



From sequence to function – Was wir aus Sequenz, Struktur und ihrer Dynamik über Rezeptor-Proteine und ihre Bindungspartner lernen können

Überblick:

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) sind eine der wichtigsten Klassen von Proteinen für die Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe. Die Beziehung zwischen Sequenzen und Strukturen von Proteinen ist von zentraler Bedeutung, um deren Funktionsweise und Aufgaben zu verstehen. Herausfordernd gestaltet sich die Vorhersage von effektiven Wirkungspartnern wie peptidischen und nicht peptidischen Liganden oder intrazellulären Bindungspartnern. Um die Flexibilität der Bindungspartner zu berücksichtigen, nutzen wir State-of-the-Art Werkzeuge mit denen die Moleküldynamik (MD) simuliert wird.

In diesem Praktikum soll ein Workflow für die Modellierung der GPCR Struktur und Dynamik erstellt und angewendet werden:

- a) die Bestimmung der Rezeptor-Struktur über Homologiemodellierung,
- b) Peptiddocking bzw. Ligandendocking bis hin zu
- c) der dynamischen Analyse von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen mit GROMACS

Inhalte & Ziele:

Am Ende sollten Sie in der Lage sein:

- Proteine und ihre Verwandtschaft anhand von Sequenz und Struktur besser zu identifizieren.
- Homologiemodelle zu erstellen und zu evaluieren.
- Proteine und deren Komplexe zu simulieren
- Ergebnisse zu visualisieren, zu analysieren, und zu interpretieren.

Aufgaben:

Einarbeitung in die Literatur, Reflektieren der eigenen Arbeit in Form eines Vortrags

Techniken:

- Erlernen des Umgangs mit dem Linux-Betriebssystem und Bash/Shell-Skripten
- Anwendung der Programmiersprache Python & Javascript
- Anwendung von öffentlichen Datenbanken & Tools zur Analyse von Sequenzen
- Erstellung & Evaluierung von Homologiemodellen
- Aufarbeitung von Kristallstrukturen & Modellen in Bezug auf fehlende Aminosäuren
- Docking von Peptiden an einen Rezeptor
- Evaluierung der Dockingresultate anhand von Visualisierung (JavaScript) und anderen Tools
- Einarbeitung in Moleküldynamiksimulation (MDs)
- Aufsetzen & Analysieren von MDs
- Vergleich der MD Ergebnisse zu Ergebnissen experimenteller Methoden

Voraussetzung:

Interesse an Computerarbeit ist obligatorisch, Programmierkenntnisse sind hilfreich, Ein eigener leistungsfähiges Notebook kann gerne verwendet werden.