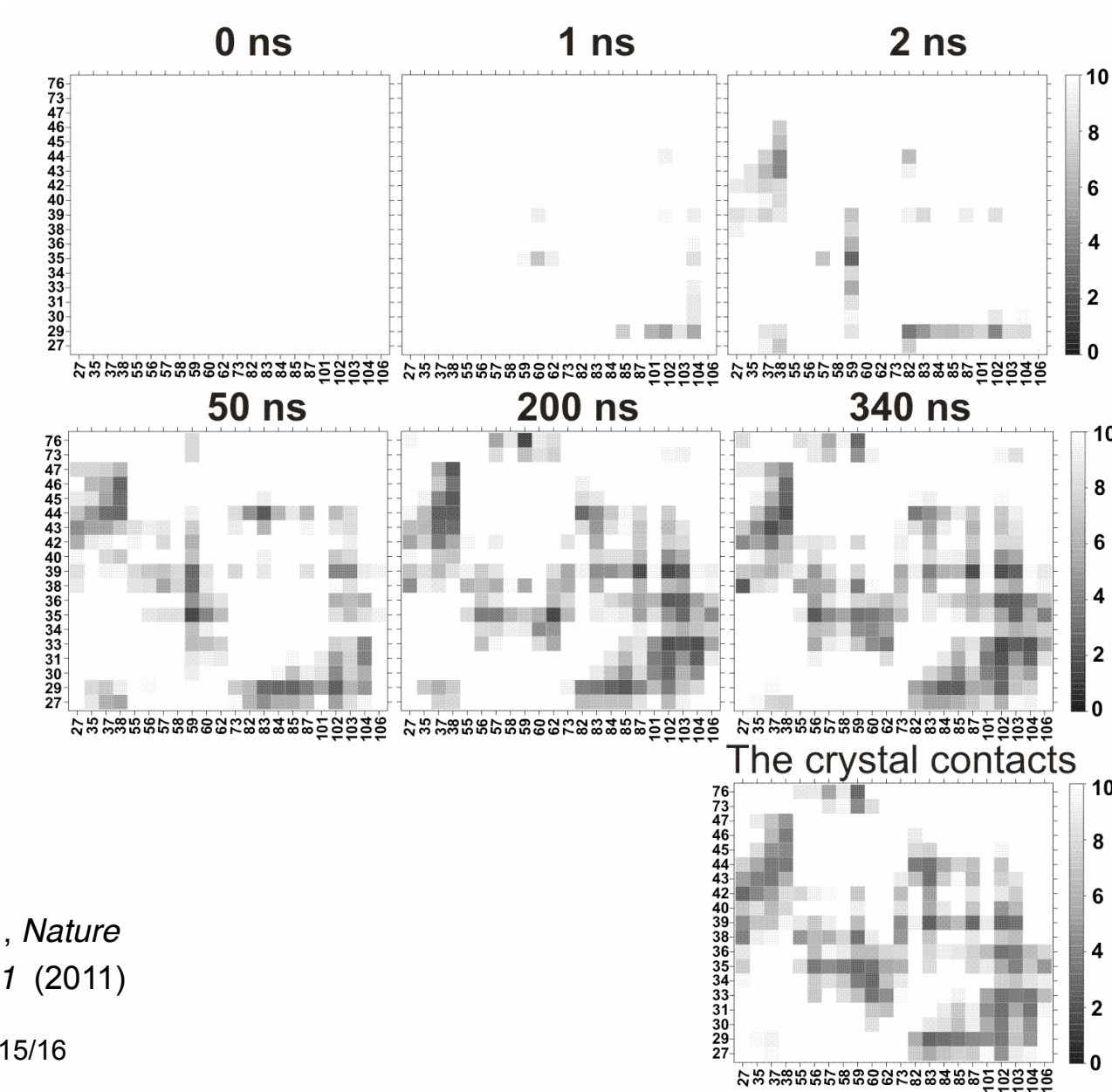
Ahmad *et al.*, *Nature*
Comm. 2, 261 (2011)

Spontaneous
association
barnase:barstar
in all-atom



Mahmad *et al.*, *Nature*
Commun. 2, 261 (2011)

Schnelle Ausbildung von Kontakten zwischen Proteinen



Ahmad *et al.*, *Nature*
Comm. 2, 261 (2011)

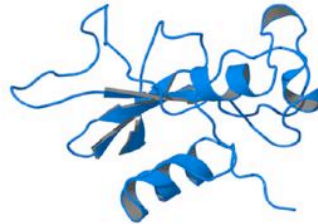
Die vier anderen Assoziationspfaden



Prinzipiell ähnliche Pfade,
dennoch individueller Verlauf.



Entspricht dem Unterschied zwischen
verschiedenen
Einzelmolekülexperimenten.



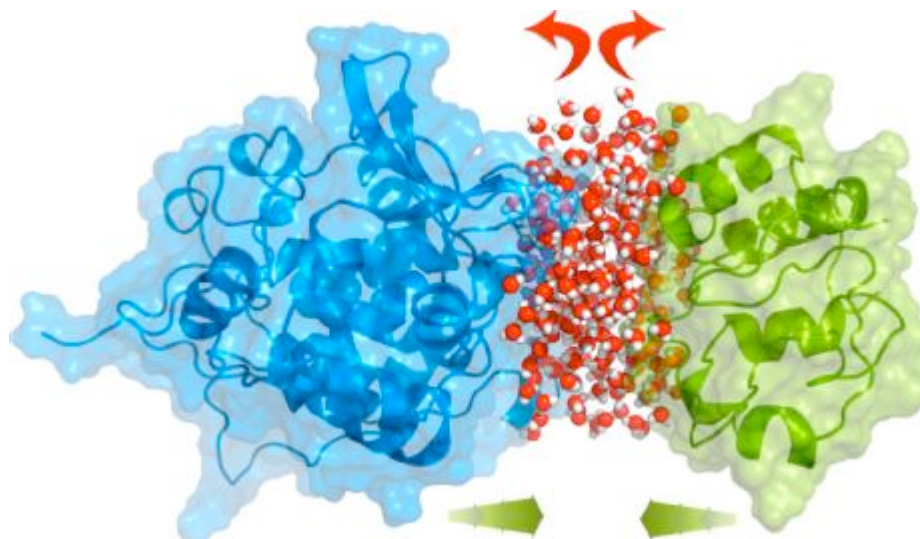
Ahmad *et al.* , *Nature*
Comm. 2, 261 (2011)

Energetik der Assoziation hydrophiler Proteine

¹ Energetics of Hydrophilic Protein–Protein Association and the Role ² of Water

³ Ozlem Ulucan, Tanushree Jaitly, and Volkhard Helms*

⁴ Center for Bioinformatics, Saarland University, Saarbruecken, Germany



Energetik der Assoziation hydrophiler Proteine

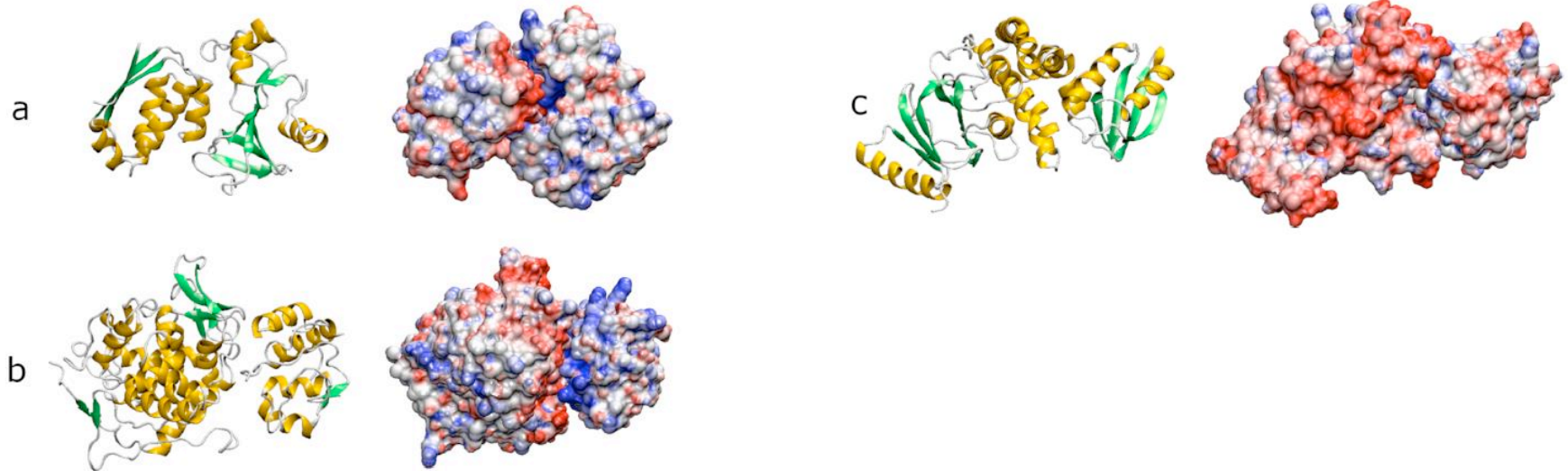
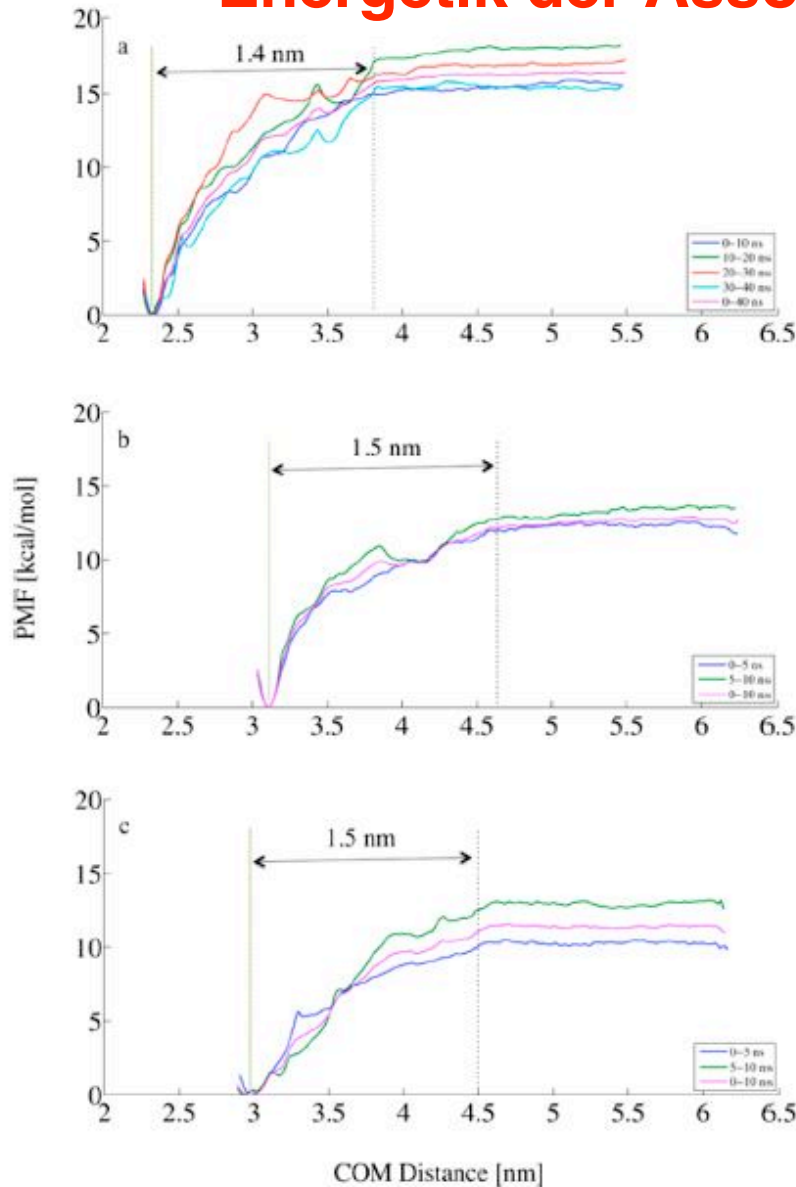


Table 1. Some Global and Interface Properties of the Three Protein–Protein Complexes^a

	BN–BS	CC–CYP	EIN–HPr
no. of amino acids in protein I	110	108	249
no. of amino acids in protein II	89	296	85
area of binding interface (Å ²)	778	570	1002
no. of interface residues in protein I	16	13	33
no. of interface residues in protein II	14	10	24
no. of H-bonds across interface	14	4	6
no. of salt-bridges across interface	12	2	5
total charge of protein I [e]	+2	−7	−19
total charge of protein II [e]	−6	+6	−2
total charge of interface I [e]	+3	+5	−5
total charge of interface II [e]	−4	−2	+4
binding constant	$1.3 \times 10^{-14} \text{ M}^{-1b}$	$6 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1c}$	$3.1 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1d}$

Energetik der Assoziation hydrophiler Proteine



Führe Simulationen bei festen Abständen beider Proteine durch, wobei ein Protein durch ein Federpotential festgehalten wird.

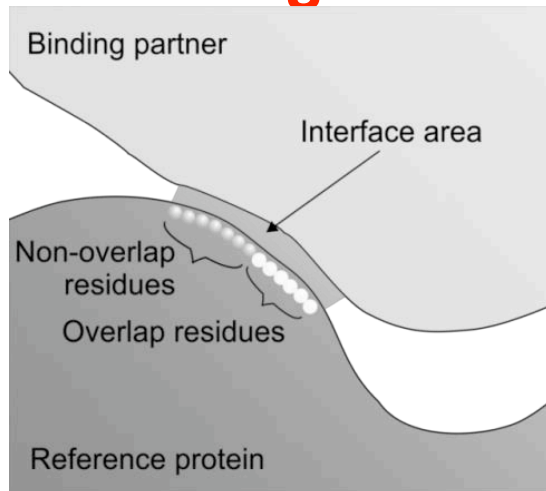
Messe die mittlere Auslenkung vom Nullpunkt des Federpotentials -> Anziehende bzw. abstoßende Wechselwirkung.

Energieprofil ist „downhill“.

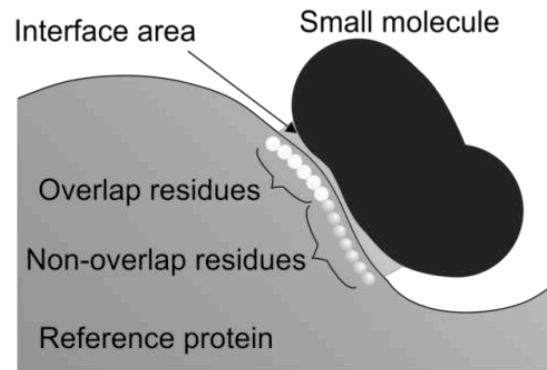
Es gibt keine Energiebarriere bei nahen Abständen.

3 Protein-Protein-Systeme verhalten sich sehr ähnlich.

Wo können Liganden an einem PP-Interface binden?



PP

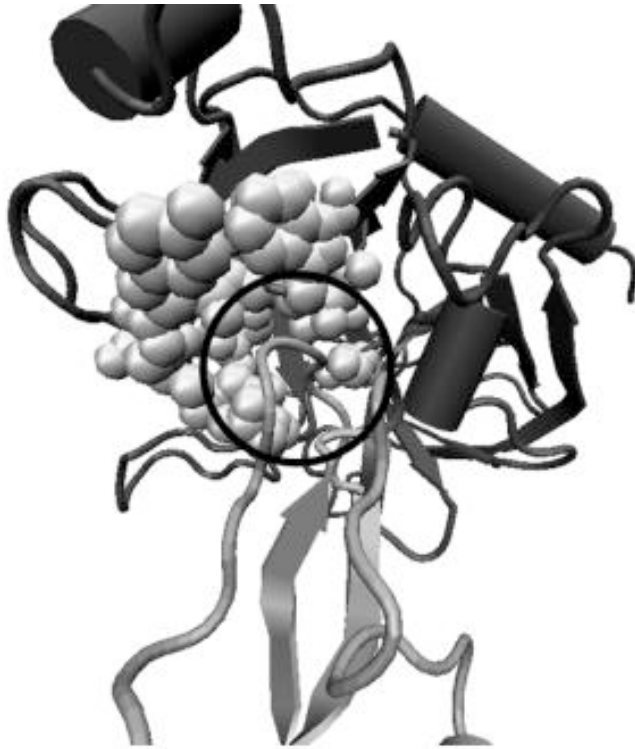


PL

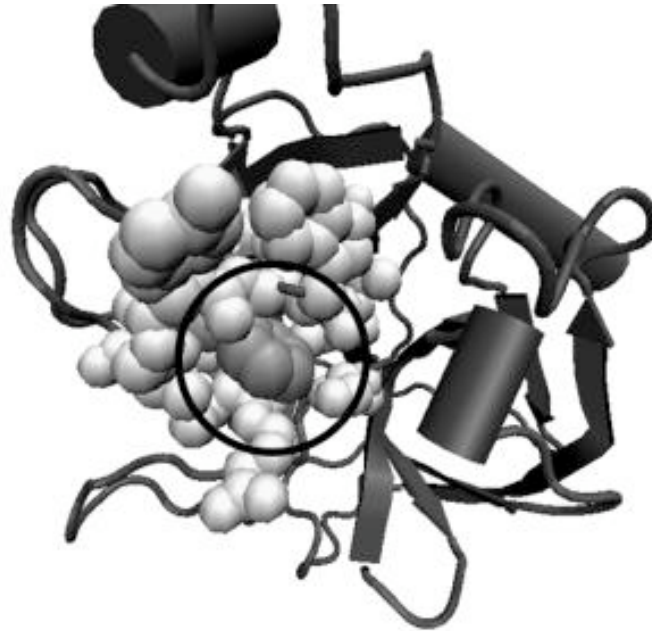
Aus ABC database (<http://service.bioinformatik.uni-saarland.de/ABCSquareWeb/>) wurde Datensatz mit 175 redundanten Paaren von P_1P_2 : P_3L -Komplexen extrahiert, die am Interface überlappen.

- P_1 und P_3 müssen mindestens 40% Sequenzidentität haben sowie
- Mindestens 2 gemeinsame Interface-Residuen

Beispiel für PP : PL-Paar - Trypsin

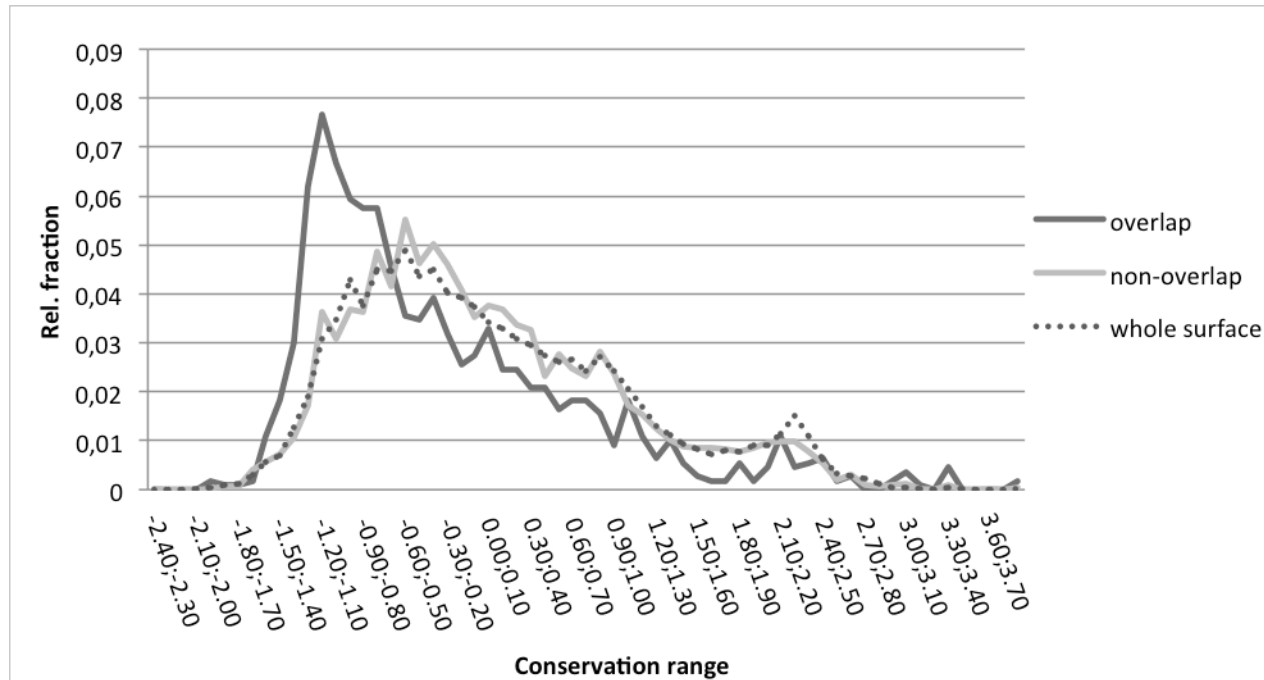


trypsin : BPTI



trypsin:benzamidin

Konservierung am Interface

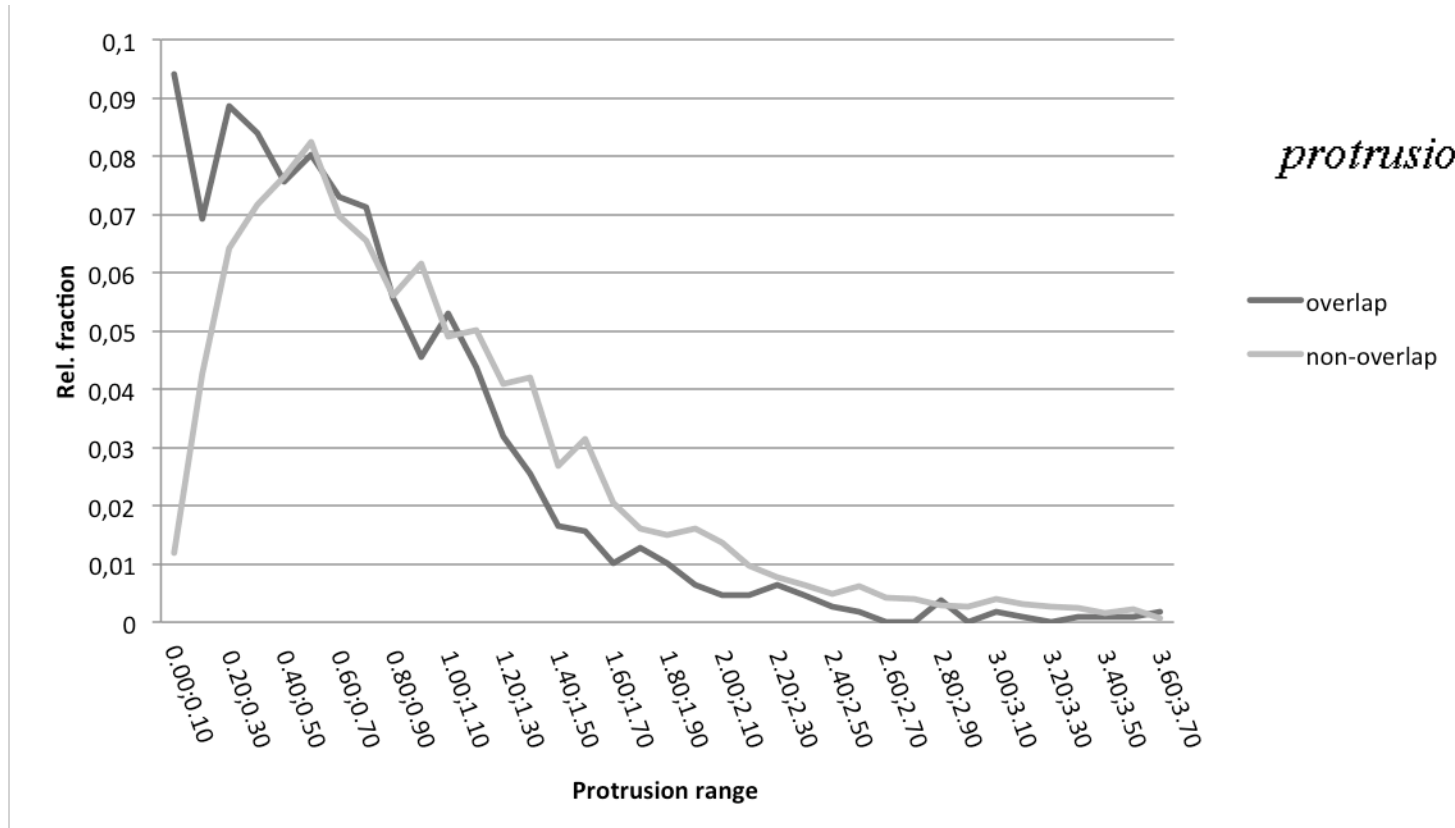


Hohe Konservierung

niedrige Konservierung (Consurf)

-> Überlapp-Residuen sind stärker konserviert
als Nicht-Überlapp-Residuen ($p < 2.2e-16$)

Protrusion / dt. Hervorstehen



$$protrusion(atom_i) = \frac{V_{empty}}{V_{atoms}}$$

Komplett begraben

stärker exponiert

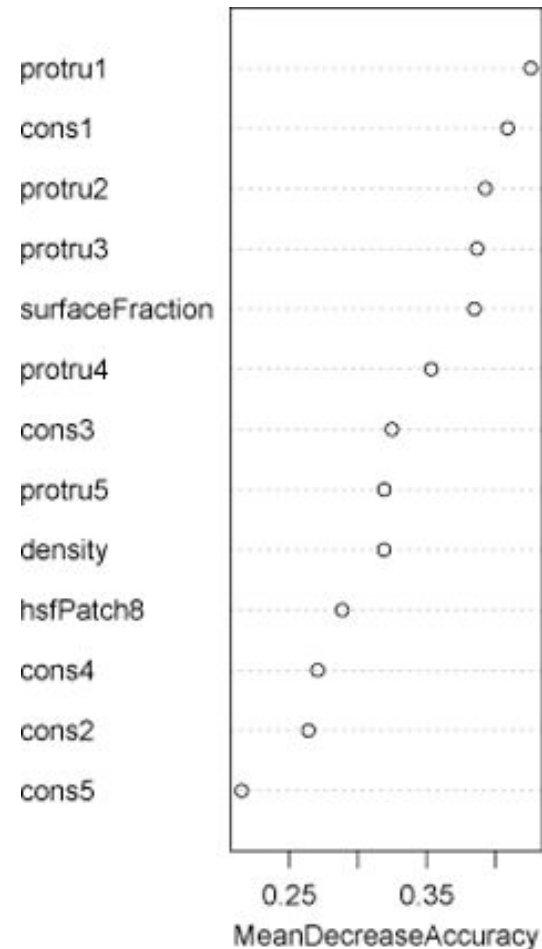
Überlapp-Residuen haben kleinere Protrusion-Indices ($p < 2.2e-16$), sind also stärker begraben/verdeckt.

Bedeutung von Features in Random forest classifier

Features für Interface-Residuen sind:

- **Konservierungsscore** („cons1“ ist die Konservierung der zentralen Residue, „cons2“ etc die der nächsten Nachbarn)
- **hot spots** (vorhergesagte Residuen, die mindestens 2 kcal/mol zur Bindungsaffinität beitragen)
- **protrusion index** („protru“)
- **surface fraction**
- **contact density** („density“)

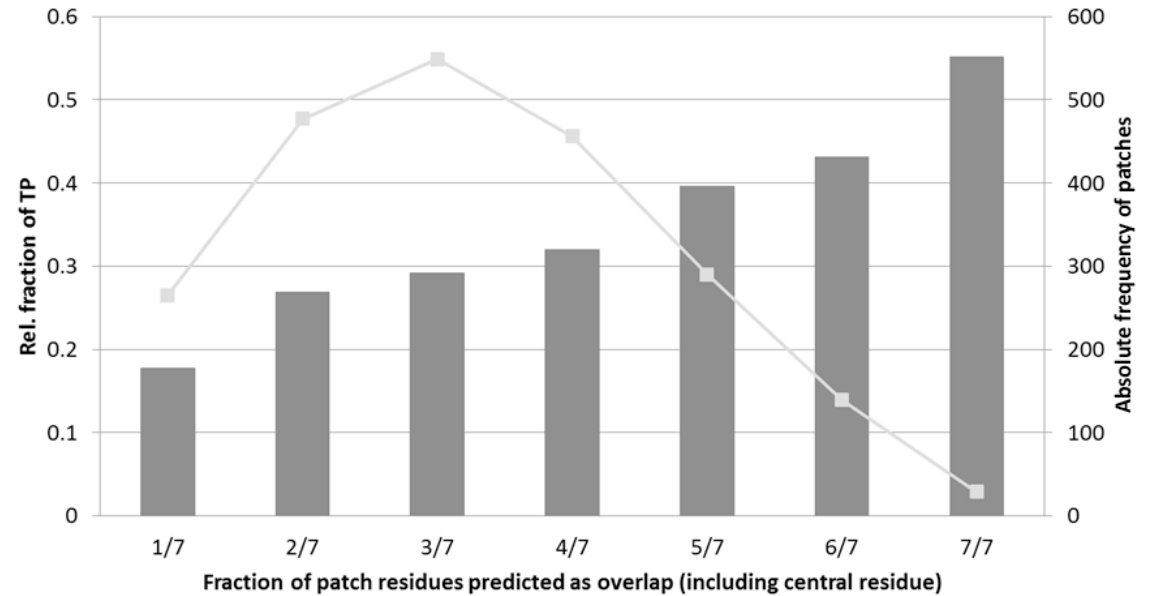
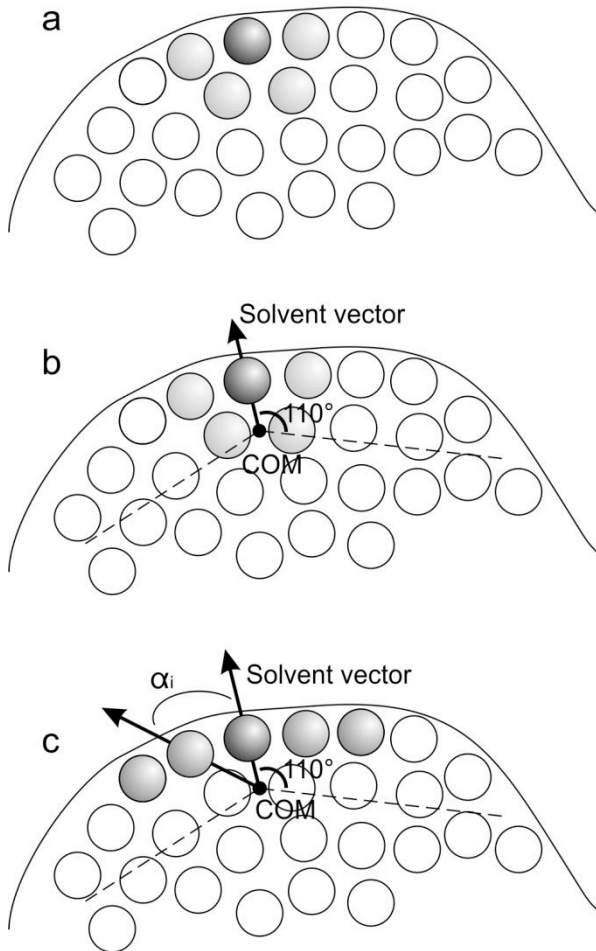
Die Genauigkeit der Klassifizierung einzelner Residuen in Überlapp/ Nicht-Überlapp-Residuen ist 67%.



um wieviel wird die Klassifizierung schlechter, wenn für das jeweilige Feature Zufallswerte verwendet werden?

Walter Helms,

Kombiniere Vorhersagen für Residuen innerhalb von Patch



Starker Anteil von vorhergesagten Überlapp-Residuen in einem Patch erhöht die Wahrscheinlichkeit von True Positive-Vorhersagen

Konstruktion eines Patches

In gesamter PDB: 54809 Interface-Patches

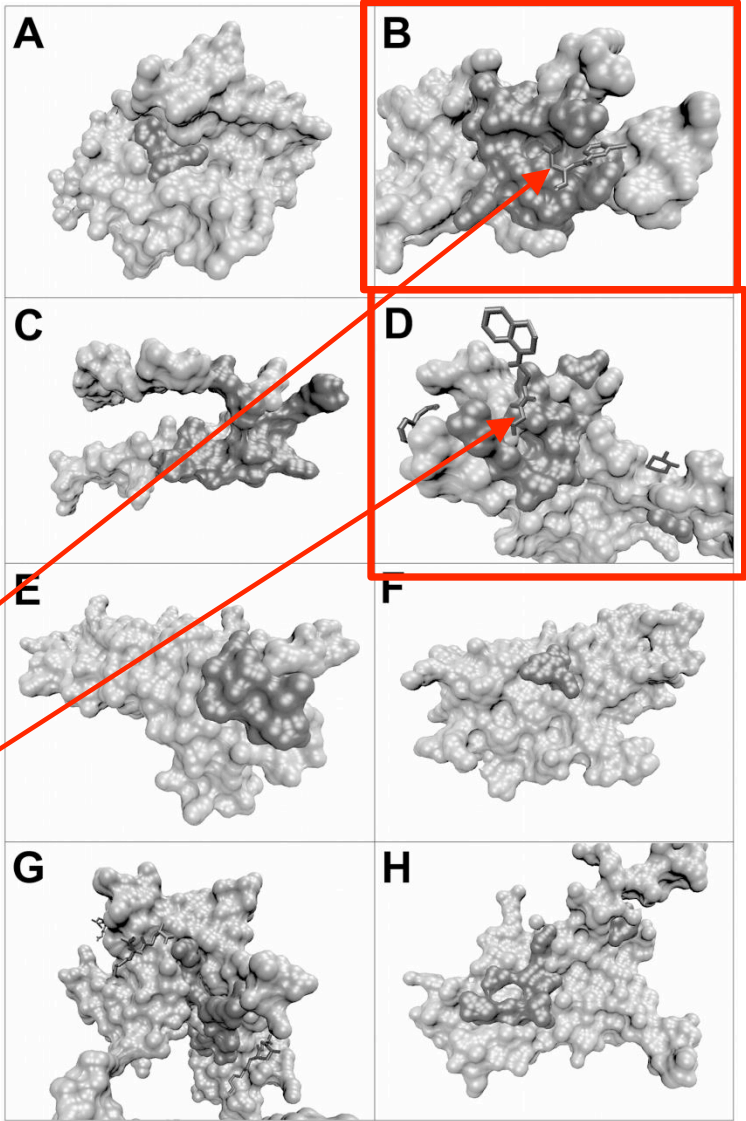
Biological process	Frequency	P-value
signal transduction	39	3.212e-01
blood coagulation	32	4.789e-05
positive regulation of cell proliferation	20	1.515e-02
platelet activation	20	1.224e-02
transcription, DNA-dependent	19	2.092e-02
protein phosphorylation	18	1.0
transcription from RNA polymerase II promoter	17	7.883e-01
apoptosis	16	3.573e-03
proteolysis	16	3.558e-06
protein homotetramerization	16	2.805e-01

Anreicherung von GO biological process -Ausdrücken

2 der 8 Apoptose-Komplexe enthalten kleine Moleküle an den vorhergesagten Patches

PDB + chain	Protein name	Term frequency
1PQ1A	Apoptosis regulator Bcl-X	9
1RE1B	Caspase-3	9
1OLGA	Tumor suppressor P53	7
2C2ZB	Caspase-8 P10 subunit	7
2TNFB	Tumor necrosis factor alpha	5
1DU3D	apo2l/TRAIL	3
1BH5B	Glyoxalase I	3
1PYOD	Caspase-2	3

Modellstudie: Apoptose



Walter Helms,
PLoS ONE (2013) 8, e58583

Können Liganden an Protein-Protein-Schnittstellen binden?

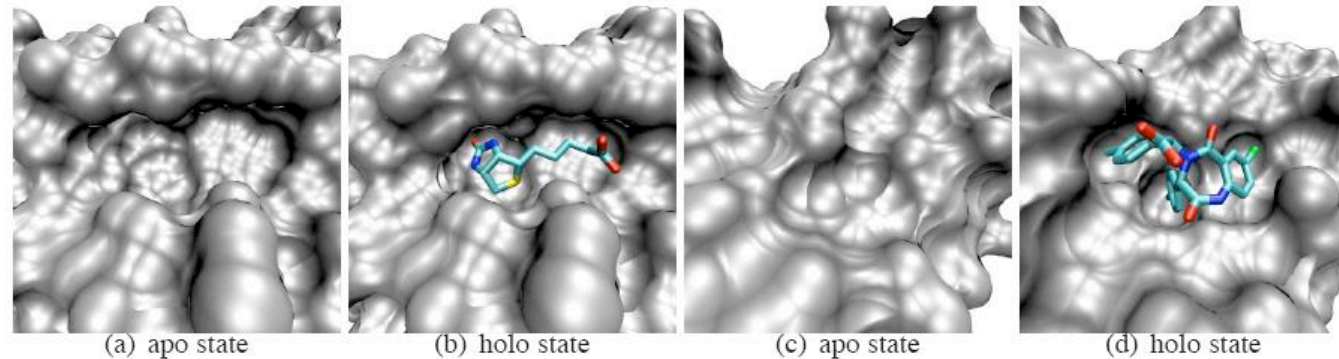
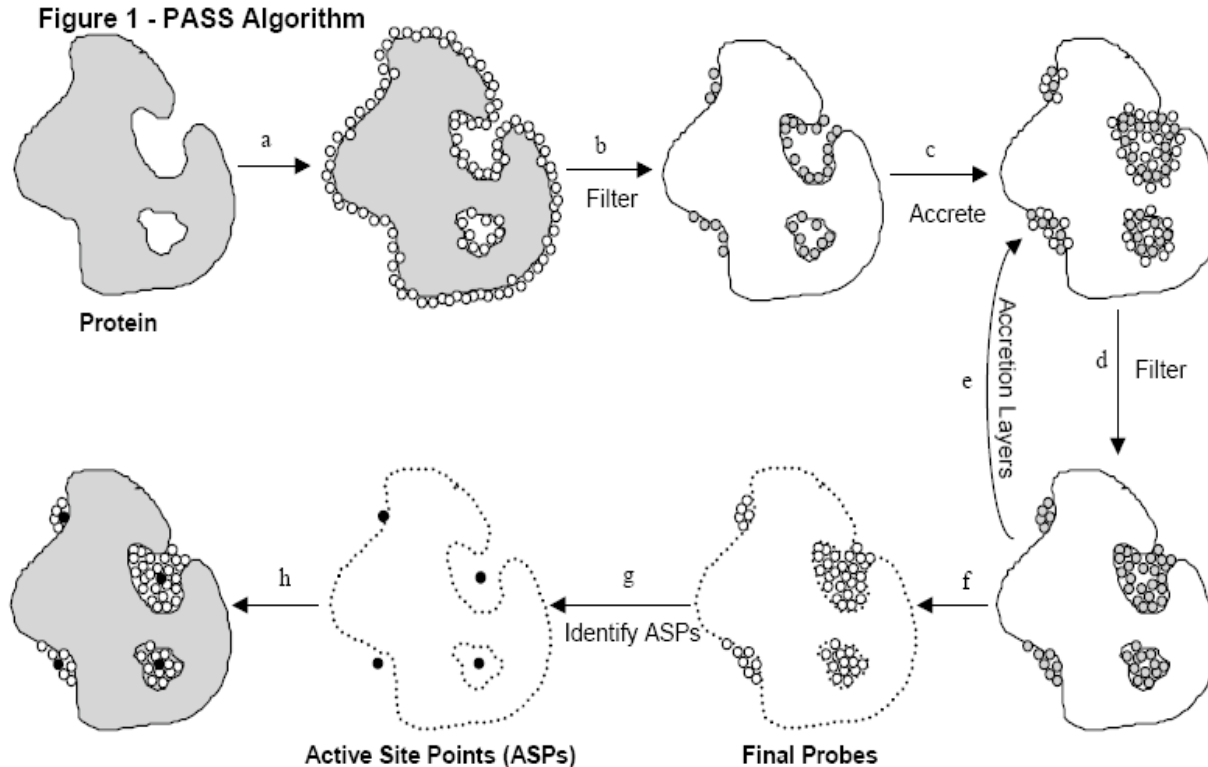


Figure 1.8: Ligand-induced conformational changes in enzyme active sites and protein-protein interaction interfaces: the binding sites of Biotin on the enzyme Streptavidin (a, b) and of the SMPPPII DIZ on the protein MDM2 (c, d). (a) and (b) possess an almost identical binding site, whereas the pockets in (c) and (d) show noticeable differences.

- Interfaces **zu flach**
 - Bindungstaschen?
- Interfaces **zu groß** ($\sim 1500 \text{ \AA}^2$)
 - können kleine Moleküle Interaktion inhibieren?
- Interfaces besitzen keine ausgeprägten **Features**
 - kann Spezifität erreicht werden?
- Natürliche Liganden sind Proteine; Interfaces werden von verschiedenen Abschnitten der Proteinkette gebildet
 - Liganden mimic?

H. Yin, A.D. Hamilton: Strategies for Targeting Protein-Protein Interactions with Synthetic Agents (Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4130-4163)

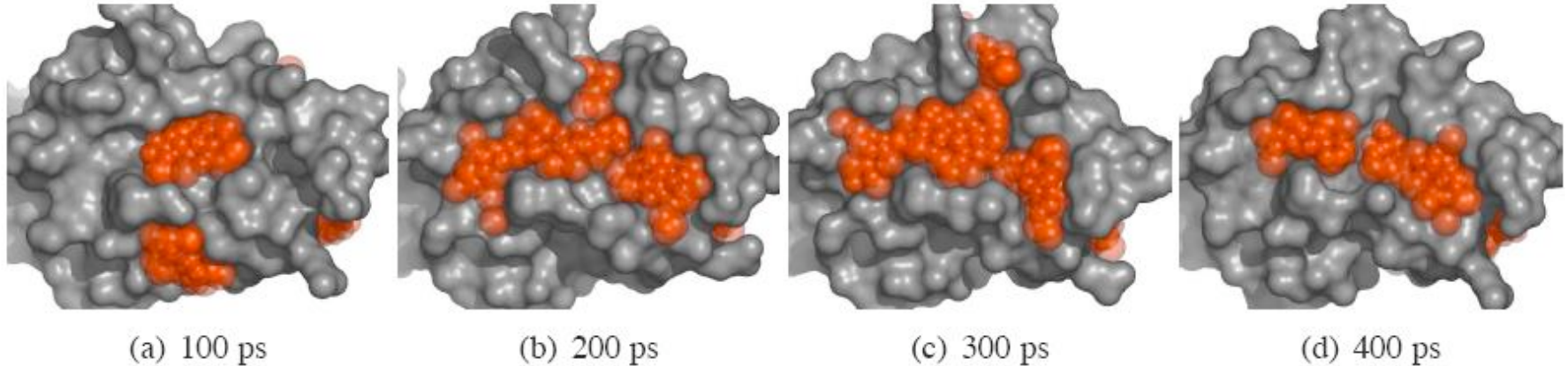
Taschen-Detektion mit PASS-Algorithmus



G.P. Brady, P.F.W. Stouten: Fast Prediction of Protein Binding Pockets with PASS, J. Comp. Aid. Mol. Des. (2000) 14, 383-401

Proteinoberflächen verhalten sich wie Flüssigkeit!

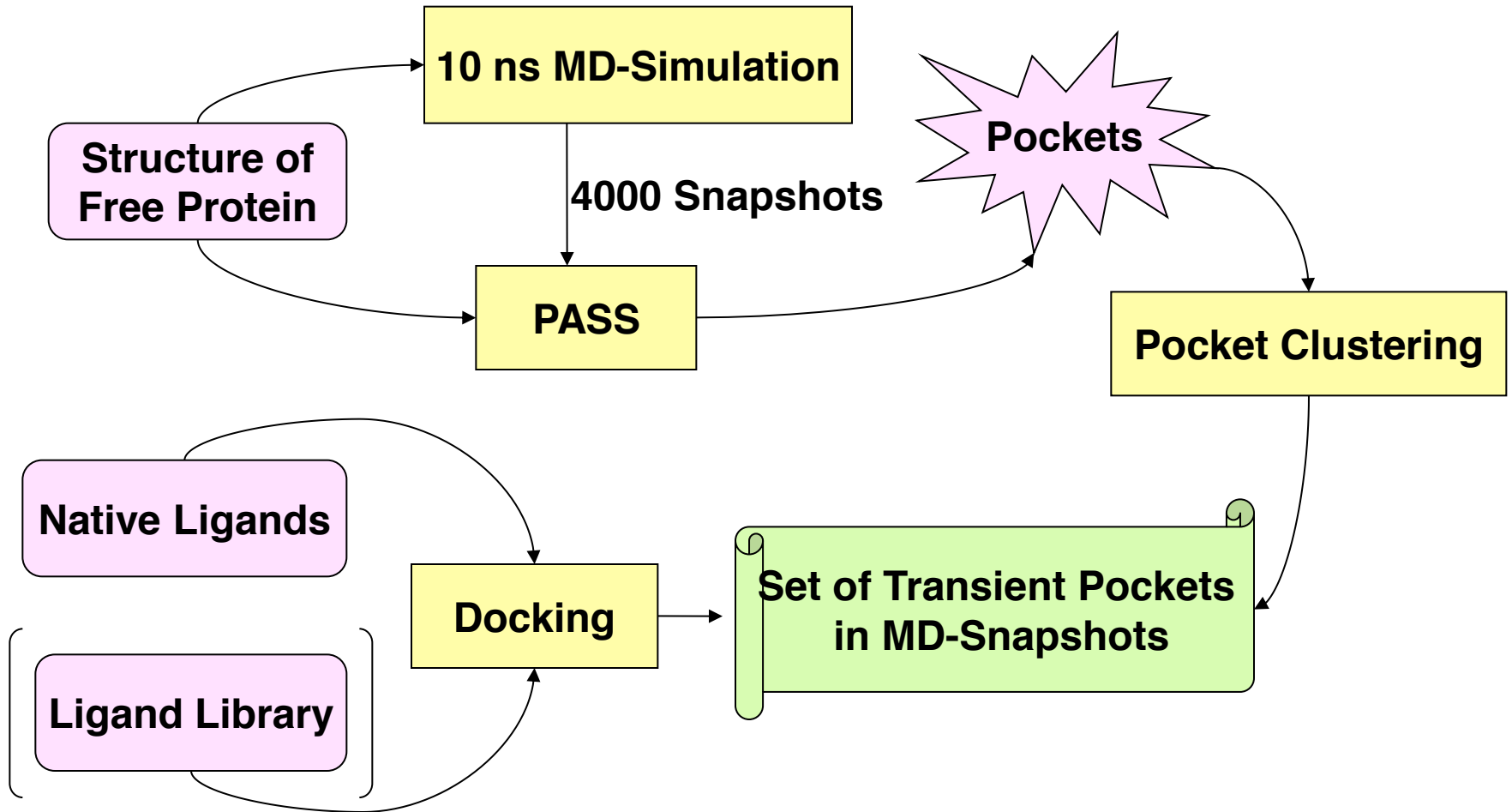
Schnappschüsse aus einer MD-Simulation des MDM2-Proteins



Rote Kugeln: mit PASS-Algorithmus bestimmte Taschen.

Schnappschüsse folgen in Abständen von 100 Pikosekunden.

Taschen-Detektions-Protokoll



Transient Pockets on Protein Surfaces Involved in Protein–Protein Interaction

Susanne Eyrisch and Volkhard Helms*

Center for Bioinformatics, Building C7 1, P.O. Box 151150, D-66041 Saarbruecken, Germany

Table 1. Average Volumes of the Pockets According to Their Frequency for the Two Independent Runs

system	average volume ($\text{\AA}^3$)							
	frequency, < 1%		frequency, 1–10%		frequency, 10–50%		frequency, > 50%	
	run 1	run 2	run 1	run 2	run 1	run 2	run 1	run 2
BCL-X _L	361.4	340.2	405.1	384.4	451.5	469.9	527.7	423.8
IL-2	346.2	365.3	338.2	399.7	355.1	401.0	452.7	398.9
MDM2	335.5	354.3	400.7	365.3	422.3	405.9	468.7	639.1

Beobachtung:

- Manche Taschen öffnen sehr selten, manche sehr oft.
- Ähnliche Statistik für die 3 Systeme

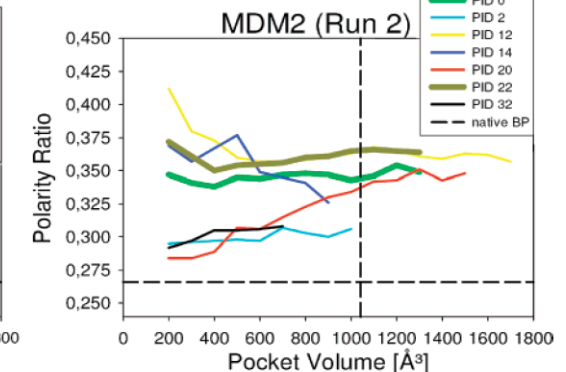
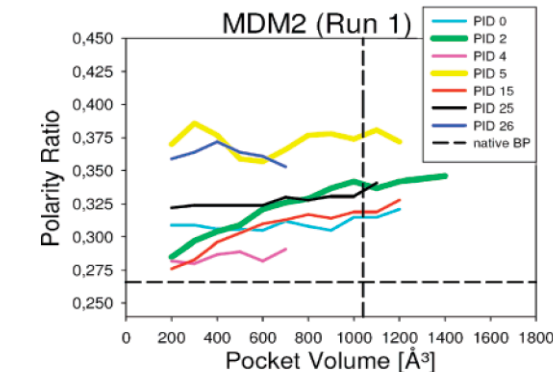
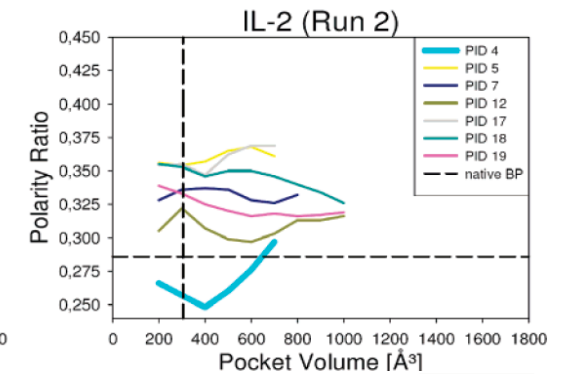
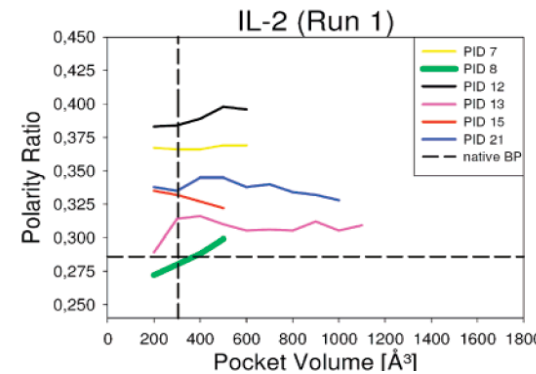
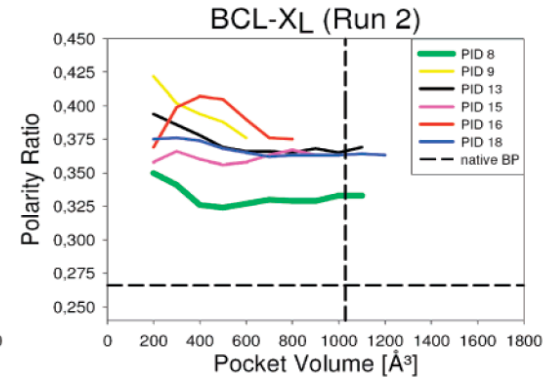
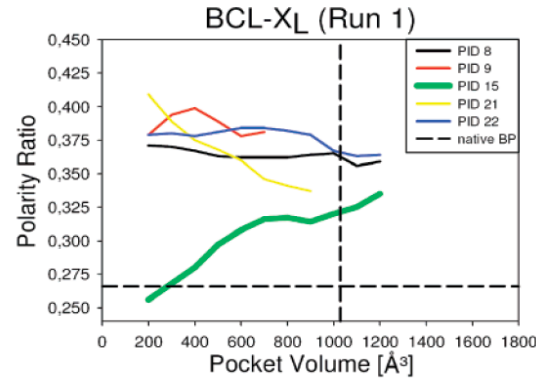
Polarität der Taschen

Durchschnittliche Polarität einer Tasche wird aus dem Anteil der polaren Atome unter ihren pocket-lining atoms berechnet:

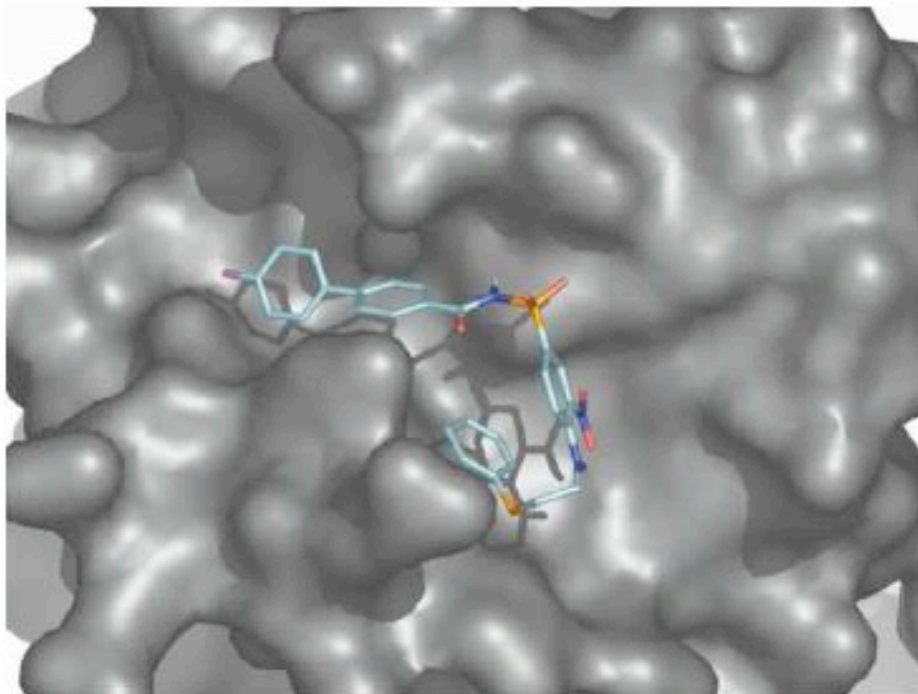
$$\frac{\sum N, O, S}{\sum C, N, O, S}$$

Taschen-Polarität ist
gut reproduzierbar
(run 1 vs. run 2).

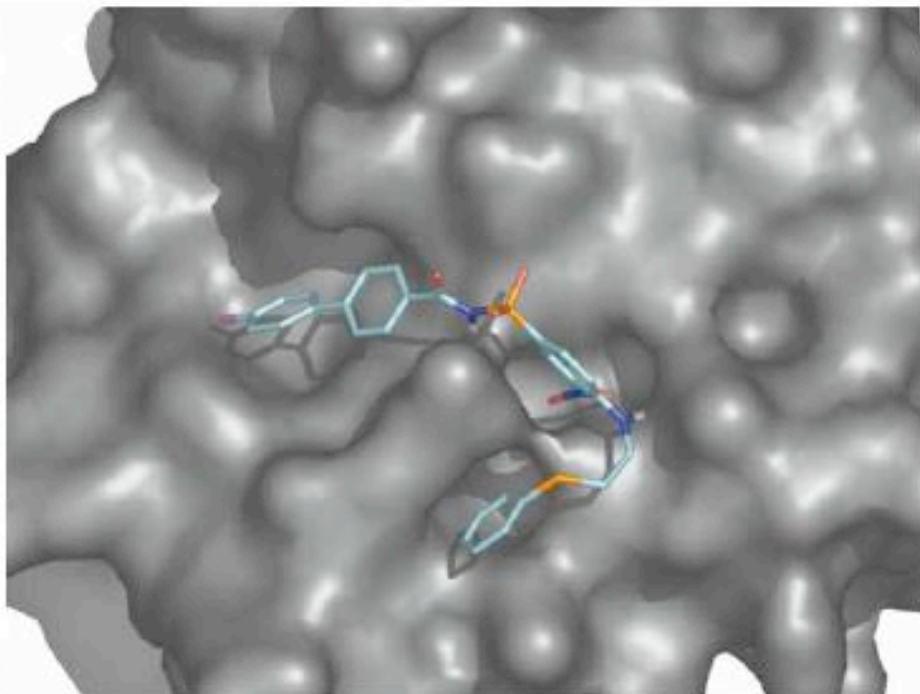
Transiente Taschen sind
leicht polarer als die native
Bindungstasche des
Liganden (grün).



Docking an Bcl-X_L

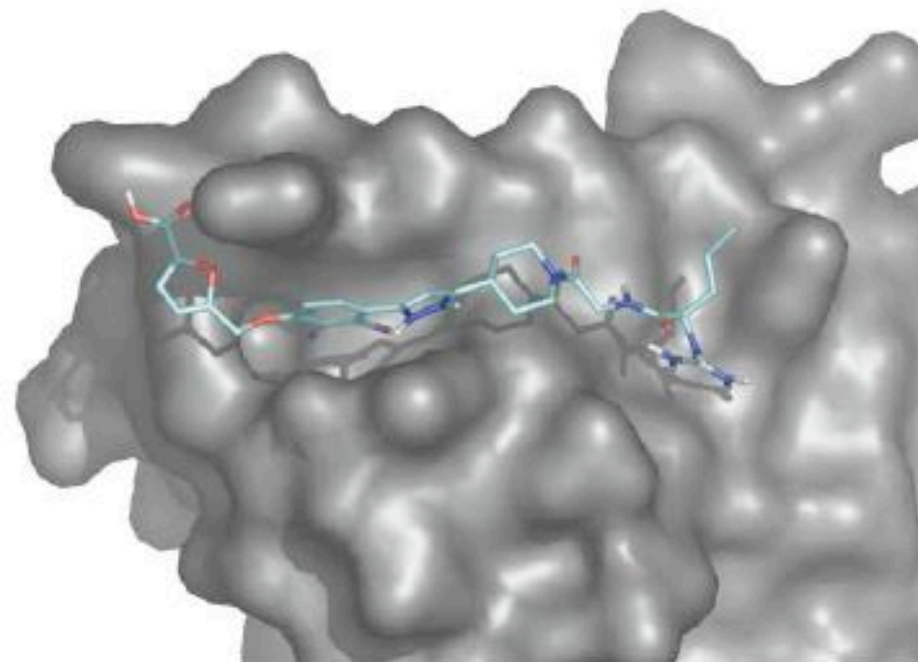


(a) BCL-X_L (native binding mode)

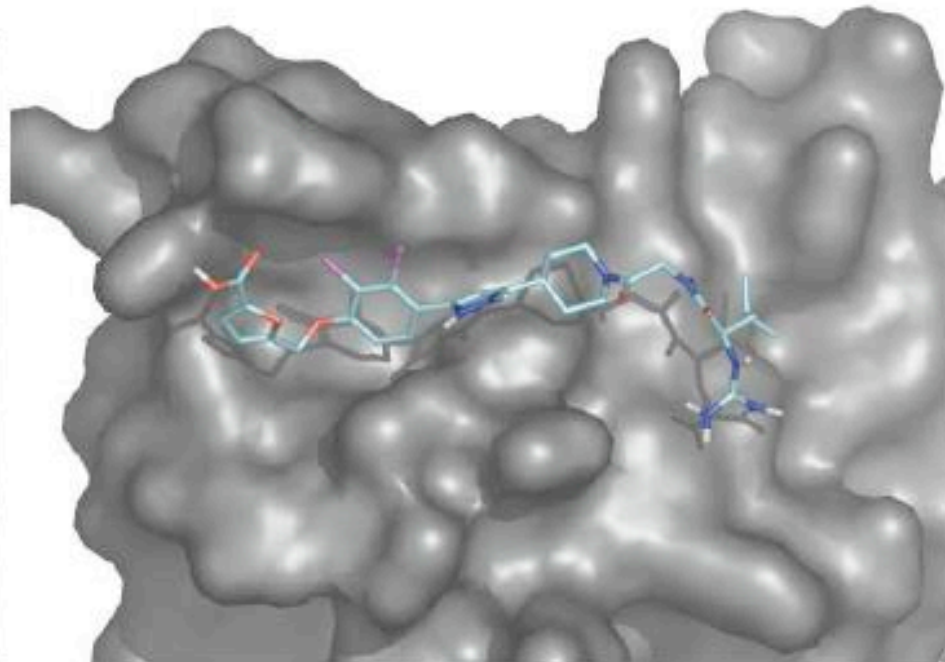


(b) BCL-X_L (docking pose)

Docking an IL-2

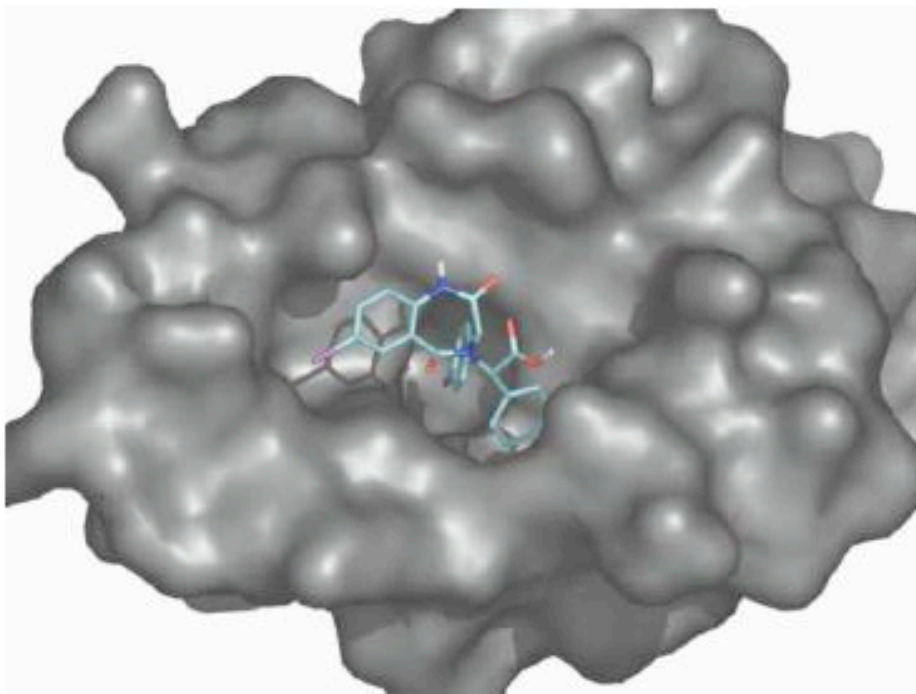


(c) IL-2 (native binding mode)

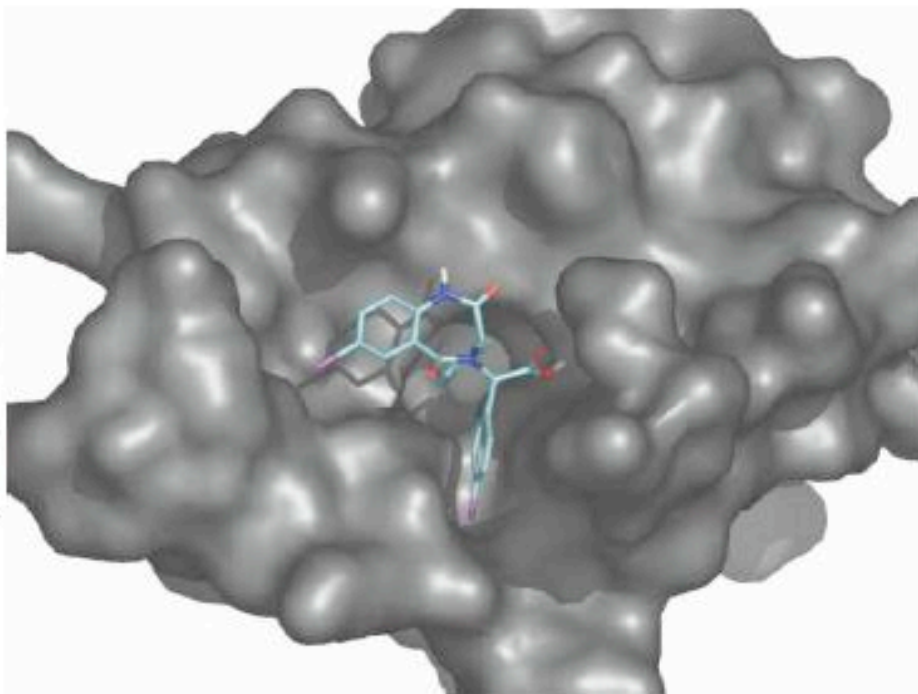


(d) IL-2 (docking pose)

Docking an MDM2



(e) MDM2 (native binding mode)



(f) MDM2 (docking pose)

Eyrisch, Helms,
J.Med.Chem. (2007)

Docking ranks und scores

Table 5. Best Docking Results for Redocking into Complex Structure, Docking into Apo Structure, and Docking into MD Snapshots

system	redocking			apo-docking			snapshot-docking ^b		
	rmsd (Å)	score (kcal/mol)	rank ^a	rmsd (Å)	score (kcal/mol)	rank ^a	rmsd (Å)	score (kcal/mol)	rank ^c (%)
BCL-X _L –N3B	0.9	–10.5	2	3.3	–6.2	5	1.4	–8.7	4.7
IL-2–FRH	1.1	–10.8	1	2.9	–6.2	1	1.5	–6.6	20.6
MDM2–DIZ	1.1	–13.1	2	3.4	–6.7	5	1.9	–11.5	1.1

^a Rank of docking solution among 10 docking runs. ^b Docking into all MD snapshots (grid center coincident with center of mass of superimposed ligand).

^c Relative rank defined as the rank of this solution after sorting all results by increasing docking score in relation to the total number of docking results.

^d Docking into transient pockets (grid center coincident with center of mass of transient pocket).

Interpretation

- Redocking in Kristallstruktur der Komplexe funktioniert sehr gut:

ca. 1.0 Å RMSD, Rang 1-2

- Docking in MD-Schnappschüsse erreicht geringste Abweichung von 1.4 – 1.9 Å RMSD

- Score ca. 2-4 kcal/mol schlechter, nativer Bindungsmodus wird in den 1 – 20% besten Treffern gerankt.