

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Professur für Bioinformatik

Adresse

Fahrstr. 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524614
Fax: +49 9131 8522485
www.biochemie.med.fau.de/sticht

Leiter

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht
Tel.: +49 9131 8524614
Fax: +49 9131 8522485
heinrich.sticht@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion
- Untersuchung der Aggregation des A β -Peptids der Alzheimer'schen Krankheit
- strukturbasierte Bewertung von Proteinvarianten
- Struktur von Rezeptor-Ligand-Komplexen

Struktur der Professur

Professur: 1
Beschäftigte: 7

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 2)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der bioinformatischen Charakterisierung von Protein-Protein-Interaktionen. Die Identifizierung und Beschreibung der zugrundeliegenden Prinzipien der molekularen Erkennung mittels computergestützter Methoden ist wesentlich, um Regulationsmechanismen zu verstehen und neue, biologisch relevante Proteininteraktionen vorherzusagen. Zur Untersuchung molekularer Wechselwirkungen setzt die Arbeitsgruppe Bioinformatik eine Kombination verschiedener computergestützter Methoden (z. B. Sequenzdatenanalyse, Molekülmodellierung und Moleküldynamik) ein.

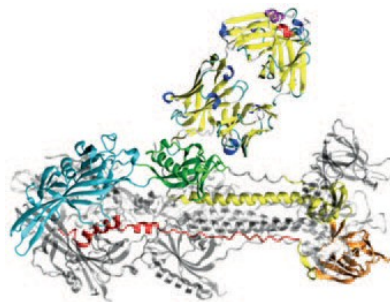
Computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion

Für Infektionsprozesse spielt die spezifische Interaktion von Pathogenen mit Wirtspoteinen eine wesentliche Rolle. Das Projekt konzentriert sich auf die Vorhersage und strukturelle Charakterisierung der Proteininteraktionen zwischen Wirt und Pathogenen mit Hilfe von computergestützten

Methoden. Der Erkennungsprozess erfolgt hierbei entweder durch kurze Sequenzmotive, die an komplementäre Adapterproteine binden, oder zwischen Paaren von globulären Proteindomänen. Diese zwei Arten der Interaktionen unterscheiden sich nicht nur aus struktureller Sicht, sondern auch im Hinblick auf die anzuwendenden Methoden für Vorhersage und Analyse.

Eine spezielle Herausforderung bei der Vorhersage von funktionalen Sequenzmotiven ist die geringe Länge der jeweiligen Sequenzmuster. Diese führt in gängigen Analysemethoden häufig zu einer großen Zahl an falsch-positiven Vorhersagen, welche sich in darauffolgenden Experimenten als nicht funktional erweisen. Daher ist es unser Ziel, die Vorhersage-spezifität zu verbessern, indem wir die Bedeutung von angrenzenden, motiv-spezifischen Sequenz-regionen untersuchen.

Für die Untersuchung von Wirt-Pathogen-Interaktionen zwischen globulären Proteindomänen wird eine Kombination aus Molekülmodellierung, Docking und Moleküldynamik-Simulationen herangezogen. Die letztgenannte Technik liefert Informationen über konformationelle Stabilität und Interaktionsenergien, die kaum aus einer statischen Struktur abzuleiten wären. Solche Simulationen werden von uns zum Beispiel dafür genutzt, um die Struktur von herpes-viralen Glykoproteinen zu untersuchen, die essentiell für die Bindung an die Wirtszelle und die darauffolgende Fusion mit der Zellmembran sind. Zusätzlich untersuchen wir auch die Dynamik viraler Regulatorproteine und die Interaktion mit deren zellulären Zielstrukturen.



Modell des antigenbindenden Fragments eines neutralisierenden Antikörpers im Komplex mit der Domäne-II (grün) des HCMV gB Homotrimerers. Die Domänen eines Protomers sind farblich abgegrenzt.

Untersuchung der Aggregation des A β -Peptids der Alzheimer'schen Krankheit

Proteinfehlfaltungserkrankungen sind einzigartig, da sie durch eine drastische Änderung der dreidimensionalen Proteinstruktur hervorgerufen werden. Häufig beinhaltet diese dauerhafte Änderung der Proteinstruktur die Umwandlung einer löslichen, α -helikalen Struktur in eine unlösliche β -Faltblatt-Konformation. Zwar haben Zellen Mechanismen zur Eliminierung dieser unlöslichen Ablagerungen entwickelt; sind jedoch diese Eliminierungsmechanismen überlastet, lagern sich die fehlgefalteten Proteine in Form von unlöslichen, intrazellulären Einschlüssen oder ex-

trazellulären Plaques ab. Solche Ablagerungen fehlgefalteter Proteine sind häufig ein typisches Kennzeichen neurodegenerativer Erkrankungen. Die Alzheimer-Krankheit als häufigste neurodegenerative Erkrankung ist durch extrazelluläre Proteinablagerungen des Amyloid-A β -Fragments (A β) und durch intrazelluläre Tau-Filamente, sogenannte neurofibrilläre Bündel, gekennzeichnet. Die räumliche Struktur der A β -Ablagerungen zeigt zwar die typische Topologie von Fibrillen, enthält aber nur wenige Informationen über die Rolle der einzelnen Aminosäurereste für die Fibrillenbildung. Diese Informationen sind jedoch wichtig für die Entwicklung neuartiger Medikamente, die A β -Aggregation verhindern oder die gebildeten Aggregate auflösen, indem sie an Schlüssel-Aminosäuren binden, diese abschirmen und dadurch die fibrilläre Struktur beeinflussen. In diesem Zusammenhang führen wir Moleküldynamik-Simulationen von A β -Oligomeren und thermodynamische Analysen der Interaktionsflächen innerhalb der A β -Aggregate durch. Darüber hinaus untersuchen wir die Wirkung verschiedener Lösungsumgebungen auf die konformationelle Stabilität dieser A β -Oligomere.



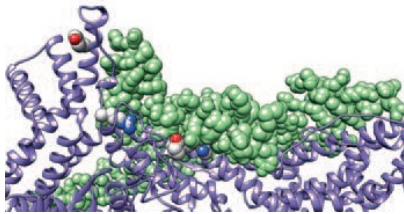
Modell der am Computer entwickelten S8C-Variante des A β -Peptids, die neurotoxische Dimere bildet

Die beiden Peptidketten sind magenta und grün dargestellt; die Disulfidbrücke ist gelb hervorgehoben.

Strukturbasierte Bewertung von Proteinvarianten

Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungsstudien haben gezeigt, dass es eine hohe genetische Variabilität zwischen Individuen gibt. Viele dieser Sequenzvarianten führen zu Aminosäureaustauschen, von denen einige mit Krankheiten in Zusammenhang stehen. Aufgrund ihrer großen Anzahl (> 10.000 pro Genom) ist es unmöglich, alle Sequenzvarianten experimentell zu charakterisieren, so dass rechnergestützte Vorhersagewerkzeuge für die Identifizierung pathogener Varianten von größter Bedeutung sind. Die meisten bisherigen Methoden verwenden evolutionäre Konservierung und andere sequenzbasierte Merkmale, um schädliche Varianten zu identifizieren, aber sie können die Auswirkungen dieser Varianten auf die Proteinfunktion nicht vorhersagen. Trotz ihres unmittelbaren Bezugs zur Proteinfunktion werden Strukturinformationen in

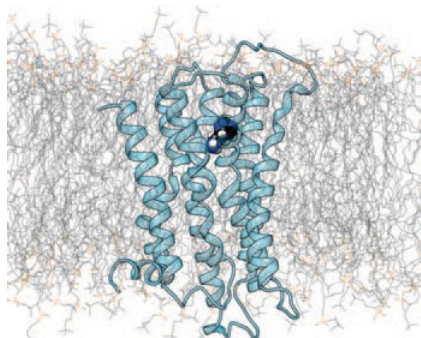
den Vorhersagen derzeit nur sehr begrenzt berücksichtigt. Darüber hinaus konzentrieren sich die wenigen bestehenden strukturbasierten Vorhersagemethoden hauptsächlich auf einen bestimmten Aspekt der Proteinstruktur (z. B. Proteinstabilität oder Proteininteraktionen) und erlauben daher keine umfassende strukturelle und funktionelle Annotation. Ziel des aktuellen Projekts ist die Entwicklung eines robusten Frameworks für eine umfassende strukturbasierte Analyse und Interpretation von Hochdurchsatz-Sequenzierungsdaten.



Struktur des Protein-Protein-Komplexes zwischen CYFIP (lila) und WAVE1 (grün). Mutationen einiger CYFIP-Reste, die sich in der Nähe der Kontaktfläche befinden, wurden im Zusammenhang mit einer geistigen Behinderung beobachtet. Diese Reste sind raumfüllend dargestellt und nach Atomtypen eingefärbt.

Struktur von Rezeptor-Ligand-Komplexen

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind membranständige Proteine, die extrazelluläre Liganden erkennen und dadurch intrazelluläre Signalprozesse auslösen können. Wir nutzen Methoden der Molekülmodellierung und Moleküldynamik, um die Struktur von GPCRs im Komplex mit verschiedenen niedermolekularen Liganden oder intrazellulären Interaktionspartnern zu studieren. Untersuchte Fragestellungen beinhalten die Vorhersage der Bindungsmodi niedermolekularer Liganden, konformationelle Änderungen in GPCRs als Folge der Ligandenbindung, sowie den Einfluss von Mutationen auf GPCR-Funktion und -Interaktion. Zusätzlich zu konventionellen MD-Simulationsmethoden werden dabei auch rechnerisch aufwendige Metadynamik-Simulationen eingesetzt. Neben GPCRs untersuchen wir auch andere Klassen von membranständigen Rezeptoren mit ähnlichen methodischen Ansätzen. Dazu gehört der Glycin-Rezeptor, an dem wir die Bindestelle von Sacchariden als allosterische Modulatoren charakterisieren. Im Fall des Macrophagen-Oberflächenrezeptors Mincle untersuchen wir die Bindung synthetischer Glykolipide, was langfristig die Entwicklung besserer Adjuvantien für Impfstoffe unterstützen soll.



Struktur des Histamin-H1-Rezeptors (blaues Band) mit dem modellierten Bindeort für Histamin (raumfüllende Darstellung). Die Lipide der Zellmembran sind als graue/orange Linien dargestellt.

Lehre

Die Professur für Bioinformatik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Molekularen Medizin. Zusätzlich ist die Professur auch an der interdisziplinären Lehre in den Studiengängen Life Science Engineering und Integrated Life Sciences in Zusammenarbeit mit der Technischen sowie der Naturwissenschaftlichen Fakultät beteiligt.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Söldner CA, Horn AHC, Sticht H. A Metadynamics-Based Protocol for the Determination of GPCR-Ligand Binding Modes. *Int J Mol Sci.* 2019, 20:1970

Boonsawat P et al. Elucidation of the phenotypic spectrum and genetic landscape in primary and secondary microcephaly. *Genet Med.* 2019, 21:2043-2058.

Marschall M et al. Nuclear Egress Complexes of HCMV and Other Herpesviruses: Solving the Puzzle of Sequence Coevolution, Conserved Structures and Subfamily-Spanning Binding Properties. *Viruses.* 2020, 12:683.

Pachathundikandi SK et al. T4SS-dependent TLR5 activation by *Helicobacter pylori* infection. *Nat Commun.* 2019, 10:5717.

Söldner, C et al. A survey of biological building blocks for synthetic molecular communication systems. *IEEE Communications Surveys & Tutorials.* 2020, 22:2765-2800.

Conrad M, Söldner CA, Miao Y, Sticht H. Agonist Binding and G Protein Coupling in Histamine H2 Receptor: A Molecular Dynamics Study. *Int J Mol Sci.* 2020, 21:6693.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. H.-G. Breitingner, German University in Cairo, Kairo: Ägypten

Prof. Dr. A. Rauch, Universität Zürich, Zürich: Schweiz

Prof. Dr. H. Durmus, Istanbul University, Istanbul: Türkei

Prof. Dr. Y. Miao, University of Kansas, Lawrence: USA

Prof. Dr. C. Zweier, Universität Bern, Bern: Schweiz