



Leibniz-Institut für Altersforschung
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)

Beutenbergstr. 11, D-07745 Jena

Arbeitsgruppe Proteinkristallographie
Dr. Manuel E. Than

Tel. 03641-65-6170
e-mail than@fli-leibniz.de
www.fli-leibniz.de/groups/than.php

Proteinkristallographie

(Praktikum Biophysikalische Chemie – Spektroskopische Methoden, 3 SWS / 1 Woche
ganztägig für Biochemiker und Molekularbiologen des 5./6. Semesters)

Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Proteinen bildet die Grundlage zum Verständnis ihrer Funktion und ihrer Wechselwirkungen auf atomarem Niveau. Hierbei liefert die detaillierte Struktur zunächst die Positionen der einzelnen Atome im Raum, wie sie z.B. zum Verständnis wichtiger Mutationen oder Aminosäuren notwendig sind. Insbesondere durch Komplexstrukturen z.B. mit Substraten, Produkten und Inhibitoren bzw. deren Analoga können oft selbst komplexe Reaktionsmechanismen aufgeklärt werden. Detaillierte dreidimensionale Protein- und Komplexstrukturen sind weiterhin die Grundlage für die zielgerichtete Entwicklung von organischen Verbindungen, welche die Proteinaktivität beeinflussen und somit als Inhibitoren und Medikamente wirken können.

Im Praktikum soll die Methode der Kristallographie von biologischen Makromolekülen zur Aufklärung ihrer dreidimensionalen Struktur vermittelt werden. Ausgehend von einer geeigneten Proteinpräparation wird ein Einblick in alle prinzipiell notwendigen Schritte gegeben. Dazu gehören die Kristallisation, die Montierung von Kristallen, die Aufnahme von Röntgendiffraktionsdaten, die Auswertung der primären Diffraktionsdaten, der Modellbau an 3D Graphikworkstationen einschließlich Strukturverfeinerung und die Strukturanalyse. Da eine Strukturlösung in „Echtzeit“ wesentlich zeit- und arbeitsintensiver ist, als es ein solcher Praktikumsversuch zulässt, werden beispielhaft die zentralen Schritte vorgestellt und diese von den Praktikanten selbst durchgeführt.

Der Praktikumsablauf sieht eine tägliche ein- bis zweistündige Einführung and anschließend die praktische Arbeit vor. Hierbei werden die notwendigen Grundlagen erklärt, so dass das Praktikum ohne umfassende Vorkenntnisse erfolgreich durchgeführt werden kann und einen ersten Einblick in die Methode gibt. Eine Umfassende Einführung in die Theorie der Kristallisation, der Symmetrie und der Methoden zur Strukturbestimmung mittels Kristallographie kann in der kurzen Zeit jedoch nicht vermittelt werden. Das Praktikum wird nach Absprache in den Semesterferien eine Woche ganztägig angeboten. Der Besuch anderer Veranstaltungen während dieser Zeit wird nicht empfohlen und ist nur nach Absprache in Einzelfällen möglich, wenn es der Praktikumsablauf zulässt.

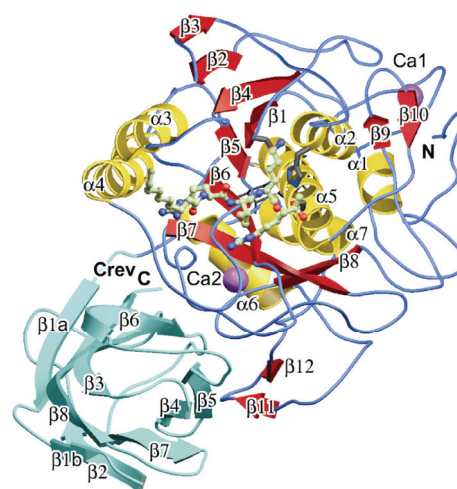


Fig. 1 Cartoon-Darstellung des murinen Furins in Komplex mit dem kovalent gebundenen Inhibitor dec-RVKR-cmk. (Henrich et al., *Nature Struct. Biol.* **10** (2003) 520-526)