

# Strukturbasierte Pharmakophore: Neue Wirkstoffmodelle für die Arzneimittelforschung

Gerhard Wolber

**Abstract:** Arzneistoffe sind kleine organische Liganden, die durch ihre Bindung an ein Makromolekül eine biologische Antwort auslösen. In dieser Arbeit wurden dreidimensionale, geometrisch und chemisch-funktionell klassifizierte Bindungsmuster in der größten verfügbaren Sammlung von Makromolekül-Ligand-Komplexen, der "Brookhaven Protein Data Bank" untersucht. Aus den Ergebnissen wurden Modelle abgeleitet, die dazu geeignet sind, effizient und transparent neue Wirkstoffe mit vergleichbarer Bindungscharakteristik zu identifizieren.

## 1 Einführung und Hintergrund

Die Erstellung von Pharmakophormodellen hat sich in den letzten Jahren als etablierte Methode zur computergestützten Wirkstoffentwicklung erwiesen. [Dr00] Sie basiert auf einer Abstraktion der komplexen Interaktion eines großen Rezeptormoleküls mit einem kleinen (*Liganden*)-Molekül, das die Funktion des Makromoleküls steuert. [BKK96]

Das Konzept der 3D-Pharmakophore basiert auf den Wechselwirkungen, die in der Arzneistoff-Rezeptor Wechselwirkung experimentell beobachtet wurden: Wasserstoffbrückenbindungen, ionischen Wechselwirkungen (Salzbrücken), sowie elektrostatischen und hydrophoben Interaktionen. Ein 3D-Pharmakophor (oder *Pharmakophormodell*) umfasst die Menge aller im dreidimensionalen Raum angeordneten Wechselwirkungen *chemischer Merkmale* eines Liganden mit einem Rezeptor.

Es gibt zwei Ansätze zur Entwicklung von Pharmakophormodellen: Entweder durch experimentelle Strukturaufklärung eines Rezeptors (Röntgenstrukturanalyse, Magnetresonanzspektroskopie) oder durch die Analyse mehrerer Liganden, von denen angenommen wird, dass sie an einer bestimmten, für alle Liganden gleichen Stelle an den Rezeptor binden. Im ersten Fall werden die relevanten Wechselwirkungen meist intuitiv von der bekannten dreidimensionalen Struktur abgeleitet (*strukturbasiertes Design*), im letztgenannten werden gemeinsame Merkmale der bekannten Liganden untersucht (*ligandbasiertes Design*). Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf den strukturbasierten Ansatz, indem aus dreidimensionalen Strukturdaten automatisiert Pharmakophormodelle abgeleitet werden.

Strukturbasiertes Arzneistoffdesign wird in der Regel mit *Docking* gleichgesetzt, einer Methodik, die ein potentiell molekular flexibles Arzneistoffmolekül flexibel an eine im Modell unflexible Rezeptorbindetasche anpasst. Die Bindungsaffinität und damit die minimale Wirkkonzentration wird anschließend durch verschiedene Bewertungsfunktionen geschätzt. Die dafür eingesetzten Algorithmen sind vielfältig: Sie reichen von inkrementellem Zusammensetzen

zen des Liganden (FlexX [RKLK96]) über shape-basierte Ansätze (DOCK [OK95]) bis zu kraftfeldbasierten Methoden (AUTODOCK [MGH<sup>+</sup>98]) und genetischen Algorithmen (GOLD [JWG95, JWG<sup>+</sup>97]). Systematische und zufällige Suchansätze werden von Glide [Sc] und LigandFit [VJOW03] verwendet.

Docking betrachtet die gesamte Information einer Proteins und bewertet mögliche Interaktionen für verschiedene Anordnungen (*alignments*). Dieser Ansatz war nie für das Durchsuchen großer Strukturbibliotheken gedacht und ist dementsprechend rechenintensiv. Pharmakophore sind für das Durchsuchen großer Moleküldatenbanken (virtuelles Screening) weitaus besser geeignet [LHBB00]. Während ligandbasierte Pharmakophormodelle automatisiert durch die Überlagerung verschiedener 3D-Konformationen von Molekülen erstellt werden können, gibt es noch keine vollautomatisierte Methode zur Generierung eines Pharmakophors aus einer bekannten 3D-Struktur.

Ziel dieser Arbeit war die Extraktion und Interpretation kleiner organischer Liganden aus der "Brookhaven Protein Data Bank (PDB)" [BWF<sup>+</sup>00], einer öffentlich zugänglichen Sammlung von über 25.000 biologischen Komplexen. Die Komplexdaten enthalten nicht nur experimentelle Information, sondern auch einen hohen Anteil an Annahmen, deren Qualität von der Erfahrung des Forschers abhängt, der das Experiment durchgeführt hat. Der Fokus bei der Strukturaufklärung liegt im Allgemeinen auf dem Makromolekül, während für die vorliegende Arbeit die Liganden und deren Umgebung wichtig sind. Aufgrund von Mängeln im Datenformat und den Problemen bei der Erstellung der Datensätze sind die vorhandenen Daten in den meisten Fällen unvollständig und teilweise fehlerhaft. Umso höher sind die Anforderungen an Interpretations- und Extraktionsalgorithmen, die regelbasiert Fehler erkennen und korrigieren sollen, um eine vernünftige Basis für den zweiten Schritt, die Pharmakophorerzeugung, zu liefern.

Mehrere Projekte haben sich bereits mit dem Problem der Ligandenerkennung aus der PDB beschäftigt. Das bekannteste ist Relibase [Ca00], dessen Algorithmus BALI [HRB97] automatisch Bindungs- und Atomtypen zuordnet. Die Resultate sind öffentlich zugänglich, der Algorithmus wurde allerdings nicht im Detail veröffentlicht und konnte deshalb hier nicht verwendet werden.

Ein weiterer, sehr hilfreicher Artikel wurde von Roger Sayle, dem Autor des Proteinvisualisierungsprogrammes Rasmol [SMW95] veröffentlicht. Er beinhaltet eine Liste funktionseller Gruppen, die in dieser Arbeit zur Korrektur der Interpretationsergebnisse verwendet wurde.

Die hier vorgestellte Arbeit beschreibt einen neuen Ansatz, Liganden aus der "Brookhaven Protein Data Bank" zu interpretieren und im Kontext ihrer Proteinumgebung automatisiert zugehörige Pharmakophormodelle zu erstellen. Diese Pharmakophormodelle können verwendet werden, um in weiterer Folge neue Moleküle zu finden, die potentiell an derselben Stelle an den Rezeptor binden und somit eine vergleichbare und daher am Modell optimierbare Arzneistoffwirkung aufweisen.

## 2 Interpretation und Extraktion der Liganden

Obwohl die PDB wertvolle Informationen enthält, ist die Datenqualität unterschiedlich: Die Daten wurden in über 30 Jahren gesammelt, und die damals entwickelte Spezifikation für das Dateiformat wurde im Lauf der Zeit unterschiedlich interpretiert. Sie wurde entwickelt, um die Positionen von Aminosäuren in einem Protein zu beschreiben und hat sich niemals mit kleinen organischen Liganden und deren detaillierter Erfassung beschäftigt.

Um die Ableitung der Modelle auf eine sinnvolle und reproduzierbare Basis zu stellen, mussten die vorhandenen Liganden-Daten interpretiert, bewertet und anschließend extrahiert werden. Diese Interpretation und Extraktion wurde in zwei Schritten durchgeführt: (i) Der Plausibilitätskontrolle und fehlertoleranten Korrektur der chemischen Charakteristika der Topologie des Moleküls und (ii) der geometrischen Bewertung des Moleküls mit Zuordnung der Hybridisierungszustände aufgrund der räumlichen Anordnung der Atome untereinander.

### 2.1 Topologie und Ringerkennung der Liganden

Der erste Interpretationsschritt konzentriert sich auf eine ausschließlich graphentheoretische Betrachtung des Moleküls. Diese Berechnungen sind bei der typischen Größe eines organischen Liganden (ca. 50 Atome als Knoten) sehr viel effizienter durchzuführen als geometrische Betrachtungen.

Das Molekül wird als ungerichteter, potentiell zyklischer Graph mit typisierten Kanten und Knoten beschrieben. Die Typisierung der Kanten entspricht den chemischen Bindungstypen und ist nicht in der PDB klassifiziert, spielt aber eine wesentliche Rolle in der Beschreibung der chemischen Charakteristik. Der Knotentyp entspricht dem chemischen Element des Atoms, das durch den jeweiligen Knoten repräsentiert wird.

Die Information, ob eine Kante zwischen zwei Atomknoten besteht, ist aber bereits vorhanden und kann dazu verwendet werden, Zyklen (chemisch *Ringe*) zu erkennen und zu markieren. Diese Markierung ist deshalb notwendig, weil sich Ringe in Bezug auf ihre Geometrie grundlegend anders verhalten als azyklische Molekülteile. Während ein  $sp^2$  hybridisiertes Atom in einem Ring mit 5 Atomen einen Bindungswinkel von 108 Grad aufweist, beträgt dieser Winkel für denselben Atomtyp in azyklischer Form 120 Grad.

Einige Algorithmen wurden in Bezug auf Ringerkennung in Molekülen bereits veröffentlicht [GJ79, WD75, HGT84, BP94, FPDB93]. Der Artikel von Lynch et al. [DGHL89] beschreibt verschiedene Ansätze und gibt eine gute Übersicht über bekannte Algorithmen. Für diese Arbeit wurde als ideale Beschreibung das *smallest set of smallest rings* ausgewählt, weil sie als Ergebnis genau die chemischen Einheiten liefert, die in weiterer Folge geometrisch analysiert werden sollen. Um die Ringmenge zu ermitteln, wurde ein von Figueras [Fi96] vorgeschlagener, auf Breitensuche (BFS) basierender, effizienter Algorithmus implementiert. Figueras hat experimentell gezeigt, dass der BFS-basierte Ansatz für typische Fälle bis zu 2.000 mal schneller ist als alle bisher bekannten auf Tiefensuche basierenden Algorithmen. Die vorgestellte Implementierung musste noch auf die Verwen-

dung von Referenzlisten angepasst werden, um sie auf die vorhandenen Datenstrukturen von *ilib* [WL00] anwenden zu können, die die Basis für diese Arbeit bilden.

Nach der Ringerkennung wurde eine Sammlung von chemischen Mustern auf die gewonnenen, untypisierten Graphen angewandt. Diese Muster stammen aus chemischem Grundlagenwissen [Pa48] und wurden durch Subgraph-Matching anhand eines Kompatibilitätsgraphen [WL00] zugewiesen.

## 2.2 Geometrische Interpretation und Erkennung der Hybridisierungszustände

Der Hybridisierungszustand eines Atoms wird durch die relative Position eines Zentralatoms in Bezug auf alle seine direkten Nachbarn bestimmt. Bei bestehenden Ansätzen werden Bindungswinkel zu zwei zufällig ausgewählten Nachbarn verwendet, um eine Aussage über den Hybridisierungsstatus zu treffen.

Für Hochenergie-Konformationen, wie sie in biologischen Systemen häufig auftreten, ist dieser Ansatz jedoch problematisch und führt zu oft ambivalenten Ergebnissen: In Anbetracht der Ungenauigkeit der Daten ist beispielsweise die Differenz zwischen dem typischen Bindungswinkel für  $sp^3$  Atome (109,5 Grad) und dem typischen Bindungswinkel von 120 Grad für  $sp^3$  Atome zu klein. Um diese Unzulänglichkeit zu vermeiden, wurde ein neues Modell zur Erkennung von Hybridisierungszuständen entwickelt.

Für jeden Hybridisierungszustand gibt es einen starren geometrischen Körper (*template*), dessen Eckpunkte durch alle möglichen Nachbarpositionen definiert sind. Die Positionen aller Eckpunkte sind definiert, wenn mindestens drei beliebige Punkte feststehen. Für ein Zentralatom mit mindestens zwei Nachbarn gibt es also ideale Absolutpositionen für alle Nachbaratome. Anstatt Bindungswinkel zu untersuchen, wird in diesem Modell lediglich der geometrische Körper ausgerichtet, um anschließend die Abstände zu den Idealpositionen zu betrachten. Der absolute geometrische Fehler  $d_a$  für  $n$  Nachbarn, einer Liste idealer Punkte  $I_{0..(n-1)}$  und einer Liste beobachteter Punkte  $O_{0..(n-1)}$  kann einfach als Summe der Abstände der entsprechenden Punkte beschrieben werden:

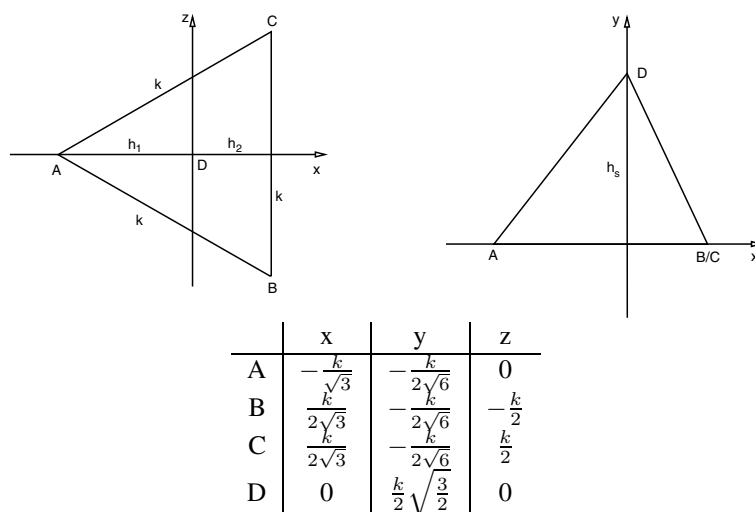
$$d_a = \sum_{i=0}^n \sqrt{(I_i - O_i)^2} \quad (1)$$

Daraus folgt trivial die relative geometrische Abweichung  $d_r$ , die ein vergleichbares Maß für Hybridisierungszustände mit unterschiedlicher Anzahl an Nachbaratomen darstellt.

$$d_r = \frac{d_a}{n} \quad (2)$$

Die Eckpunkte des geometrischen Körpers werden in einem numerischen Verfahren an allen vorhandenen Nachbarn bestmöglich ausgerichtet. Abbildung 1 zeigt beispielhaft die Idealpositionen für einen Tetraeder in Anhängigkeit der Bindungslänge  $r$ .

Der Hybridisierungszustand wird aufgrund des am besten passenden Templates bestimmt, wobei als Maß die relative geometrische Abweichung  $d_r$  herangezogen wird.

Abbildung 1: Positionen im tetraedrischen Template für  $sp^3$  Atome

### 2.3 Semantische Interpretation: Bekannte funktionelle Gruppen und Doppelbindungsmuster

Im Gegensatz zur Zuweisung von Hybridisierungsstadi kann das Problem der Doppelbindungsverteilung im molekularen Graphen nicht durch eindeutige Zuordnungen gelöst werden. Deshalb werden in einem ersten Schritt häufige chemisch-funktionelle Gruppen als Muster gesucht und dem Liganden zugewiesen. Diese Muster beinhalten beispielsweise Carbonsäuren, Guanidin-artige Gruppen, Acetamide, Nitrogruppen oder Sulfonylgruppen und basieren auf dem Bericht von R. Sayle [Sa01].

Zwischen allen bisher noch nicht bearbeiteten  $sp^2$  Atomen mussten als nächstes alternierende Doppelbindungen verteilt werden. Auch hier wurde zunächst eine Bibliothek von bekannten Doppelbindungsmustern (z.B. 1H-Pyrrrol, Protoporphyrin) angelegt. Die Zuweisung dieser Muster wurde nach dem bereits in Abschnitt 2.1 erwähnten Verfahren anhand eines Kompatibilitätsgraphen implementiert, wobei der Algorithmus so modifiziert wurde, dass die Typisierung von Einfachbindungen ignoriert wird. Der resultierenden, zur Vorlage kompatiblen Atommenge kann anschließend die Bindungscharakteristik der Vorlage zugeordnet werden.

Allen von diesen beiden musterbasierten Schritten nicht erfassten  $sp^2$  Atomen wird die maximal mögliche Anzahl an alternierenden Doppelbindungen zugeordnet, wobei eine Lösung akzeptiert wird, wenn die Hälfte der Bindungen Doppelbindungen sind. Ist keine solche Lösung möglich, werden alle Permutationen berechnet und aus diesen eine Lösung mit der größten Anzahl an zulässigen Doppelbindungen ausgewählt.

### 3 Erstellung von Pharmakophormodellen

Ziel bei der Erstellung der Pharmakophormodelle ist die Identifikation von Wechselwirkungsmerkmalen (*chemischen Features*), die den Protein-Ligand Komplex und seine Interaktionen universell und vergleichbar, aber auch ausreichend spezifisch beschreiben.

Werden abstrakte und generelle Featuredefinitionen verwendet, sind die resultierenden Modelle universell, verlieren aber ihre Fähigkeit, die vorliegende Wechselwirkung ausreichend zu charakterisieren. Selektivität ist allerdings ein wichtiges Kriterium für die Qualität des Pharmakophormodells. Daher wurden beim ligandbasierten Ansatz bisher häufig topologische Merkmale (Ebene 1 und 2) verwendet, was allerdings die Gefahr birgt, dass nur der Ligand, nicht aber die gesamte Wechselwirkung beschrieben wird.

Um die bekannten chemischen Merkmale [GKS<sup>+</sup>94] als Bausteine für Pharmakophore zu charakterisieren, wurde ein Schichtenmodell erstellt, das in Tabelle 1 dargestellt ist.

Ebene	Beschreibung	Universalität	Spezifität
4	Chemische Funktionalität ohne geometrische Einschränkung (z.B. ein Bereich mit hoher Lipophilie)	+++	--
3	Chemische Funktionalität mit geometrischer Einschränkung (z.B. ein Vektor, der eine Wasserstoffbrücke beschreibt)	++	+
2	Molekularer Subgraph (Atome, Bindungen) ohne geometrische Einschränkung (z.B. ein Benzolring)	-	++
1	Molekularer Subgraph (Atome, Bindungen) mit geometrischer Einschränkung (z.B. ein Benzolring, dessen Ebene parallel zu einem Benzolring im Abstand von 4 Angstrom liegen muss)	--	+++

Tabelle 1: Abstraktionsebenen für chemische Merkmale in Pharmakophormodellen

Die in dieser Arbeit verwendeten chemischen Merkmale repräsentieren ausschließlich chemische Funktionalitäten (Ebene 3 und 4), nicht spezifische Subgraphen. Diese Vorgehensweise macht es möglich, mit einem erstellten Pharmakophormodell potentielle neue Liganden zu finden, die sich in Ihrer Topologie komplett von der Ausgangsverbindung unterscheiden, aber eine ähnliche chemische Funktionalität und damit eine vergleichbare biologische Funktion aufweisen. Durch die Anzahl der im dreidimensionalen Raum angeordneten chemischen Merkmale kann die Selektivität einfach und effektiv durch das Hinzufügen und Weglassen einzelner Merkmale gesteuert werden.

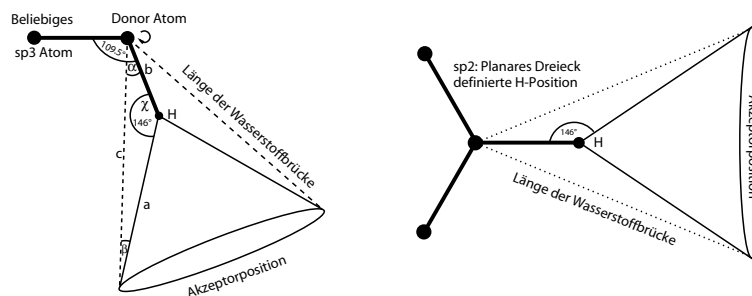


Abbildung 2: Geometrische Einschränkungen für Wasserstoffbrücken

Es wurden folgende Gruppen chemischer Merkmale beschrieben und implementiert: Wasserstoffbrückendonoren, Wasserstoffbrückenakzeptoren, positiv und negativ ionisierbare Bereiche sowie lipophile Bereiche.

Wird eine dieser chemischen Funktionalitäten auf Ligandenseite gefunden, wird überprüft, ob es Teil einer komplementären Wechselwirkung mit dem Makromolekül ist. Wenn eine potentielle Interaktion vorliegt, wird die entsprechende geometrische Repräsentation zum Pharmakophormodell hinzugefügt.

Für Wasserstoffbrücken wurden geometrische Einschränkungen implementiert (Ebene 3), die in Abbildung 2 dargestellt sind. Die geometrischen Einschränkungen hängen vom Hybridisierungszustand des Wasserstoffbrückendonoratoms ab und stellen eine wesentliche Einschränkung und damit eine Erhöhung der Selektivität dar.

## 4 Zusammenfassung

Die vorgestellte Arbeit beschäftigt sich mit gezielter Datensuche in der “Brookhaven Protein Data Bank”, die die größte öffentliche Sammlung biologisch wichtiger Proteine als Komplexe mit kleinen organischen Molekülen darstellt. Der Fokus der vorgestellten Dissertation liegt auf den Liganden mit dem Ziel, relevante Information über die Wechselwirkung jedes einzelnen Liganden entsprechend zu erfassen. Aufgrund historischen Wachstums ist die Datenqualität in vielen Fällen schlecht. Um dennoch plausible Resultate zu erhalten, wurden existierende Algorithmen angepasst und neue Verfahren zur Fehlerabschätzung und fehlertoleranten Erkennung entwickelt.

Das beschriebene Verfahren interpretiert und extrahiert Liganden in mehreren Schritten: Planare Ringerkennung, Zuweisung von Charakteristika funktioneller Gruppen, Erkennung der Hybridisierungsstati anhand der geometrischen Umgebung und letztlich ein Verfahren zur Zuweisung von Doppelbindungsmustern. Wegen fehlerhaften Daten ist diese Erkennung nicht immer fehlerfrei. Durch das eingeführte quantitative geometrische Modell kann aber ein Maß für die Fehlerwahrscheinlichkeit ermittelt werden.

Auf der Basis der bestmöglichen Erkennung der Liganden folgt der nächste Schritt: die Erzeugung von Pharmakophormodellen, die zur Charakterisierung und Modellierung biologischer Arzneistoff-Wechselwirkungen verwendet werden. Es wurde ein Regelset vorgestellt, das automatisiert Protein-Ligand Wechselwirkungen erkennt und in verschiedene Arten chemischer Interaktionen einteilt. Die Menge aller Interaktionen wird zu einem Pharmakophormodell zusammengefasst, mit dem durch virtuelles Screening neue Arzneistoffwirkungen von bekannten Molekülen gesucht werden können.

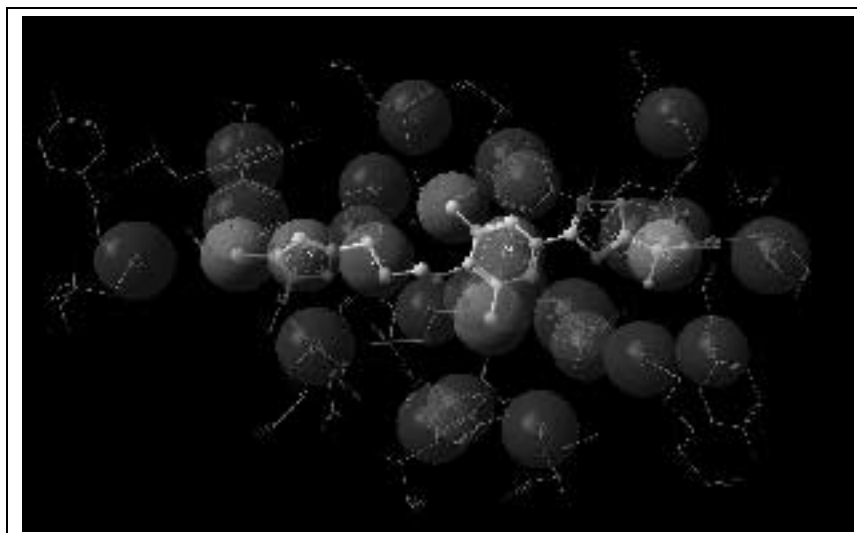


Abbildung 3: Beispiel für ein Pharmakophormodell [PDB Eintrag 1NCR/W11]

## Literatur

- [BKK96] Böhm, H.-J., Klebe, G., und Kubinyi, H.: *Wirkstoffdesign*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. 1996.
- [BP94] Balducci, R. und Pearlman, R.: Efficient exact solution of the ring perception problem. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 34(4):822–831. 1994.
- [BWF<sup>+</sup>00] Berman, H., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T., Weissig, H., Shindyalov, I., und Bourne, P.: The protein data bank. *Nucleic Acids Research*. 28:235–242. 2000.
- [Ca00] Cambridge Crystallographic Data Centre. Relibase: A program for searching protein-ligand databases. <http://relibase.ccdc.cam.ac.uk/>. 2000.
- [DGHL89] Downs, G., Gillet, V., Holliday, J., und Lynch, M.: Review of ring perception algorithms for chemical graphs. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1989.
- [Dr00] Drews, J.: Drug discovery: A historical perspective. *Science*. 287:1960–1964. 2000.

- [Fi96] Figueras, J.: Ring perception using breadth-first search. *J.Chem. Inf. Comput. Sci.* 36:986–991. 1996.
- [FPDB93] Fan, B., Panaye, A., Doucet, J., und Barbu, A.: Ring perception. A new algorithm for directly finding the smallest set of smallest rings from a connection table. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 33(5):657–662. 1993.
- [GJ79] Gasteiger, J. und Jochum, C.: An algorithm for the perception of synthetically important rings. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 19(1):43–48. 1979.
- [GKS<sup>+</sup>94] Green, J., Kahn, S., Savoj, H., Sprague, P., und Teig, S.: Chemical function queries for 3D database search. *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 34:1297–1308. 1994.
- [HGT84] Hendrickson, J., Grier, D., und Toczko, A.: Condensed structure identification and ring perception. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 24(4):195–203. 1984.
- [HRB97] Hendlich, M., Rippmann, F., und Barnickel, G.: BALI: Automatic assignment of bond and atom types for protein ligands in the brookhaven protein databank. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 37:774–778. 1997.
- [JWG95] Jones, G., Willett, P., und Glen, R.: Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. *J. Mol. Biol.* 245(1):43–53. 1995.
- [JWG<sup>+</sup>97] Jones, G., Willett, P., Glen, R., Leach, A., und Taylor, R.: Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J. Mol. Biol.* 267(3):727–748. 1997.
- [LHBB00] Langer, T., Hoffmann, R., Bachmair, F., und Begle, S.: Chemical function based pharmacophore models as suitable filters for virtual screening. *J.Mol. Struct. (THEOCHEM)*. 503:59–72. 2000.
- [MGH<sup>+</sup>98] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., und Olson, A. J.: Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and empirical binding free energy function. *J. Computational Chemistry*. 19:1639–1662. 1998.
- [OK95] Oshiro, C. und Kuntz, I.: Flexible ligand docking using a genetic algorithm. *J. Comp.-Aided Mol. Design*. 9:113–130. 1995.
- [Pa48] Pauling, L.: *The Nature of the Chemical Bond, 2nd edition*. Cornell University Press, New York. 1948.
- [RKLK96] Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., und Klebe, G.: A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J. Mol. Biol.* 261:470–489. 1996.
- [Sa01] Sayle, R. From cruff to content: Perception of molecular connectivity from 3D coordinates. 2001. Bioinformatics Group, Metaphorics LLC, Santa Fe, New Mexico.
- [Sc] Schroedinger. Portland, OR97201.
- [SMW95] Sayle, R. und Milner-White, E.: Rasmol: biomolecular graphics for all. *Trends in Biochem. Sci.* 20:374–376. 1995.
- [VJOW03] Venkatachalam, C., Jiang, X., Oldfield, T., und Waldan, M.: Ligandfit: A novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites. *J. Mol. Graphics Modell.* 21:289–307. 2003.
- [WD75] Wipke, W. und Dyott, T.: Use of ring assemblies in ring perception algorithm. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 15(3):140–147. 1975.
- [WL00] Wolber, G. und Langer, T.: Comb<sup>i</sup>Gen: A novel software package for the rapid generation of virtual combinatorial libraries. In: Höltje, H.-D. und Sippl, W. (Hrsg.), *Rational Approaches to drug design*. S. 390–399. Prous Science. 2000.

**Lebenslauf**

Gerhard Wolber, geb. 12.06.1973

**Ausbildung und Preise**

<i>Juli 2003</i>	Preis der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Innsbruck
<i>Juni 2003</i>	Promotion an der Leopold-Franzens Universität Innsbruck mit Auszeichnung
<i>2001-2003</i>	Dissertation "LigandScout: Pharmacophores Derived From Protein-Bound Ligands in the Protein Data Bank"
<i>2000</i>	Sponson zum Dipl.-Ing. an der TU Wien. Diplomarbeit: "CombiGen: A Framework for the Generation of Virtual Combinatorial Libraries"
<i>1998-2000</i>	Individuelles Diplomstudium <i>Computer Aided Drug Design (Molecular Modelling)</i> an der TU Wien (Hauptfach Informatik) und Universität Innsbruck (Anwendungsfach Pharm. Chemie)
<i>1996-2000</i>	Informatikstudium an der TU Wien
<i>1991-1995</i>	Pharmaziestudium an der Leopold-Franzens Universität Innsbruck

**Ausgewählte Publikationen**

G. Wolber and T. Langer. High-throughput pharmacophore generation from protein-bound ligands. *Invited seminar at GlaxoSmithKline, Stevenage, UK, 2003*

T. Langer, G. Wolber, C. Laggner and J. Kirchmair. The problem of bio-active conformations: What can we learn from the PDB database? *Invited talk, 7th European Catalyst UGM, Charnwood, UK, 2003*

T. Langer and G. Wolber. High-throughput structure-based pharmacophore model generation for reverse in silico screening. *Plenary talk at the 4th European Workshop in Drug Design, Siena, Italy 2003*

G. Wolber. LigandScout: Structure-based Pharmacophore Model Creation. *Poster presentation at the 17th Scientific Symposium of the Austrian Pharmaceutical Society (OePhG), Graz, Austria, 2003*

T. Langer and G. Wolber Feature-based Pharmacophores: Virtual Screening for Lead Identification, *Screening Trends in Drug Discovery 2003(2): 56-58*

G. Wolber and T. Langer: A Novel Software for the Automated Creation of Pharmacophore Models. *Scientia Pharmaceutica 2003; 71(1): 67*

G. Wolber and T. Langer. CombiGen: A Novel Software Package for the Rapid Generation of Virtual Combinatorial Libraries. In H.-D. Höltje, W. Sippl, editors, *Rational Approaches to Drug Design*, pp. 390-399. Prous Science, 2001, ISBN 84-8124-176-8