



Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	XV
Tabellenverzeichnis	XVII
Abkürzungen und Symbole	XIX
1. Einleitung	1
1.1 Bewertungsfunktionen.....	3
1.1.1 Einsatzgebiete	3
1.1.2 Anforderungen und Validierungsgrundlagen	7
1.1.3 Klassen von Bewertungsfunktionen	8
1.1.3.1 Kraftfeldbasierte Bewertungsfunktionen.....	8
1.1.3.2 Empirische Bewertungsfunktionen	9
1.1.3.3 Wissensbasierte Bewertungsfunktionen.....	10
1.1.3.4 Bewertungsfunktionen des Maschinellen Lernens	11
1.1.3.5 Hybride und Targetspezifische Bewertungsfunktionen	11
1.1.4 Consensus Scoring.....	12
1.1.5 Weitere theoretische Ansätze zur Vorhersage der Bindungsaffinität	12
1.2 Bindungsaffinität	13
1.3 PDBbind-Datenbank	14
1.3.1 Aufbau der PDBbind-Datenbank	14
1.4 Matched Molecular Pairs	17
2. Zielsetzung.....	19
3. Material und Methoden.....	23
3.1 Untersuchte Bewertungsfunktionen	23
3.1.1 ASP.....	23
3.1.2 ChemScore.....	24
3.1.3 ChemPLP.....	25
3.1.4 GoldScore	25
3.1.5 London dG	26
3.1.6 ASE.....	27
3.1.7 Affinity dG.....	27
3.1.8 Alpha HB	28
3.1.9 GBVI/WSA dG	28



3.2	3-D-Matched Molecular Pair-Datensatz.....	30
3.2.1	Aufbau und Aufbereitung des 3-D-MMP-Datensatzes.....	30
3.2.2	Vorbereitung des 3-D-MMP-Datensatzes	32
3.2.3	Scoring des 3-D-MMP-Datensatzes	34
3.2.3.1	Scoring durch die MOE-Bewertungsfunktionen.....	34
3.2.3.2	Scoring durch die GOLD-Bewertungsfunktionen	35
3.2.4	Messgrößen und Einflussfaktoren des 3-D-MMP-Datensatzes.....	36
3.2.4.1	Bestimmung der Bindungsaffinitätsdifferenz (Δ AFFINITY)	36
3.2.4.2	Bestimmung der Score-Differenz (Δ SCORE)	37
3.2.4.3	Bestimmung des CONSENSUS der Δ SCORE-Werte	38
3.2.4.4	Bestimmung der Differenz in der Anzahl schwerer Atome (Δ HA)	38
3.2.4.5	Δ HA-bezogene und HA-identische Komplex-Paare des 3-D-MMP-Datensatzes.....	39
3.2.5	Subgruppenanalyse und σ_{krit} -Wert	40
3.3	Related Ligand Pair-Datensatz.....	43
3.3.1	Aufbau und Aufbereitung des RLP-Datensatzes.....	43
3.3.2	Vorbereitung des RLP-Datensatzes	47
3.3.3	Scoring des RLP-Datensatzes	48
3.3.4	Messgrößen und Einflussfaktoren des RLP-Datensatzes	48
3.3.4.1	Bestimmung von Δ AFFINITY, Δ HA und Δ SCORE.....	49
3.3.4.2	Δ HA-bezogene und HA-identische Komplex-Paare des RLP-Datensatzes	49
3.3.5	Subgruppenanalyse und σ_{krit} -Wert	51
3.4	Positivkontrolle.....	55
3.4.1	CSAR Benchmark	55
3.4.2	Verwendung des CSAR-NRC-Datensatzes bei GBVI/WSA dG	57
3.4.3	Durchführung der Positivkontrolle.....	58
3.5	Anforderungen an Validierdatensätze	60
4.	Ergebnisse und Auswertung	63
4.1	Ergebnisse des 3-D-MMP-Datensatzes	64
4.1.1	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte.....	64
4.1.1.1	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte der WF-KOMPLEX-PAARE	65
4.1.1.2	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte der WH-KOMPLEX-PAARE	68
4.1.1.3	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte der WF-GO-KOMPLEX-PAARE	70
4.1.1.4	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte der WH-GO-KOMPLEX-PAARE	73
4.1.1.5	Vergleich der Vorhersagegenauigkeiten der Δ AFFINITY-Werte	75



4.1.2	Vorhersage der Δ HA-bezogenen sowie HA-identischen Δ AFFINITY-Werte.....	76
4.2	Ergebnisse des RLP-Datensatzes	81
4.2.1	Vorhersagegenauigkeit der Δ AFFINITY-Werte	81
4.2.2	Vorhersage der Δ HA-bezogenen sowie HA-identischen Δ AFFINITY-Werte.....	85
4.3	Ergebnisse der Positivkontrolle	93
5.	Diskussion.....	97
5.1	Δ AFFINITY-Vorhersagegenauigkeiten	97
5.1.1	Einfluss des Wassers und der Geometrieoptimierung.....	98
5.1.2	Einfluss der Molekülgröße.....	101
5.2	Subgruppenanalyse	104
5.3	Consensus Scoring	105
5.4	Weitere beitragende Faktoren	106
5.5	Fazit zum 3-D-MMP- und RLP-Datensatz	108
6.	Zusammenfassung und Ausblick.....	111
7.	Summary	115
8.	Anhang	119
8.1	Beispiel einer gold.conf-Datei	174
8.2	Auslesen der Scores der GOLD-Bewertungsfunktionen (get_goldscores.m).....	178
8.3	Zuweisung der Scores (assign_scores.m)	179
8.4	Berechnung der Δ AFFINITY-Vorhersagegenauigkeit (MOE) (prediction_moe.m).....	179
8.5	Berechnung der Δ AFFINITY-Vorhersagegenauigkeit (GOLD) (prediction_gold.m).....	180
8.6	Bestimmung der Subgruppen des RLP-Datensatzes (generate_subgroups.m).....	181
8.7	Bestimmung des Δ AFFINITY-Vektors für den CONSENSUS (consensus_vector_affinity.m).....	181
8.8	Bestimmung des CONSENSUS der Δ SCORE-Werte (prediction_consensus.m)	182
8.9	Bestimmung der Relationen zwischen Molekülgröße und Bindungsaffinität (relationen_BA_HA_Score_diss.m).....	182
8.10	Berechnung der Fingerprints (calculate_fingerprint.py)	184
8.11	Berechnung der Tanimoto-Ähnlichkeit (calculate_tanimoto.m)	186
8.12	Berechnung des RDKit Fingerprints und der Tanimoto-Ähnlichkeit (Auszug aus calculate_RDKit_Tanimoto.py).....	186
9.	Literaturverzeichnis	189