

wichtige Sekundärstrukturen

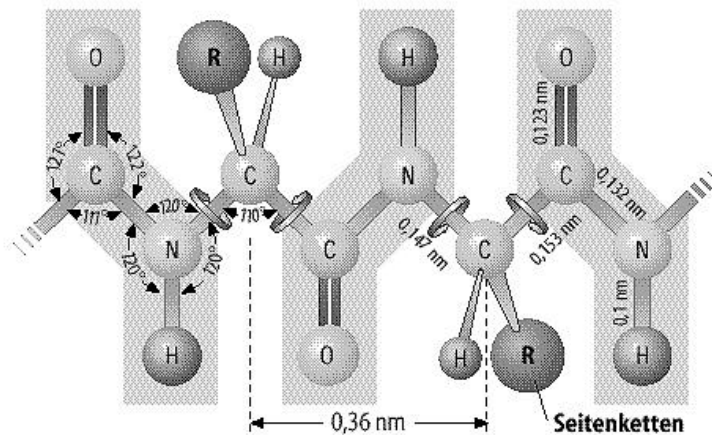
α -Helix

β -Struktur, Falblatt

β -Turn = Haarnadel

Kollagenhelix

basieren auf H-Brücken
in Hauptkette



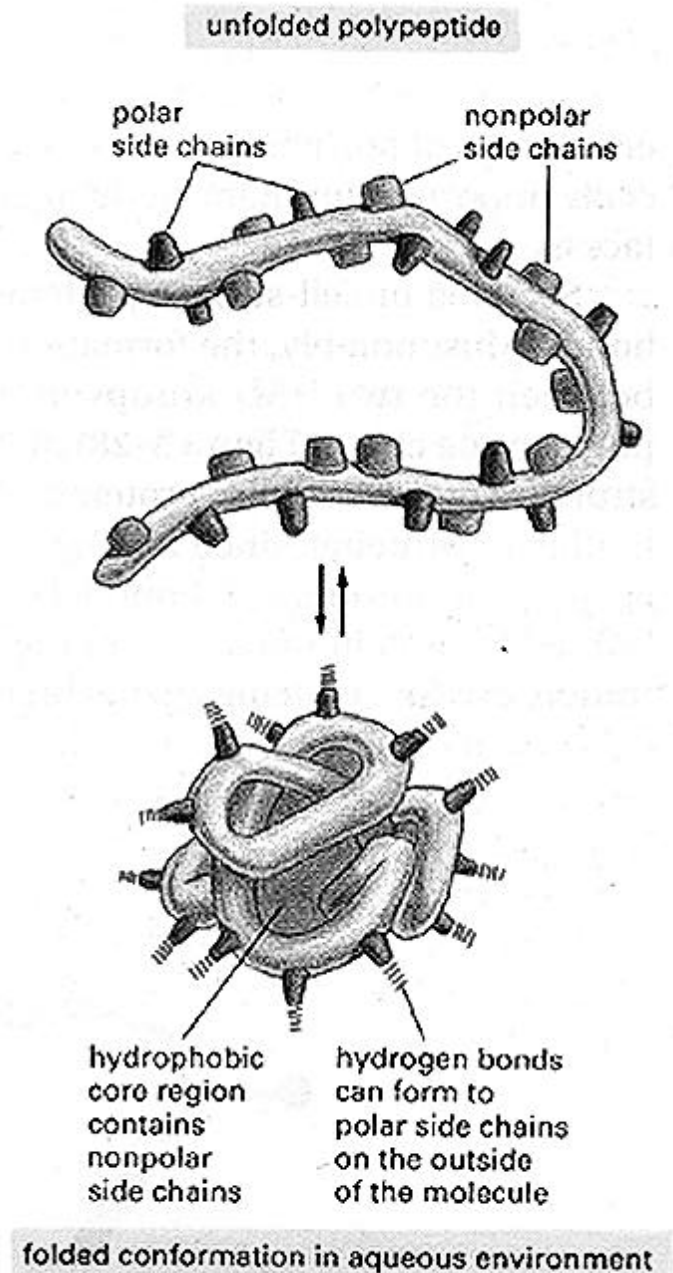
strukturbildende und
destabilisierende
Seitenketten

Tertiärstrukturen

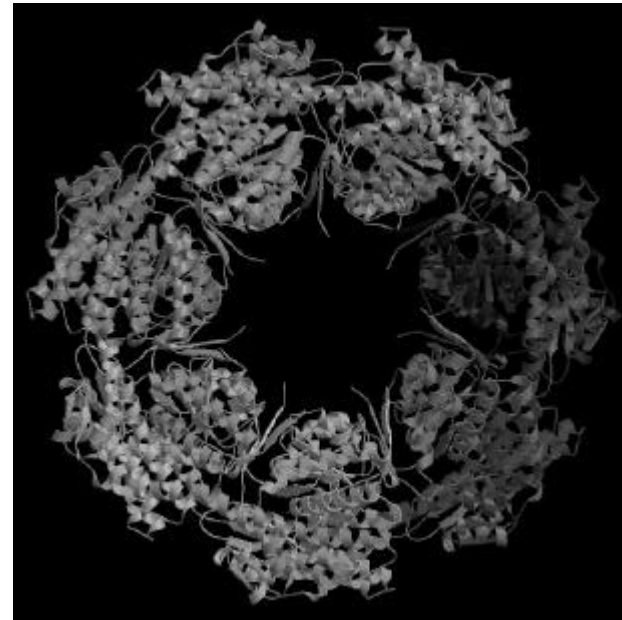
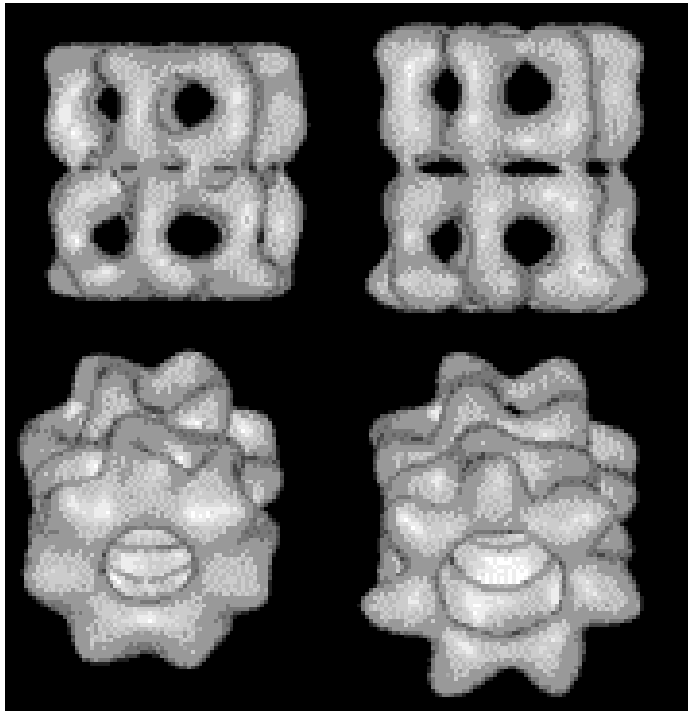
basieren auf nicht-kovalenten Bindungen zwischen Seitengruppen:

- Wasserstoffbrücken
- elektrostatische Wechselwirkungen
- hydrophobe Bindungen

können durch Disulfidbrücken stabilisiert werden



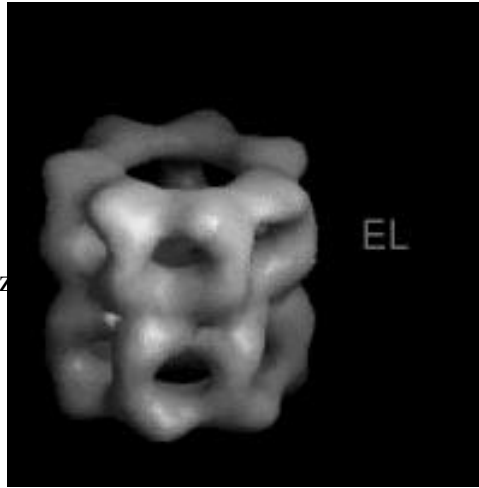
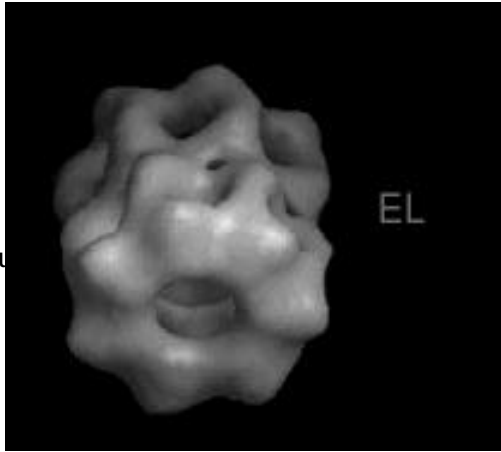
das Chaperon GroEL



2 Ringe mit je 7 Untereinheiten

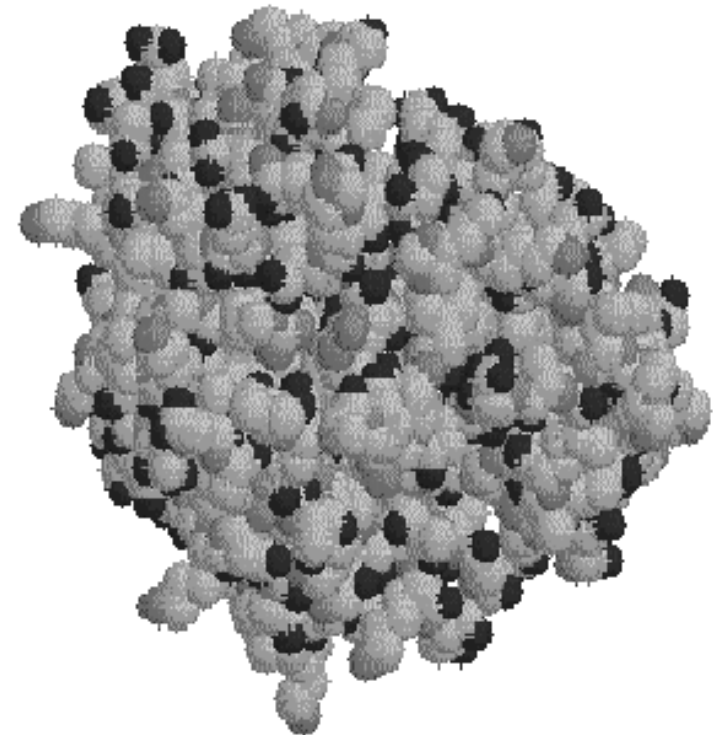
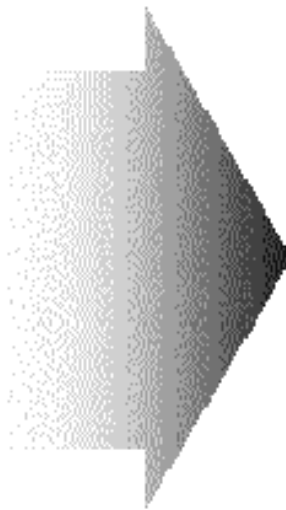
Jede Untereinheit hat ATP-Bindestelle

Allosterische Konformationsänderung durch ATP-Bindung:
Veränderung der Affinität zu ungefalteten Proteinen



Proteinstrukturvorhersage

APRKFFVGGNWKMNGKRKSL
GELIHTLDGAKLSADTEVVCGA
PSIYLDFARQKLDKIGVAAQN
CYKYPKGAFTGEISPAMIKDIGA
AWYILGHSERRHYVFGESDELIG
QKYAHALAEGLGVIACIGEKLDE
REAGITEKYVFQETKAIADNYKD
WSKVYLAYEPVWAIGTGKTATP
QQAQEVHEKLRGWLKTHVSDA
VAVQSRIIYGGSVTGGNCKELA
SQHDVDGFLVGGASLKPEFYDI
INAKH



Schlüssel zum Verständnis biologischer Funktion

Die Information über die Funktion eines Proteins steckt nicht in der Aminosäuresequenz sondern in seiner Struktur

Proteinstrukturvorhersage ist
wesentlicher Schritt beim modernen
Wirkstoffentwurf

Rational Drug Design

Modellierung von Enzyminhibitoren

experimentell:

Röntgenstrukturanalyse - X-Ray Crystallography

Protein muss sehr sauber isoliert sein

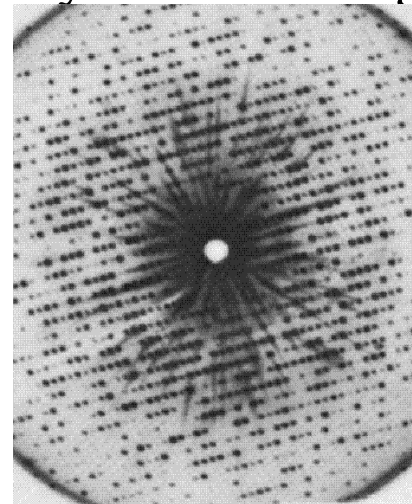
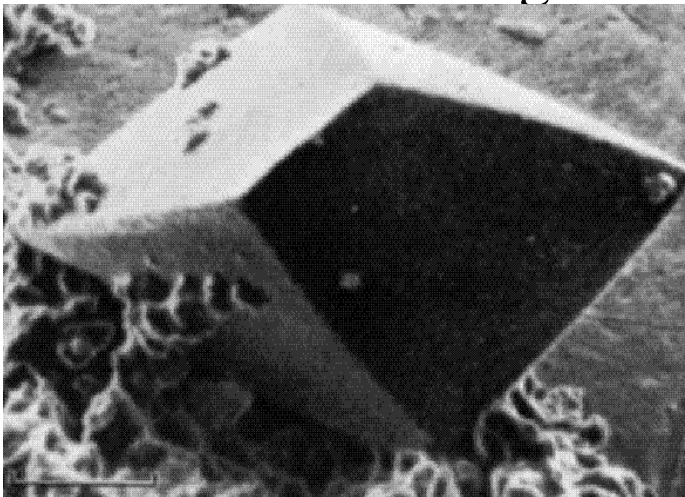
Aminosäuresequenz muss bekannt sein

Protein muss kristallisierbar sein (Probleme mit hydrophoben,
membranständigen Bereichen)

keine Unterscheidung von N, O, C möglich; H kaum erkennbar

→ 3D-Karte der Elektronendichte

weitere Verfeinerung für Strukturanalyse notwendig

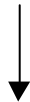


experimentell:

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)



Magnet Resonanz Spektroskopie



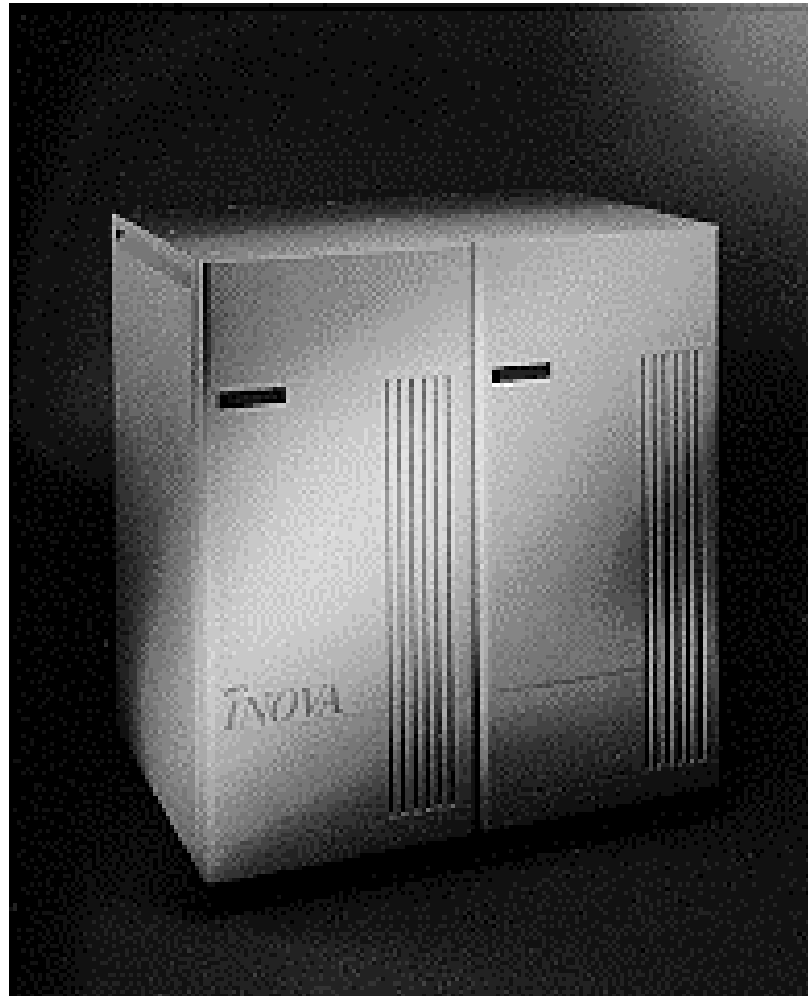
Atomkerne nehmen in Magnetfeldern Energie in Form elektromagnetischer Wellen auf und geben sie in Abhängigkeit von der chemischen Umgebung (Identitäten und Abstände der umgebenden Atome und deren Elektronenhüllen) frequenzverschoben wieder ab

aber: nur Atomkerne mit kernmagnetischem Moment (spin): H, aber nicht C, O,
N

Proteine müssen sich in hoher Konzentration lösen lassen, dürfen nicht aggregieren und müssen sich in Lösung heftig bewegen (Größenlimit 30kD)

—→ Abschätzung der Abstände zwischen spezifischen
Atompaaren

—→ average model



Sekundärstrukturvorhersage

Zuverlässigkeit bei 75% generell

über 90% bei Helices

- hohe Zuverlässigkeit von Transmembranbereichen
- Vorhersage der Wasserzugänglichkeit
- Vorhersage von Signalpeptiden

Tertiärstrukturvorhersage

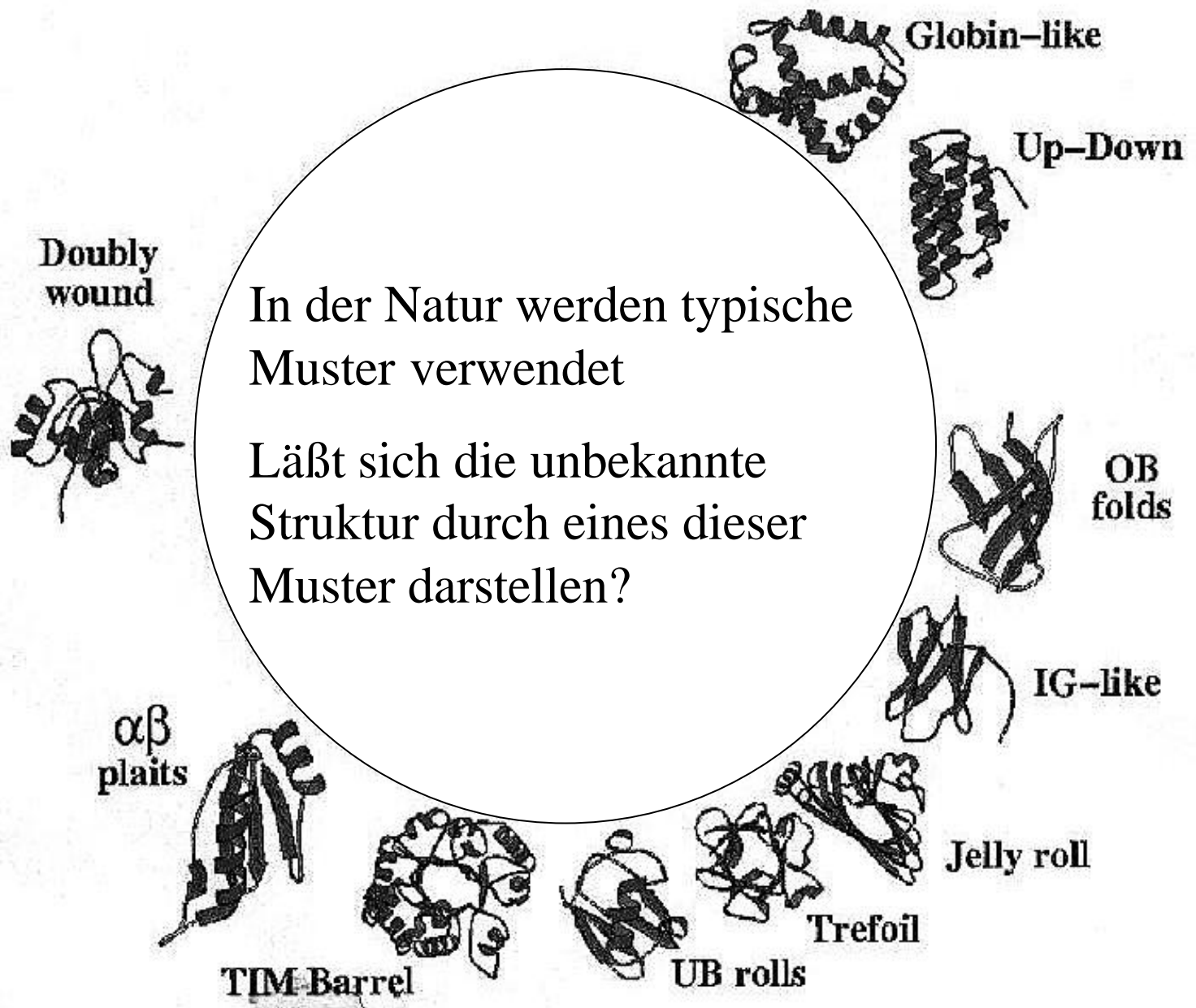
ab initio: Struktur aus Sequenz allein ermitteln

z.B. Bewegungssimulation nach einem
Kräftemodell

weit von biologisch zuverlässiger Lösung entfernt

Homologiebasierte Modellierung

nach bekannten Proteinstrukturvorbildern



In der Natur werden typische Muster verwendet

Läßt sich die unbekannte Struktur durch eines dieser Muster darstellen?

Nomenklatur für Ähnlichkeitsbereiche

Motif

kurze Sequenzidentität, eventuell lokale Strukturähnlichkeit

Domäne

längere Sequenzidentität mit vermuteter Strukturähnlichkeit

Familie

sichere evolutionäre Abstammung

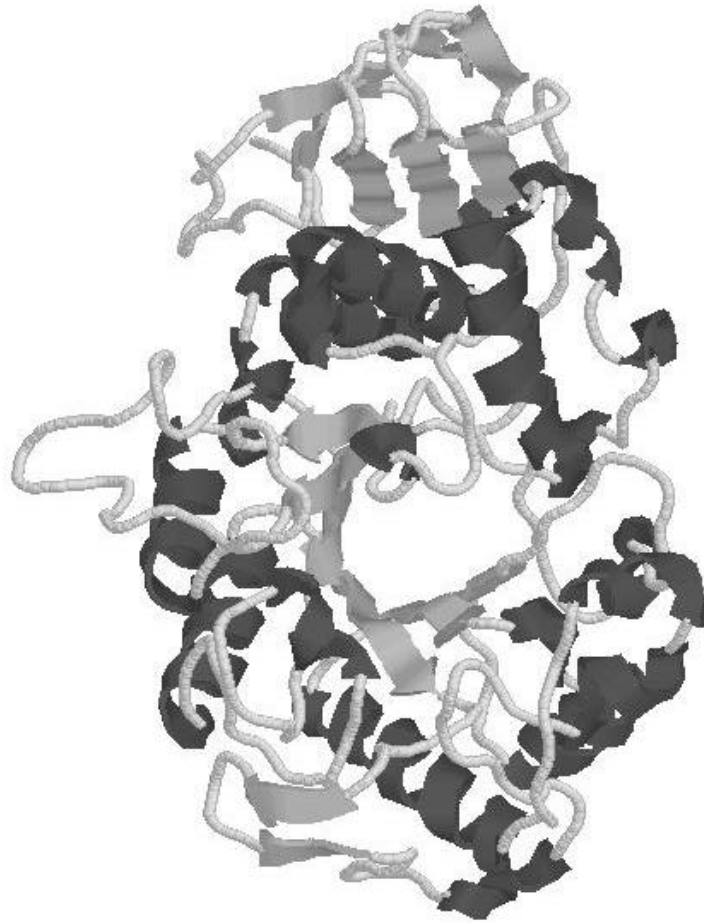
Superfamilie

wahrscheinliche evolutionäre Abstammung, gleiche Struktur

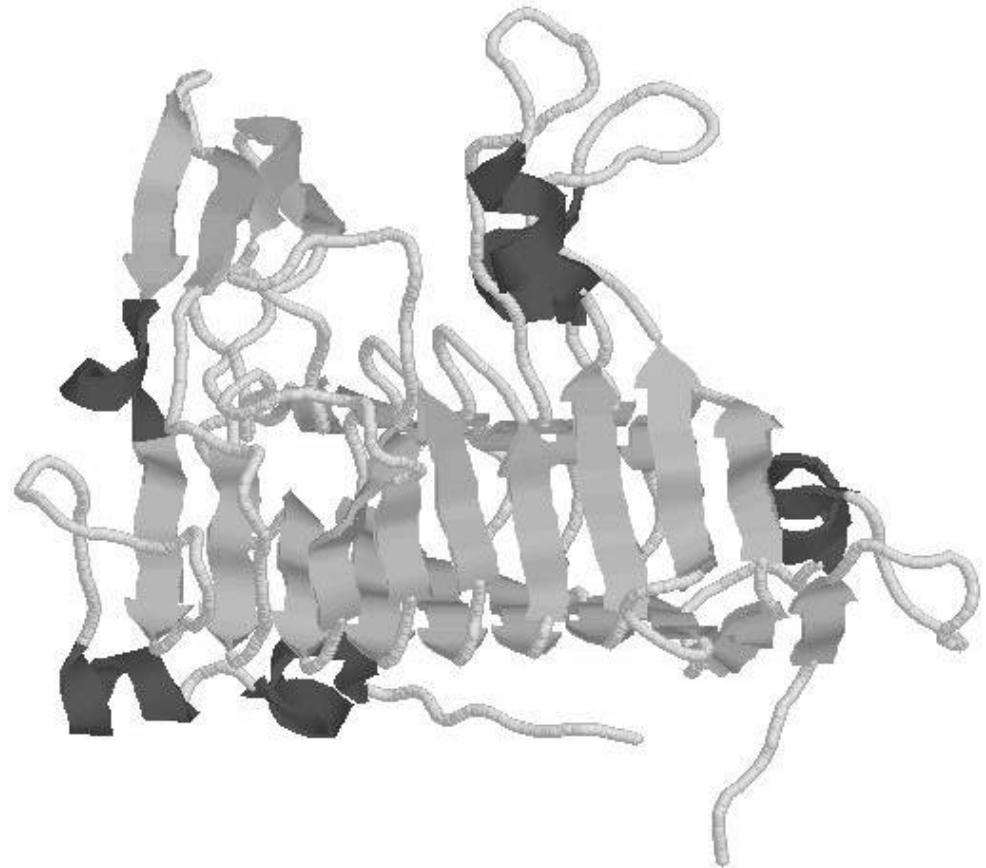
CASP-Wettbewerb

Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction

<http://predictioncenter.llnl.gov/>



Falsche Vorhersage



Tatsächliche Struktur

Datenbanken

Primäre Datenbanken

- EMBL Database
 - *DNA Sequenzen*
- SWISSPROT
 - *Proteinsequenzen*
- PDB
 - *Proteinstrukturen*
- ReliBase
 - *Protein-Ligand Datenbank*
- KEGG
 - *Metabolische Netzwerke*

Abgeleitete Datenbanken

- PROSITE
 - *Proteinsequenzmotive*
- CATH, SCOP
 - *Proteinstrukturklassen*
- Macromolecular MotionsDB
 - *Proteinbewegungen*
- SRS
 - *Datenbankerverknüpfungen*
- More

Sequenzdatenbanken

Swiss-Prot

URL: *<http://www.expasy.ch/sprot>*


Kooperation zwischen *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) und
European Bioinformatics Institute (EBI)


GenBank

URL: *<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>*

National Center for Biotechnology Information (NCBI)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

Location:  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

 **National Center for Biotechnology Information**
National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed Entrez BLAST OMIM Taxonomy Structure

Search for

PubMed Entrez BLAST OMIM Taxonomy Structure

Search for

PubMed Entrez BLAST OMIM Taxonomy Structure

Search for



Analyze PPC

licensed to:

B. Wittig

Institut für Molekularbiologie und Biochemie
Freie Universität Berlin

Reg.No.: 119067

written by Uwe Schöneberg

parts by H. Horch
and U. Priedemuth

WASTE Text Engine © 1993-1996 Marco Piovanelli

MacMolly® Tetra, Version 3.10 - September, 1999
© Soft Gene GmbH

MacMolly Tetra® Lite Download

<http://www.molgen.com/english/Molgen8.html>

nur für Apple

<http://www.expasy.ch/sprot/>



SWISS-PROT

Annotated protein sequence database

TrEMBL

Computer-annotated supplement to SWISS-PROT

Pfam

URL: *<http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/>*

Multiple Alignments

Halbautomatisch erzeugt (PfamA)

Automatisch erzeugt (PfamB)

Grafische Anzeige der Aufteilung in Domänen eines Proteins



Pfam

Protein families database of alignments and HMMs

[Home](#) | [Keyword search](#) | [Protein search](#) | [DNA search](#) | [Browse Pfam](#) | [Taxonomy search](#) | [Help](#)



Alignment

Ser	Leu	Ser	Asp	Gly	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Leu	Asn	Val	Trp	Gly	Lys	Val
Ser	Val	Thr	Glu	Gly	Glu	Phe	Gln	Leu	Val	Leu	His	Val	Trp	Gly	Lys	Val
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Glu	Ala	Asn	Ile	Pro	Gly	His	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ile	Arg	Leu	Phe	Lys	Gly
Asp	Ala	Asn	Ile	Ala	Gly	His	---	Gln	Glu	Ile	Leu	Ile	Arg	Leu	Phe	Arg	Gly
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35

Strukturdatenbanken



URL: *<http://www.rcsb.org/pdb/>*

Raumkoordinaten aller Atome eines
Proteins

alle kristallographierten und durch NMR
gelösten Strukturen

Strukturdatenbanken



X-RAY DIFFRACTION	80 %
NMR	16 %
THEORETICAL MODEL	2 %
SYNCHROTRON X-RAY DIFFRACTION	
ELECTRON DIFFRACTION	
ELECTRON MICROSCOPY	2 %
FIBER DIFFRACTION	
NEUTRON DIFFRACTION	
FLUORESCENCE TRANSFER	

Strukturelle Klassifikationen

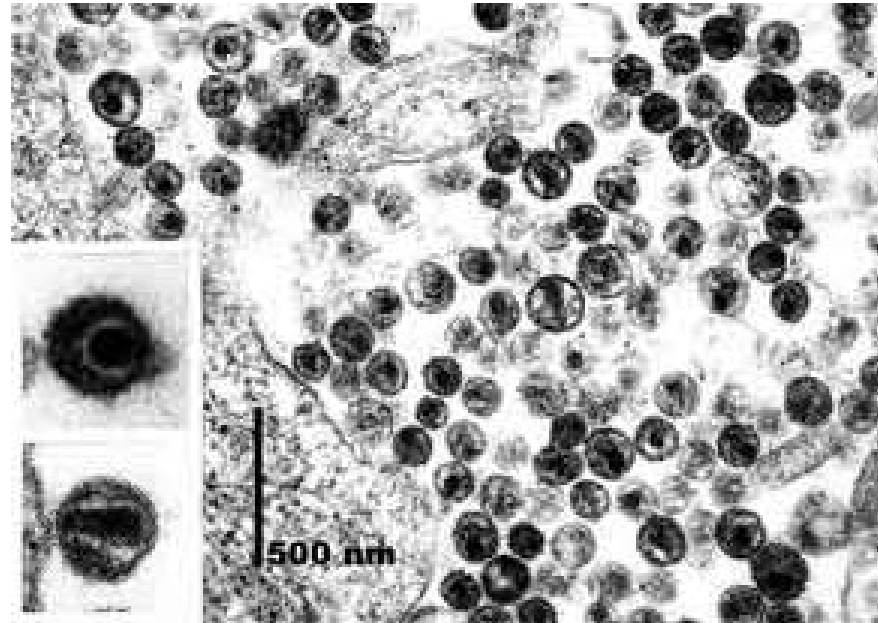
CATH : *<http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/cath/>*

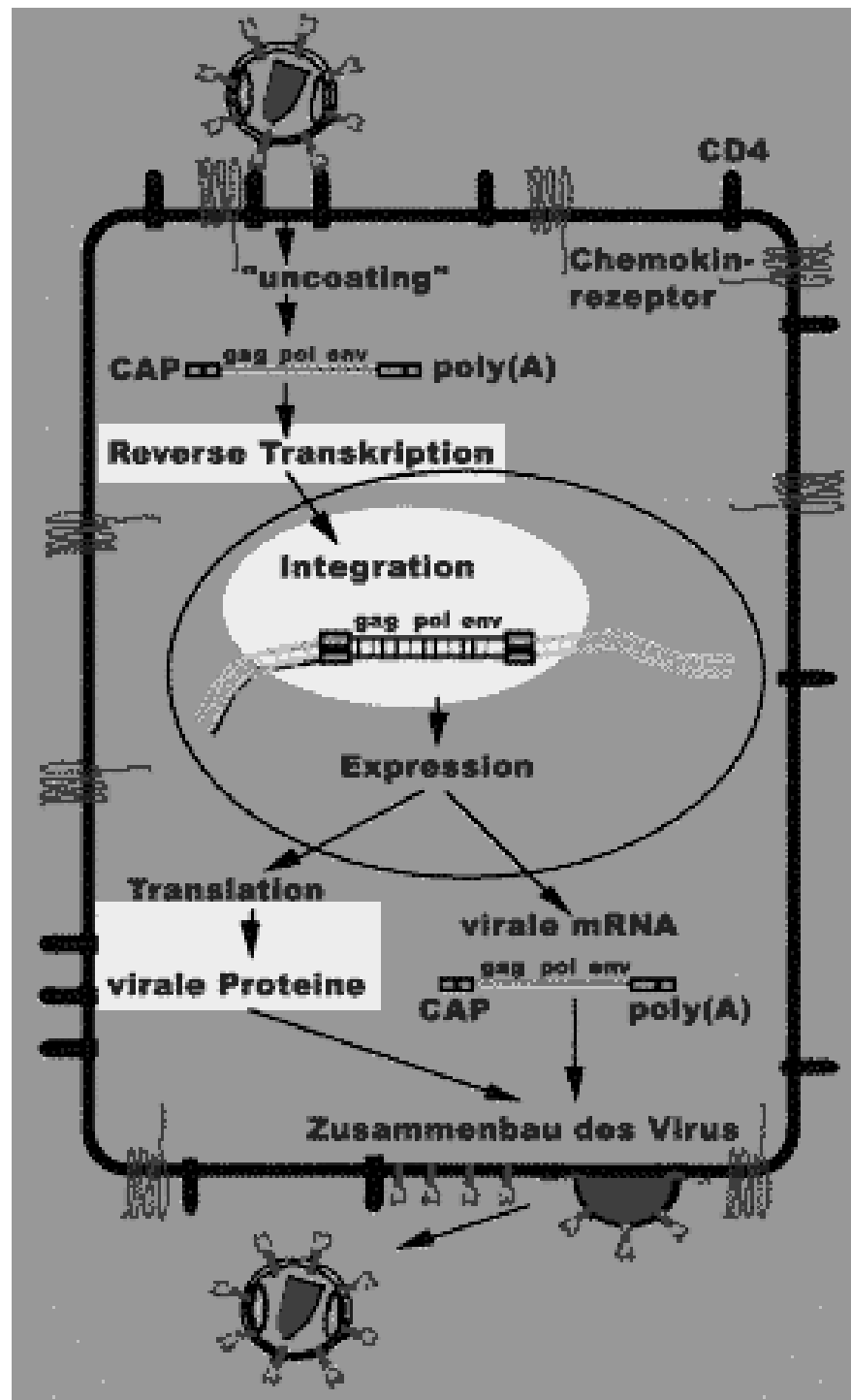
SCOP : *<http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/>*

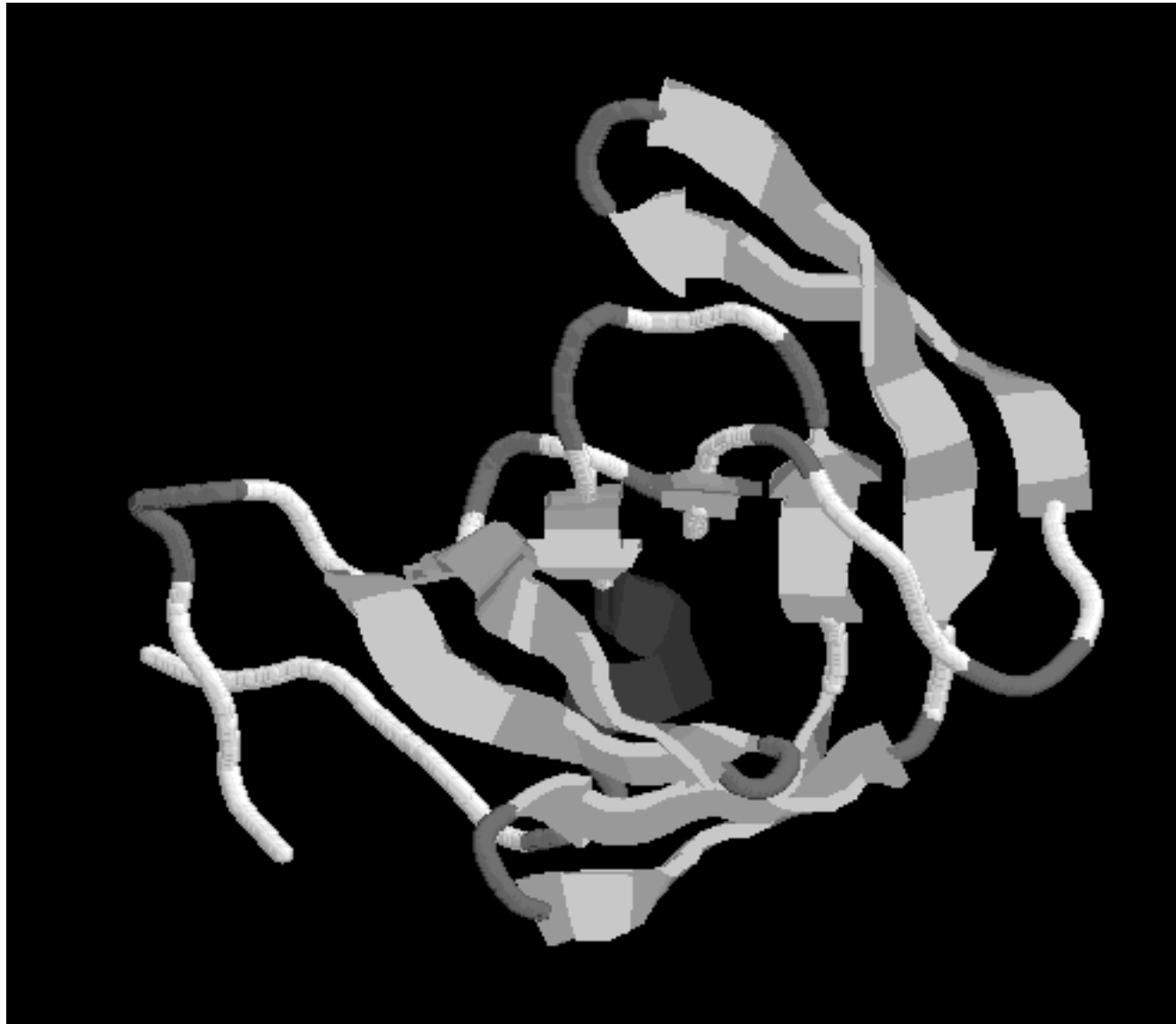
FSSP : *<http://www.ebi.ac.uk/dali/fssp/>*

Beispiel

HIV-Protease







Proteinstrukturfabrik

<http://home.t-online.de/home/Erik.Werner/psfexh/start.html>

Beispiel

Super-Aspirin

Aspirin

Schmerzen, Fieber, Entzündungen, Blutgerinnung,
Herzinfarkt, Begleitmedikament bei Tumorthherapie?



großes Wirkungsspektrum

Erfordert Blockierung
zentraler Körperprozesse

Prostaglandinsynthese ↓

Prostaglandine

Signalsubstanzen für lokale Botschaften, Mediatoren, für:

- Schmerzübertragung und -verstärkung
- Induktion von Entzündungsreaktionen
- Aggregation der Blutplättchen während der Blutgerinnung
- Kontraktion von glatten Muskelzellen, z.B. um Blutgefäße herum
- Uteruskontraktion während der Wehen
- Mucinproduktion

Mucine

Schleimschicht aus großen Glykoproteinen

Schutz des Epithels des oberen Intestinaltraktes

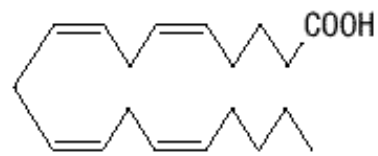
Verminderte Mucinproduktion



Geschwüre mit Blutungen bis zur Perforation

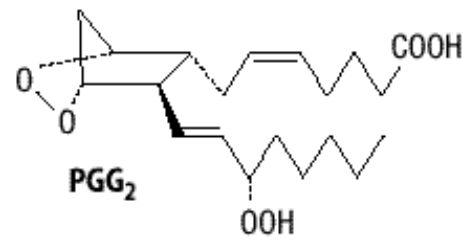
Phospholipide

Phospholipase

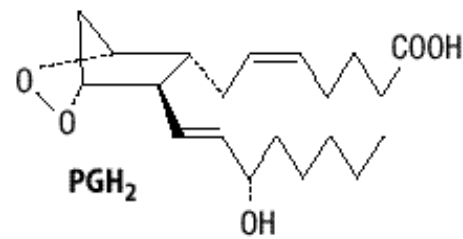


Arachidonat

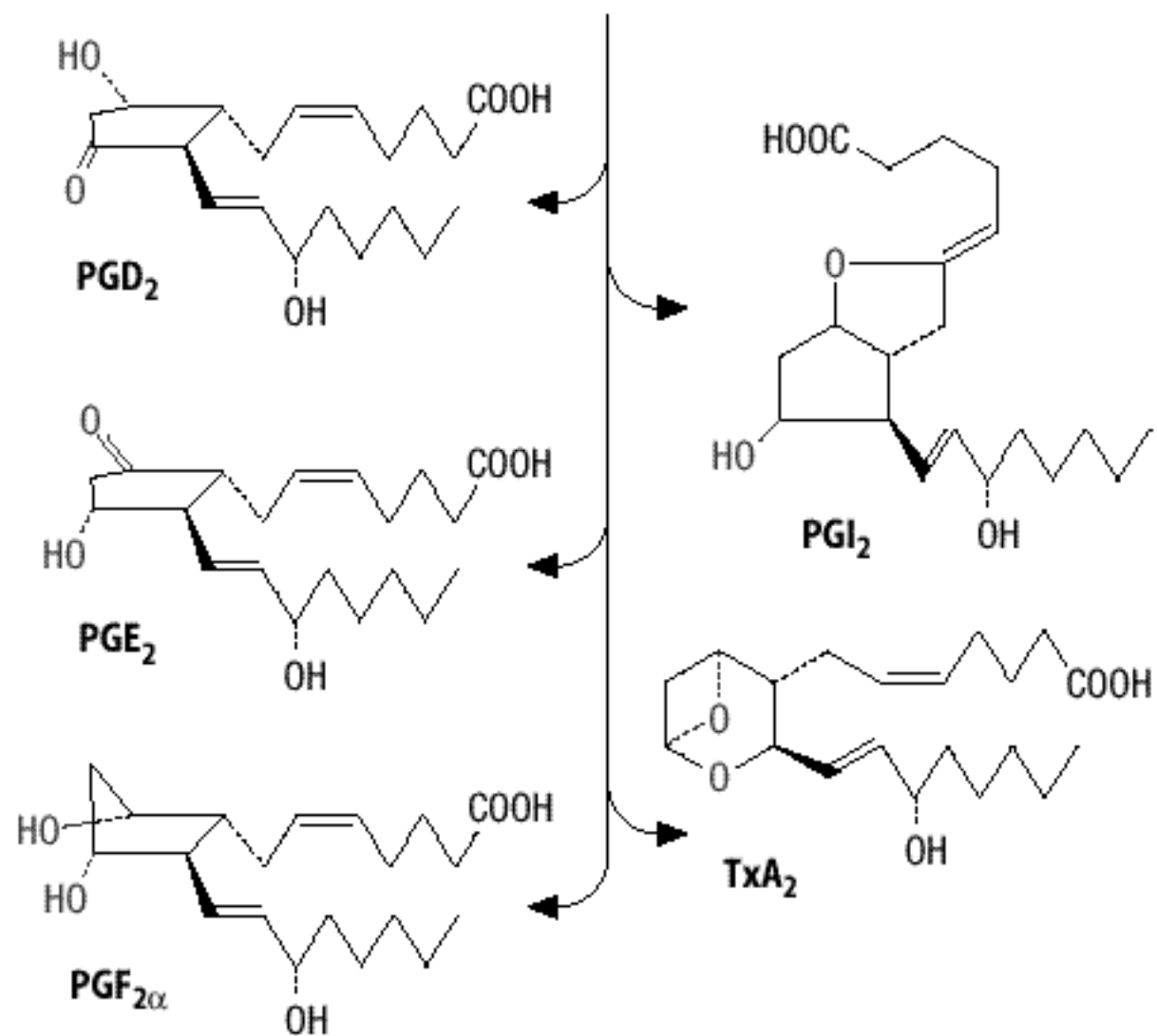
Cyclooxygenase

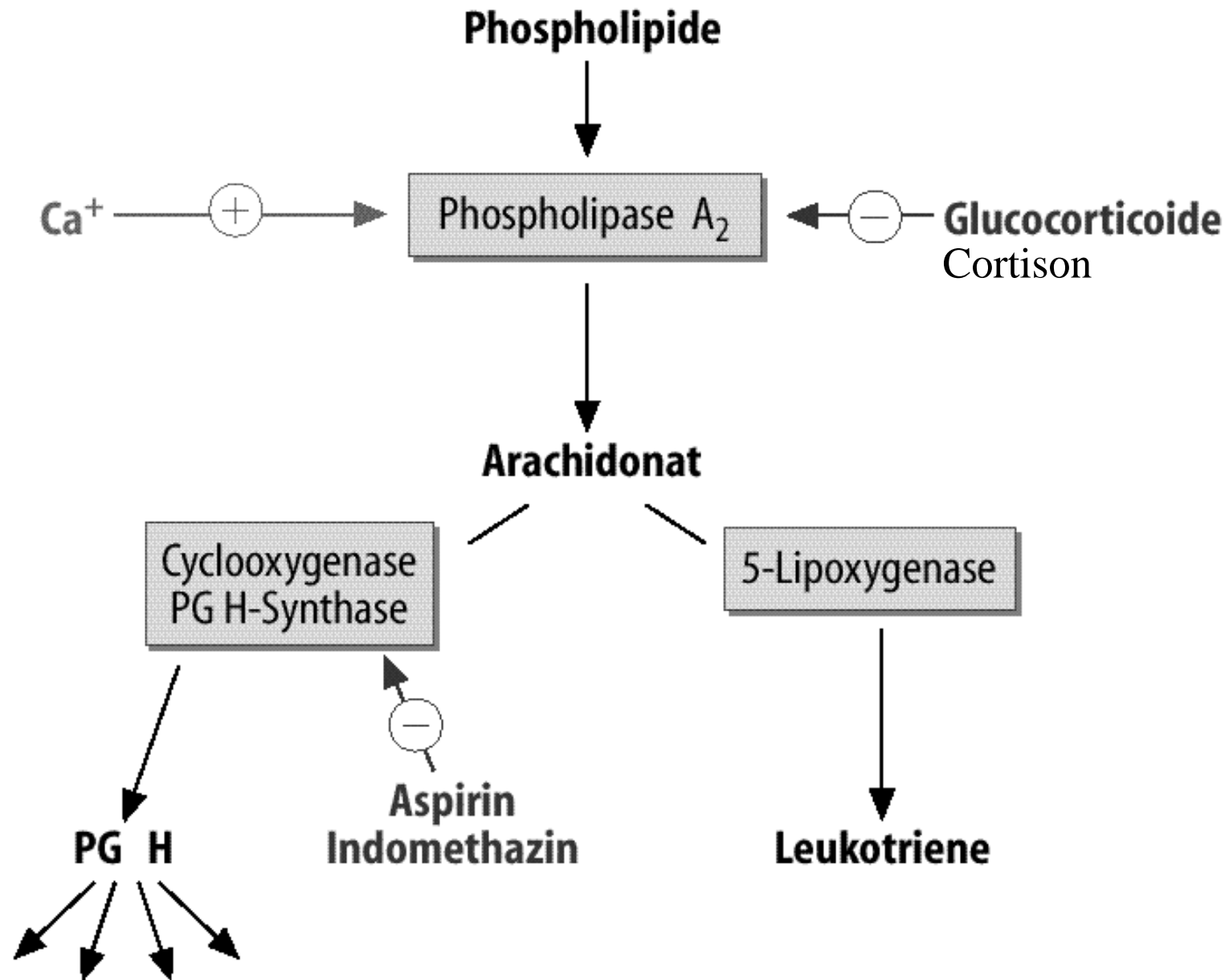


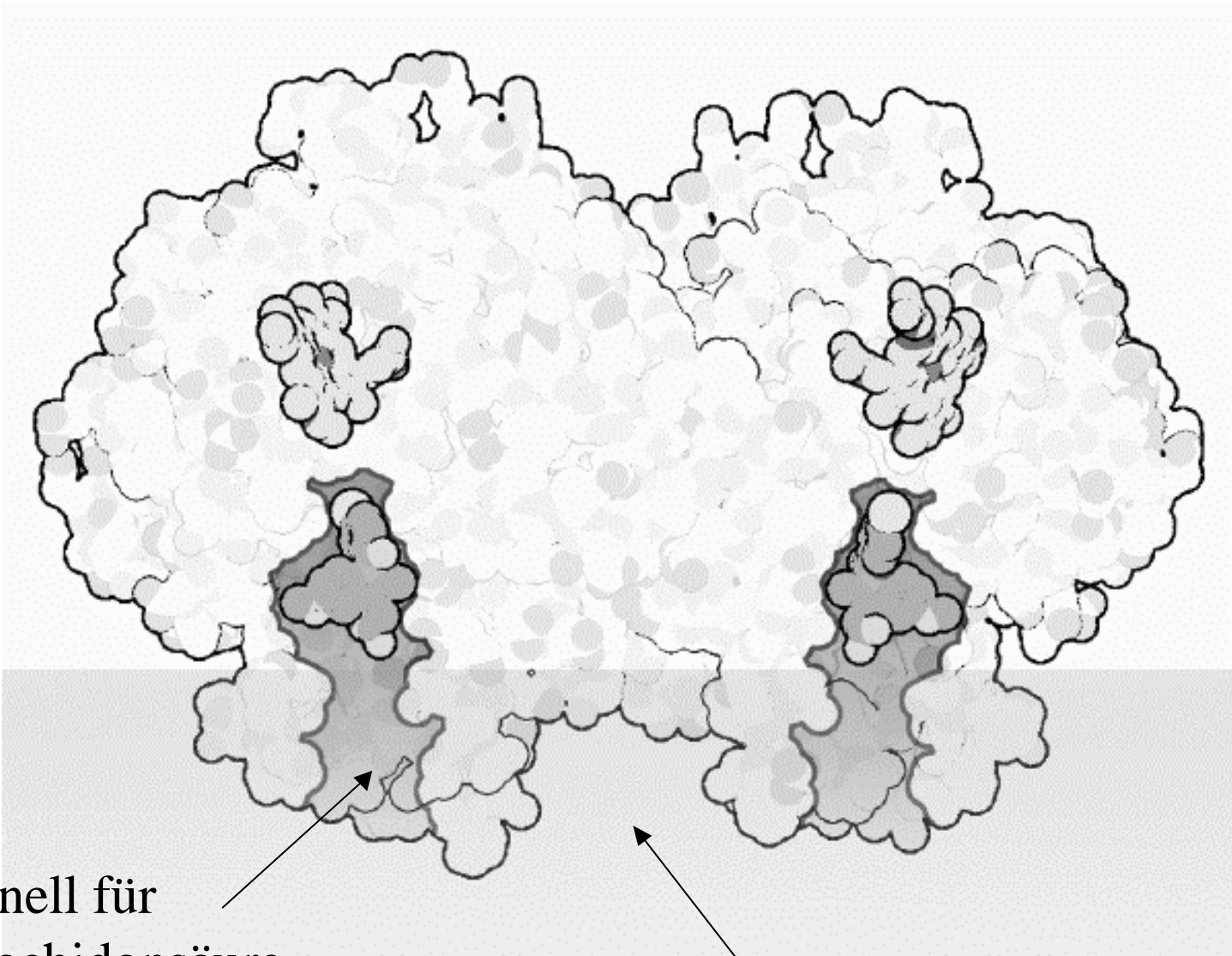
Peroxidase



PGH-Synthase

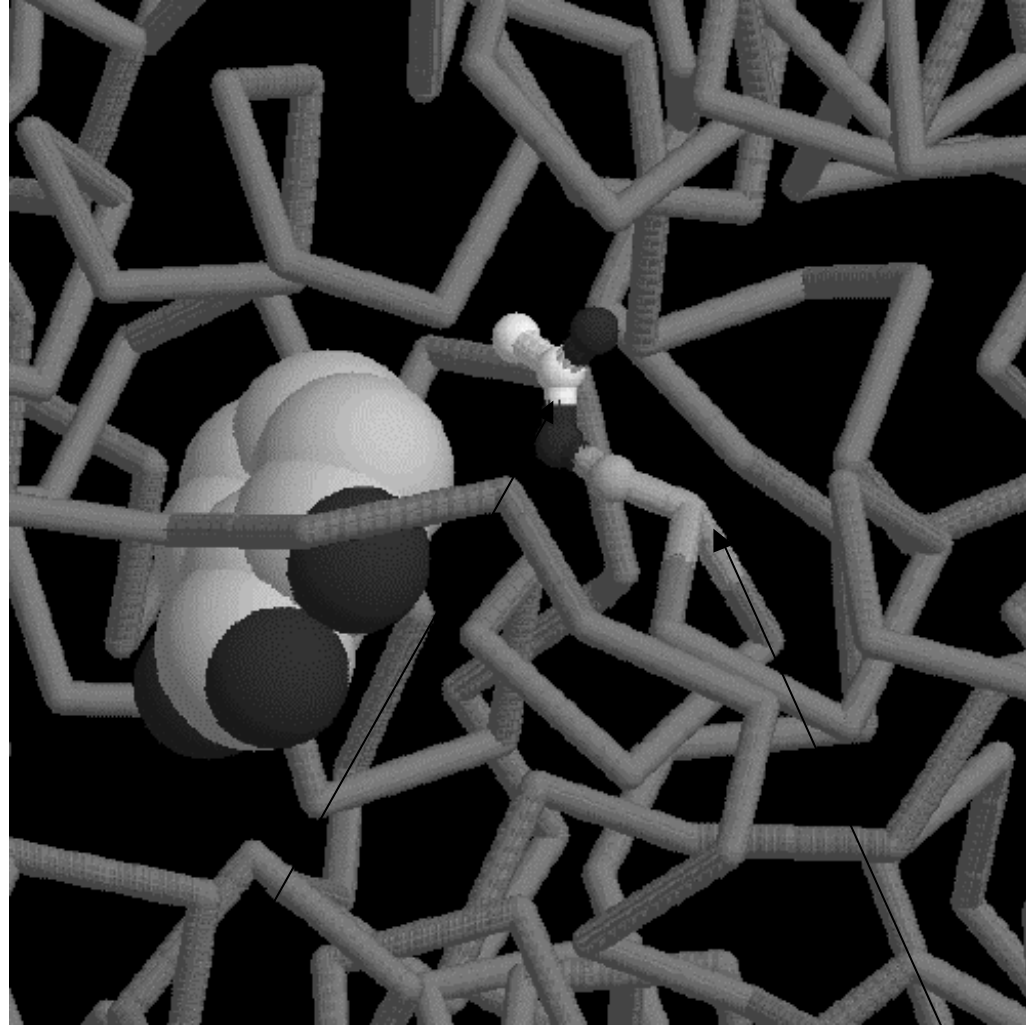






Tunell für
Arachidonsäure
oder für
Hemmstoff

Membran des Endoplasmatischen
Retikulums (blau)



Acetylrest
des Aspirins

Serylrest
130

2 verschiedene Cyclooxygenasen

Cox-1



in vielen verschiedenen
Zelltypen

für viele Funktionen

Cox-2



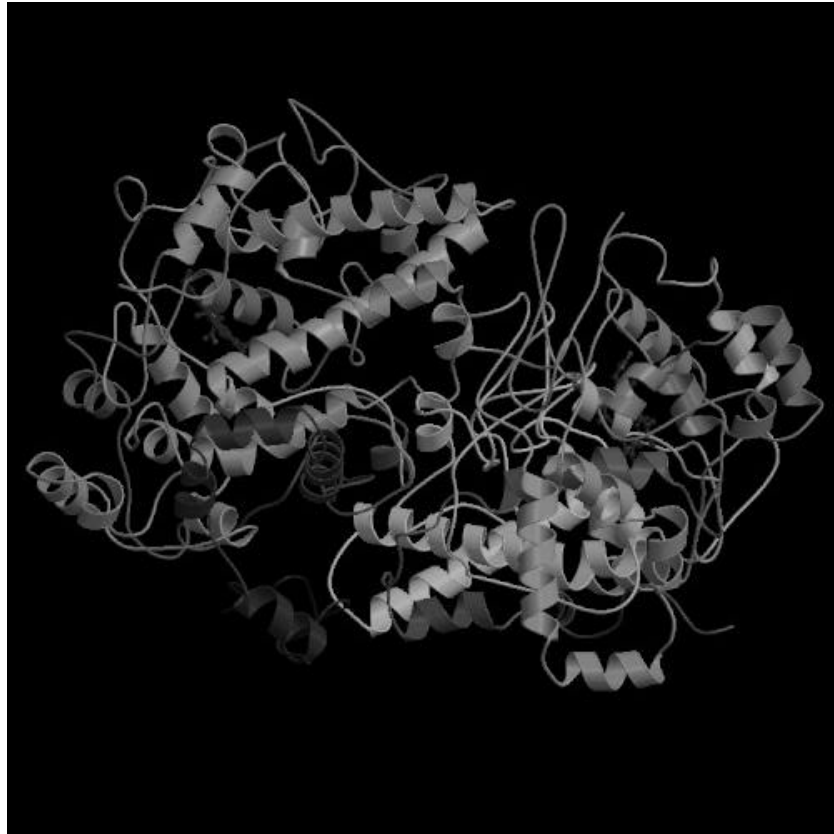
Spezialisierte Zellen

Aufgaben:

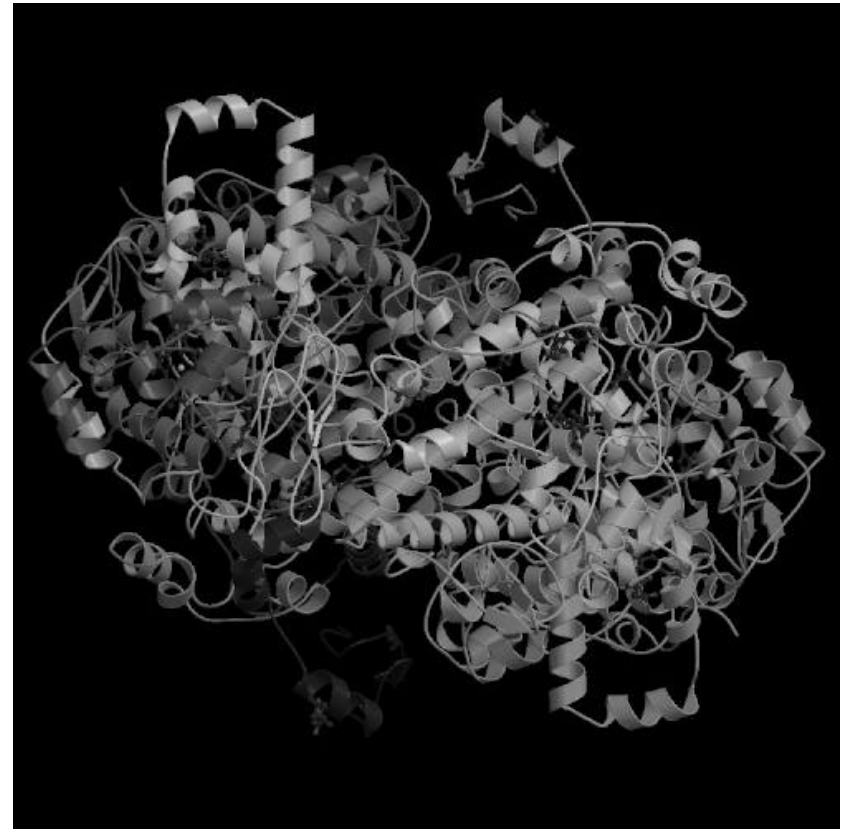
Signalbildung von
Schmerz

Entzündungsreaktionen

Cox-1 (1PRH in PDB)



Cox-2 (4COX in PDB)



http://www.rcsb.org/pdb/molecules/pdb17_1.html

Aspirin hemmt beide Enzyme

Gesucht:

spezifische Cox-2 Inhibitoren

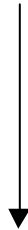
selektive Schmerz- und Fiebermedikamente

ohne Nebenwirkungen

dasgleiche Medikament für alle Patienten

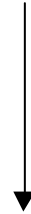
oder

individuellere Medikamente, angepasst an
individuelle Wirkungen und Nebenwirkungen im
jeweiligen Patienten

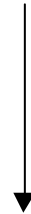


Pharmacogenomics

Gene und Umwelt



? Proteine



Individueller Phänotyp

Gene und Umwelt



- individuelles Krankheitsrisiko
- Schwere des individuellen Krankheitsverlaufs
- zeitliches Einsetzen einer Erkrankung
- individuelles Ansprechen auf Medikamente

Überwiegende Mehrheit der genetischen Unterschiede
zwischen Menschen machen

Einzelnukleotidpolymorphismen aus

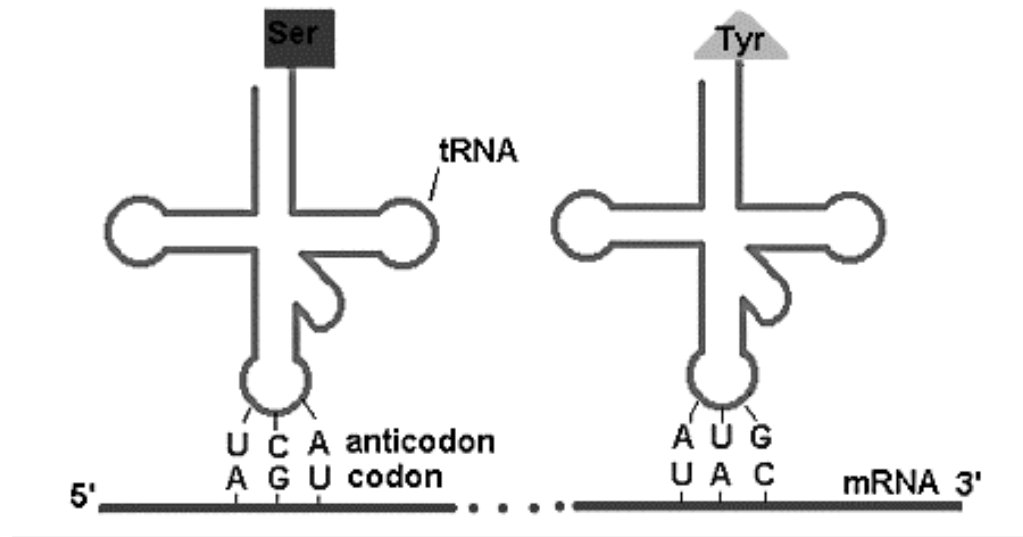
Single nucleotide polymorphism = SNP

Variabilität erstreckt sich über das gesamte Genom

Etwa jedes 1000-ste Nukleotid ist variabel



0.1 %



2nd base in codon

		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G	
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

Die Ursachen für individuelle Unterschiede setzen sich meistens aus kleinen Unterschieden in mehreren Genen zusammen

Problem:

Genotypisierung von Probanden mit hohem
Durchsatz technisch nicht gelöst

Hilfestellungen:

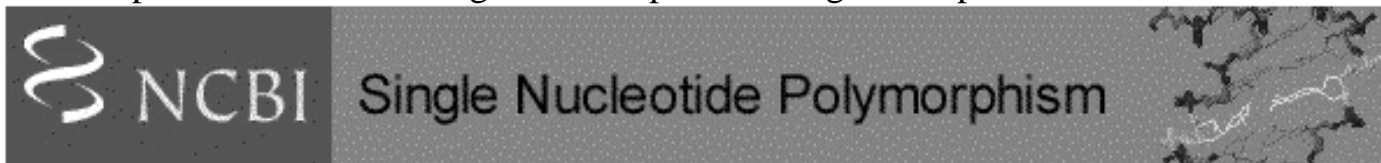
Human Genome Project

SNP-Konsortium



<http://snp.cshl.org/>

Kartierung von 1.4 Millionen SNP's bereits erfolgt



SNP Record

SNP Details

General

[SNP Home](#)

[dbSNP Summary](#)

[How To Submit](#)

[Genome SNP RFA](#)

[FAQ](#)

[RefSNP Summary Info](#)

[FTP SERVER](#)

[Database Schema](#)

[Blast SNP](#)

[Submission Form](#)

Search

[Main Search](#)

[Locus](#)

[Batch Query](#)

[By Submitter](#)

[New Batches](#)

[Method](#)

[Population](#)

[Publication](#)

[By Gene Name](#)

[Chromosome Report](#)

SNP:

Handle|local_snp_id: [IMB-FU-BERLIN](#) | [human_AHR_Exon_10](#)
NCBI Assay Id(ss#): 2978548
Reference SNP Id(rs#): [2066853](#)

STS Information: Not submitted

From SNP Database:

Submitter Handle: [IMB-FU-BERLIN](#)
Submitter Batch ID: 1
Release Date: Mar 22 2001 4:48PM
Molecular type: Genomic
No. of Chromosomes sampled: 200
Synonym defined:
Organism: [Homo sapiens](#)
Population: [Caucasian](#)
Submitter Method ID: [1](#)

Citation:

Polymorphism at codon 554 of the human AHR receptor: different allelic frequencies in Caucasians and Japanese and no correlation with severity of TCDD induced chloracne in chemical workers

[View citation details](#)

NCBI Assay ID: 2978548
Submitter SNP ID: [human_AHR_Exon_10](#)
Synonyms:
LOCUSID: [196](#)
Submitter STS ID:
STS Accession: not available
GenBank Accession: [NM001621](#)

Comment:

SNP is located in exon 10. In the codon involved (554) aga codes for arg, aag codes for lys.

Gene Name: [Aryl Hydrocarbon Receptor; AHR](#)
Length: 120

Flanking Sequence Information:

NCBI Assay ID: 2978548
Submitter SNP ID: human_AHR_Exon_10
Synonyms:
LOCUSID: 196
Submitter STS ID:
STS Accession: not available
GenBank Accession: NM001621
Comment:

SNP is located in exon 10. In the codon involved (554) aga codes
for arg, aag codes for lys.

Gene Name: Aryl Hydrocarbon Receptor; AHR
Length: 120

Flanking Sequence Information:

5' Assay: AACAGTGACT TGTACAGCAT AATGAAAAC CTAGGCATTG ATTTGAGAG CATCA

Observed: G/A

3' Assay: ACACATGCAG AATGAAAAT TTTCAGAAA TGATTTTCT GGTGAGGTTG ACTTCAGAGA
CATT

Handle|PopulationID: IMB-FU-BERLIN|Caucasian
No. of Chromosomes Sampled: 200

Genotype: aa = 0.01-0.05 / ga = 0.16-0.35gg = 0.59-0.83
Allele: A = 0.07-0.23 / G = 0.77-0.93

THE INTERNATIONAL GENOMICS CONSORTIUM

<http://www.intgen.com/>

