

Diss. ETH No. 15316

First-Principles Characterization of Radiopharmaceuticals and Steps towards their Rational Design

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology (ETH)
Zurich

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by
Patrick Maurer
Dipl. Chem. ETH
born 17.12.1972
citizen of Sargans SG

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. P. A. Schubiger, examiner
Prof. Dr. U. Röthlisberger, co-examiner

2003

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are an indispensable tool in diagnostic medicine, and are gaining in importance for therapeutic applications. Since the patient is to be burdened with the minimal possible radiation dose, high specificity for organs or target enzymes is a key goal in radiopharmaceutical research. Furthermore, the low concentration of the radioactive tracer requires that it binds with high affinity to its target site. A rational design of selective (radio)pharmaceuticals requires an accurate knowledge of the structures of a target site and the drug itself. Molecular dynamics (MD) simulations provide a valuable tool to obtain such knowledge, as they allow to gain insight into structural and dynamical properties at an atomistic level.

In the thesis presented here, calculations at different levels of theory were used to track problems related to radiopharmaceutical research. *Ab initio* methods were used to investigate the unique reactivity of hexathioether complexes of the form $[M(9S3)]^{2+}$ ($M = \text{Re}, \text{Tc}, \text{Ru}$; $9S3 = 1,4,7\text{-trithiacyclononane}$). It was shown that the one electron reduction, which induces immediate loss of ethene from the Re and Tc complexes, leads to a stronger stabilization of the product compounds compared to the reactants by 20 kcal/mol, which results in a lowering of the activation barrier by 10 kcal/mol. Complexes of the tricarbonyl-technetate core with methyl and 2-glucosylethyl derivatives of iminodiacetic acid (IDA) were simulated in aqueous solution by means of a hybrid QM/MM scheme. It was found that the structure of the ligands and metal centers is rigid and does not significantly differ between gas phase and aqueous solution. The glucose substituent was found to have only a minor influence on the structure close to the metal center.

The enzyme hexokinase I, which plays a fundamental role in metabolism and constitutes a target for radiodiagnostic drugs, is investigated by classical MD simulations. Rigid domain motions were identified which suggest that the functional motion in hexokinase consists of a bending motion of the N- and C-terminal domains. A detailed characterisation of the

active site was performed, and the binding site for glucose turns out to be well organized.

Finally, a method was developed to derive parameters for commonly used biomolecular force fields from mixed QM/MM calculations. A new charge fitting scheme is introduced which leads to a clear improvement in the description of the hydrogen bonding pattern of hydrophilic residues in the test systems H_2PO_4^- and Gly-Ala dipeptide. It was found however that the new charge set does not reproduce the electrostatic properties well enough to determine accurate parameters for intramolecular (covalent) interactions.

ZUSAMMENFASSUNG

Radiopharmazeutika stellen in der diagnostischen Medizin ein unverzichtbares Hilfsmittel dar, und sie werden zunehmend auch für therapeutische Zwecke eingesetzt. Ein Hauptziel in der radiopharmazeutischen Forschung ist hohe Spezifität für bestimmte Organe oder Zielenzyme, damit der Patient mit der kleinstmöglichen Dosis radioaktiver Strahlung belastet wird. Für ein rationales Design neuer (Radio-) Wirkstoffe ist eine genaue Kenntnis der Struktur der Andockstelle sowie des Wirkstoffes selbst vonnöten. Ein wichtiges Werkzeug dafür sind Simulationen der Moleküldynamik, da sie auf atomarer Ebene Einblicke in strukturelle und dynamische Eigenschaften geben können.

In dieser Arbeit wurden verschiedene theoretische Methoden verwendet, um Fragestellungen mit Bezug zur radiopharmazeutischen Forschung anzugehen. *Ab initio* Methoden wurden verwendet zur Untersuchung der Reaktivität von Hexathioether Komplexen des Typs $[M(9S3)]^{2+}$ ($M = Re, Tc, Ru$; $9S3 = 1,4,7$ -trithiacyclononan). Ein-Elektronen Reduktion führt im Technetium- und Rheniumkomplex zur sofortigen Abspaltung eines Ethenmoleküls. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion zu einer stärkeren Stabilisierung der Produkte gegenüber den Reaktanden führt, und zwar um 20 kcal/mol. Diese Stabilisierung führt weiterhin zu einer Erniedrigung der Aktivierungsenergie um 10 kcal/mol. Methyl- und 2-Glucosyl-ethyl- Derivate der Iminodiessigsäure im Komplex mit Tricarbonyltechnetat in wässriger Lösung wurden untersucht mittels gemischt quanten- und molekülmechanischer (QM/MM) Methoden. Der Metall-Ligand Komplex zeigt eine praktisch unveränderte Struktur in Lösung verglichen mit der Gasphase, und der Glucosesubstituent hat nur geringen Einfluss auf das Metall-Ligand System.

Klassische moleküldynamische Methoden wurden verwendet, um das Enzym Hexokinase I zu untersuchen, welches eine fundamentale Rolle im Stoffwechsel spielt, und auch ein Zielenzym für radiodiagnostische Zwecke darstellt. Die N- und C-terminale Hälfte konnten als starre Domänen ("*rigid domains*") identifiziert werden. Diese führen eine Knickbewegung aus, welche relevant für die allosterische Regulation sein könnte. Die Bindungsstelle für

Glucose erweist sich als unflexibel und gut angepasst für das Substrat.

Schliesslich wurde eine Methode entwickelt, um aus QM/MM Rechnungen Parameter für klassische Kraftfelder abzuleiten. Das Verfahren zur Ermittlung von atomaren Punktladungen führt zu einer klar verbesserten Beschreibung der Solvation von hydrophilen Gruppen in den Testsystemen H_2PO_4^- und Gly-Ala Dipeptid. Die Genauigkeit der so ermittelten Ladungen ist jedoch nicht ausreichend, um auch Parameter für kovalente intramolekulare Wechselwirkungen abzuleiten.