

Forschungseinrichtung: Strukturanalyse

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511/532-3700 • E-Mail: manstein.dietmar@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Krankhafte Veränderungen dieser Wechselwirkungen sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu diesen Erkrankungen zählen zum Beispiel der fortschreitende Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten bei der Alzheimer-Krankheit, zu hypo- und hypertrophe Kardiomyopathien führende Störungen des Herz-Kreislaufsystems und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs. Im Vordergrund unsere Arbeiten stehen dabei Fragen der Grundlagenforschung, wie die Aufklärung des Mechanismus der chemomechanischen Energietransduktion durch biologische Motoren. Auf diesem Gebiet und beim Verständnis der Regulation der Motoraktivität haben wir ausgezeichnete Ergebnisse erzielt, auf denen Diagnose- und Therapieansätze aufbauen können.

Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die Sequenz zu annotieren und die Funktion der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter“ ein großer Bedarf nach schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur wie auch die Funktion neuer Genprodukte experimentell zu bestimmen. Weitere Herausforderungen bei der Bestimmung der Funktion einzelner Genprodukte ergeben sich aus der Tatsache, dass posttranslationale Modifikationen und die Wechselwirkung mit anderen Proteinen und eine Vielzahl von Naturstoffen, die Bestandteile unserer täglichen Nahrung sind, die Funktion vieler Genprodukte in erheblichem Maß beeinflussen. Deshalb müssen neue Wege gefunden werden, die neben gentechnischen Verfahren zur gezielten Ausschaltung von Genen, Aufschluss über die Funktion von Genprodukten und die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen geben können.

In diesem Zusammenhang spielt die Wirkstoffforschung in Kombination mit strukturbiochemischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbiochemische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen.

Für unsere Untersuchungen produzieren wir rekombinante Enzyme und Proteinkomplexe in Mengen von 1 – 1000 mg. Sowohl bakterielle wie auch eukaryontische Expressionssysteme kommen hierbei zum Einsatz. Ob die erzeugten Proteine die gewünschten und erwarteten Eigenschaften besitzen, können wir mit verschiedenen biochemischen, biophysikalischen und zellbiologischen Methoden bestimmen.

Die methodische Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen.

In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Forschungseinrichtung an den Studiengängen Biologie, Biomedizin, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt.

Im Rahmen der Umgestaltung und Neuausrichtung der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse werden im Gebäude 104 in der Zeit von März bis Dezember 2010 umfangreiche Bauarbeiten durchgeführt. Hierdurch kann es zu kurzen Unterbrechungen in der Verfügbarkeit des Röntgendiffraktometers kommen. Die Kristallisationsprojekte können aber – auch während die Bauarbeiten in den umliegenden Räumen stattfinden – in nahezu normalem Umfang durchgeführt werden.

Selected Publications

Martin, R., Jäger, A., Böhl, M., Richter, S., Fedorov, R., Manstein, D.J., Gutzeit, H.O. and Knölker, H.J. Total synthesis of pentabromo- and pentachloropseudilin, and synthetic analogues – allosteric inhibitors of myosin ATPase. *Angew Chem Int Ed Engl* 48, 8042-8046 (2009)

Knoth, T.; Warburg, K.; Katzka, C.; Rai, A.; Wolf, A.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Reubold, T. F.; Eschenburg, S.; Manstein, D. J.; Hubel, K.; Kaiser, M.; Waldmann, H. The Ras Pathway Modulator Meloplin A Targets Dynamins. *Angew Chem Int Ed Engl* 48, 7240-7245 (2009)

Fedorov, R.; Böhl, M.; Tsiavaliaris, G.; Hartmann, F. K.; Taft, M. H.; Baruch, P.; Brenner, B.; Martin, R.; Knölker, H.-J.; Gutzeit, H. O.; Manstein, D. J. The mechanism of pentabromopseudilin inhibition of myosin motor activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 80-88 (2009)

Kim, Y.J., Chizhov, I. & Engelhard, M. Functional expression of the signaling complex sensory rhodopsin II/transducer II from *Halobacterium salinarum* in *Escherichia coli*. *Photochem Photobiol* 85, 521-528 (2009)

Duppatla, V., Bodda, C., Urbanke, C., Friedhoff, P. & Rao, D.N. The C-terminal domain is sufficient for endonuclease activity of *Neisseria gonorrhoeae* MutL. *Biochem J.* 423, 265-277 (2009)