

# Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

*Heinrich Heine*

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
2010**



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

**d|u|p**

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010  
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer  
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal  
Redaktionsassistentz: Sonja Seippel  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Celeste  
ISBN 978-3-940671-71-4

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Hochschulrat</b> .....	13
<b>Rektorat</b> .....	15
 <b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz .....	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus? .....	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät .....	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu .....	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion .....	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie .....	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät .....	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkrankung .....	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen .....	179

JENS SAGEMÜLLER

- Der Neubau der Krankenhausapotheke  
des Universitätsklinikums Düsseldorf ..... 193

### **Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät**

*Dekanat* ..... 213

SABINE ETGES und PETER WESTHOFF

- Biodiversität – Vielfalt des Lebens  
Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft ..... 217

EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und  
MICHAEL FELDBRÜGGE

- Langstreckentransport im Mikroorganismus *Ustilago maydis* ..... 235

HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ

- Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde ..... 249

VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK

- Biokatalyse für die selektive Oxidation ..... 265

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

- Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen  
und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien ..... 283

FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY

- Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen:  
Fortschritte in der klinischen Diagnostik ..... 295

HOLGER GOHLKE

- Strukturbasierte Modellierung der  
molekularen Erkennung auf multiplen Skalen ..... 311

### **Philosophische Fakultät**

*Dekanat* ..... 329

FRANK LEINEN

- Mexiko 1810 – 1910 – 2010:  
Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder ..... 333

SHINGO SHIMADA

- Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde.  
Eine Skizze..... 355

GERHARD SCHURZ

- Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes?  
Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem ..... 365

RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG

- Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? ..... 377



PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort? .....	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“ .....	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet .....	449
<b>Gastbeitrag</b>	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010 .....	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang .....	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden .....	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie .....	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung .....	525
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht .....	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spieterschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte .....	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes .....	613
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.</b>	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
<b>Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post .....	631
<b>Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ .....	637
<b>Sofja Kovalevskaja-Preisträger</b>	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
<b>Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i> .....	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“ .....	679
<b>Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet .....	693
<b>Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten .....	705
<b>Ausstellungen</b>	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“ .....	721
<b>Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	739
<b>Forum Kunst</b>	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914 .....	759
<b>Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010 .....	783



## Prof. Dr. Holger Gohlke

Holger Gohlke, geboren 1972, studierte Chemie an der Technischen Universität Darmstadt und Angewandte Informatik an der FernUniversität Hagen. Zur Promotion wechselte er an die Philipps-Universität Marburg, wo er 2000 mit *summa cum laude* mit einer Arbeit zur Bewertung von Protein-Ligand-Wechselwirkungen promoviert wurde. 2001 ging er als Feodor-Lynen-Stipendiat an das Scripps Research Institute, La Jolla, USA, wo er Computermethoden zur Untersuchung von Protein-Protein-Komplexen entwickelte. 2003 erfolgte die Berufung auf eine Juniorprofessur für Molekulare Bioinformatik an der Goethe-Universität Frankfurt, 2008 die Berufung auf eine W2-Professur an der Universität Kiel und 2009 die Berufung auf eine W2-Professur für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Holger Gohlke erhielt 2003 den Promotionspreis der Philipps-Universität Marburg, 2005 den Innovationspreis in Medizinischer und Pharmazeutischer Chemie der GDCh sowie der DPhG und 2009 den Hansch Award der Cheminformatics and QSAR Society. Seine gegenwärtige Forschung zielt auf das Verständnis, die Vorhersage und die Modulation von Interaktionen, an denen biologische Makromoleküle beteiligt sind.

## Strukturbasierte Modellierung der molekularen Erkennung auf multiplen Skalen

### Einleitung

Die wechselseitige molekulare Erkennung steht am Anfang fast aller Prozesse in biologischen Systemen. Erkannt wurde dies erstmals vor mehr als 100 Jahren durch Emil Fischer, der schrieb, „dass Enzym und Glycosid wie Schloss und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausüben zu können“<sup>1</sup>. Auch in Paul Ehrlichs Aussage „*Corpora non agunt nisi fixata*“<sup>2</sup> ist ausgedrückt, dass molekulare Erkennung für die wissenschaftliche Erklärung von Funktion und Fehlfunktion in biologischen Systemen als auch für die Suche von Wirkstoffen (im Folgenden Liganden genannt) den Ausgangspunkt bildet. Wirkstoffe greifen durch Anlagerung an biologische makromolekulare Zielstrukturen (meist Proteine und Nukleinsäuren, im Folgenden allgemein Rezeptoren genannt) in die Abfolge von Stoffwechsel- und Signaltransduktionsprozessen ein.

Wesentlich für das Verständnis von Prozessen der molekularen Erkennung ist die Kenntnis der dreidimensionalen Struktur von biologischen Makromolekülen, die mithilfe der Röntgenstrukturanalyse, NMR-Spektroskopie, Kryoelektronenmikroskopie oder durch computergestützte Strukturvorhersage ermittelt werden kann. Diese Biomakromolekülstrukturen bilden den Ausgangspunkt sowohl für die computergestützte Analyse der energetischen und dynamischen Vorgänge während der molekularen Erkennung als auch für die Vorhersage von Rezeptor-Ligand-Komplexstrukturen.

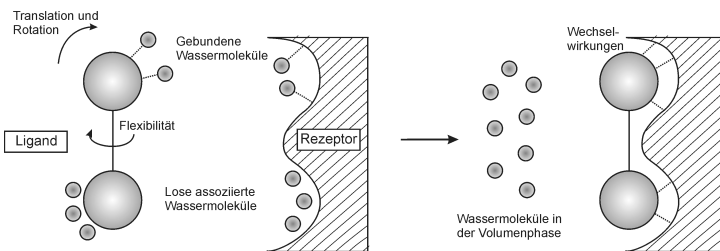


Abb. 1: Übersicht über thermodynamische Beiträge, die bei der Bildung eines Rezeptor-Ligand-Komplexes aus den solvatisierten Edukten auftreten. Neben der Ausbildung von (elektrostatischen) Wechselwirkungen zwischen Protein und Ligand treten Desolvatationseffekte, Reorganisationen in der Solvathülle, Einschränkungen von Flexibilität und Mobilität beziehungsweise neue niederfrequente Schwingungsmoden auf.

<sup>1</sup> Fischer (1894).

<sup>2</sup> Ehrlich (1913).

Allgemein anerkannt ist, dass bei der nicht-kovalenten Bindung eines Liganden an einen Rezeptor elektrostatische Wechselwirkungen – hierunter fasst man Salzbrücken, Wasserstoffbrückenbindungen, Dipol/Dipol-Wechselwirkungen und Wechselwirkungen zu Metallionen zusammen –, Solvations- und Desolvationsbeiträge sowie die Komplementarität der Raumstrukturen eine Rolle spielen (Abb. 1).<sup>3</sup> Diese Beiträge gilt es bei der Modellierung von Prozessen der molekularen Erkennung korrekt zu beschreiben. Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Tatsache, dass Biomakromoleküle keine starren Körper, sondern flexibel sind, so dass während der molekularen Erkennung Veränderungen ihrer Struktur und Dynamik auftreten können, die wiederum sowohl einen Einfluss auf die Komplementarität der Rezeptor- und Ligandstrukturen als auch auf die Thermodynamik des Bindungsprozesses haben. Ein herausragendes Beispiel ist in dieser Hinsicht HIV-1 TAR RNA (Abb. 2). Für die Modellierung von Prozessen der molekularen Erkennung ist es daher auch wichtig zu wissen, *was* sich in einem Biomakromolekül bewegen kann und *wie* sich etwas bewegt.<sup>4</sup>

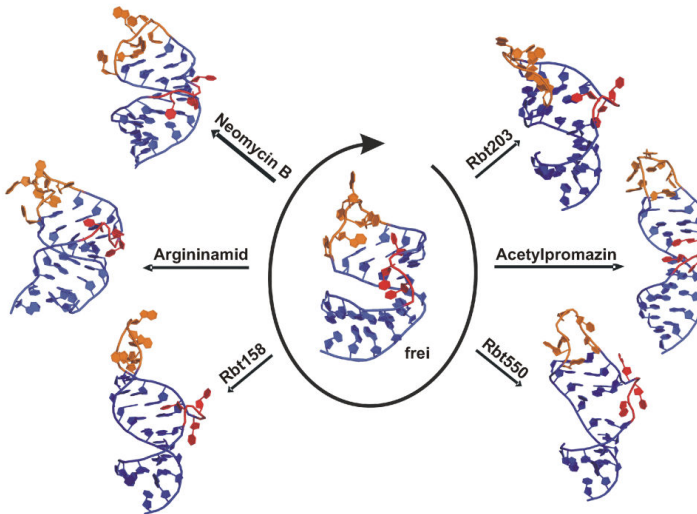


Abb. 2: Strukturen der HIV-1 TAR RNA in ungebundener Form und gebunden an verschiedene Liganden: Argininamid, Acetylpromazin, Neomycin B, Rbt158, Rbt203 und Rbt550. Die *bulge*- (rot), Schleifen- (orange), und Stammregion (blau) der TAR RNA sind farblich markiert. Ungebundene TAR RNA bildet ein dynamisches Ensemble von sich ineinander umwandelnden Strukturen, das auch ligandgebundene Strukturen enthält. Abbildung adaptiert von Fulle *et al.* (2009a).

Letztlich muss bei der Modellierung von Prozessen der molekularen Erkennung berücksichtigt werden, dass diese sehr verschiedene Längen- und Zeitskalen umfassen können. So sind beispielsweise für das Enzym Adenylatkinase während des katalytischen Zyklus globale strukturelle Veränderungen – bedingt durch Bewegungen ihrer Domänen – beobachtet worden, die auf einer Mikro- bis Millisekundenzeitskala stattfinden.

<sup>3</sup> Vgl. Gohlke *et al.* (2002a).

<sup>4</sup> Vgl. Ahmed *et al.* (2007).

den. Diese Bewegungen sind an lokale strukturelle Fluktuationen des Proteinrückgrates gekoppelt, die auf einer Pico- bis Nanosekundenzeitskala erfolgen.<sup>5</sup> Für die erfolgreiche Modellierung von Prozessen der molekularen Erkennung müssen daher Ansätze entwickelt und angewendet werden, die die Überbrückung der verschiedenen Skalen ermöglichen und eine für die jeweilige Problemstellung geeignete Balance zwischen Genauigkeit und Effizienz besitzen.

## Simulationsansätze auf atomarer Ebene zur Beschreibung der Energetik und Dynamik der molekularen Erkennung

Die Simulation der Moleküldynamik (MD) auf atomarer Ebene und unter Anwendung der Gesetze der klassischen Mechanik ist gegenwärtig der am besten geeignete Ansatz, um detaillierte Informationen über komplexe Prozesse bei der molekularen Erkennung zu erhalten. Umgekehrt liefert eine experimentelle Charakterisierung der Bindung von Liganden an Rezeptoren hervorragende Testfälle für die Simulationsmethoden. Dies gilt insbesondere, wenn nicht nur strukturelle und dynamische Aspekte der Rezeptor-Ligand-Komplexbildung berücksichtigt werden, sondern wenn der Vergleich auch energetische Aspekte beinhaltet.

### Fallbeispiel 1: Die Rolle von Fluor bei der molekularen Erkennung von Nukleobasen

Die Substitution von Wasserstoff durch Fluor beeinflusst wesentlich die Eigenschaften organischer Moleküle. Aus diesem Grund werden Fluorsubstitutionen im Bereich der medizinischen Chemie breit eingesetzt, etwa um die metabolische Stabilität, chemische Reaktivität sowie Transport- und Absorptionseigenschaften von Wirkstoffen zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu ist die Rolle von „organischem Fluor“ bei der molekularen Erkennung wesentlich weniger gut verstanden.<sup>6</sup> So führt der Ersatz von Wasserstoff durch Fluor in organischen Molekülen häufig zu den, auf den ersten Blick, widersprüchlichen Effekten der Erhöhung der lokalen Polarität *und* der molekularen Hydrophobizität. Weiterhin ist „organisches Fluor“ trotz seiner hohen Elektronegativität in Gegenwart anderer konkurrierender Heteroatome grundsätzlich nur ein schlechter Wasserstoffbrückenakzeptor, bedingt durch seine geringe Protonenaffinität und Polarisierbarkeit. Dennoch können anziehende C-F $\cdots$ H-X-Dipolwechselwirkungen dann existieren, wenn das „organische Fluor“ sich in einer gut strukturierten molekularen Umgebung befindet, wie sie zum Beispiel in einer Enzymbindetasche oder einem Kristall vorliegen.

Computersimulationen können ein vertieftes Verständnis der Rolle von Fluor bei der molekularen Erkennung liefern. Aus diesem Grund wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. J. W. Engels, Goethe-Universität Frankfurt, MD-Simulationen und Berechnungen der freien Bindungsenthalpie an 12mer-RNA-Duplexen durchgeführt, bei denen jeweils ein zentrales Watson-Crick-Basenpaar durch ein Paar identischer Fluorbenzene ausgetauscht wurde (Abb. 3).<sup>7</sup> Experimentell bestimmte und berechnete relative freie Bindungsenthalpien stimmten hierbei für die untersuchten

<sup>5</sup> Vgl. Henzler-Wildman *et al.* (2007).

<sup>6</sup> Vgl. Müller *et al.* (2007).

<sup>7</sup> Vgl. Kopitz *et al.* (2008).

Systeme mit einer Abweichung  $< 0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$  überein und liegen damit im Bereich der „chemischen Genauigkeit“. Bemerkenswerter war jedoch, dass durch eine Komponentenanalyse der relativen freien Bindungsenthalpien verschiedene Ursachen für den inkrementellen Anstieg der Duplexstabilität mit zunehmendem Fluorierungsgrad identifiziert werden konnten. So ist der Anstieg in der freien Bindungsenthalpie beim Übergang von 1→2 und 4→5 durch günstige Lösemittelbeiträge und damit einen *indirekten* Effekt bestimmt. Im Gegensatz dazu resultiert der Anstieg der freien Bindungsenthalpie im Fall der Übergänge 2→3 und 3→4 aus der Ausbildung zusätzlicher günstiger Wechselwirkungen innerhalb der RNA und damit durch einen *direkten* Effekt.

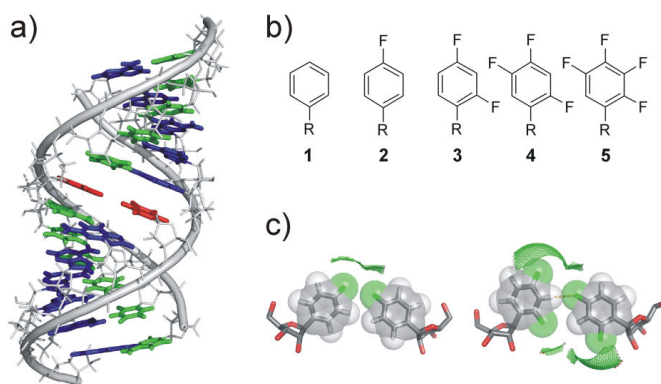


Abb. 3: Modellsystem zur Untersuchung der Rolle von Fluor in der molekularen Erkennung. a) 12mer-RNA-Duplex bei dem die natürlichen Nucleobasen des einen Stranges blau, die des anderen Stranges grün eingefärbt sind. Das zentrale Basenpaar, das aus jeweils identischen nicht-natürlichen Basen (b) gebildet wird, ist in Rot dargestellt. c) Selbstpaare aus 2 und 3, wie sie aus gemittelten Strukturen der MD-Simulation des 12mer-RNA-Duplexes erhalten wurden. Die durch Fluoratome bedingte Lösemittel-zugängliche Oberfläche ist als grünes Netz dargestellt, die C-F...H-C-Wechselwirkung im Fall von 3 als gestrichelte Linie.

Wie lassen sich diese Ergebnisse erklären? Im Fall des *indirekten* Effektes liefern globale molekulare Eigenschaften wie die Lipophilie der Nucleoside oder die molekularen Dipolmomente der Fluorbasen interessanterweise keinen Erklärungsansatz. Stattdessen spiegelt sich der beobachtete Trend in den Unterschieden der durch Fluoratome bedingten Lösemittel-zugänglichen Oberfläche wider, die während der Duplexbildung vergraben – und somit unzugänglich – wird. Dies deutet auf einen lokalen Einfluss der Fluorsubstitution hin und kann mit der schlechten Hydratation von C-F-Dipolen erklärt werden, die einen hydrophoben Charakter der Fluorumgebung bedingt. Im Fall des *direkten* Beitrags zur Duplexstabilisierung konnten schwach anziehende C-F...H-C-Wechselwirkungen zwischen den Fluorbenzenen als stabilisierende Kräfte identifiziert werden. Augenscheinlich bilden die Fluorbenzenpaare innerhalb des RNA-Duplexes ein ausreichend gut strukturiertes supramolekulares System, dass das Auftreten günstiger C-F...H-C-Dipolwechselwirkungen zwischen Selbstpaaren von 3 und 4 fördert.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnten in weiterführenden Studien neue nicht-natürliche Basen für den Einbau in RNA vorhergesagt und experimentell bestätigt wer-



den, die bei universeller Paarungsneigung gegenüber einem natürlichen Watson-Crick-Basenpaar nur noch eine geringfügige Destabilisierung eines RNA-Duplex zur Folge haben.<sup>8</sup> Solche universellen Basen sind wertvolle Hilfsmittel für die Untersuchung der Funktion von Ribozymen und Polymerasen.

## Fallbeispiel 2: Aktivierung von Integrin durch Harnstoff

Schon im Fall der in ein RNA-Modellsystem eingebauten Fluorbenzene ist der Einfluss des Lösemittels auf den Prozess der molekularen Erkennung deutlich geworden. Ein ähnlicher Effekt zeigt sich bei der Aktivierung von  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin durch Harnstoff in perfundierter Rattenleber. Ausgangspunkt der in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. D. Häussinger, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, durchgeführten Untersuchung war die Erkenntnis, dass Harnstoff bei hoher Konzentration (100 mM), wie sie im Fall einer Urämie vorliegt, eine Aktivierung des  $\beta_1$ -Integrinsystems auslösen und nachgeschaltete Signalkomponenten aktivieren kann.<sup>9</sup> Da Harnstoff mit Proteinstrukturen interagieren kann, lag es nahe, eine unspezifische Wechselwirkung von Harnstoff mit der  $\alpha_5\beta_1$ -Integrinstruktur als Ursache für deren Aktivierung anzunehmen.

Diese Annahme konnte durch MD-Simulationen von 3D-Modellen der Ectodomäne von  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin in Wasser, Harnstoff- und Thioharnstofflösung bestätigt werden. Ausgehend von einer Startstruktur, die in einer gebogenen Konformation vorliegt, bei der sich die „Kopfreion“ des Integrins über dessen „Beinen“ befindet, wurden signifikante Strukturveränderungen für  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin in Harnstoff- und Thioharnstofflösung festgestellt, nicht jedoch in Wasser (Abb. 4). Diese Veränderungen führen zu einer Streckung der Integrinstruktur. Eine solche Streckung ist nach gegenwärtigen Modellvorstellungen für die Aktivierung von Integrin notwendig.<sup>10</sup> Bemerkenswerterweise stimmt hierbei die bei den MD-Simulationen gemachte Beobachtung eines stärkeren Effektes von Thioharnstoff gegenüber Harnstoff mit dem experimentellen Ergebnis überein.

Bezüglich eines möglichen Mechanismus zeigen die MD-Simulationen von  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin in Harnstoff- und Thioharnstofflösung ein Spreizen der jeweils aus der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit gebildeten „Beine“, das als erster Schritt für eine Signalvermittlung aus dem Inneren der Zelle angesehen wird. Dies deutet auf geschwächte Wechselwirkungen zwischen den „Beinen“ in Harnstoff- und Thioharnstofflösung im Vergleich zu Wasser hin. Weiterhin müssen Wechselwirkungen zwischen der „Kopfreion“ und einem „Bein“ geschwächt worden sein, damit eine Streckung der Integrinstruktur erfolgen konnte. Die Schwächung dieser Protein-Protein-Wechselwirkungen im Fall von Harnstoff- und Thioharnstofflösungen erfolgt wahrscheinlich durch eine Verminderung hydrophober Wechselwirkungen sowie eine Interferenz mit Wasserstoffbrücken. Im Einklang mit dieser Erklärung steht die Beobachtung, dass vier der zehn am häufigsten während der MD-Simulationen von Harnstoff besetzten Regionen im Bereich zwischen den „Beinen“ beziehungsweise zwischen der „Kopfreion“ und einem der „Beine“ des  $\alpha_5\beta_1$ -Integrins liegen (Abb. 4). Allerdings reicht die Schwächung nicht zur Denaturierung einzelner

<sup>8</sup> Vgl. Koller *et al.* (2010).

<sup>9</sup> Vgl. Reinehr *et al.* (2010).

<sup>10</sup> Vgl. Xiong *et al.* (2004).

Domänen des  $\alpha_5\beta_1$ -Integrins aus, wie es im Fall sehr hoher Harnstoffkonzentrationen (~8 M) zu erwarten wäre.

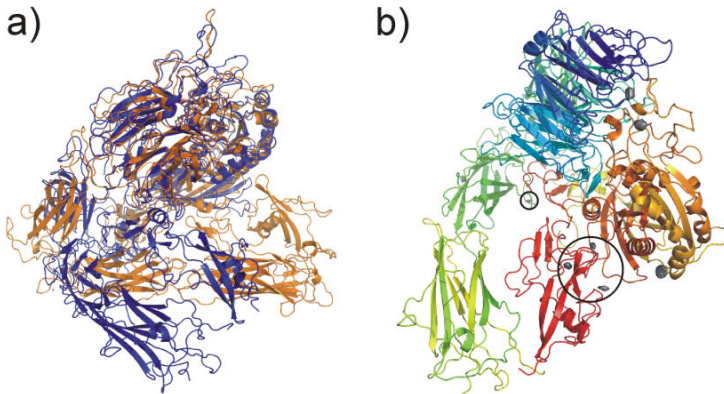


Abb. 4: a) Strukturveränderung der Ectodomäne von  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin bei der MD-Simulation in Thioharnstofflösung, die zu einer Streckung des Integrins führt. Gezeigt ist die Startstruktur (orange) sowie die Struktur, die nach 100 ns Simulationszeit erhalten wurde (blau). Beide Strukturen sind in der „Kopffregion“ überlagert worden. b) Struktur der Ectodomäne von  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin mit am häufigsten von Harnstoff während der MD-Simulation besetzten Regionen (graue Isokonturflächen). Regionen zwischen den beiden „Beinen“ sowie zwischen der „Kopffregion“ und einem „Bein“ sind mit Kreisen markiert. Domänen in der  $\alpha$ -Untereinheit sind grün/blau angefärbt, Domänen in der  $\beta$ -Untereinheit gelb/rot.

## Verknüpfung von Biomakromolekülflexibilität und molekularer Erkennung durch Ansätze aus der Rigiditätstheorie

Bereits das Beispiel der Integrinaktivierung durch Harnstoff zeigte, dass Biomakromoleküle eine intrinsische Fähigkeit besitzen, zwischen konformativ unterschiedlichen Zuständen zu wechseln. Flexibilität und Mobilität sind im Allgemeinen essentiell für die Funktion eines Biomakromoleküls. Obwohl umgangssprachlich häufig synonym verwendet, beschreiben Flexibilität und Mobilität unterschiedliche Phänomene: Flexibilität und das Gegenteil Rigidität kennzeichnen statische Eigenschaften eines Objektes und beschreiben die Möglichkeit, dass sich etwas bewegen kann.<sup>11</sup> Mobilität beschreibt dagegen tatsächliche Bewegung unter Angabe ihrer Richtung und Amplitude. Flexibilität ist keine notwendige Voraussetzung für Mobilität, da sich auch starre Bereiche eines Biomakromoleküls, etwa Domänen, im Ganzen bewegen können, sofern sie über Gelenkregionen miteinander verbunden sind. Nichtsdestotrotz ist die Kenntnis darüber, welche Teile eines Biomakromoleküls flexibel oder rigide sind, sehr wertvoll: sie vereinfacht wesentlich die Modellierung von biomakromolekularer Mobilität.

Unter Anwendung von Ansätzen aus den Bereichen der Mathematik, Festkörperphysik und dem Ingenieurwesen ist es möglich, die intrinsische Flexibilität in 3D-molekülartigen (*bond-bending*) Netzwerken zu ermitteln, indem man die Anzahl und Verteilung von Freiheitsgraden bestimmt, die eine Drehbarkeit um Einfachbindungen im Mo-

<sup>11</sup> Vgl. Gohlke *et al.* (2006).

lekül beschreiben. Ausgehend von der Struktur eines Biomakromoleküls wird hierzu ein *Bond-bending*-Netzwerk erzeugt, indem Distanz- und Winkelbeschränkungen zwischen durch kovalente Bindungen verknüpfte benachbarte und übernächste Atome eingefügt werden (Abb. 5).<sup>12</sup> Im Fall von Biomakromolekülen sind darüber hinaus noch nicht-kovalente Wechselwirkungen zu berücksichtigen, wie etwa Wasserstoff- und Salzbrücken sowie hydrophobe Interaktionen, da sie maßgeblich deren Rigidität und Flexibilität beeinflussen. Unter Anwendung des *Pebble-game*-Algorithmus,<sup>13</sup> eines kombinatorischen und rekursiven Algorithmus aus dem Bereich der Graphentheorie, können dann rigide Bereiche und die sie verbindenden flexiblen Regionen im Netzwerk identifiziert werden (Abb. 5). Beachtenswert ist hierbei, dass auch für sehr große Biomakromoleküle, wie etwa das Ribosom, Aussagen zur Flexibilität innerhalb weniger Sekunden bis Minuten verfügbar sind. Zum Vergleich benötigen MD-Simulationen trotz großer methodischer Fortschritte und enormer Entwicklungen im Hardwarebereich für Simulationen mit einer Länge von einigen hundert Nanosekunden selbst für Biomakromoleküle moderater Größe Tage bis Wochen.

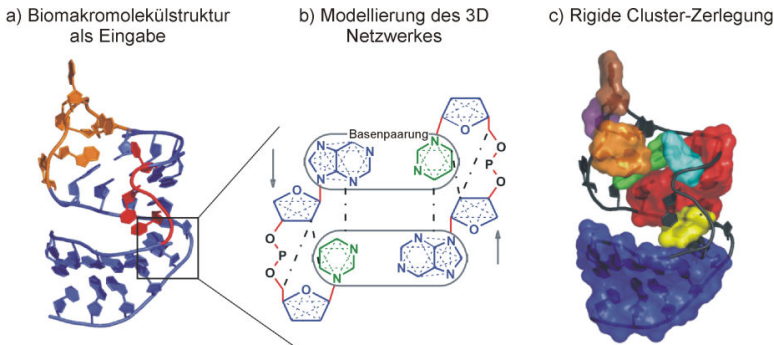


Abb. 5: Vorhersage rigider und flexibler Bereiche am Beispiel der HIV-1 TAR RNA. Ausgehend von einer Biomakromolekülstruktur (a) als Eingabe wird ein 3D-*bond-bending*-Netzwerk erzeugt (b). Hier sind Distanzbeschränkungen zwischen nächsten Nachbarn durch durchgezogene Linien gekennzeichnet, Winkelbeschränkungen zwischen übernächsten Nachbarn durch gestrichelte Linien. Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden hierbei Winkelbeschränkungen nur für die Zucker- und Nucleobasengrundgerüste angegeben; Beschränkungen durch Wasserstoffbrücken zwischen den Basen wurden nicht eingezeichnet. Hydrophobe Wechselwirkungen sind als schwarze, gestrichelte Linien gezeichnet. Jede Beschränkung wird dann als Teil eines rigiden Bereichs (grün, blau) beziehungsweise einer flexiblen Verbindung (rot) identifiziert (b). Angewendet auf HIV-1 TAR RNA (PDB code 1ANR) ergibt sich damit die durch Farbcodierung angezeigte Zerlegung in rigide Cluster (c). Abbildung adaptiert von Fulle *et al.* (2009a).

### Fallbeispiel: Antibiotikabindung und kotranslationale Kontrolle im ribosomalen Tunnel

Das Ribosom ist die Proteinsynthesemaschine der Zelle. Nach der Peptidbindungsbildung im sogenannten Peptidyltransferasezentrum (PTC) verlässt die wachsende Peptidkette das Ribosom durch den ribosomalen Tunnel, der die gesamte große Untereinheit

<sup>12</sup> Vgl. Jacobs *et al.* (2001).

<sup>13</sup> Vgl. Jacobs *et al.* (1995).

des Ribosoms mit einer Länge von 100 Å durchzieht. Der Durchmesser des Tunnels beträgt an der engsten Stelle etwa 10 Å.

Einige wichtige Antibiotika unterbinden die Ribosomenaktivität und damit die Peptidsynthese, indem sie in zwei Bindetaschen nahe bei dem PTC beziehungsweise im Zentrum des Tunnels binden und so den Durchtritt der Peptidkette durch den Tunnel behindern. Die Antibiotikabindestellen sind in beiden Fällen durch das Vorhandensein sequentiell benachbarter Nukleobasen charakterisiert. Diese bilden eine hydrophobe Tasche aus, die mit ebenfalls hydrophoben Bereichen der Antibiotikamoleküle wechselwirken. Geringfügige strukturelle Unterschiede in den Bindestellen von Ribosomen aus Prokaryonten und Eukaryonten bedingen hierbei die für eine klinische Anwendung notwendige Selektivität der Antibiotika. Interessanterweise wirken sich diese strukturellen Unterschiede auch auf Flexibilitätscharakteristika der Antibiotikabindestellen aus.<sup>14</sup> So zeigen die glycosidischen Bindungen der Bindestellen-bildenden Nukleotide im Fall einer Eukaryonten-ähnlichen Ribosomenstruktur von *H. marismortui* einen dualen Flexibilitätscharakter: eine Bindung ist flexibel, die andere ist rigide. Im Falle eubakterieller Ribosomen wurden dagegen beide glycosidische Bindungen als rigide identifiziert. Diese Flexibilitätsunterschiede korrespondieren mit Unterschieden in der Weite der die Bindestelle ausbildenden Taschen: im Vergleich zur *H.-marismortui*-Struktur ist die Tasche nahe dem PTC bei den eubakteriellen Strukturen räumlich weiter ausgedehnt. Während also für die Bindung eines Antibiotikums an die *H.-marismortui*-Struktur eine durch den dualen Flexibilitätscharakter mögliche Weitung nötig wäre, sind die eubakteriellen Taschen bereits ausreichend vorgeformt und durch den rigiden Charakter ihrer Nukleotide stabilisiert. Im Fall der *H.-marismortui*-Struktur wird für die Weitung ein für die Antibiotikabindung ungünstiger Energiebetrag benötigt, der im Fall der eubakteriellen Strukturen nicht anfällt. Dies mag als ein Erklärungsgrund dienen, warum Eubakterien sensitiver auf solche Antibiotika reagieren als der Organismus *H. marismortui*. Insgesamt zeigt diese Analyse, dass zur Beurteilung von Antibiotikaselektivität nicht nur Unterschiede in den Wechselwirkungen zwischen Antibiotikum und Ribosom betrachtet werden dürfen, sondern auch Flexibilitätsunterschiede der Bindestellen berücksichtigt werden müssen.

Der ribosomale Tunnel ist nicht nur am Peptidtransport und der Bindung von Antibiotika beteiligt, sondern auch an der kotranslationalen Elongationsregulation. Hierbei kommt es zu einer Wechselwirkung bestimmter wachsender Peptidketten mit Tunnelkomponenten, die zu einem Aussetzen der Peptidsynthese führen. Mittels Kryoelektronenmikroskopie an Ribosomen aus *E. coli* konnte gezeigt werden, dass es hierbei zu einer Kaskade von strukturellen Veränderungen in der ribosomalen RNA kommt, die ausgehend von den Peptidketten-induzierten konformationellen Veränderungen im Tunnel durch die große Untereinheit verlaufen und auch noch die kleine Untereinheit beeinflussen.<sup>15</sup> Nach welchem Mechanismus verläuft diese Informationsweiterleitung in der Ribosomenstruktur?

Um dieser Frage nachzugehen machten wir uns zu nutze, dass es innerhalb eines rigiden Clusters eine Hierarchie von Regionen unterschiedlicher Stabilität gibt. Um diese Hierarchie zu identifizieren, wird das 3D-Netzwerk des Ribosoms „aufgeschmolzen“,

<sup>14</sup> Vgl. Fulle *et al.* (2009b).

<sup>15</sup> Vgl. Mitra *et al.* (2006).

indem nacheinander Wasserstoffbrücken mit zunehmender Stärke aus dem Netzwerk entfernt werden.<sup>16</sup> Im Fall der großen ribosomalen Untereinheit führte dies zur Identifizierung derjenigen Substrukturen, die lediglich schwach an den Kernbereich der Untereinheit gekoppelt sind (Abb. 6). Bemerkenswerterweise wurden durch diese Analyse diejenigen Regionen identifiziert, für die auch signifikante Konformationsveränderungen mittels der Kryoelektronenmikroskopie festgestellt worden waren. Weiterhin konnte mit dieser Analyse vorhergesagt werden, dass eine Informationsweiterleitung aus dem Tunnelbereich zu Bereichen mit experimentell gefundenen Konformationsveränderungen über mechanisch gekoppelte und in sich strukturell stabile Regionen erfolgt. Diese Weiterleitung erinnert dabei an einen Domino-artigen Effekt und erfolgt in einem Fall bis zu einer Distanz von  $> 100 \text{ \AA}$  durch die große Untereinheit. Kürzlich erschienene experimentelle Studien haben die Existenz einiger der von uns vorgeschlagenen Informationsweiterleitungspfade bestätigt.<sup>17</sup>

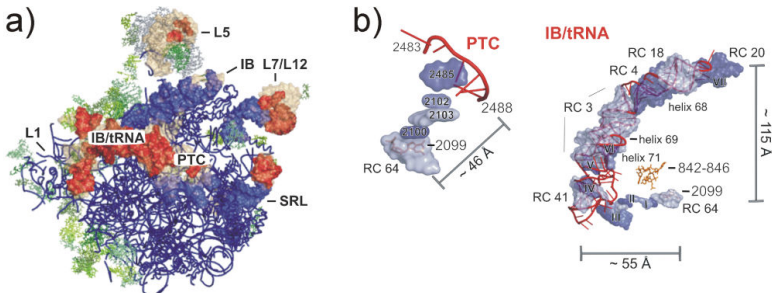


Abb. 6: Signalweiterleitung ausgehend vom ribosomalen Tunnel, die zum Aussetzen der weiteren Peptidsynthese führt. Hierbei interagiert das SecM-Peptid mit den Basen G2099 und C842-A846 in der Tunnelwand. a) Der größte rigide Cluster der großen ribosomalen Untereinheit ist als Rückgrat-Repräsentation in Blau dargestellt. Regionen, für die experimentell Konformationsänderungen nach Interaktion mit dem SecM-Peptid festgestellt wurden, sind in einer Oberflächenrepräsentation angegeben. Hierbei sind Teile des rigid Cluster blau gefärbt; mobile Regionen, die sich vom rigid Cluster ablösen, sind orange gefärbt. b) Signalweiterleitung durch strukturell stabile Regionen (angegeben in Oberflächenrepräsentation), ausgehend von induzierten Konformationsveränderungen im Tunnel (orange), die bis zum PTC (linke Abbildung) beziehungsweise zur tRNA-Region (rechte Abbildung) reichen.

## Ansätze aus der Theorie elastischer Netzwerke zur Modellierung von Proteinmobilität während der molekularen Erkennung

Die Flexibilitätsanalyse erlaubt keine Aussage über Richtungen und Bewegungen von Teilstrukturen der Biomakromoleküle zu treffen, liefert aber, ausgehend von einer atomaren Repräsentation des Moleküls, eine Zerlegung in rigide Bereiche und sich dazwischen befindende flexible Regionen. Basierend auf dieser „Grobkörnigkeit“ (*coarse-graining*) können Algorithmen entwickelt werden, die eine effiziente Modellierung von

<sup>16</sup> Vgl. Fulle *et al.* (2009b).

<sup>17</sup> Vgl. Seidelt *et al.* (2009) sowie Vasquez-Laslop *et al.* (2010).

großen konformativen Veränderungen von Biomakromolekülen erlauben. Die Vorhersage von Biomakromolekülmobilität ist, wie im Fall des Integrins gezeigt, nicht nur für das Verständnis ihrer Funktion wesentlich, sondern auch für die Vorhersage makromolekularer Komplexe sowie im strukturbasierten Wirkstoffdesign von erheblicher Bedeutung.

### Fallbeispiel 1: Multiskalenmodellierung von Proteinmobilität

In diesem Zusammenhang haben wir den aus drei Schritten bestehenden Ansatz NMSim zur Multiskalenmodellierung makromolekularer konformativer Veränderungen entwickelt.<sup>18</sup> Im ersten Schritt erfolgt eine Flexibilitätsanalyse des zu untersuchenden Biomakromoleküls wie oben beschrieben. Im Gegensatz zu alternativen Verfahren führt die dabei erhaltene „natürliche Grobkörnung“ zu rigiden Clustern, die nicht nur sequentiell benachbarte Reste oder Sekundärstrukturen enthalten.<sup>19</sup> In einem zweiten Schritt werden dynamische Eigenschaften des Moleküls unter Anwendung von Ansätzen aus der Elastizitätstheorie ermittelt. Hierzu wird das Biomakromolekül als elastisches Netzwerk bestehend aus durch Federn miteinander verbundenen Atomen modelliert. Die zuvor erhaltene Grobkörnung wird berücksichtigt, indem in diesem Netzwerk für rigide Cluster nur Starrkörperbewegungen erlaubt werden, wohingegen die Verbindungen dazwischen als vollständig flexibel angesehen werden. Das Ergebnis der Analyse des elastischen Netzwerkmodells sind Richtungen bevorzugter (energetisch günstiger) Bewegungen der Biomakromolekülatome. Vergleichsstudien zeigen, dass diese berechneten Richtungen mit tatsächlich beobachteten Molekülbewegungen sehr gut übereinstimmen.<sup>20</sup> Im abschließenden Schritt werden dann neue Molekülkonformationen erzeugt, indem, ausgehend von einer Startstruktur, das Molekül entlang der ermittelten Richtungen bevorzugter Bewegungen deformiert wird. Die neu erzeugte Molekülkonformation wird sodann iterativ korrigiert, so dass Atome nicht sterisch überlappen beziehungsweise stereochemische oder nicht-kovalente Beschränkungen nicht verletzt werden. Wird das Verfahren über alle drei Schritte wiederholt angewendet, entsteht auf diese Weise eine Abfolge energetisch günstiger Konformationen des Biomakromoleküls.

Der NMSim-Ansatz wurde erfolgreich zur Generierung ligand-gebundener Konformationen von Proteinen verwendet, wobei in allen Fällen von ungebundenen Startstrukturen ausgegangen wurde. Die modellierten strukturellen Veränderungen umfassen hierbei sowohl Domänen- als auch Loopbewegungen (Abb. 7).<sup>21</sup> Solcherart erzeugte Proteinkonformationen können dann in Verfahren zur Generierung von Komplexen aus Biomakromolekülen und Liganden (Dockingverfahren) eingesetzt werden, bei denen beide Moleküle als flexibel angesehen werden.<sup>22</sup> Derartige Dockingverfahren sind für das strukturbasierte Wirkstoffdesign von hoher Bedeutung.

---

<sup>18</sup> Vgl. Ahmed *et al.* (2009).

<sup>19</sup> Vgl. Ahmed *et al.* (2006).

<sup>20</sup> Vgl. Ahmed *et al.* (2010).

<sup>21</sup> Ahmed und Gohlke, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>22</sup> Vgl. Ahmed *et al.* (2007).

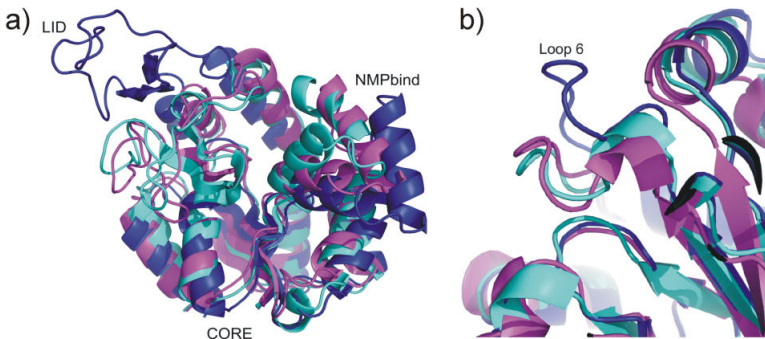


Abb. 7: Überlagerung der ungebundenen (blau), ligand-gebundenen (cyan) und der mittels des NMSim-Ansatzes erzeugten Proteinkonformation (violett), die der ligand-gebundenen am ähnlichsten ist. a) Adenylylkinase; b) Triosephosphatisomerase.

## Fallbeispiel 2: Modellierung von Bewegungen in Bindetaschen mit Hilfe elastischer Potentialgitter

Im Hinblick auf die Entwicklung eines solchen Dockingverfahrens wurde die Idee der Verwendung einer elastischen Netzwerksrepräsentation zur Modellierung von Proteinbewegungen in einem neuartigen Ansatz auf den Bereich der Bindetasche von Proteinen und RNA-Strukturen ausgedehnt.<sup>23</sup> Hierzu wurden Interaktionen zwischen den Biomakromolekülen und potentiellen Liganden auf einem 3D-Gitter abgebildet. Dieses Gitter wurde unter Verwendung eines Ansatzes aus der Elastizitätstheorie im Sinne eines Stückes Gummi beschrieben, das mit Federn an die Bindetaschenatome der Biomakromoleküle gekoppelt wurde. Bewegungen der Bindetasche der Biomakromolekülstrukturen setzen sich somit in das deformierbare Gitter hinein fort (Abb. 8). Für eine Bewertung von in die Bindetasche platzierten Liganden müssen bei dabei erfolgenden Adaptationen der Proteinstruktur nun nicht mehr Wechselwirkungen zu allen umliegenden Bindetaschenatomen neu evaluiert werden. Stattdessen werden vorherberechnete Wechselwirkungen an den im Bindetaschenbereich verschobenen Gitterpunkten abgetastet. Angewendet auf pharmakologisch wichtige Zielstrukturen der HIV-1-Protease sowie der Kinasen CAPK, CDK2 und LCK konnten damit Liganden mit Erfolgsraten von 67 bis 100 Prozent in die Proteinstrukturen platziert werden.

## Ausblick

Die hier dargestellten Beispiele zeigen, mit welcher unterschiedlichen theoretischen und computergestützten Ansätzen Vorgänge bei der molekularen Erkennung untersucht werden, um den dabei auftretenden Längen- und Zeitskalen gerecht zu werden. Das vorhandene Methodenspektrum zusammen mit Entwicklungen im Hardwarebereich erlaubt es mittlerweile, nicht mehr nur retrospektiv Vorgänge bei der molekularen Erkennung zu untersuchen, sondern Vorhersagen zu tätigen, die wiederum Experimente beeinflussen können. In Bezug auf eigene Arbeiten existieren hierzu ermutigende

<sup>23</sup> Vgl. Kazemi *et al.* (2009).

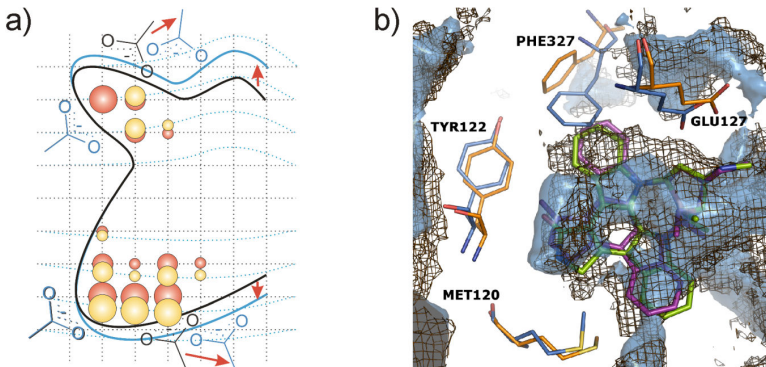


Abb. 8: a) Schematische Darstellung der räumlichen Deformation eines Wechselwirkungsfeldes in einer Binde-tasche durch Bewegungen der umliegenden Atome. Diese Deformation wird unter Verwendung irregu-lärer, deformierbarer 3D-Gitter modelliert.

b) Platzierung des Liganden Staurosporin in das Wechselwirkungsfeld der Kinase CAPK, das für die ungebundene Struktur erzeugt wurde (blau) und zur gebundenen Struktur deformiert wurde (orange). Die experimentell bestimmte Struktur des Staurosporins ist in Grün dargestellt, die durch Platzierung in die deformierten Gitter gefundene Lösung in Violett. Die strukturelle Abweichung zwischen beiden Strukturen beträgt 0,64 Å. Abbildung adaptiert von Kazemi *et al.* (2009).

Beispiele aus den Bereichen der Protein-Ligand<sup>24</sup> und Protein-Protein-Interaktionen<sup>25</sup> sowie mit RNA<sup>26</sup> als Rezeptor. Für das Verstehen, Vorhersagen und Modulieren von In-teraktionen, an denen Biomakromoleküle beteiligt sind, stehen somit spannende Zeiten an. Oder um es mit Georg Whitesides Worten zu sagen: “We are certainly not close to the end of the problem, but we are at least at the beginning.”<sup>27</sup>

## Danksagung

Der Autor bedankt sich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern seiner Arbeitsgrup-pe, die an den dargestellten Projekten beteiligt sind oder waren.

## Literatur

- AHMED, A. und H. GOHLKE (2006). „Multi-scale modeling of macromolecular conformational changes combining concepts from rigidity and elastic network theory“, *Proteins* 63, 1038–1051.
- AHMED, A., S. KAZEMI und H. GOHLKE (2007). „Protein flexibility and mobility in structure-based drug design“, *Frontiers in Drug Design and Discovery* 3, 455–476.
- AHMED, A. und H. GOHLKE (2009). „Multiscale modeling of macromolecular conformational changes“, in: P. NITHIARASU, R. LÖHNER und R. v. LOON (Hrsg.). *1<sup>st</sup> International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering (CMBE09)*. Swansea, 219–222.

<sup>24</sup> Vgl. Gohlke *et al.* (2002b).

<sup>25</sup> Vgl. Wichmann *et al.* (2010).

<sup>26</sup> Vgl. Koller *et al.* (2010).

<sup>27</sup> Whitesides *et al.* (2005).



- AHMED, A. , S. VILLINGER und H. GOHLKE (2010). „Large-scale comparison of protein essential dynamics from molecular dynamics simulations and coarse-grained normal mode analyses“, *Proteins* 78, 3341–3352.
- EHRlich, P. (1913). „Address in pathology on chemotherapeutics: Scientific principles, methods and results“, *Lancet* II, 445–451.
- FISCHER, E. (1894). „Einfluß der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme“, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 27, 2985–2993.
- FULLE, S. und H. GOHLKE (2009a). „Constraint counting on RNA structures: Linking flexibility and function“, *Methods* 49, 181–188.
- FULLE, S. und H. GOHLKE (2009b). „Statics of the ribosomal exit tunnel: Implications for cotranslational peptide folding, elongation regulation, and antibiotics binding“, *Journal of Molecular Biology* 387, 502–517.
- GOHLKE, H. und G. KLEBE (2002a). „Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors“, *Angewandte Chemie International Edition* 41, 2644–2676.
- GOHLKE, H. , D. GÜNDISCH, S. SCHWARZ, G. SEITZ, M. C. TILOTTA und T. WEGGE (2002b). „Syntheses and nicotinic binding studies on enatiopure diazine analogs of the novel (2-chloro-5-pyridyl)-9-azabicyclo[4.2.1]-non-2-ene UB165“, *Journal of Medicinal Chemistry* 45, 1064–1072.
- GOHLKE, H. und M. F. THORPE (2006). „A natural coarse graining for simulating large biomolecular motion“, *Biophysical Journal* 91, 2115–2120.
- HENZLER-WILDMAN, K. A. , M. LEI, V. THAI, S. J. KERNS, M. KARPLUS und D. KERN (2007). „A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis“, *Nature* 450, 913–916.
- JACOBS, D. J. und M. F. THORPE (1995). „Generic rigidity percolation: The pebble game“, *Physical Review Letters* 75, 4051–4054.
- JACOBS, D. J. , A. J. RADER, L. A. KUHN und M. F. THORPE (2001). „Protein flexibility predictions using graph theory“, *Proteins* 44, 150–165.
- KAZEMI, S. , D. M. KRUGER, F. SIROCKIN und H. GOHLKE (2009). „Elastic potential grids: Accurate and efficient representation of intermolecular interactions for fully flexible docking“, *ChemMedChem* 4, 1264–1268.
- KOLLER, A. N. , J. BOZILOVIC, J. W. ENGELS und H. GOHLKE (2010). „Aromatic N vs. aromatic F: Bioisosterism discovered in RNA base pairing interactions leads to a novel class of universal base analogues“, *Nucleic Acids Research* 38, 3133–3146.
- KOPITZ, H. , A. ZIVKOVIC, J. W. ENGELS und H. GOHLKE (2008). „Determinants of the unexpected stability of RNA fluorobenzene self pairs“, *ChemBioChem* 9, 2619–2622.
- MITRA, K. , C. SCHAFFITZEL, F. FABIOLA, M. S. CHAPMAN, N. BAN und J. FRANK (2006). „Elongation arrest by SecM via a cascade of ribosomal RNA rearrangements“, *Molecular Cell* 22, 533–543.
- MULLER, K. , C. FAEH und F. DIEDERICH (2007). „Fluorine in pharmaceuticals: Looking beyond intuition“, *Science* 317, 1881–1886.
- REINEHR, R. , H. GOHLKE, A. SOMMERFELD, S. VOM DAHL und D. HÄUSSINGER (2010). „Activation of integrins by urea in perfused rat liver“, *Journal of Biological Chemistry* 285, 29348–29356.
- SEIDELT, B. , C. A. INNIS, D. N. WILSON, M. GARTMANN, J. P. ARMACHE, E. VILLA, L. G. TRABUCO, T. BECKER, T. MIELKE, K. SCHULTEN, T. A. STEITZ und R. BECKMANN (2009). „Structural insight into nascent polypeptide chain-mediated translational stalling“, *Science* 326, 1412–1415.

- VAZQUEZ-LASLOP, N. , H. RAMU, D. KLEPACKI, K. KANNAN und A. S. MANKIN (2010). „The key function of a conserved and modified rRNA residue in the ribosomal response to the nascent peptide“, *EMBO Journal* 29, 3108–3117.
- WHITESIDES, G. M. und V. M. KRISHNAMURTHY (2005). „Designing ligands to bind proteins“, *Quarterly Reviews of Biophysics* 38, 385–395.
- WICHMANN, C. , Y. BECKER, L. CHEN-WICHMANN, V. VOGEL, A. VOJTKOVA, J. HERGLOTZ, S. MOORE, J. KOCH, J. LAUSEN, W. MANTELE, H. GOHLKE und M. GREZ (2010). „Dimer-tetramer transition controls runx1/eto leukemogenic activity“, *Blood* 116, 603–613.
- XIONG, J. P. , T. STEHLE, S. L. GOODMAN und M. A. ARNAOUT (2004). „A novel adaptation of the integrin psi domain revealed from its crystal structure“, *Journal of Biological Chemistry* 279, 40252–40254.



ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714