

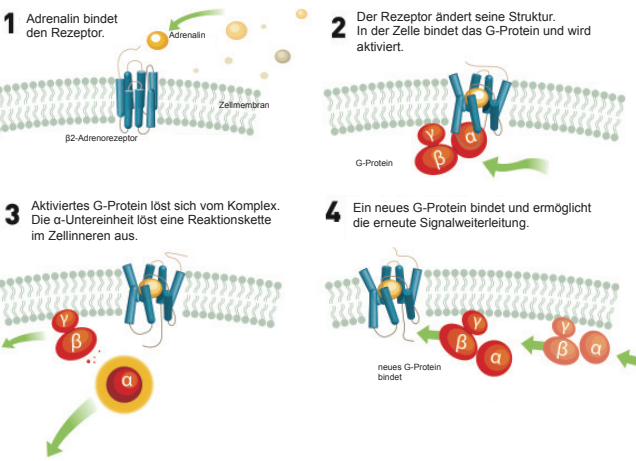
Personalisierte Medizin – Bioinformatik auf dem Weg zum Traumziel

Die Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen betreffen nicht nur unser Aussehen oder unsere Talente, sondern auch die biochemischen Prozesse, die in unseren Zellen ablaufen. Daher reagieren verschiedene Menschen auch unterschiedlich auf das gleiche Medikament. Die Vision der Genom-Forschung ist es, für jeden Menschen die relevanten Unterschiede herauszufinden und für jeden das für ihn passende Medikament zu finden. Die Bioinformatik hilft, die ungeheuer große Menge gesammelter Daten zu strukturieren und die relevanten Teile herauszufiltern.

Wir zeigen hier exemplarisch, welche Daten gesammelt werden, wie man sie verarbeiten und visualisieren kann und was man daraus für die Entwicklung von Medikamenten lernen kann

Beispiel: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Körperzellen müssen auf eine Vielzahl äußerer Reize reagieren und diese verarbeiten. Die Weiterleitung der Reize über die äußere Hülle (Membran) ins Zellinnere findet dabei über eine große Familie verwandter Eiweiße (Proteine) statt, den sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs).



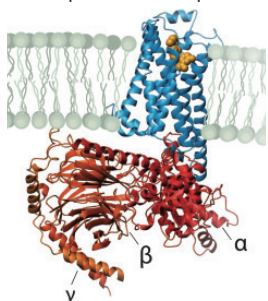
So bindet z.B. das Stresshormon Adrenalin an einen GPCR in der Hülle von Herzmuskelzellen, woraufhin unser Herz schneller schlägt. Andere GPCRs sind dafür verantwortlich, dass Sehzellen im Auge Licht oder Geruchszellen in der Nase Düfte wahrnehmen können, bevor sie an unser Gehirn weitergeleitet werden.

Da GPCRs eine große Bedeutung bei verschiedensten Vorgängen im Körper haben, greifen 40% aller bekannten verschreibungspflichtigen Medikamente an GPCR-Eiweißen an. Viele Medikamente zur Behandlung von Asthma oder Bluthochdruck wirken z.B. an den β 1- und β 2-Adrenorezeptoren. Allerdings sind Laborexperimente an diesen Eiweißen äußerst kompliziert und aufwändig, so dass es Jahrzehnte dauerte, bis ihre Funktionsweise und ihr genaues Aussehen bestimmt werden konnte.

Experimentelle Aufnahme des β 2-Adrenorezeptors



Nobelpreis für Chemie 2012



Robert J. Lefkowitz

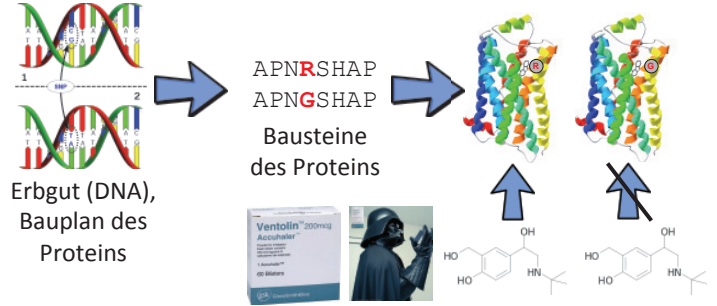


Brian K. Kobilka

„für ihre Studien zu G-Protein-gekoppelten Rezeptoren“

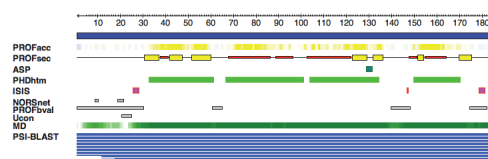
Unterschiede im Erbgut und ihr Einfluss auf Krankheitsbehandlung

Das Erbgut (DNA) eines jeden einzelnen von uns unterscheidet sich um durchschnittlich 0.1%, wodurch es zu kleinen Abweichungen im Bauplan von Eiweißen kommen kann. Menschen, bei denen sich z.B. der 16. Baustein des β 2-Adrenorezeptors unterscheidet, haben ein erhöhtes Risiko für nächtliche Asthmaanfälle. Außerdem spricht diese Gruppe schlecht auf die Behandlung mit Medikamenten wie Albuterol an. Sind andere Bausteine im Rezeptor verändert und führen zu Asthma, wirkt das Medikament besser.



Proteineigenschaften vorhersagen

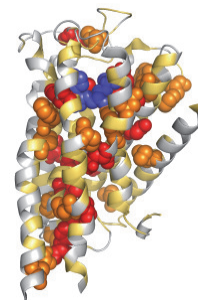
Wenn außer der Sequenz noch keine Informationen über ein Protein vorhanden sind, helfen Vorhersagen von Eigenschaften wie Sekundärstruktur, Einbettung in die Zellmembran, Lage der Aminosäure im Protein (an der Oberfläche oder im Inneren) und Ähnlichkeiten zu anderen Proteinen bei der Bestimmung von zellulärer und molekularer Funktion des Proteins.



PredictProtein: Computerbasierte Vorhersage von Proteineigenschaften (hier von ADRB2_HUMAN) aus dem Bauplan



Zusammenspiel bestimmter Eiweiße mit anderen Eiweißen, um Ansatzpunkte für Medikamente zu finden



Vorhersage des räumlichen Aussehens von Eiweißen und funktionell besonders wichtiger Bausteine mit Hilfe, als Medikamente geeignete Moleküle zu finden

Die in dieser Arbeitsgruppe entwickelten Methoden und Werkzeuge helfen dabei, die gesammelten Sequenz-Daten zu interpretieren und Rückschlüsse auf die Funktion und das Zusammenspiel der Proteine zu ziehen. Das Ziel unserer Forschung ist, genetische Unterschiede zwischen Menschen und den individuellen Zusammenhang mit Krankheiten zu verstehen. Mit diesem Wissen können dann auf die genetischen Eigenschaften des Patienten angepasste Diagnose- und Behandlungsmethoden entwickelt werden: personalisierte Medizin.

Gene	Protein	Description	Organism	Mutation	Origin	Conservation	Predicted functional effect	Experimentally derived consequences
ADRB2	P07550	Beta-2...	Human	T545E	Abelasis...			N/A
ADRB2	P07550	Beta-2...	Human	D79E				Albuterol (beta2-adrenergic receptor antagonist) increases risk of asthma exacerbations.
ADRB2	P07550	Beta-2...	Human	T355A				N/A
ADRB2	P07550	Beta-2...	Human	T355A				Does not...
ADRB2	P07550	Beta-2...	Human	T356E				Does not...

Datensammlung und Vorhersage von Funktionsänderungen