

Zu Gast im Meiler Lab an der Vanderbilt University in Nashville Tennessee!

8-wöchiges Praktikum des Chemieolympioniken Albert Omlor im Sommer 2009

Als Belohnung und Trostpflasterchen für den „undankbaren“ fünften Platz als Ersatzmann für das vierköpfige Team der internationalen Chemieolympiade in Cambridge erhielt ich noch vor Beginn meines Studiums Gelegenheit, meine bisherigen Kenntnisse in der Forschung unter Beweis zu stellen. Die Aussicht, zwei Monate lang renommierten Chemikern, Informatikern und Mathematikern über die Schulter zu schauen und im Team mitzuforschen, war Herausforderung und Ansporn und überwog die im Nachhinein unbegründeten Sorgen, in der „Fremde“ nicht klar zu kommen.

Von Anfang an fühlte ich mich in Nashville herzlich aufgenommen. Jens Meiler, auch ehemaliger Chemie-Olympionike aus Deutschland und inzwischen in einer grandiosen Karriere zum Universitätsprofessor einer Eliteuniversität der Top 20 in den USA avanciert, stand von Anfang an als direkter Ansprechpartner mit Rat und Tat zur Seite. Er finanzierte auch die sicherlich nicht unbedeutenden Kosten für Flug und Unterbringung im Extended Stay Hotel. Dabei war sich der „Boss“ von 30 Forschern auch nicht zu schade, mich persönlich am Flughafen abzuholen und ins Team einzuweisen. Was genau im Meiler Lab geforscht wird, ist nicht schwer zu beschreiben: einfach alles!

In meinem Projekt ging es darum, computergestützte Methoden zu entwickeln, mit denen anhand der Strukturformel Vorhersagen über biologische, chemische und physikalische Eigenschaften kleiner Moleküle getroffen werden können. Dies ist besonders bedeutsam, wenn man berücksichtigt, dass es sich bei den meisten Medikamenten um solche so genannte „small molecules“ mit maximal 800 Dalton handelt. Zentrales Ziel war es, Zeit und Ressourcen bei der Entwicklung von Medikamenten zu schonen, indem man ungeeignete Kandidaten schon vor der Synthese aussortiert. Bei der Entscheidung, ob eine vorgeschlagene Struktur geeignet ist, geht es nicht nur um die spezifische Wirkung des entsprechenden Stoffes, sondern auch darum, ob er richtig aufgenommen, verstoffwechselt und ausgeschieden wird. Ein Medikament wäre nämlich unsinnig, wenn sich das Wirkstoffmolekül, das am Herzmuskel wirken soll, stattdessen im Gehirn anreichert. Daher sollten quantitative Struktur-Eigenschafts-Beziehungen für einige dieser Arzneikriterien modelliert werden.

Das zentrale Anliegen war dabei die Vorhersage des in diesem Zusammenhang sehr geläufigen Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (LogP). Dabei handelt es sich um den dekadischen Logarithmus des Verhältnisses der Gleichgewichtskonzentrationen des in Oktanol und des in Wasser gelösten Stoffes. Zur Veranschaulichung: Ein Stoff mit dem LogP 3 liegt demnach im 1000 fachen Überschuss in der lipophilen Oktanolphase vor, während eine Verbindung mit dem LogP -2 im 100 fachen Überschuss in der wässrigen Phase vorliegt. Auch im menschlichen Körper existieren Regionen mit unterschiedlicher Lipophilie. Deshalb ist der LogP Wert ein sinnvoller Indikator für Aufnahme und Verteilung eines Medikaments im Körper.

Für die Vorhersage muss die Information des zu untersuchenden Moleküls zunächst in eine maschinenlesbare Form gebracht werden. Daher werden aus der Strukturformel skalare und vektorielle Werte, so genannte Deskriptoren, berechnet. Bestimmte Deskriptoren wie z.B. die Molekülmasse oder die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren könnte man auch ohne Computer direkt aus der Molekülformel ablesen, während andere wie z.B. der Autokorrelationsvektor, welcher Entfernungsverhältnisse im Molekül darstellt, aufwendig berechnet werden muss.

Die eigentlichen Modelle für die LogP-Vorhersage wurden mithilfe von Algorithmen für maschinelles Lernen erstellt. Diese Algorithmen wurden auf einem Datensatz aus 946 Molekülen mit experimentell bestimmten LogP Werten trainiert. Während des Trainings erkennen die Algorithmen anhand von Mustern, auf welche Art Struktur und experimentelle Eigenschaften zusammenhängen. Die fertig trainierten Modelle können dann Vorhersagen für neue Moleküle treffen.

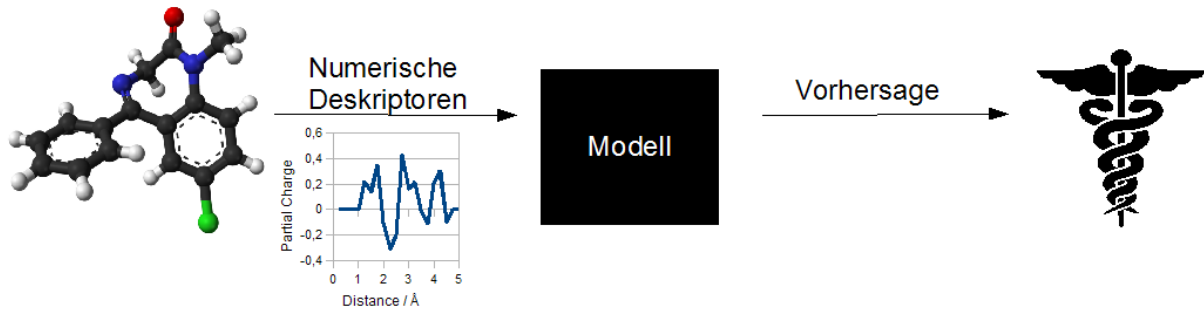


Abb. 1: Schema einer Vorhersage von quantitativen Eigenschafts-Wirkungs-Beziehungen

In diesem Projekt wurden zwei verschiedene Methoden des maschinellen Lernens implementiert und verglichen, so genannte Artificial Neural Networks (ANNs) und Support Vector Machines (SVMs). ANNs sind dem menschlichen Gehirn nachempfunden. Es werden virtuelle Nervenzellen simuliert und untereinander verschaltet. Während des Trainings werden die Verschaltungen unter den Neuronen so gewichtet, dass möglichst gute Vorhersagen gemacht werden.

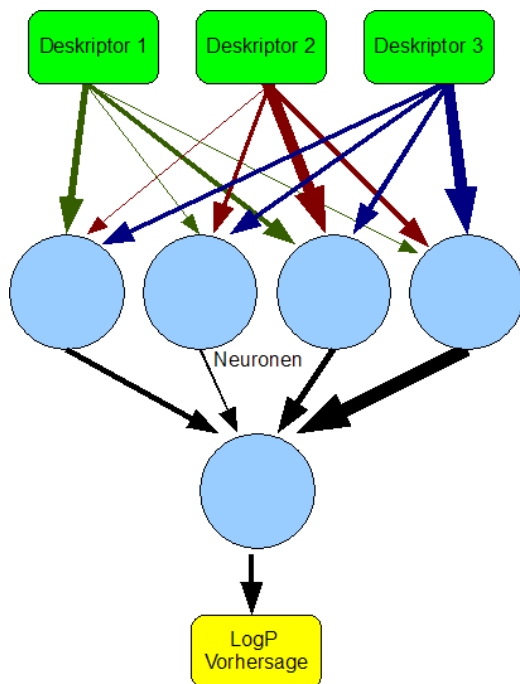


Abb. 2: Schema eines ANNs mit 3 Deskriptoren als Input und LogP als Output

Bei SVMs werden die Daten in einen höher dimensionalen Raum projiziert, in welchem man eine lineare Regression durchführen kann. Die Regressionsfunktion, deren Funktionswert später die Vorhersage darstellt, wird dabei während des Trainings optimiert. SVMs können sehr viel schneller trainiert werden als ANNs, geben dafür aber in der Regel ungenauere Ergebnisse.

Beim Training muss man den ANNs oder SVMs genügend Deskriptoren zur Verfügung stellen, damit alle relevanten Informationen über das Molekül erfasst werden können. Auf der anderen Seite werden die Lernalgorithmen allerdings durch zu viele Deskriptoren verwirrt. Irgendwo dazwischen existiert nun ein optimales Deskriptorensatz. Um dies zu finden wurde ein iteratives Verfahren verwendet, in welchem Runde für Runde solange neue Deskriptoren hinzugefügt werden, bis sich die trainierten ANNs bzw. SVMs in ihren Vorhersagen nicht mehr verbessern.

Letztendlich waren unsere Modelle in der Lage, vergleichbare – in bestimmten Fällen sogar bessere – Vorhersagen wie bereits existierende kommerzielle LogP Simulationen anderer Forschungsgruppen zu treffen.

Rückblickend war die Zeit in Amerika eine echte Herausforderung. Die Arbeit im Meiler Lab war zunächst ein Sprung ins kalte Wasser, weil ich mich zuvor nur wenig mit Informatik beschäftigt hatte. Aber der Appetit kommt über dem Essen. Im Meiler Lab wurde Tag für Tag (auch am Wochenende) hart und effektiv gearbeitet.



Albert an seinem Arbeitsplatz

Aber dennoch herrschte eine lockere, entspannte Atmosphäre. Es wurde auch viel gelacht und gealbert. Alle hatten lustige Spitznamen aus Star Wars. Ich fühlte mich im Team schon nach kurzer Zeit angenommen und integriert. Auch nach Feierabend und an Wochenenden wurde vieles gemeinsam unternommen. Besonders schön war ein Trip zum Kanufahren an den Lower Harpeth River, an dem sich alle, einschließlich dem kleinen Jonas, dem 3-jährigen Sohn von Jens Meiler, im „Wildwasser“ fahren erprobten.



Kanutrip am Lower Harpeth River mit dem Lab

Begeistert hat mich die idyllische Atmosphäre der Vanderbilt Universität mit ihrem parkähnlichen Campus, der als „national arboretum“ (botanischer Garten) eingestuft ist.

Ich habe in meinem ganzen Leben noch nie so viele Eichhörnchen gesehen wie hier. Die possierlichen kleinen Tierchen waren handzahn und stets auf dem Sprung, etwas Leckeres von uns zu erhaschen. Beim mittäglichen Lunch auf der Wiese musste man seinen „Big Mac“ regelrecht vor den gierigen kleinen Räubern verteidigen, um selber nicht leer auszugehen. Besonders toll fand ich auch das „Recreation Center“, ein riesiges Fitness-Center vom feinsten, wo man sich abends traf, um gemeinsam zu schwitzen und sich sportlich fit zu halten. Das Nachtleben von Nashville, das ja als Music City für seine Bars und Pubs berühmt sein soll, blieb mir allerdings verschlossen. Mit 18 Jahren bekommt man in Amerika gegen Cash eher eine Knarre als ein Glas Bier. Da ich mir aus alkoholischen Getränken sowieso nicht so viel mache, habe ich mir diese Sehenswürdigkeiten für den nächsten Trip aufgespart.

Die zwei Monate in Nashville sind wie im Fluge vergangen. Als mich Jens Meiler am letzten Tag mit den Worten, „Du kannst jederzeit wiederkommen!“, verabschiedete, war das wie Musik in meinen Ohren. Goodbye America, I'll be back!



Das ganze Team um Jens Meiler (hinten 5. v. l.)