

Methoden zur Vorhersage von komplexen biomolekularen Strukturen

Zusammenfassung

Die erste hochaufgelöste Struktur eines Proteins wurde 1985 von John Kendrew und Max Perutz aufgelöst. Seitdem ist die experimentelle Aufklärung ein wichtiger Bestandteil der biologischen Forschung. Allerdings ist die Aufklärung der Strukturen von biomolekularen Komplexen sehr schwierig. Diese Strukturen sind jedoch immens wichtig für das Verständnis vieler biologischer Phänomene auf molekularer Ebene. Aus diesem Grund hat sich ein Forschungsfeld entwickelt, das computergestützte Modellierung zur Vorhersage von biomolekularen Strukturen verwendet.

In dieser Promotionsschrift sollten Methoden zur Vorhersage von komplexen biomolekularen Strukturen entwickelt werden. Diese Methoden basieren auf drei unterschiedlichen Ansätzen:

Die erste Methode wurde für Proteine entwickelt, die aus mehreren Domänen bestehen. Die Methode nutzt vorhandene Strukturen der einzelnen Domänen und experimentelle Daten, die geometrische Relationen der Domänen abbilden, und ermöglicht die Untersuchung konformationeller Änderungen bedingt durch äußere Einflüsse, wie beispielsweise das Zuführen eines Substrates. Als Fallbeispiel wurde die Konformation des flexiblen zwei-Domänen Proteins peptidylprolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 (Pin1) untersucht, sowie die Änderung als Reaktion auf die Zugabe des Substrates polyethylene glycol (PEG).

Die zweite Methode basiert auf dem neuen Verfahren Direct Coupling Analysis (DCA), das es ermöglicht geometrische Kontakte von Aminosäuren anhand eines multiplen Sequenzalignments (MSA) vorherzusagen. DCA nutzt eine Korrektur zur Vermeidung einer Stichprobenverzerrung bedingt durch die Auswahl der Sequenzen für das MSA. Die hier vorgestellte Optimierung ermöglicht eine robustere Vorhersage der geometrischen Kontakte. Die optimierte Methode wurde für die Analyse von Human Immunodeficiency Virus-1 Envelope Protein (HIV-1 Env) eingesetzt.

Die letzte Methode wurde entwickelt, um Binderegionen des negativ geladenen Heparansulfates an Proteinen vorherzusagen. Dafür haben wir ein Modell entwickelt, das auf der elektrostatischen Wechselwirkung basiert. Die Fallbeispiele sind hier verschiedene Heparansulfat bindenden Proteine, wie das Chemokine CCL3 und den Hedgehog Proteinen.

Insgesamt wird gezeigt, dass für verschiedene Arten von biomolekularer Strukturen und Komplexe moderne computergestützte Methoden Einsichten liefern, die im Einklang mit Experimenten stehen.

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, gem. § 6 Abs. (2) f) der Promotionsordnung der Fakultäten für Biologie, Chemie und Mathematik zur Erlangung der Dr. rer. nat., dass ich das Arbeitsgebiet, dem das Thema „Methods for the Prediction of Complex Biomolecular Structures“ zuzuordnen ist, in Forschung und Lehre vertrete und den Antrag von Christoph Wilms befürworte und die Betreuung auch im Falle eines Weggangs, wenn nicht wichtige Gründe dem entgegenstehen, weiterführen werde.

Essen den, _____

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, gem. § 7 Abs. (2) c) + e) der Promotionsordnung Fakultäten für Biologie, Chemie und Mathematik zur Erlangung des Dr. rer. nat., dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und mich keiner anderen als der angegebenen Hilfsmittel bedient habe.

Stein a. d. Traun den, _____

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, gem. § 7 Abs. (2) d) + f) der Promotionsordnung der Fakultäten für Biologie, Chemie und Mathematik zur Erlangung des Dr. rer. nat., dass ich keine anderen Promotionen bzw. Promotionsversuche in der Vergangenheit durchgeführt habe und dass diese Arbeit von keiner anderen Fakultät/Fachbereich abgelehnt worden ist.

Stein a. d. Traun den, _____

Publikationen

Peer-reviewed

Yan Wang, Reda Rawi, **Christoph Wilms**, Dominik Heider, Rongge Yang and Daniel Hoffmann. *A Small Set of Succinct Signature Patterns Distinguishes Chinese and Non-Chinese HIV-1 Genomes*. PLOS One, 2013

Anja Matena, Christian Sinnen, Johannes van den Boom, **Christoph Wilms**, J. Nikolaj Dybowski, Ricarda Maltaner, Jonathan W. Mueller, Nina M. Link, Daniel Hoffmann, and Peter Bayer. *Transient Domain Interactions Enhance the Affinity of the Mitotic Regulator Pin1 toward Phosphorylated Peptide Ligands*. Structure, 2013

Eingereicht

Dominik Heider, Nikolaj Dybowski, **Christoph Wilms** and Daniel Hoffman. *A simple structure-based model for the prediction of HIV-1 co-receptor tropism*. BMC Bioinformatics, 2013

Rocio Rebollido-Rios, **Christoph Wilms**, Stanislav Jakushev, Andrea Vortkamp, Kay Grobe and Daniel Hoffmann. *Signaling Domain of Sonic Hedgehog as Cannibalistic Calcium-Regulated Zinc-Peptidase*. PLOS Computational Biology, 2013