

Die Raumstruktur von Biomolekülen vorhersagen

Biomoleküle können ihre vielfältigen Aufgaben in der Zelle in der Regel nur dann erfüllen, wenn sie eine für ihre Funktion charakteristische, dreidimensionale Struktur einnehmen. Diese Raumstruktur zu kennen, ist demnach nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für Medizin und Pharmakologie von herausragender Bedeutung. Deshalb haben Wissenschaftler des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) eine Methode entwickelt, mit der sie durch Analyse einfach zu gewinnender experimenteller Daten die dreidimensionale Struktur von Biomolekülen vorhersagen können. Nun wurden sie für diese Arbeiten mit dem „Google Faculty Research Award“ ausgezeichnet.

Die vielfältigen Körperfunktionen eines Lebewesens werden von Biomolekülen verschiedenster Art ausgeführt und aufrechterhalten. Dabei übernehmen Proteine und strukturierte Ribonukleinsäuren vielfältige Rollen – beispielsweise in der Genregulation, dem Sauerstofftransport, der Muskelaktivität oder der Informationsübermittlung in und außerhalb der Zelle. Die für jedes dieser Biomoleküle charakteristische Aufgabe, die es im Körper erfüllt, ist direkt mit der jeweiligen Struktur gekoppelt: Dabei bestimmt die Sequenz der Nukleotide oder Aminosäuren darüber, welche ganz bestimmte, dreidimensionale Raumstruktur und damit auch Tätigkeit ein solches molekulares Werkzeug ausführen kann.

Diese Raumstruktur zu kennen, spielt eine große Rolle in den verschiedensten wissenschaftlichen Disziplinen: So kann die Grundlagenforschung die Funktion und Abläufe von Stoffwechselvorgängen nur durch Kenntnis der beteiligten Moleküle und ihrer Strukturen aufklären. Da Fehlfunktionen der Biomoleküle zu Krankheiten führen können, gilt Gleiches auch für Medizin und Pharmakologie: Wirksame Therapien können oft nur dann entwickelt werden, wenn die Zielmoleküle inklusive deren dreidimensionaler Organisation bekannt sind. Für die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Biomolekülen existieren gut etablierte, strukturbestimmende Verfahren, die die Moleküle mit atomarer Auflösung darstellen können. Solche Techniken wie etwa Röntgenstrukturanalysen oder die Kernspinresonanzspektroskopie sind allerdings experimentell sehr aufwendig und daher nicht in kurzer Zeit und für viele Moleküle durchzuführen.

Mit Statistik die 3D-Struktur vorhersagen

Die Forschungsgruppe um Dr. Alexander Schug vom Steinbuch Centre of Computing (SCC) am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) hat nun einen alternativen Ansatz entwickelt, um die dreidimensionale Struktur von Biomolekülen durch statistische Analysen von



Dr. Alexander Schug ist Physiker. Er hat ein Verfahren entwickelt, mit dem sich die 3D-Struktur von Biomolekülen vorhersagen lässt.
© privat

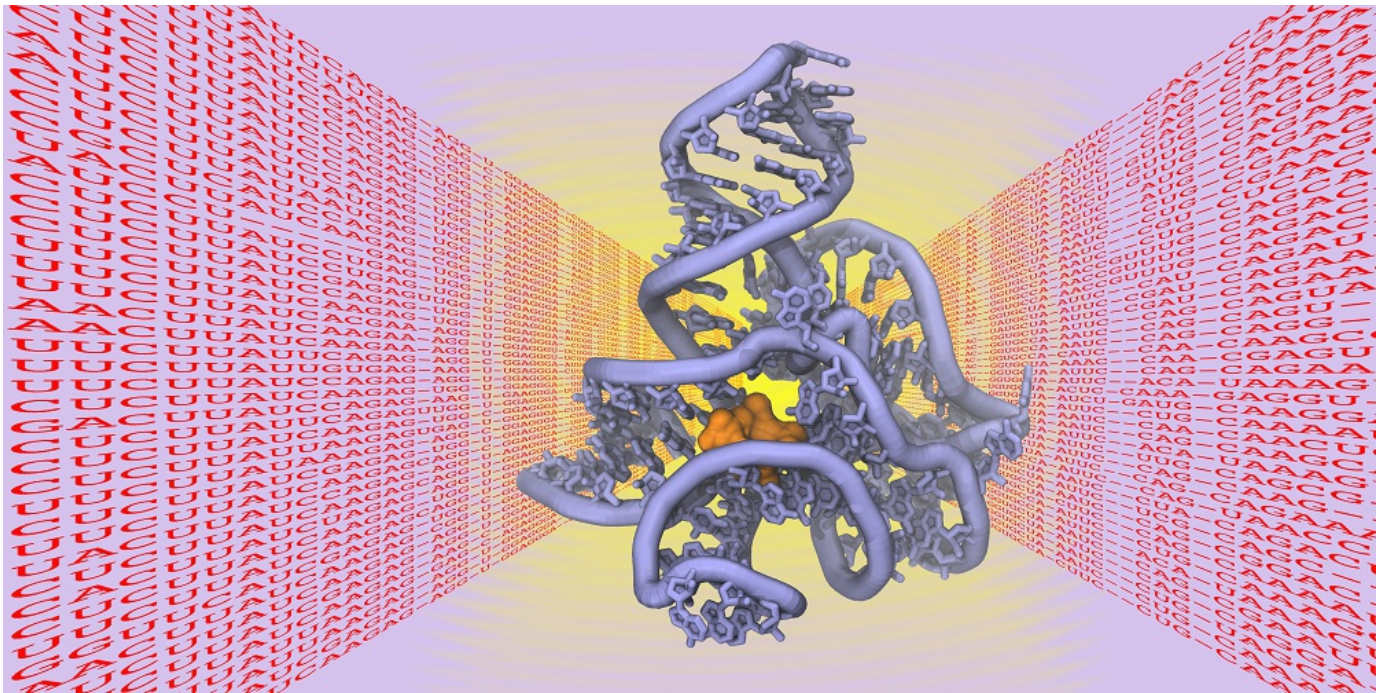
Sequenzinformationen aus für jedermann frei zugänglichen Datenbanken vorherzusagen. „An unserem Institut gibt es Forschung mit Hochleistungsrechnern der Supercomputerklasse“, berichtet Schug. „Diese Systeme nutzen wir auch für wissenschaftliche Projekte. Beispielsweise haben wir uns gefragt, wie wir für Vorhersagen von 3D-Strukturen bestehende experimentelle Daten geschickt nutzen könnten. In der letzten Dekade sind als eine Art Nachhall des Humangenomprojekts etwa massenhaft Sequenzdaten gesammelt worden.“

Mithilfe für jedermann frei zugänglicher Sequenzdatenbanken für Nukleinsäuren und Proteine verschiedener Organismen entwickelten die KIT-Forscher in den letzten Jahren dann Algorithmen, die die Datenmengen auf Mutationsmuster analysieren können. Das Verfahren beruht auf der Annahme, dass Proteine während der Evolution Mutationen unterworfen sind, die die Sequenz lediglich leicht verändern. Falls solche Mutationen dann paarweise auftreten, werten es die Wissenschaftler als Indikator dafür, dass die betroffenen Sequenzpositionen räumlich eng beieinander liegen. „Wenn wir also die Datenbanken nach paarweisen Mutationen durchsuchen,

können wir damit herausfinden, wie diese zueinander angeordnet sein müssen“, sagt Schug. „Wenn wir beispielsweise 1.000 Sequenzen nach allen möglichen Zweierpositionen absuchen, ermitteln wir damit die Koevolution der Sequenzpaare. Dies sind dann Daten, die wir für Vorhersagen der Raumstruktur nutzen können.“

Big Data: Riesige Datenmengen laufen auf

Nachdem die Wissenschaftler solche statistischen Analysen von Sequenzdaten mit den selbst entwickelten Algorithmen durchgeführt haben, werden die Ergebnisse in Modellierungsfunktionen verschiedener wissenschaftlicher Computerprogramme verrechnet. „Diese frei zugänglichen Programme nutzen wir mit unseren Daten, um dann die dreidimensionalen Strukturen vorherzusagen“, erklärt der Forschungsgruppenleiter. „Diese Ergebnisse sind aber oft sehr fehlerbehaftet, und deshalb schränken wir die Suche ein. Wir wissen aus der vorherigen statistischen Analyse, welche Teile der Struktur räumlich nebeneinanderliegen. Damit können wir die Rechnungen stark verbessern. Nach ein paar Tagen Rechenzeit erhalten wir dann sehr genaue Vorschläge, welche Strukturen wahrscheinlich sind.“ Auf diese Weise laufen am KIT schnell riesige Datenmengen auf – „Big Data“, wie Schug sie nennt. „Und wenn wir diese geschickt analysieren, fallen noch ganz andere Ergebnisse heraus“, ist der Physiker überzeugt.



3D-Struktur eines Riboschalters mit den dazugehörigen RNA-Sequenzen, wie sie von den Karlsruher Wissenschaftlern vorhergesagt wurde
 © Alexander Schug

Ein erstes, konkretes Ergebnis können die Karlsruher Wissenschaftler in jedem Fall schon vorweisen: Sie ermittelten die dreidimensionale Struktur von Riboschaltern (Riboswitches), RNA-Elementen, die durch Ausbildung einer dreidimensionalen Struktur andere Moleküle binden und dadurch die Genexpression regulieren können. Für solche Riboswitches sind zwar teilweise schon Raumstrukturen bekannt, generell ist es in diesem Fall jedoch sehr schwer, die Moleküle in der kristallinen Form zu gewinnen, wie man sie für die experimentellen Analysen braucht. In einem „Proof-of-principle“-Test sagten die Statistikexperten mithilfe ihres alternativen Verfahrens die Strukturen für sechs RNA-Familien von Riboswitches voraus – mit Erfolg. „Mit unseren Vorhersagen haben wir zwar noch nicht ganz die experimentelle Auflösung erreicht, sind aber schon ganz gut“, wie Schug sagt.

Google Faculty Award für alternatives Verfahren

Für ihren Ansatz zur statistischen Analyse von Biomoleküldaten auf Mutationsmuster, die eine Vorhersage der räumlichen Struktur ermöglichen, wurde Schug mit seiner Arbeitsgruppe nun mit dem „Google Faculty Research Award“ ausgezeichnet. Der Forschungspreis wird weltweit an ausgewählte universitäre Forschungsprojekte aus der Informatik, den Ingenieurwissenschaften und verwandten Bereichen vergeben. Mit der Auszeichnung fördert Google das Projekt am SCC über ein Jahr und stellt dafür rund 50.000 US-Dollar zur Verfügung.

Das Preisgeld möchte Schug dafür verwenden, um die Methoden zu verfeinern. Er möchte sich aber auf alle Fälle weiter mit den Ribonukleinsäuren beschäftigen:

„Hier sind die Analysen zwar deutlich schwieriger als für Proteine, aber sie liefern einigermaßen spektakuläre Ergebnisse, wie wir gesehen haben“, so der Wissenschaftler. „Und wir bekommen eventuell noch zusätzlichen Support von Google, was Datenbanken angeht.“ Auch aus den Lebenswissenschaften wollen sich die Statistik-Experten des KIT noch mehr Unterstützung holen: Im Moment ist man dabei, Kooperationen mit Experimentatoren aufzubauen, weil sie die entsprechenden Systeme doch besser kennen, wie der Physiker sagt. Das langfristige Ziel aber ist

es, die Analysen genomweit durchführen und Vorschläge für die 3D-Struktur aller Art von Proteinen und Nukleinsäuren machen zu können.

Fachbeitrag

12.05.2016

Dr. Petra Neis-Beeckmann

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Alexander Schug

Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Steinbuch Centre for Computing (SCC)

Hermann-von-Helmholtz-Platz 1

76344 Eggenstein-Leopoldshafen

Tel.: +49(0)721 608-26303

E-Mail: alexander.schug(at)kit.edu

- ▶ [Karlsruher Institut für Technologie \(KIT\)](#)
 - ▶ [Steinbuch Centre for Computing \(SCC\)](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



[Biobanken – Schatztruhen für die biomedizinische Forschung](#)



[Data-Mining: Neue Chancen für Medizin und Gesundheit](#)

[Bioinformatik](#)

[Datenbank](#)

[Proteine](#)

[KIT](#)

[Strukturanalyse](#)

[Proteinfaltung](#)

[Data Mining](#)