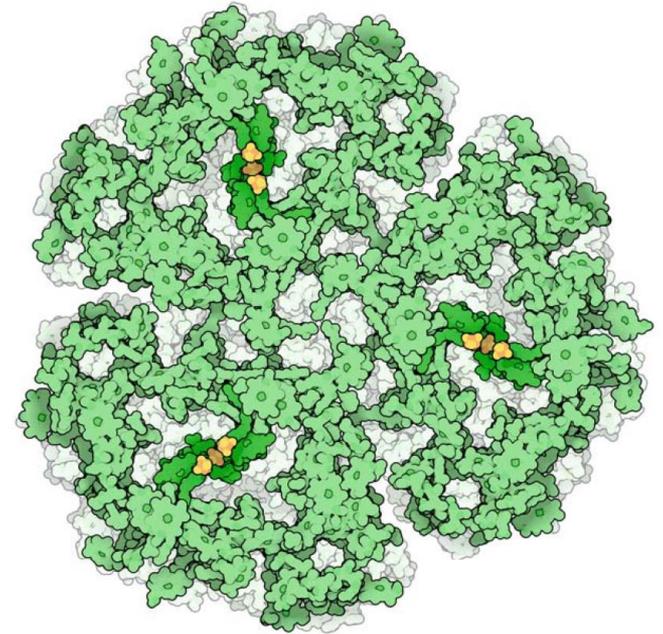
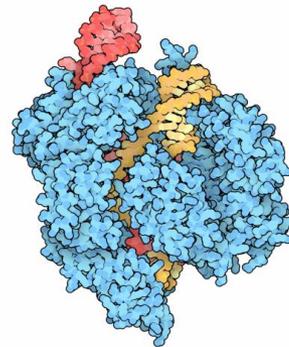
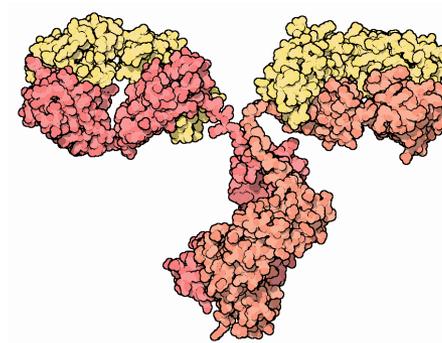


Proteine:

Molekulare Wundermaschinen, Biotechnologie und Zukunftsmusik

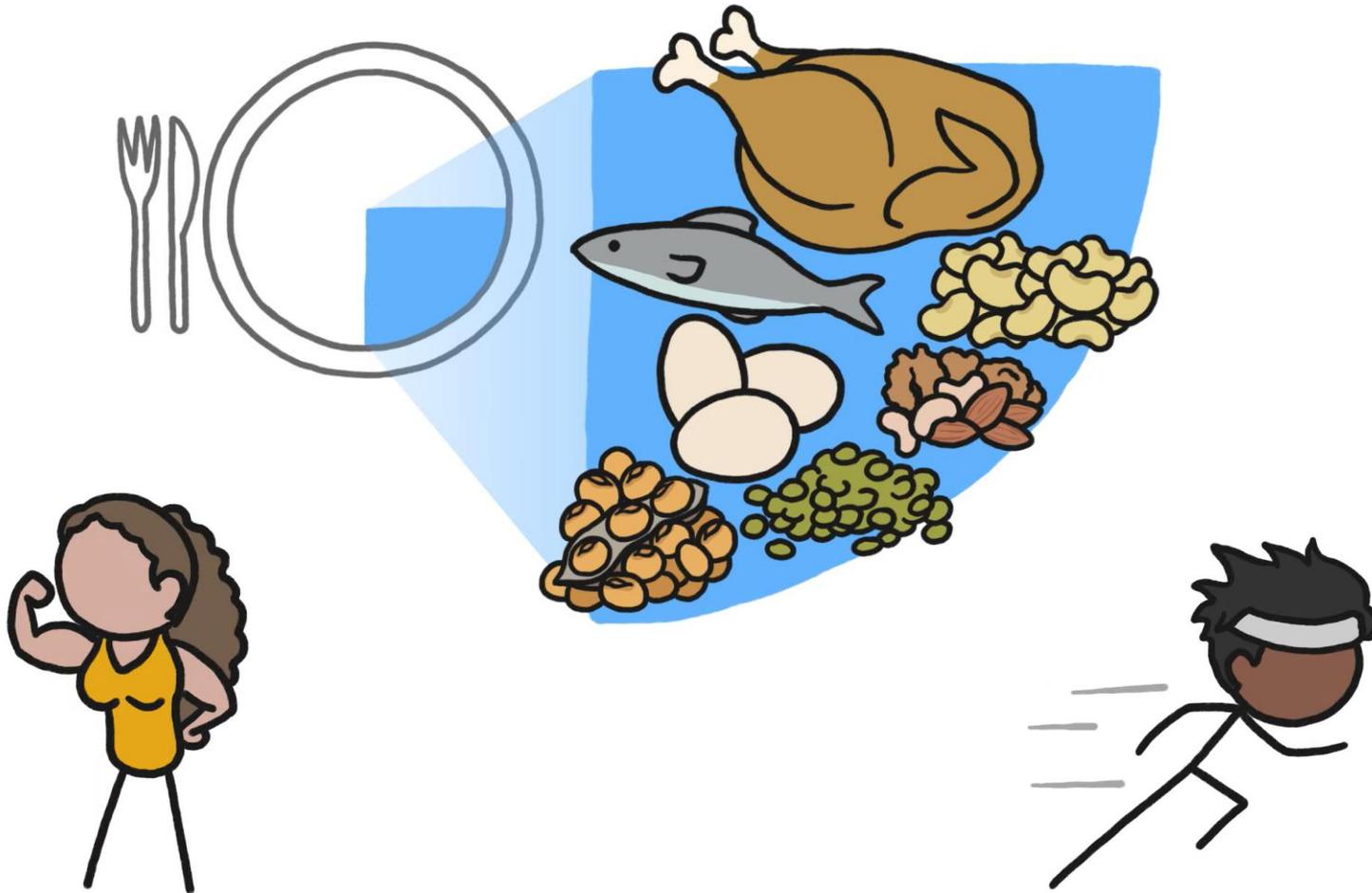
Matthias Lenz (M.Sc., M.Sc.)

10. November 2024



Bilder: David Goodsell/PDB-101

Warum sprechen wir über Essen?



Proteine sind omnipräsent in unserem Alltag

Insulin

Hämoglobin

Keratin

Antikörper

Kollagen

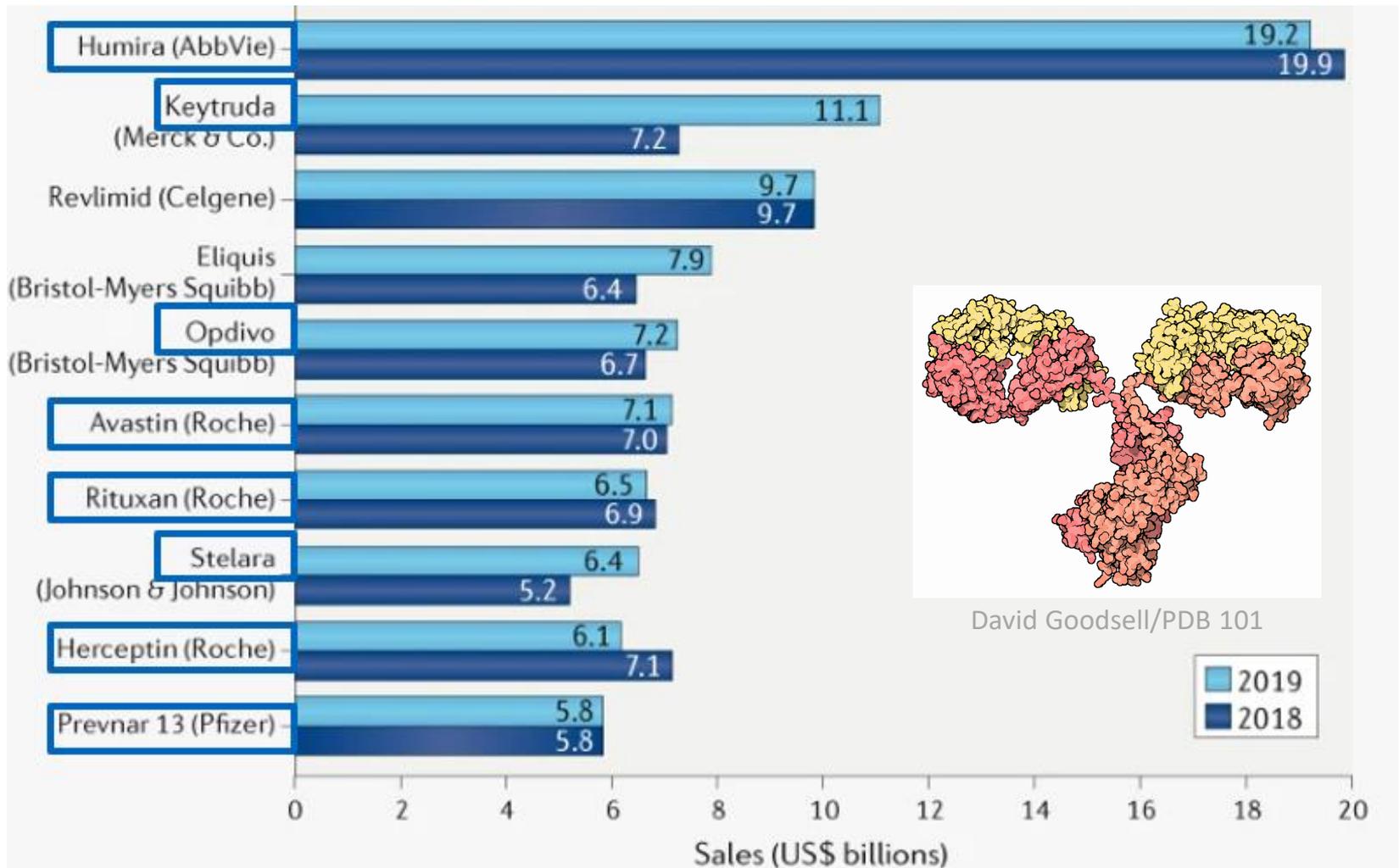
Wachstumshormon

CRISPR/Cas

Enzyme

Melanin

Proteine sind die Blockbuster der modernen Medizin

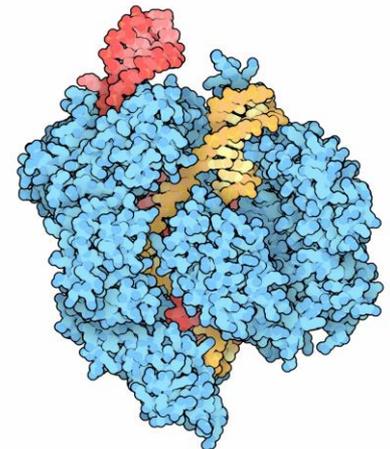


Proteine sind an der Front der Forschung

 NOBELPRISET I KEMI 2024
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024

 KUNGL.
VETENSKAPS-
AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

 <small>Photo: University of Washington</small>	 <small>Photo: The Royal Society</small>	 <small>Photo: BBVA Foundation</small>
David Baker University of Washington USA	Demis Hassabis Google DeepMind United Kingdom	John M. Jumper Google DeepMind United Kingdom
<i>"för datorbaserad proteindesign"</i> <i>"for computational protein design"</i>	<i>"för proteinstrukturprediktion"</i> <i>"for protein structure prediction"</i>	



David Goodsell/PDB-101

1. Die molekularen Maschinen des Lebens
2. Biotechnologie: Proteine als Stars in Medizin, Chemie & Co.
3. Aktuelle Proteinforschung und ihr Zukunftspotenzial

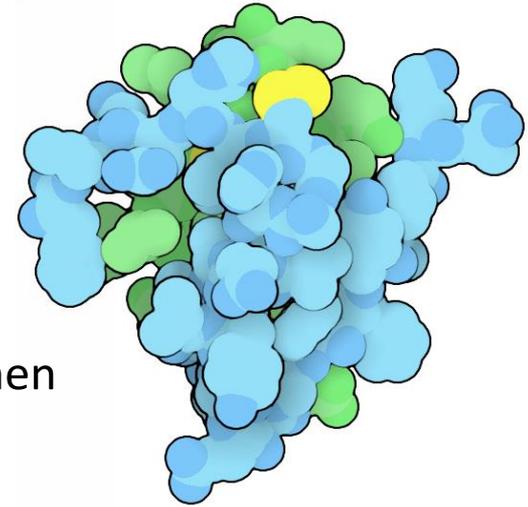
1. Die molekularen Maschinen des Lebens

2. Biotechnologie: Proteine als Stars in Medizin, Chemie & Co.

3. Aktuelle Proteinforschung und ihr Zukunftspotenzial

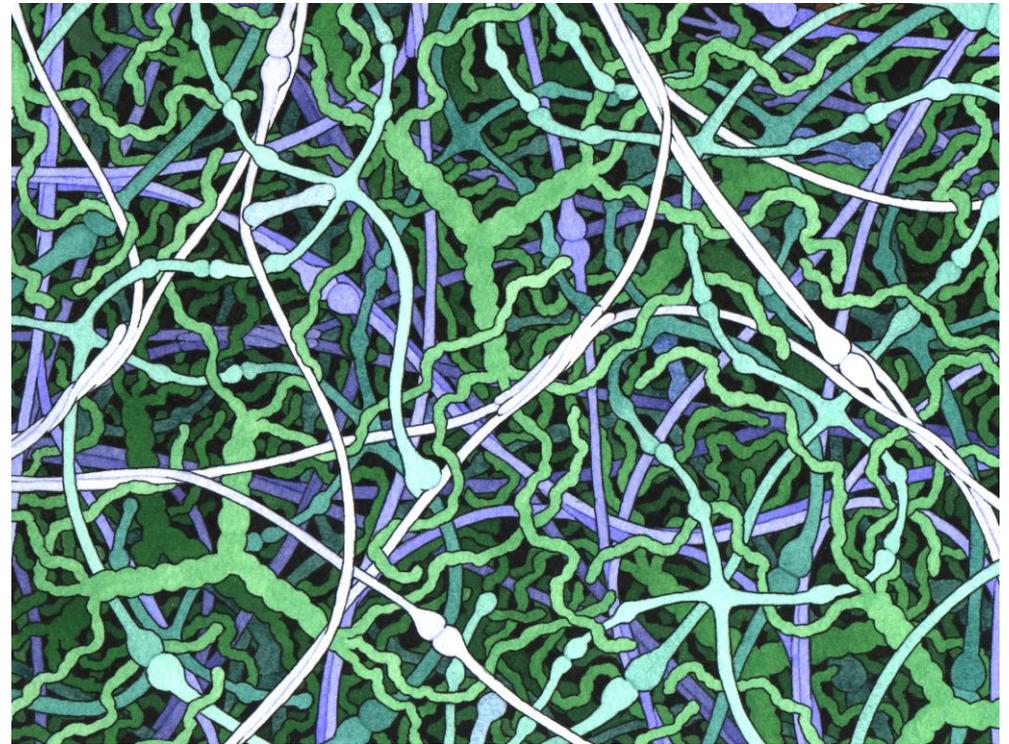
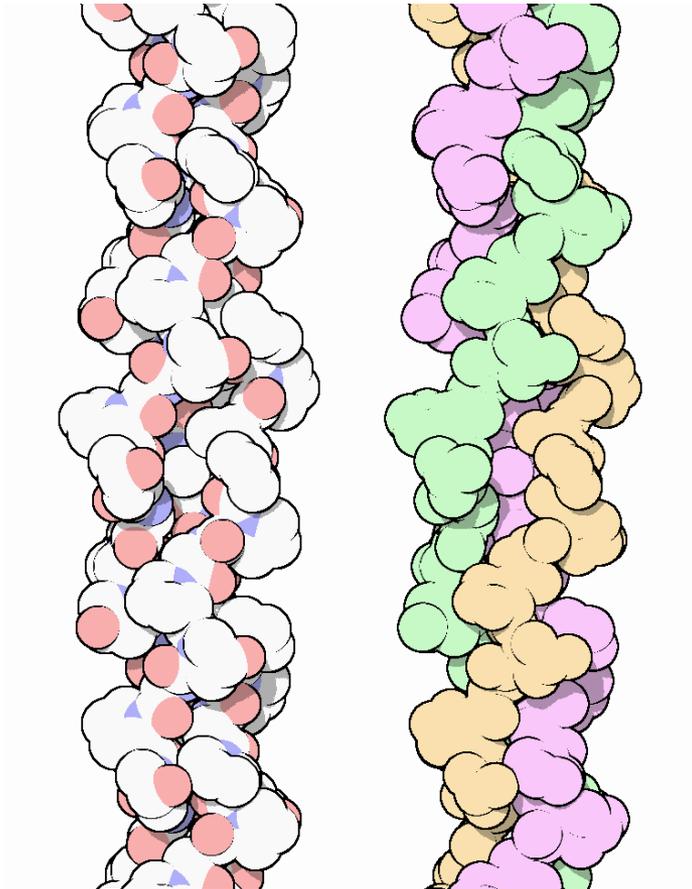
Proteine

- Molekulare Maschinen; Arbeitstiere des Lebens
- Stemmen praktisch jede Aufgabe in biologischen Systemen
- Und das in sämtlichen Lebewesen
- Aber: So klein, dass man sie selbst mit einem (Licht-)Mikroskop nicht sehen kann! (typische Größe: 5 nM)
- Wenn wir sie so vergrößern würden, dass wir sie sehen könnten, sähen wir einzelne Atome!
- Viele Ähnlichkeiten zu “Markomaschinen”:
Teile passen zusammen, wechselwirken, bewegen sich, ähnliche Aufgaben...



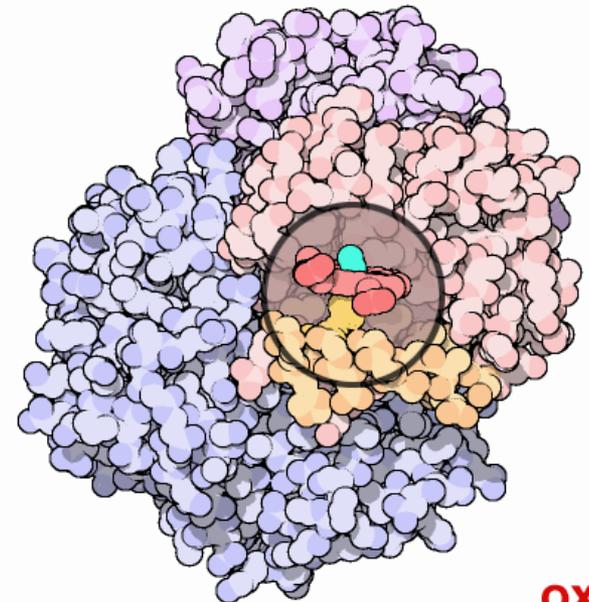
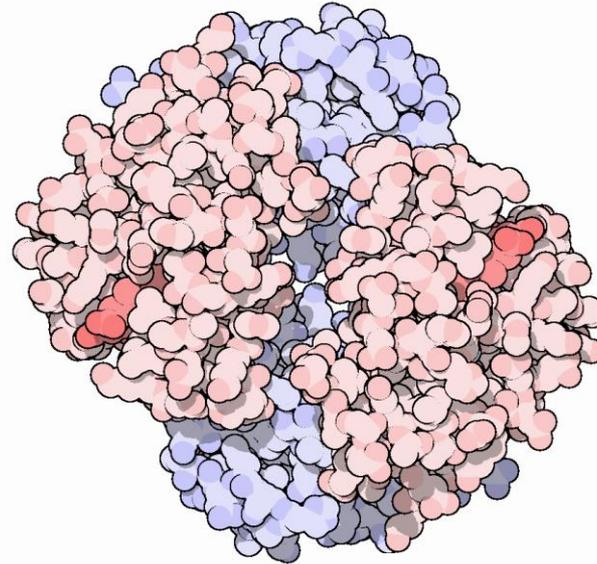
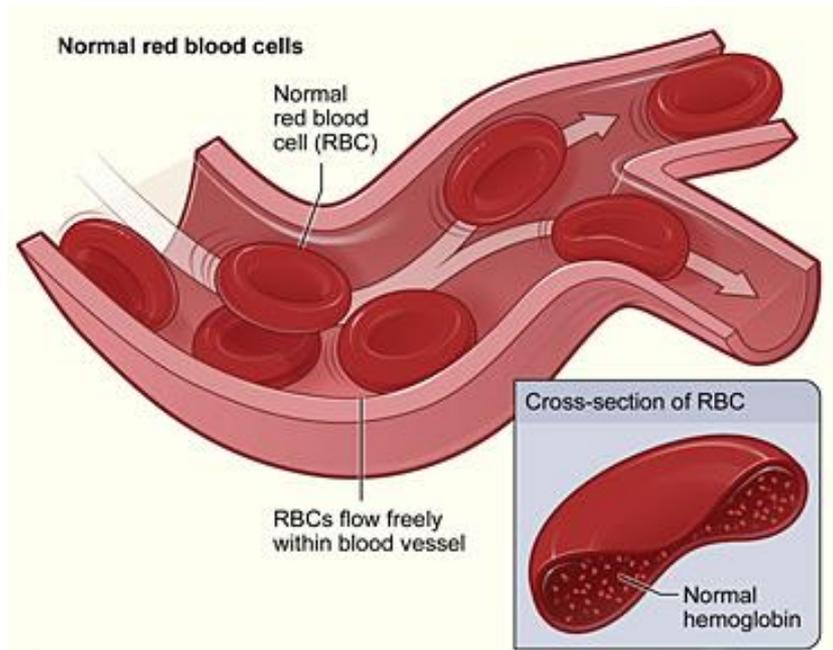
David Goodsell/PDB-101

Struktur und Stabilität (Kollagen)



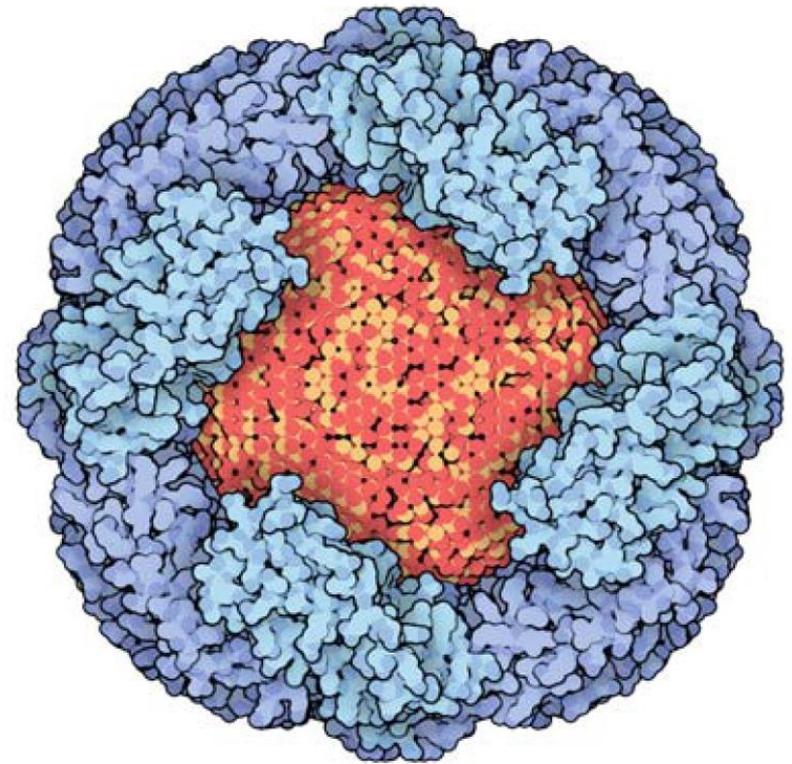
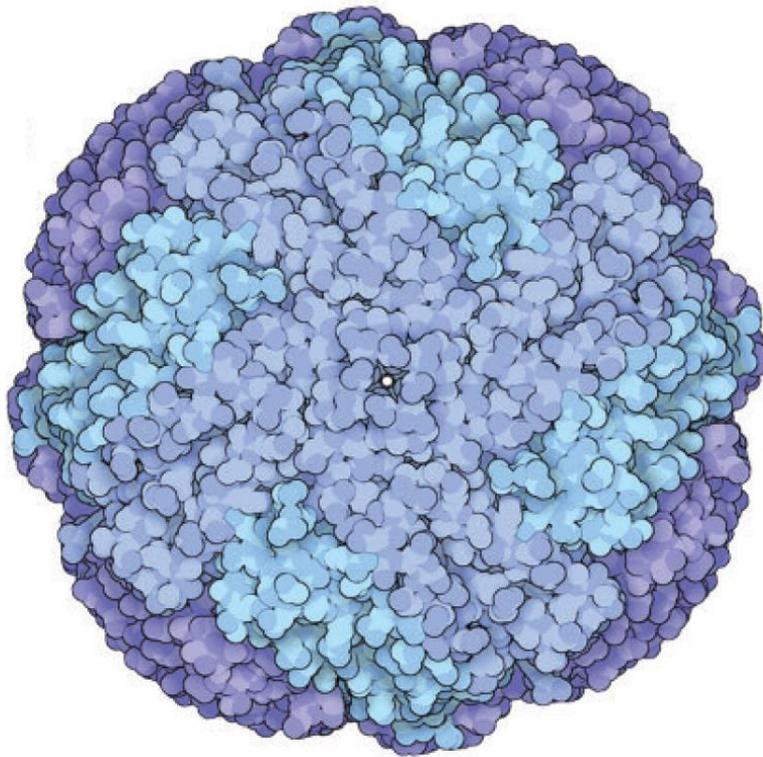
Bilder: David Goodsell/PDB-101

Transport (Hämoglobin)

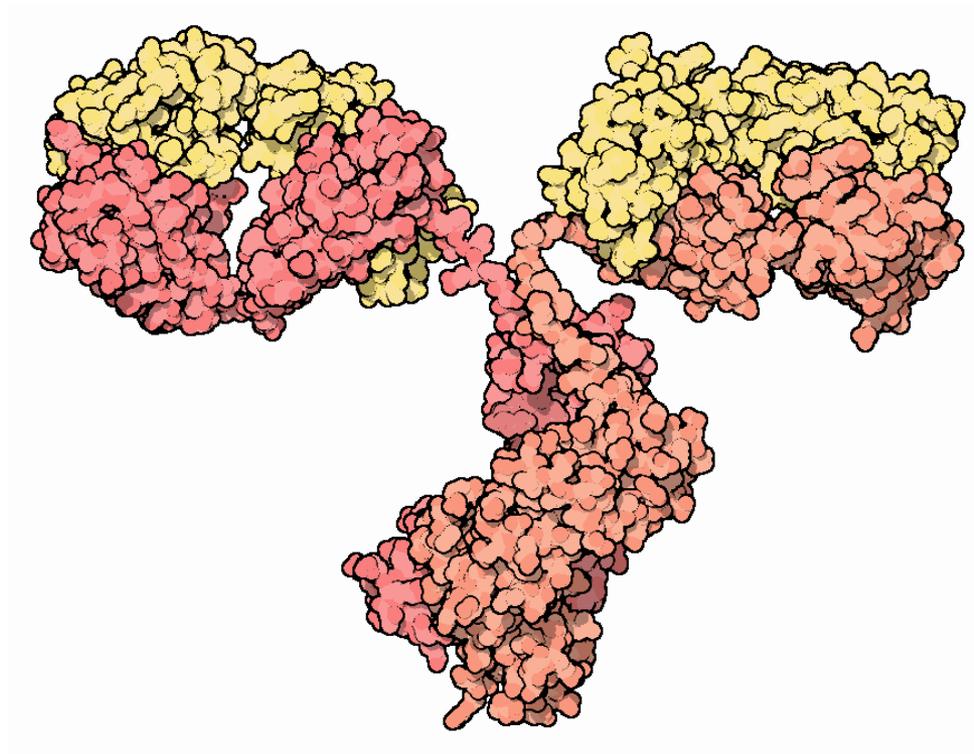


oxy

Speicher (Ferritin)



Verteidigung (Antikörper)



David Goodsell/PDB-101

Verteidigung (Antikörper)



PROTEIN

CC-BY PDB-101

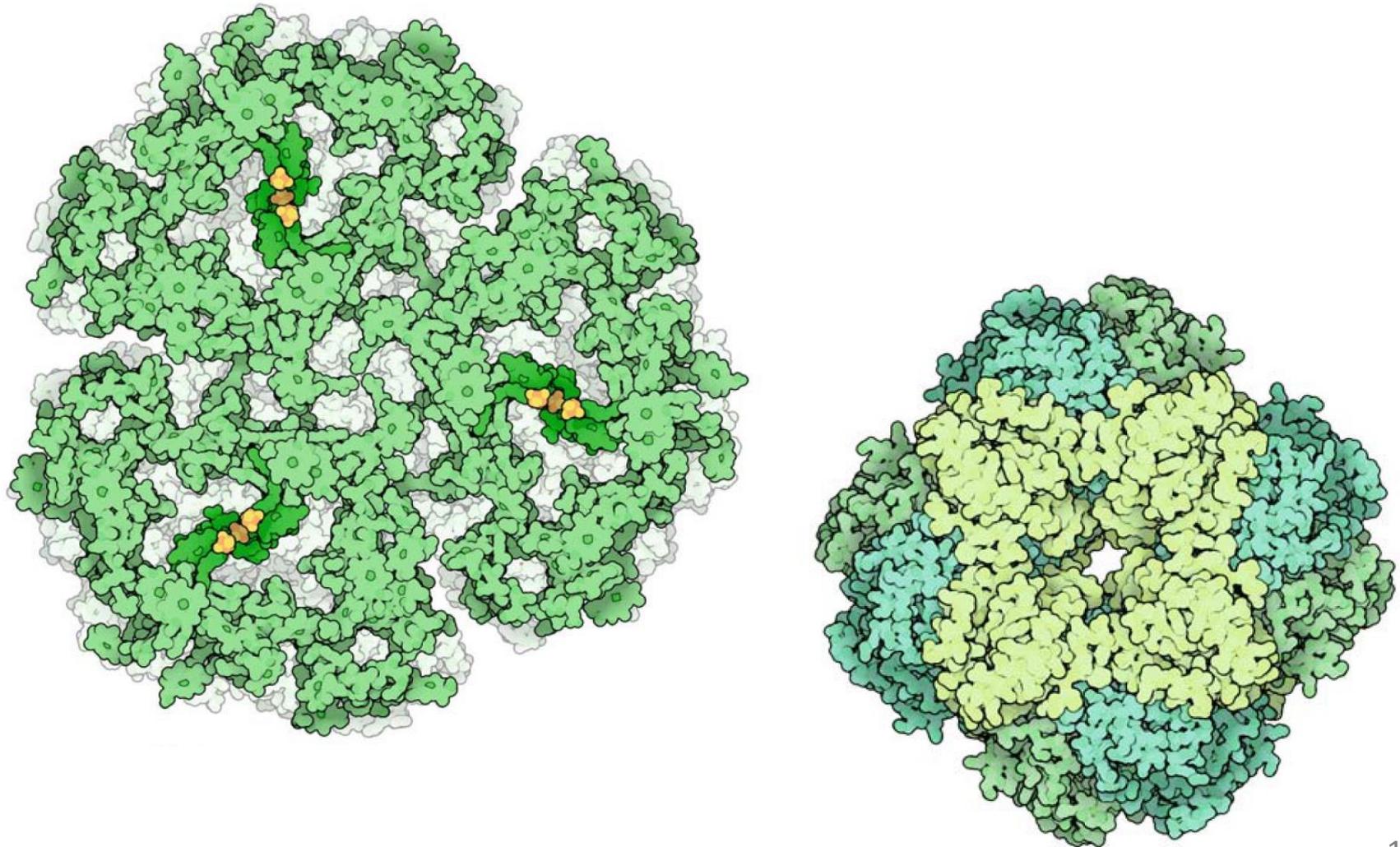
Signale (Insulin)



PROTEIN

RCSB PDB-101

Energieumwandlung & Carbon Capture (Photosystem & RuBisCo)



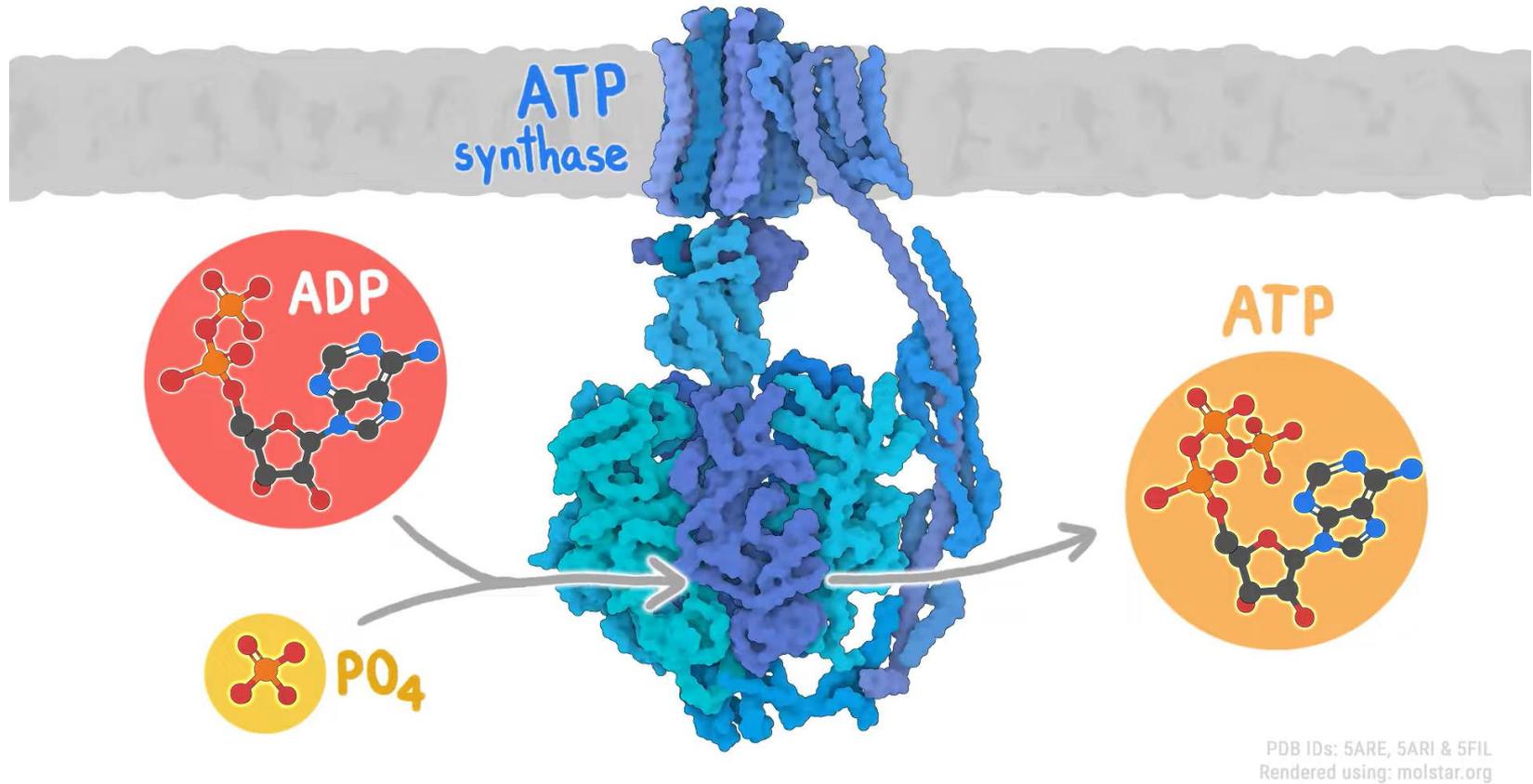
Stoffabbau (Amylase)



PROTEIN

CC-BY PDB-101

Stoffaufbau (ATP synthase)



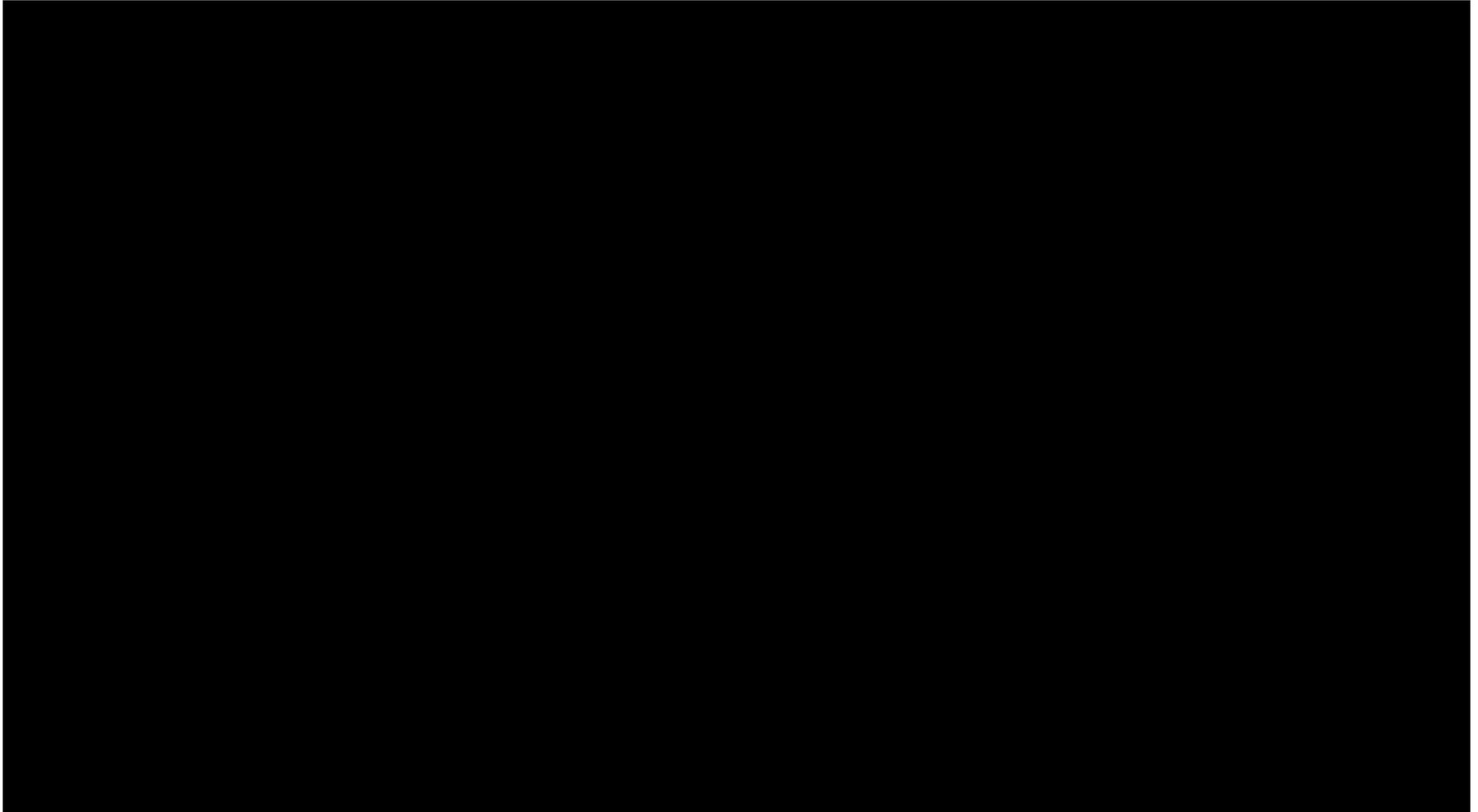
Transport (Calcium-Pumpe)



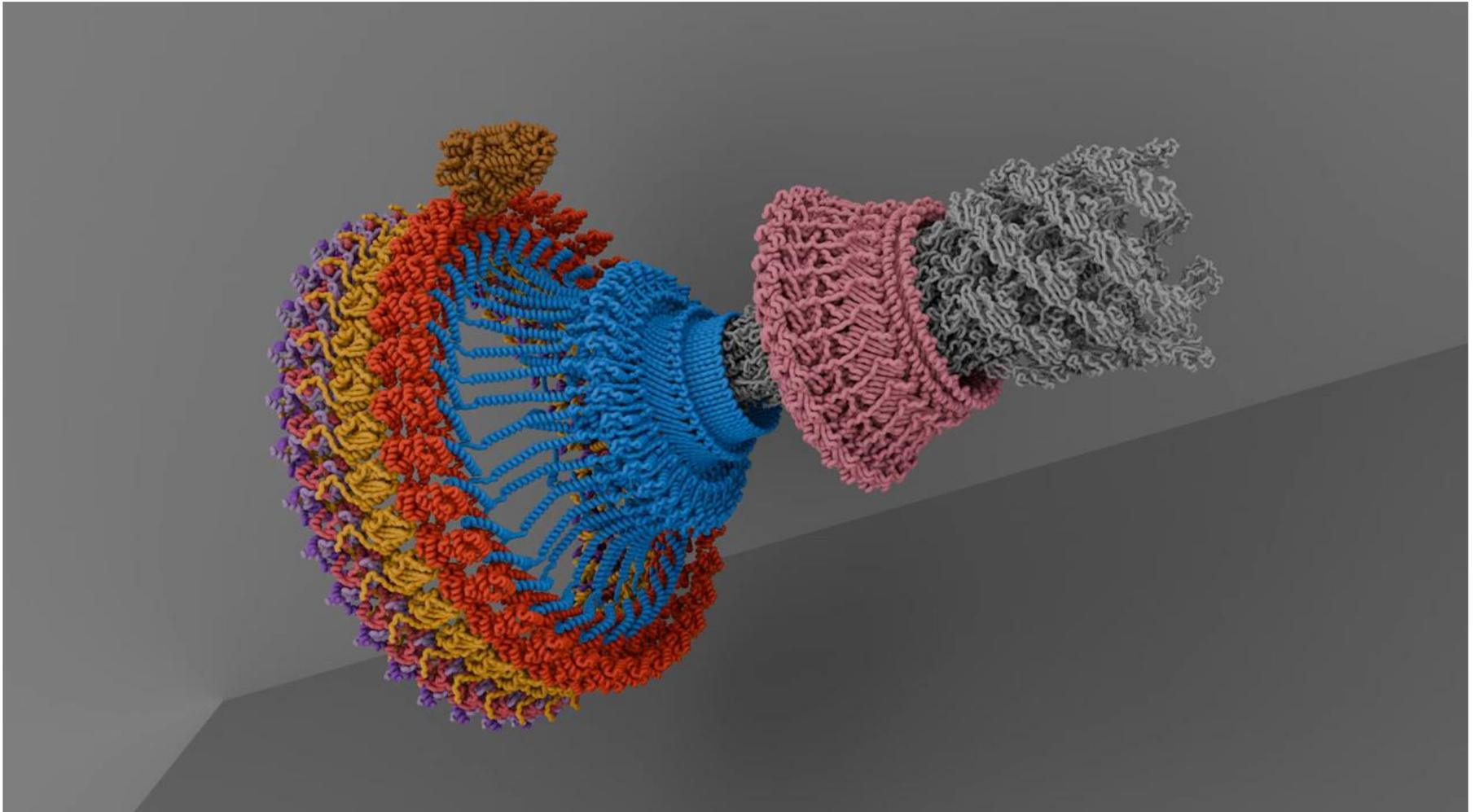
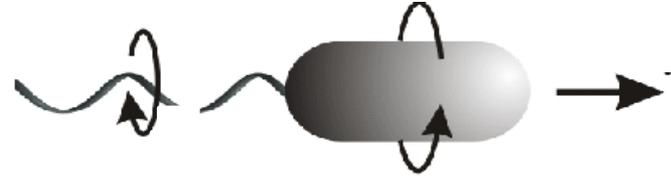
PROTEIN

RC3A PDB-101

Infrastruktur (Mikrotubuli und Kinesin)

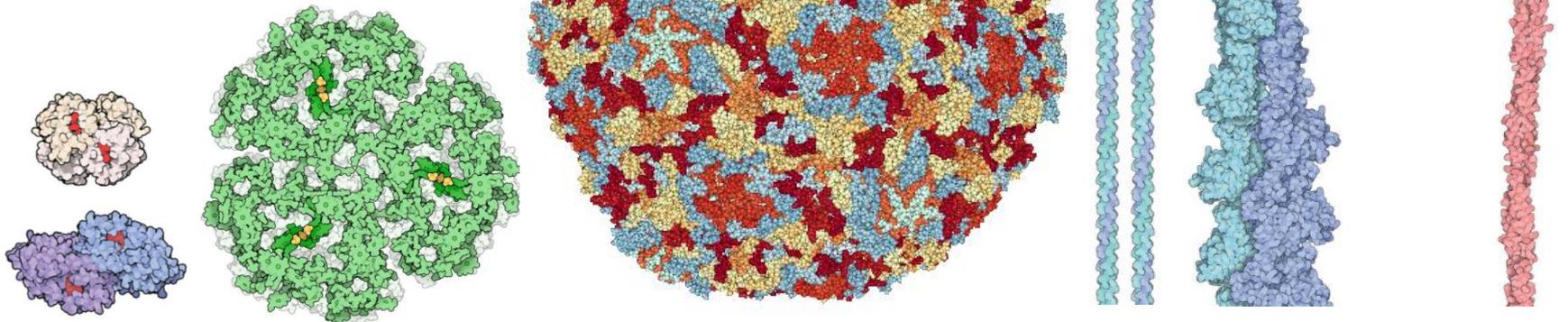


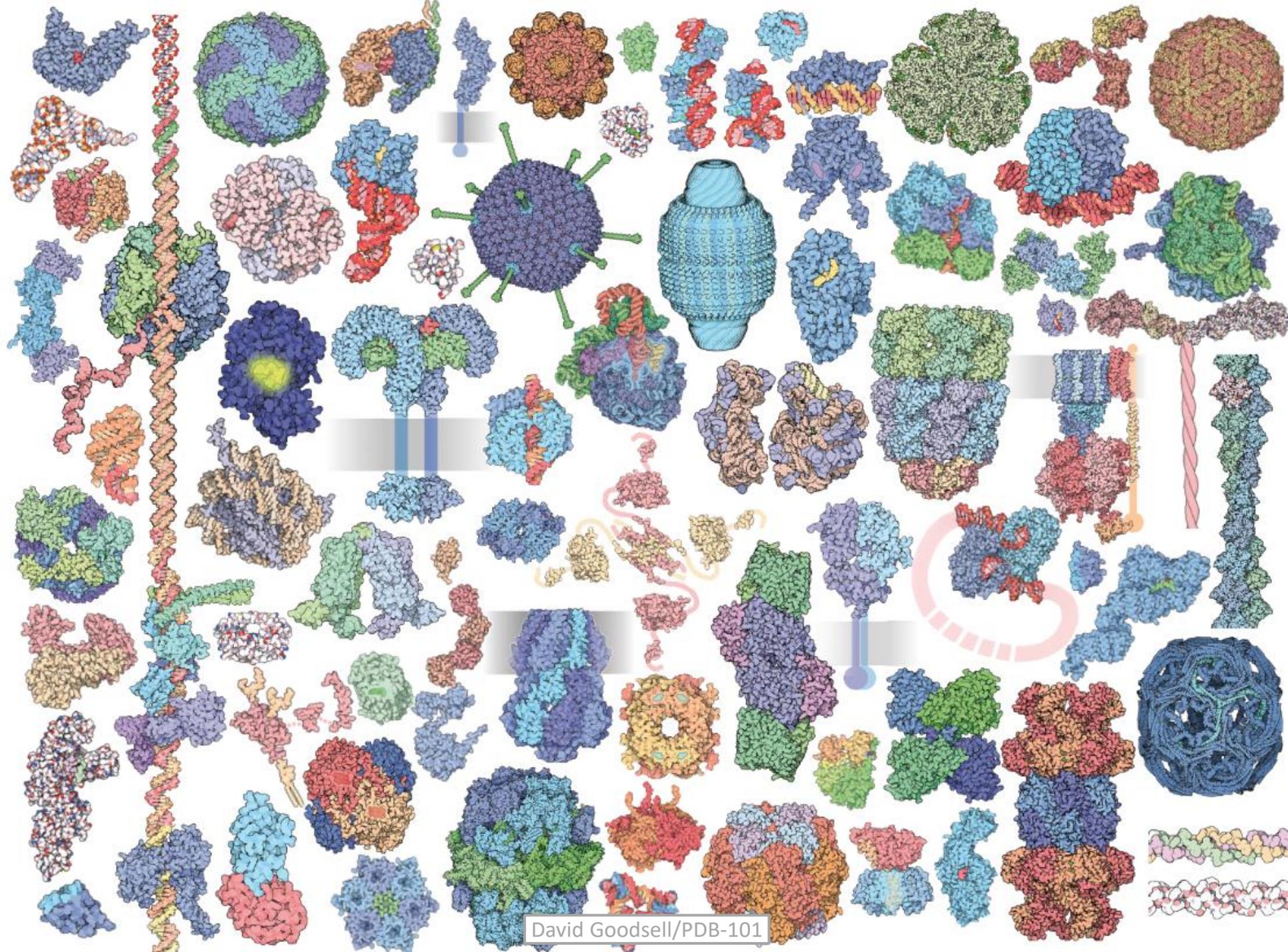
Motilität (Flagellarkomplex)



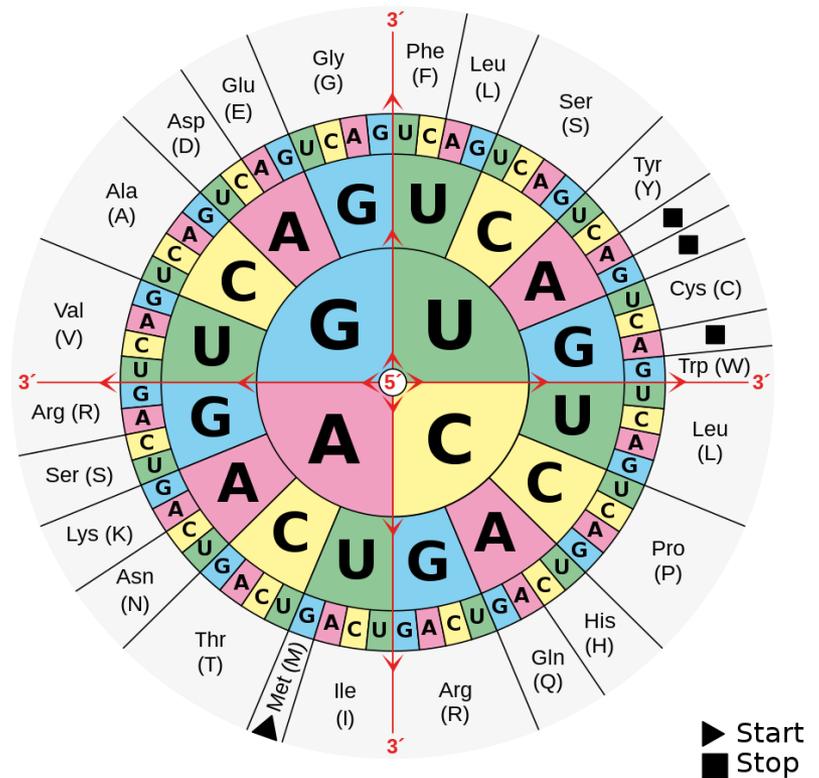
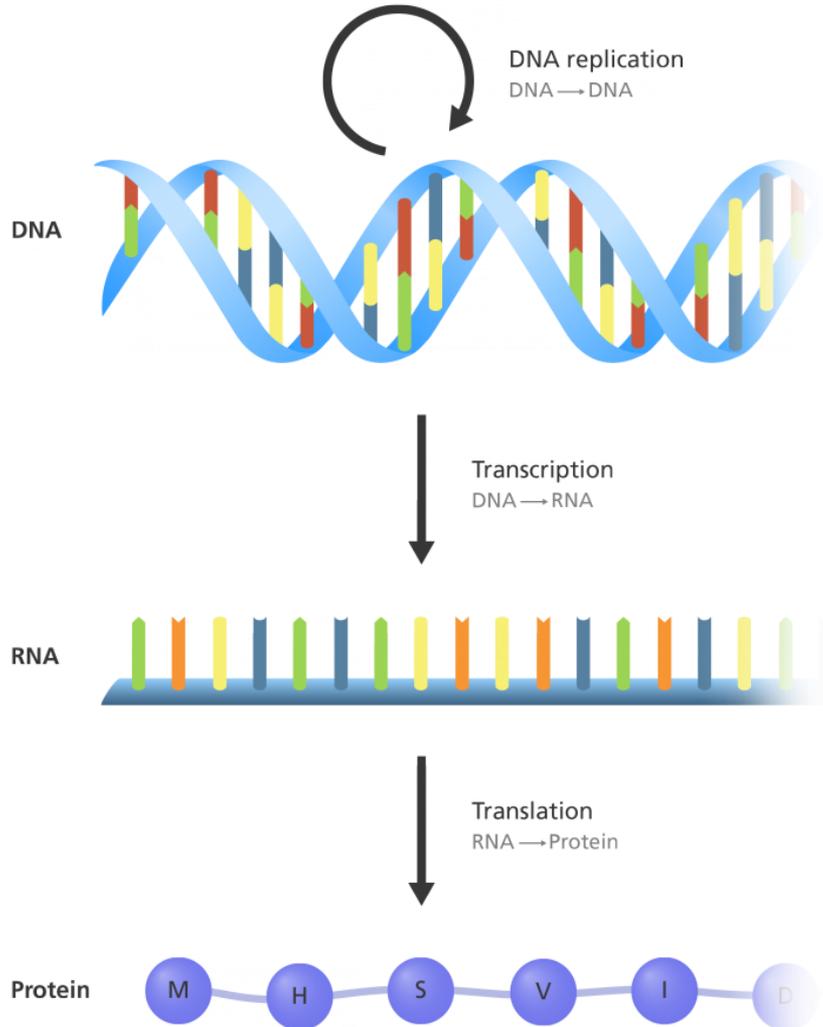
Proteinfunktionen

- Struktur
- Transport und Speicher
- Stoffauf- und -abbau (Enzyme)
- Verteidigung
- Energieumwandlung
- Signalfunktion
- Wahrnehmung
- Motorik
- ...



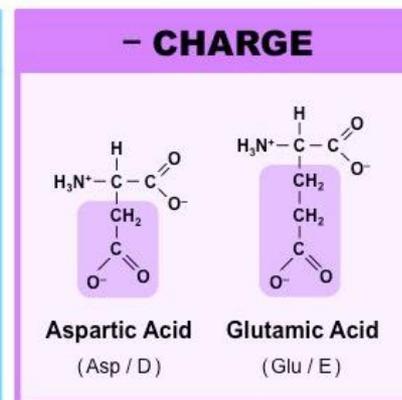
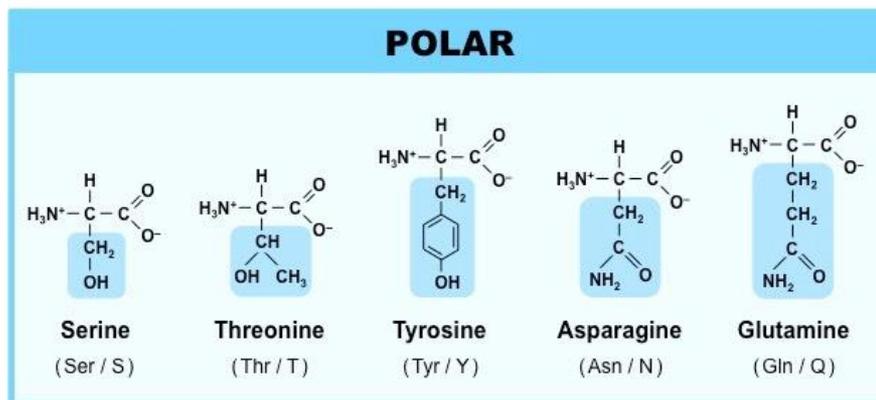
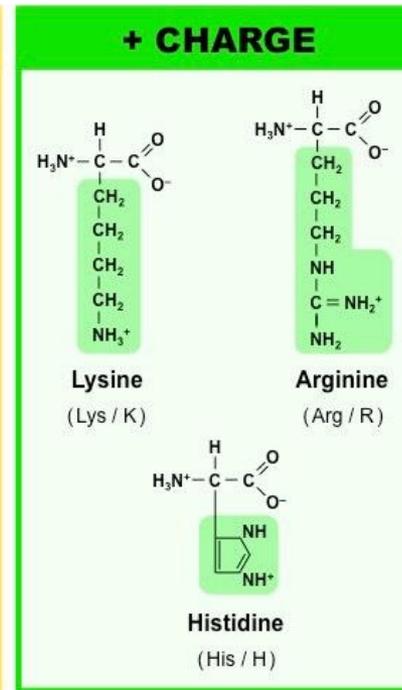
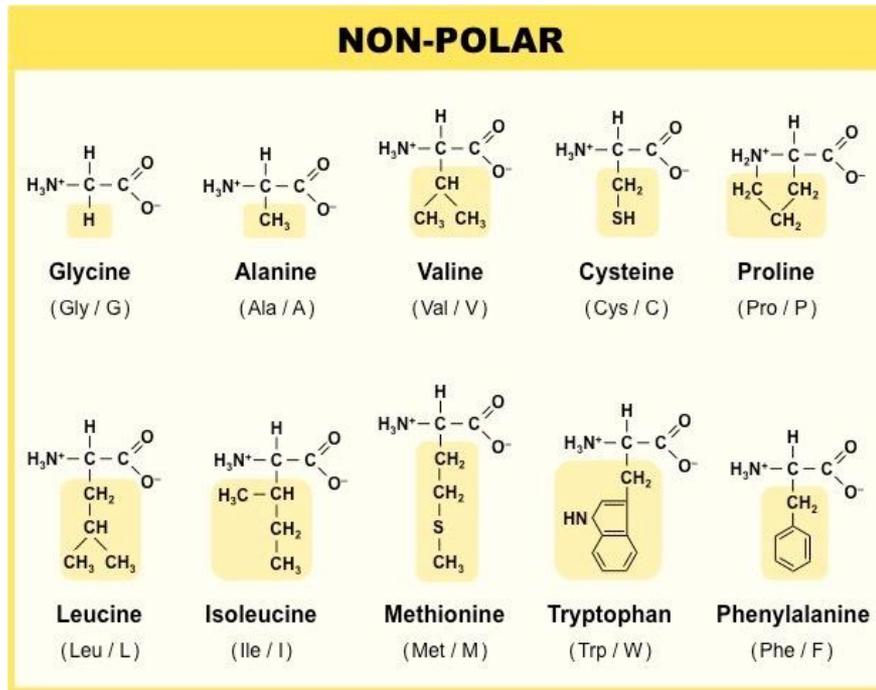


Vom Bauplan zum Protein: Der genetische Code



Wikimedia Commons

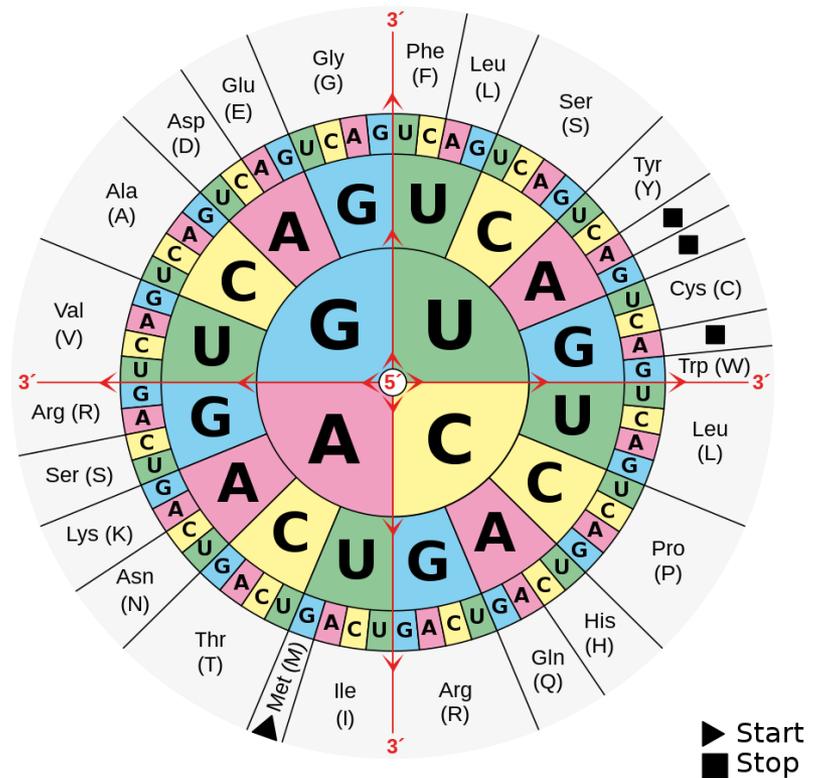
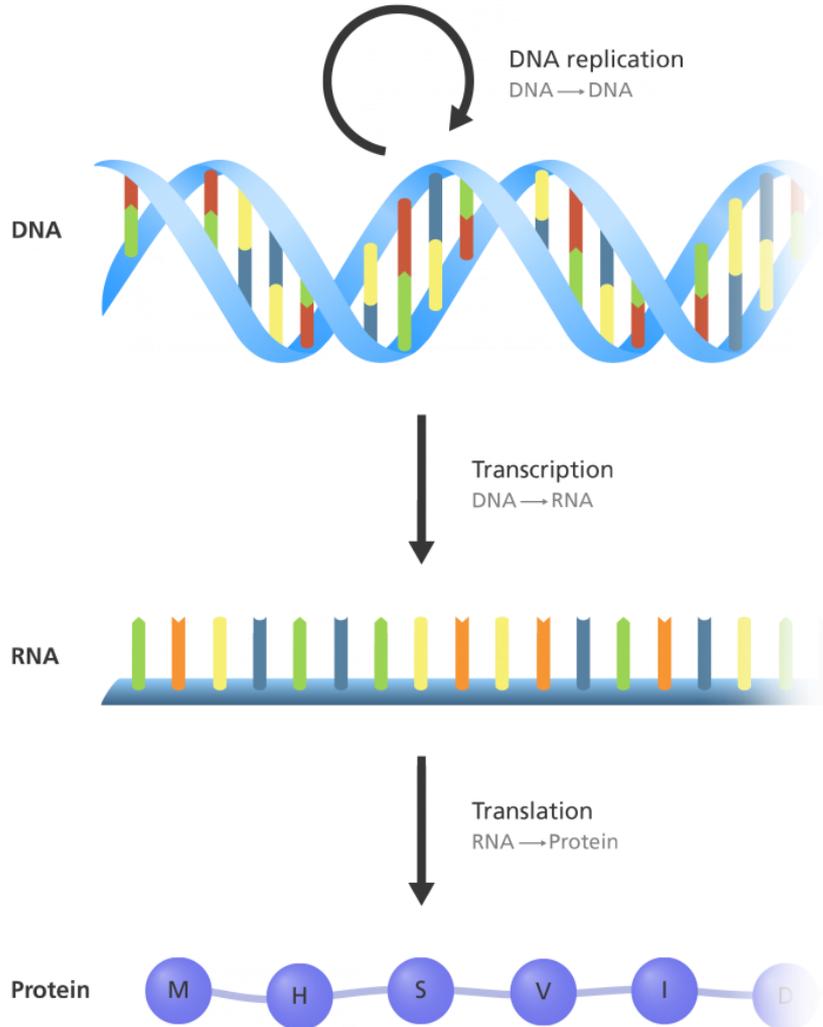
Aminosäuren: Die 20 Bausteine aller Proteine



Eigenschaften:

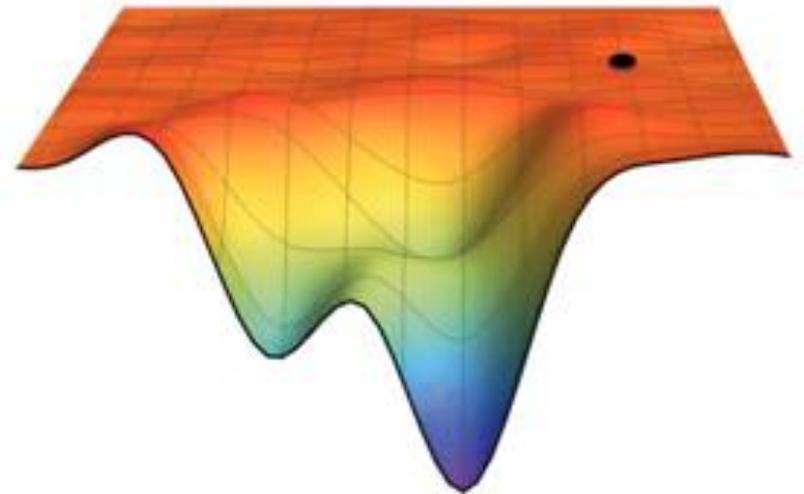
- Groß vs. klein
- Rigide vs. flexibel
- Hydrophil vs. hydrophob
- Neutral vs. sauer vs. basisch
- Chemisch inert vs. reaktiv

Vom Bauplan zum Protein: Der genetische Code

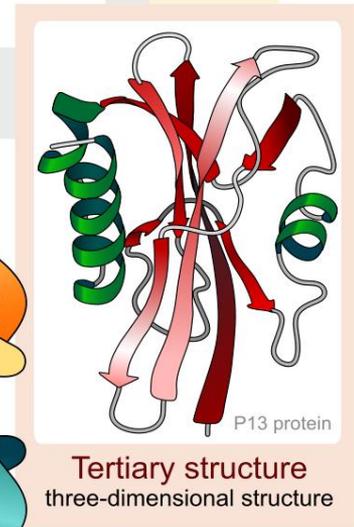
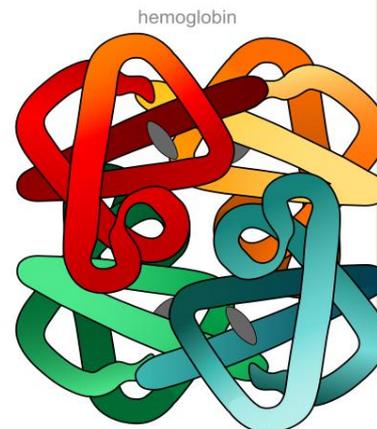
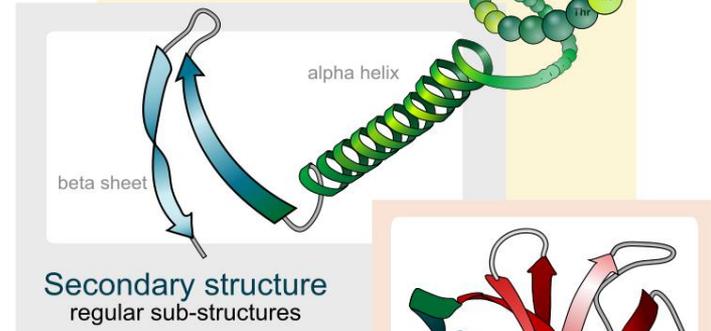
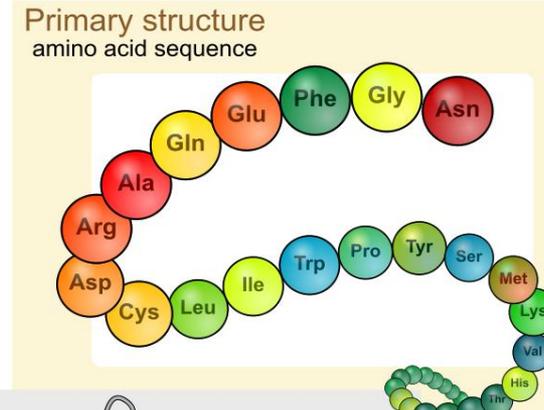
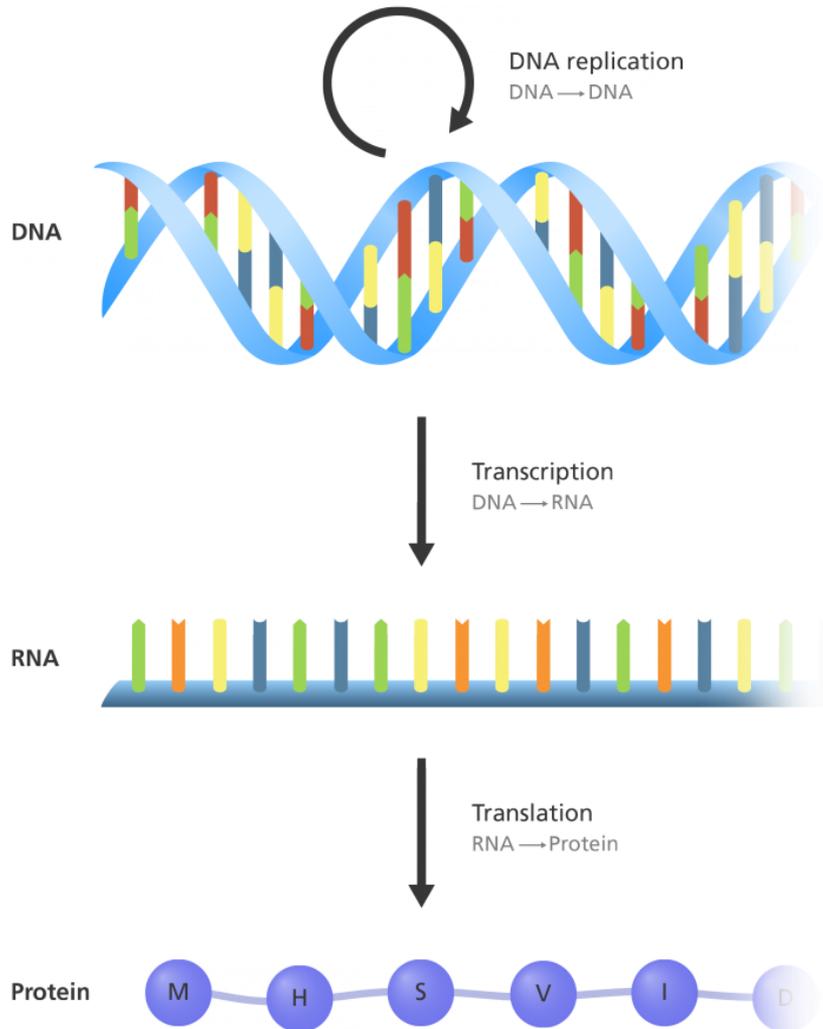


Wikimedia Commons

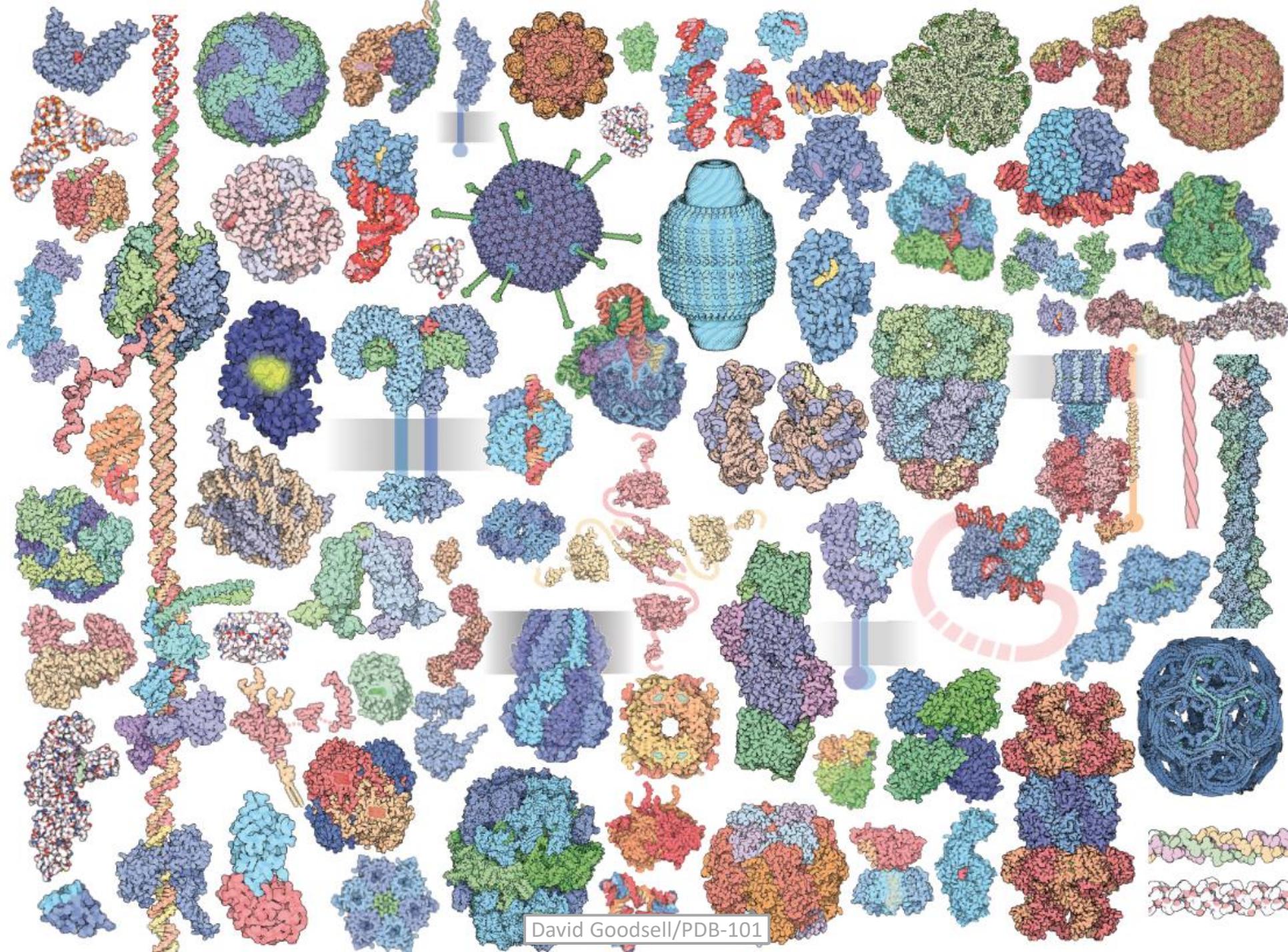
Vom Bauplan zum Protein: Proteinfaltung



Vom Bauplan zum Protein

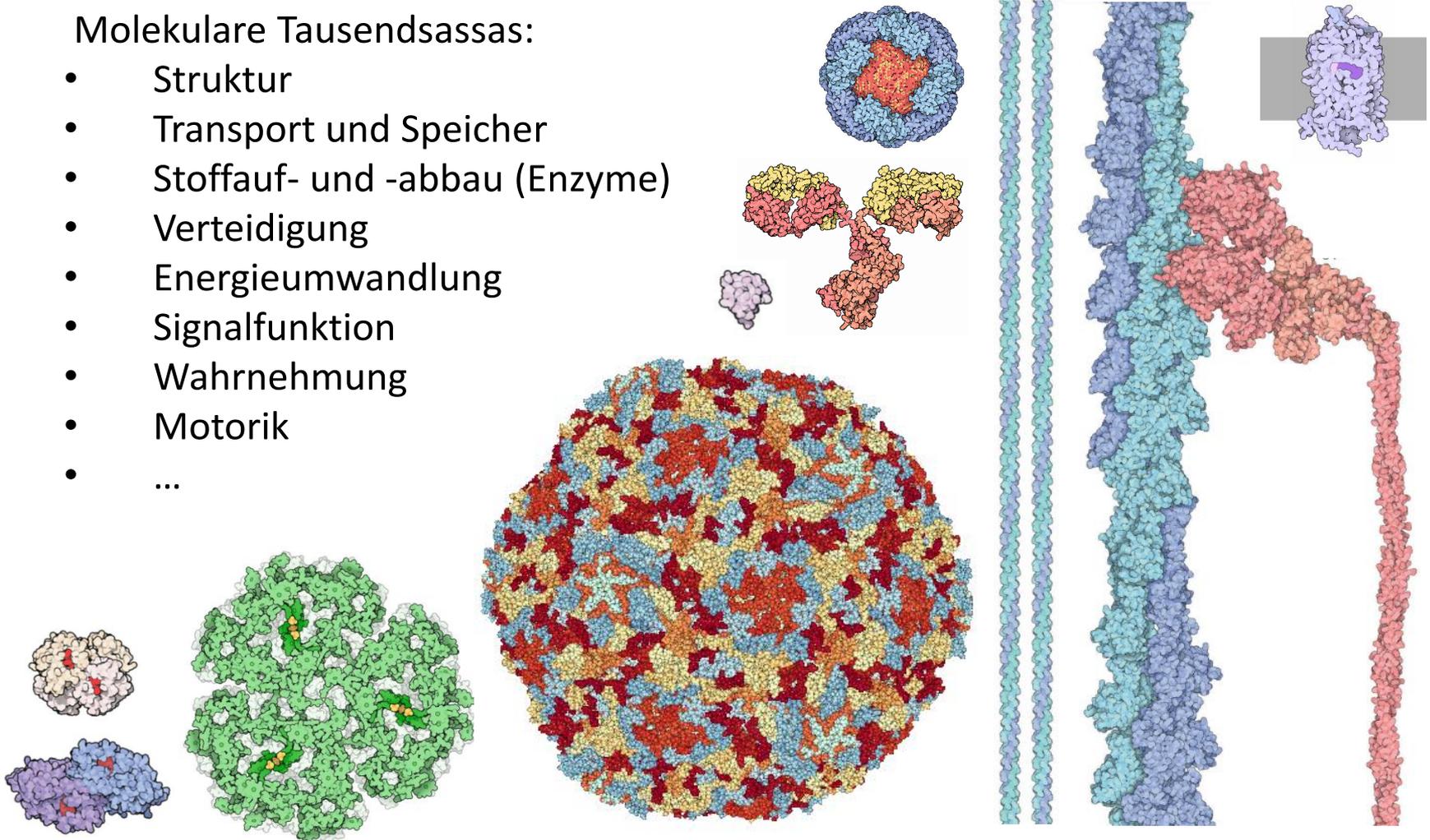


Wikimedia Commons

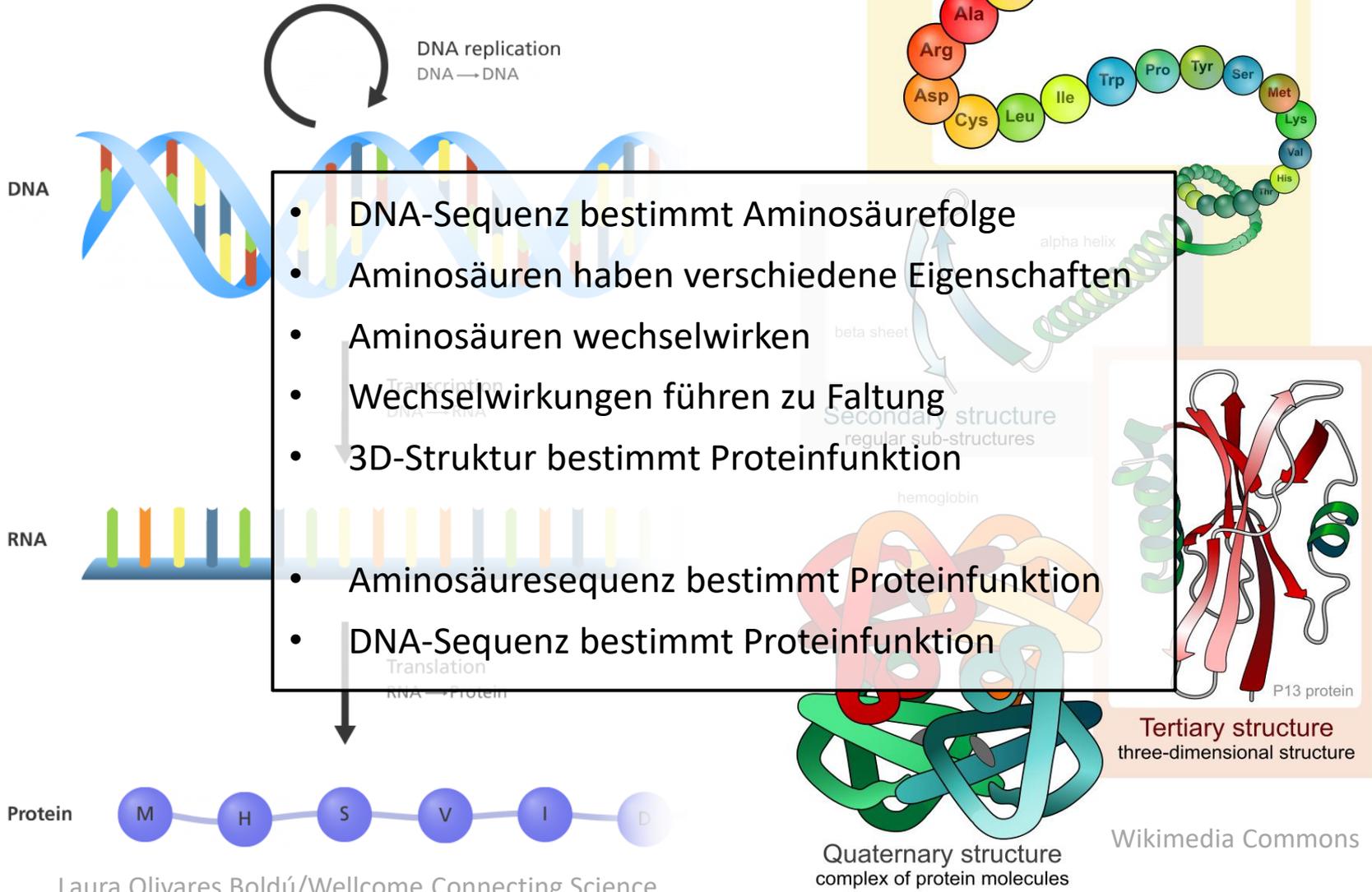


Zusammenfassung

- Molekulare Tausendsassas:
 - Struktur
 - Transport und Speicher
 - Stoffauf- und -abbau (Enzyme)
 - Verteidigung
 - Energieumwandlung
 - Signalfunktion
 - Wahrnehmung
 - Motorik
 - ...



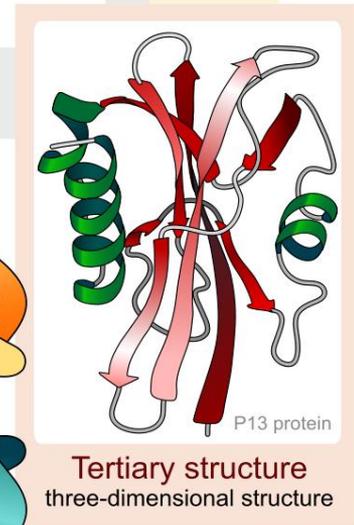
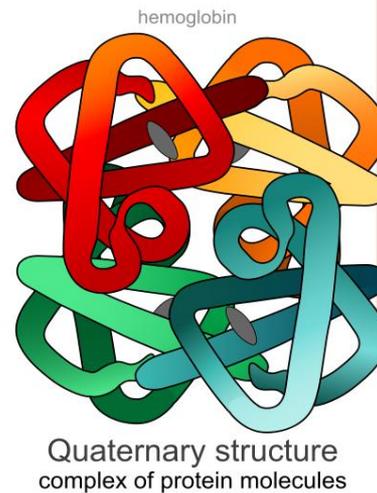
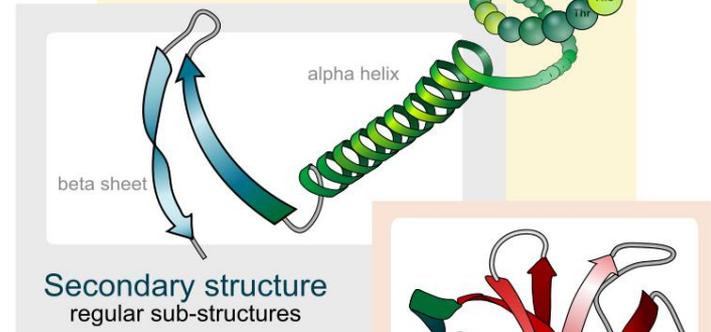
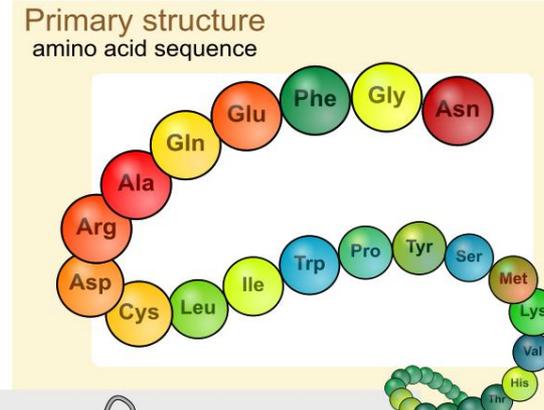
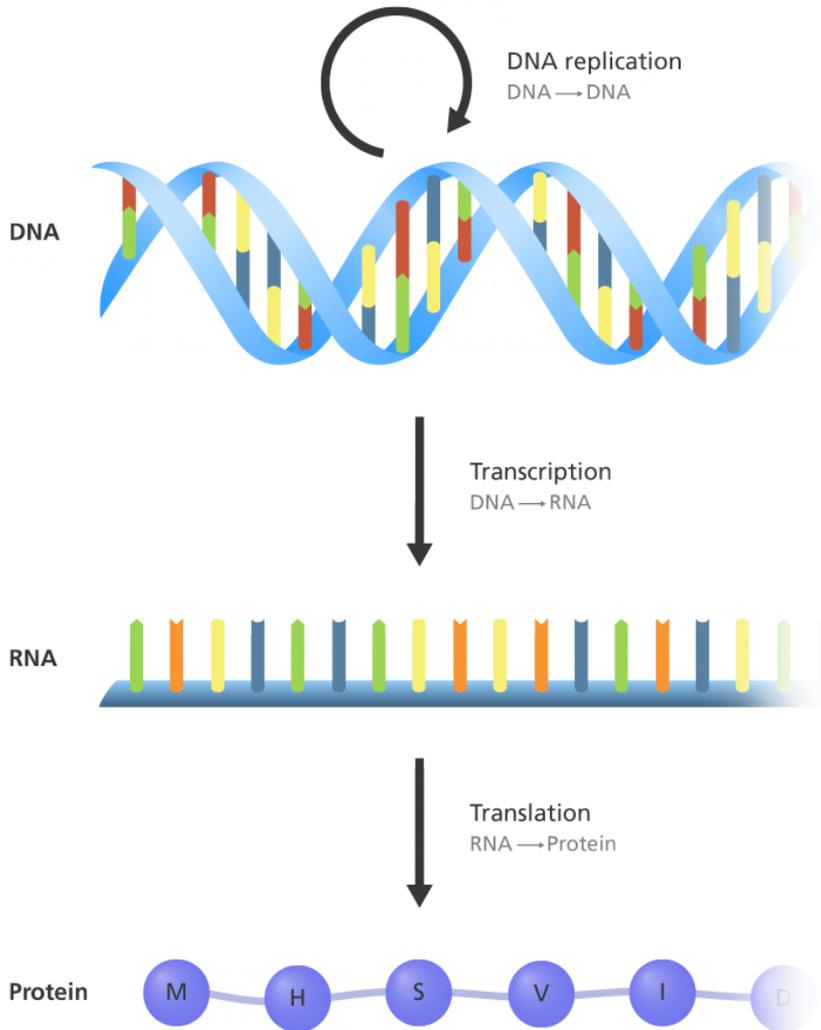
Zusammenfassung



- DNA-Sequenz bestimmt Aminosäurefolge
- Aminosäuren haben verschiedene Eigenschaften
- Aminosäuren wechselwirken
- Wechselwirkungen führen zu Faltung
- 3D-Struktur bestimmt Proteinfunktion
- Aminosäuresequenz bestimmt Proteinfunktion
- DNA-Sequenz bestimmt Proteinfunktion

1. Die molekularen Maschinen des Lebens
- 2. Biotechnologie: Proteine als Stars in Medizin, Chemie & Co.**
3. Aktuelle Proteinforschung und ihr Zukunftspotenzial

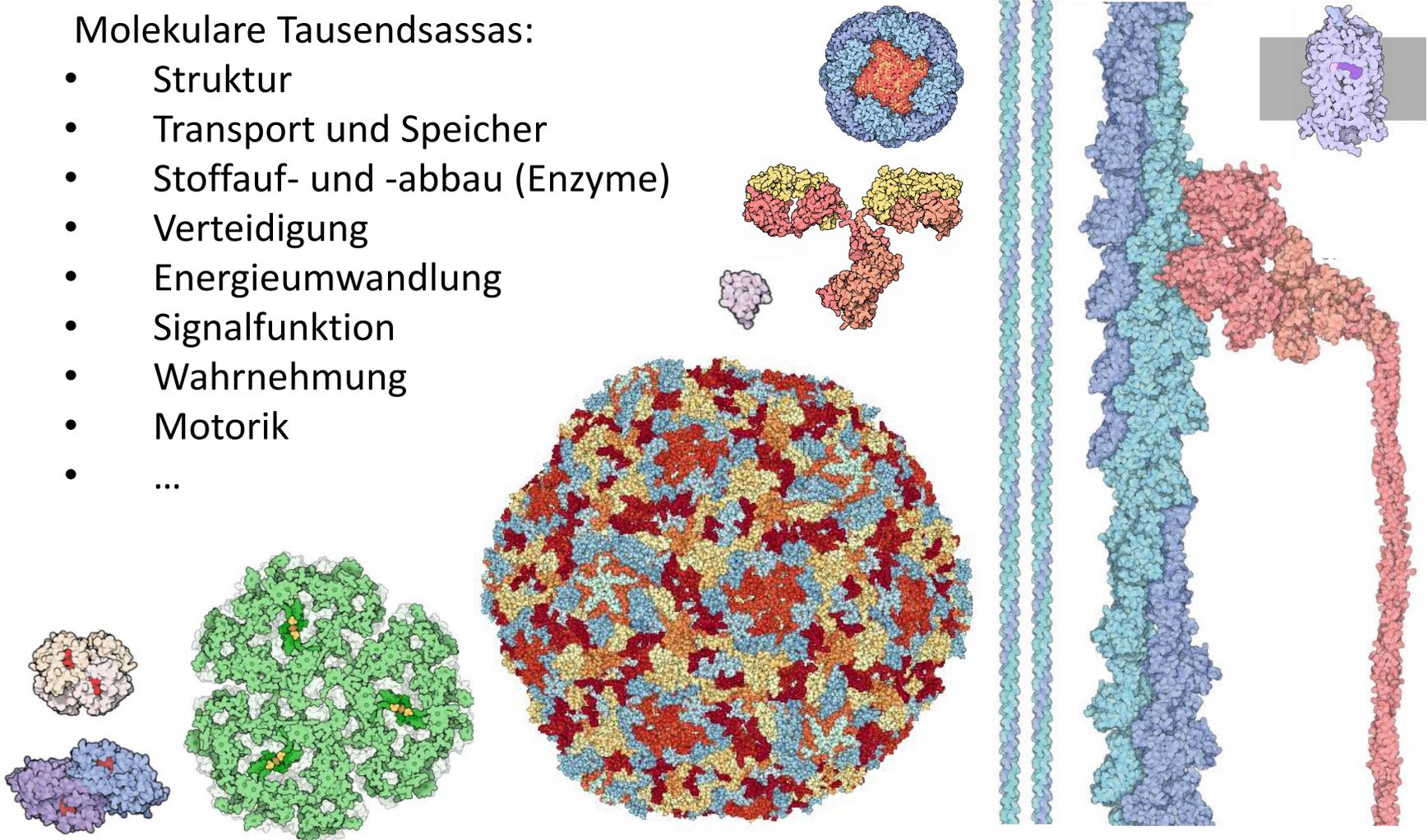
Recap Teil 1



Wikimedia Commons

Recap Teil 1

- Molekulare Tausendsassas:
 - Struktur
 - Transport und Speicher
 - Stoffauf- und -abbau (Enzyme)
 - Verteidigung
 - Energieumwandlung
 - Signalfunktion
 - Wahrnehmung
 - Motorik
 - ...



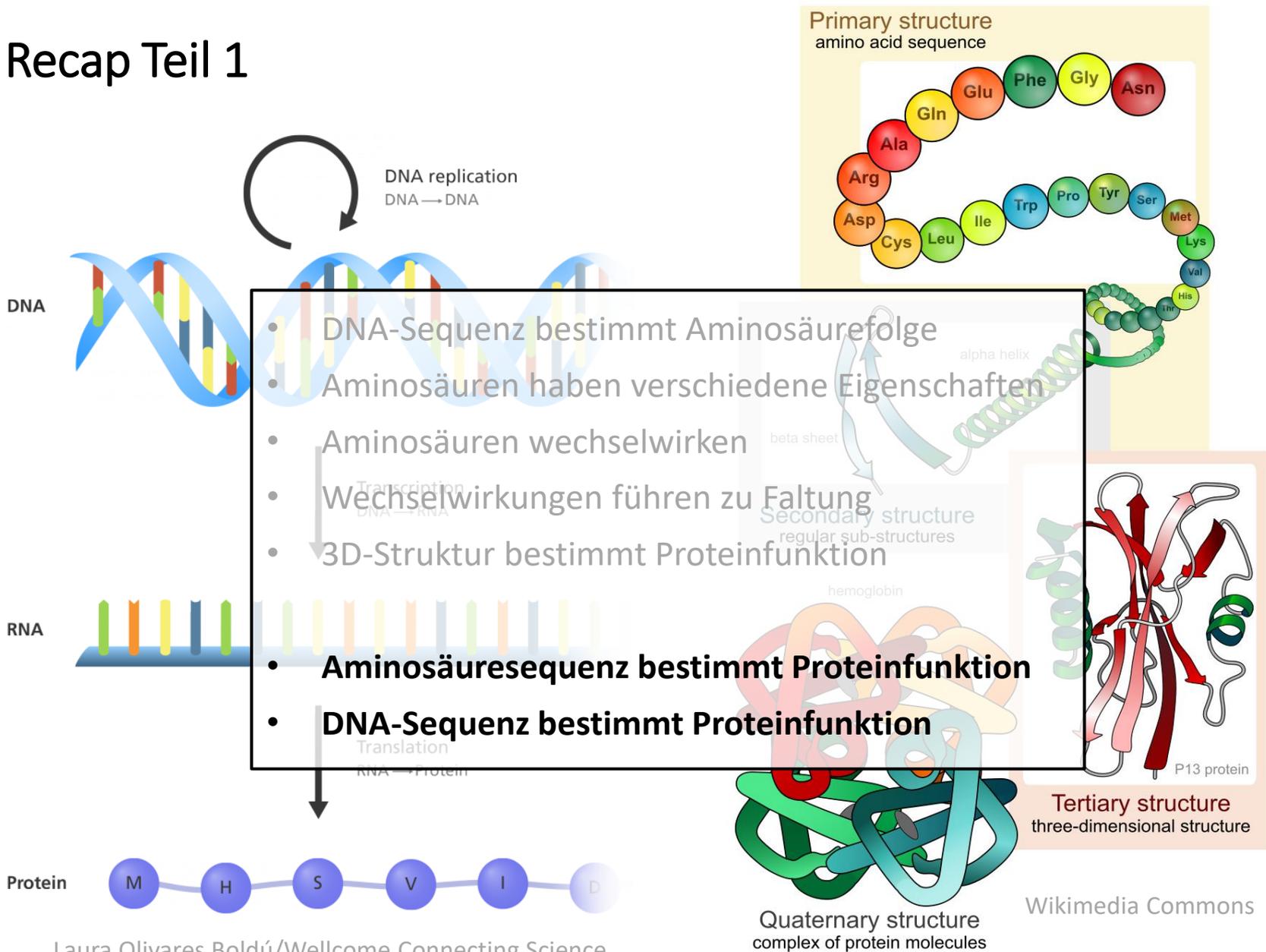
Biotechnologie

Technische Nutzung/Nutzbarmachung biologischer Prozesse

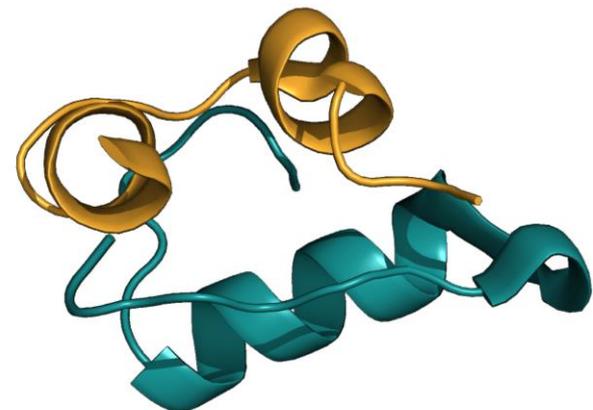
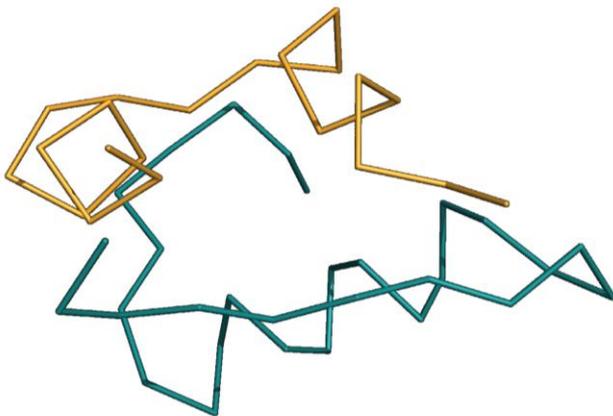
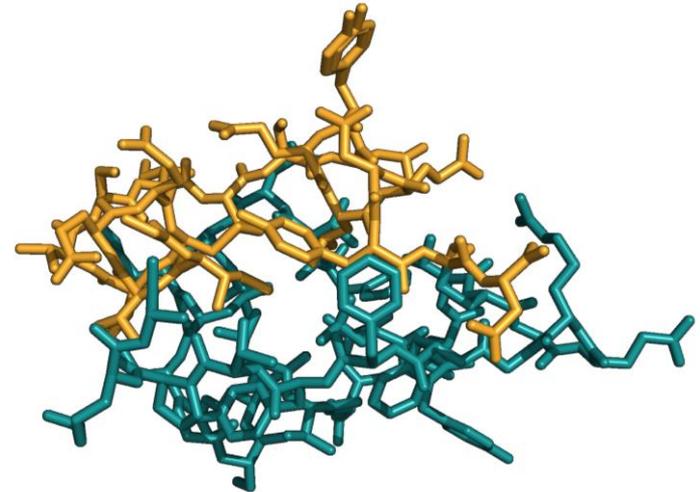
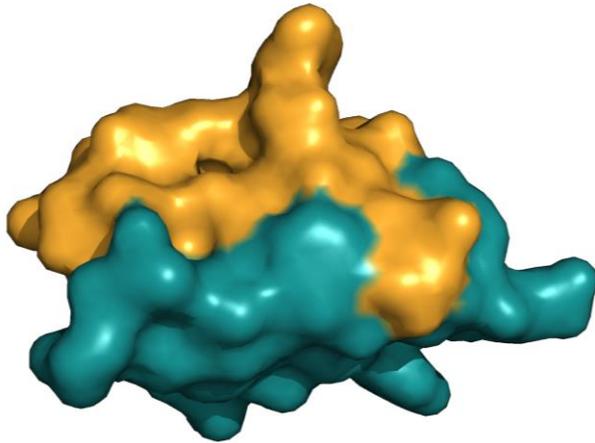
Recap Teil 1



Recap Teil 1



Verschiedene Darstellungsformen von Proteinstrukturen



Biotechnologie

Technische Nutzung/Nutzbarmachung biologischer Prozesse

„Urzeitliche“ Biotechnologie:



Wiederholung: Insulin

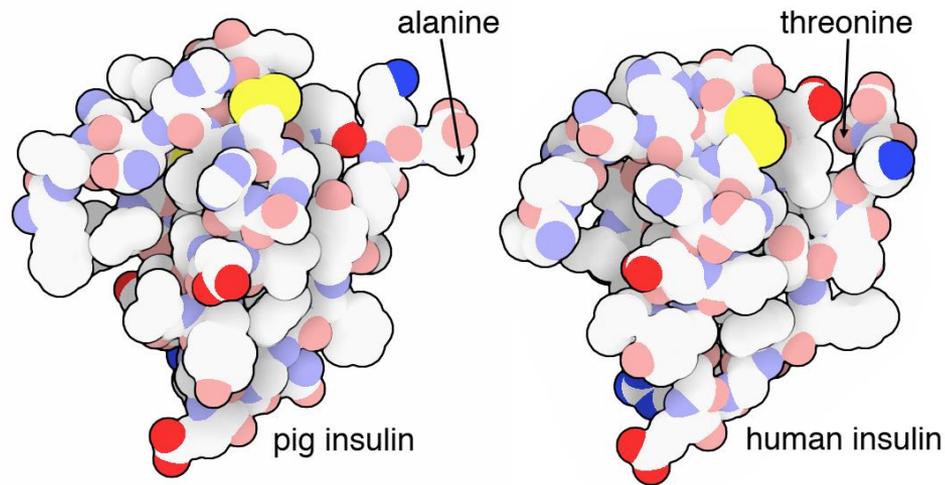


PROTEIN

RC3A PDB-101

Diabetes

- (funktioneller) Insulinmangel → Diabetes
- ~ 500 Mio Patienten; stark steigend → Therapie: Insulin
- Insulin ursprünglich aus Schwein und Rind isoliert (70 p.p.a.)

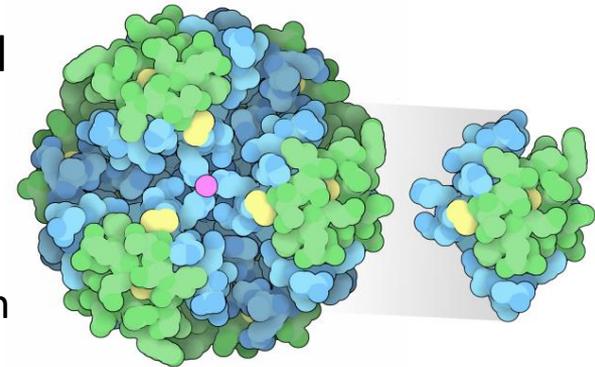


David Goodsell/PDB-101

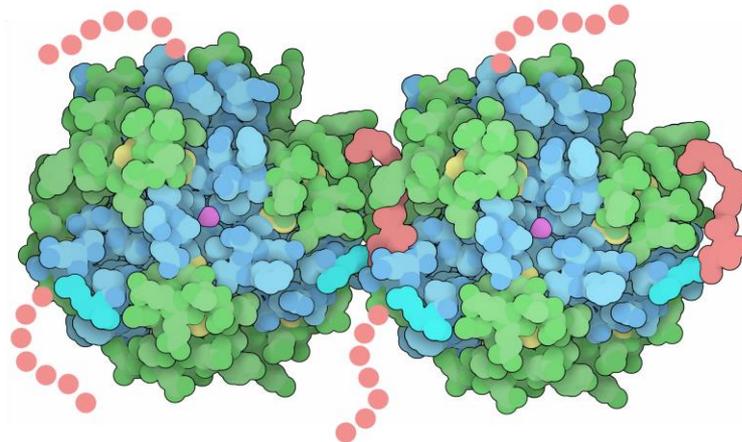
- ABER:
 - Unzureichende Verfügbarkeit
 - Infektionsrisiko (insb. BSE)
 - Immunreaktionen

Biotechnologische Insulinproduktion

- Seit 1982 Produktion *menschlichen* Insulins in *E. coli*
- Seit 1996: Varianten mit optimiertem Wirkprofil
 - *Insulin aspart*: Monomer begünstigt (B: P28D)
→ beschleunigte Wirkung
 - *Insulin degludec*: KW-Brücken zwischen Hexameren
→ verlangsamte Wirkung



Bilder: David Goodsell/PDB-101



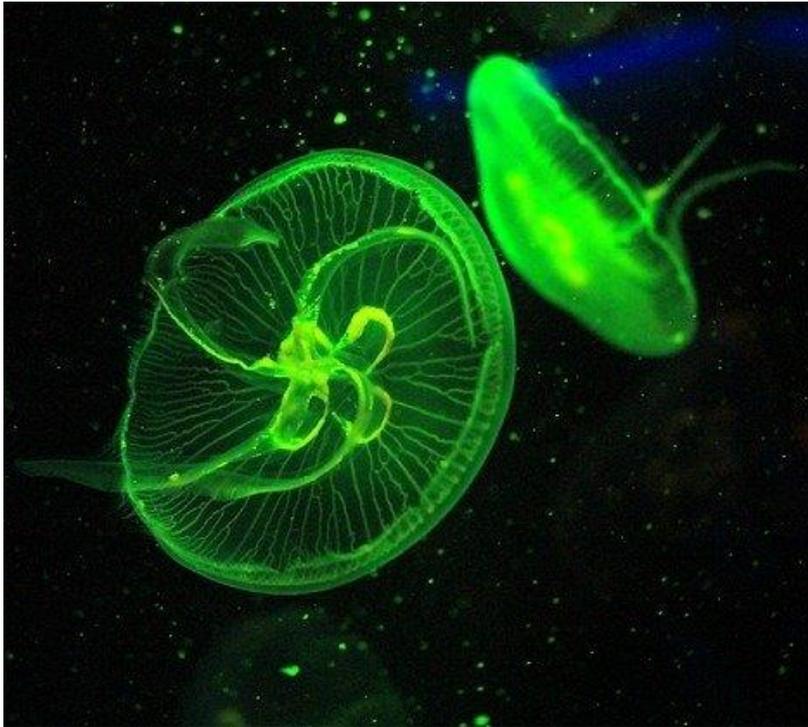
Protein Engineering

Gezielte Veränderung (oder Gestaltung) von Proteinen zur Verbesserung ihrer Eigenschaften bzw. zum Generieren neuer Eigenschaften

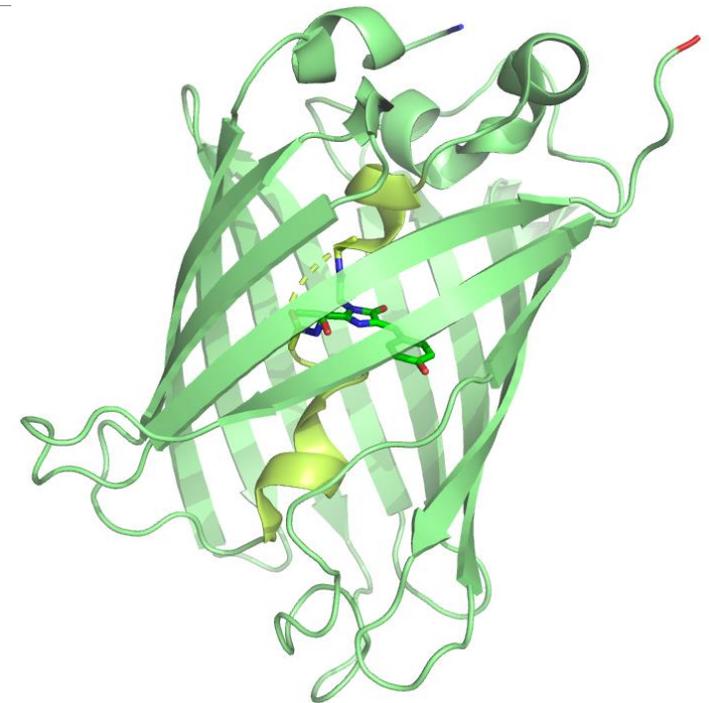
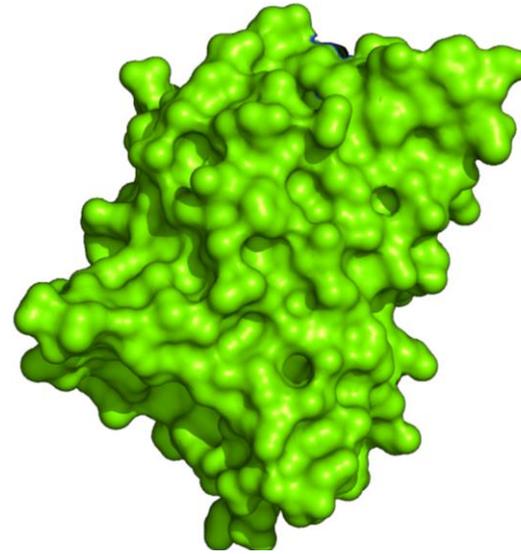
Rationales Engineering:

- Start mit natürlichem Protein
- Wissen um Struktur genutzt
- Gezielte Veränderungen eingefügt

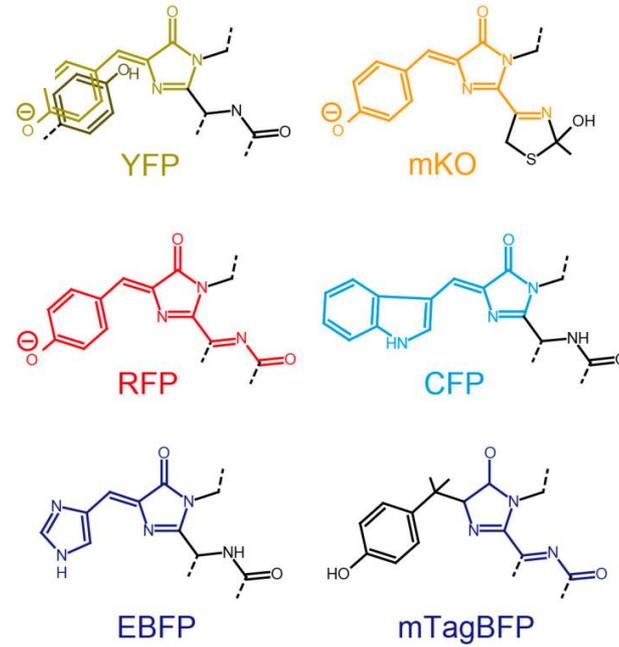
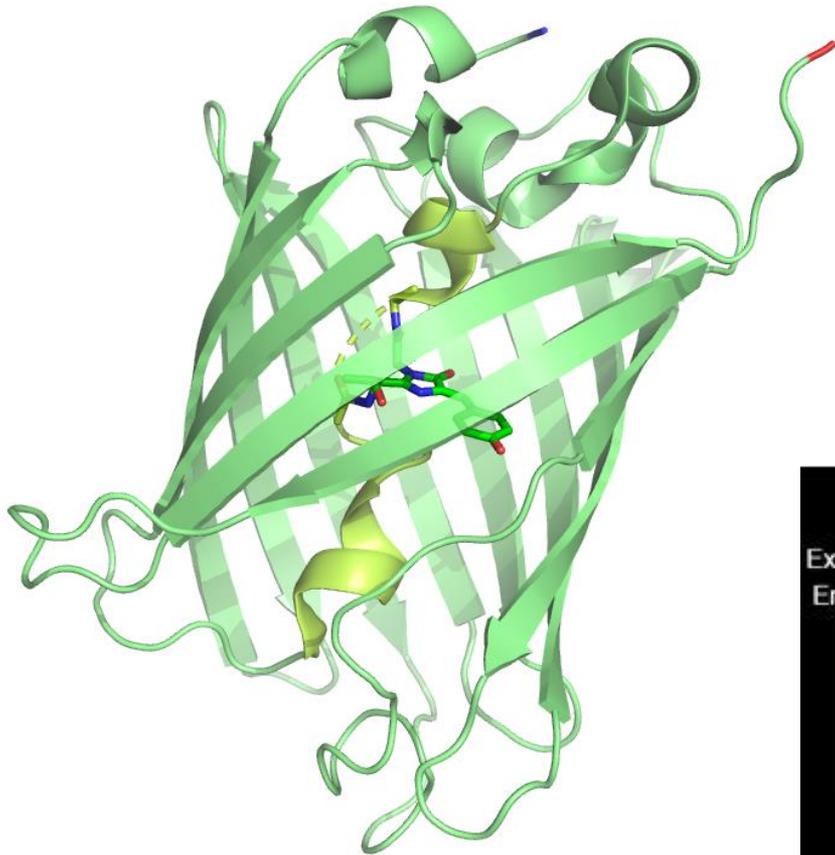
Rationales Engineering



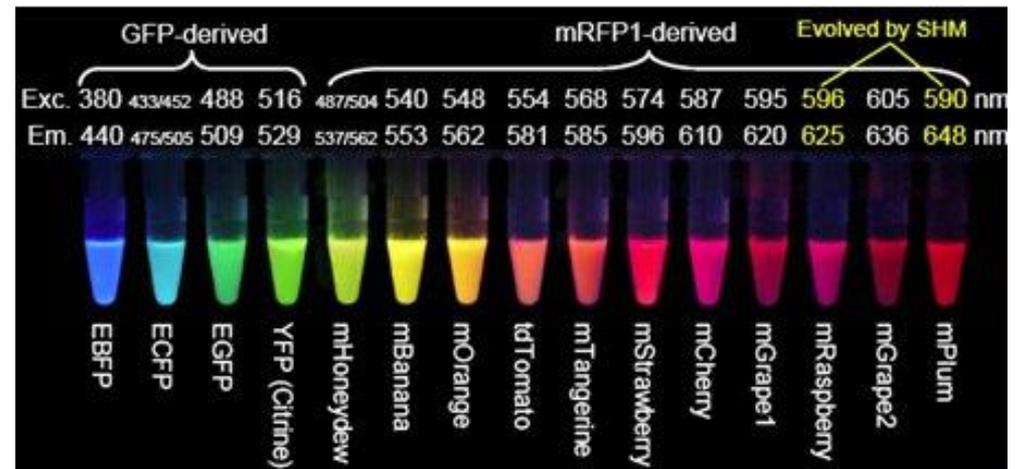
Pixabay (CC0)



Rationales Engineering

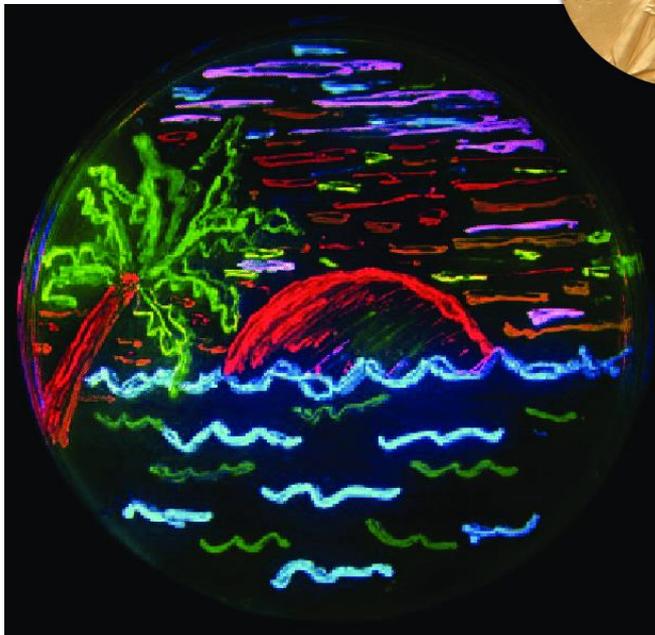


Shinoda et al. 2018, Int. J. Mol. Sci

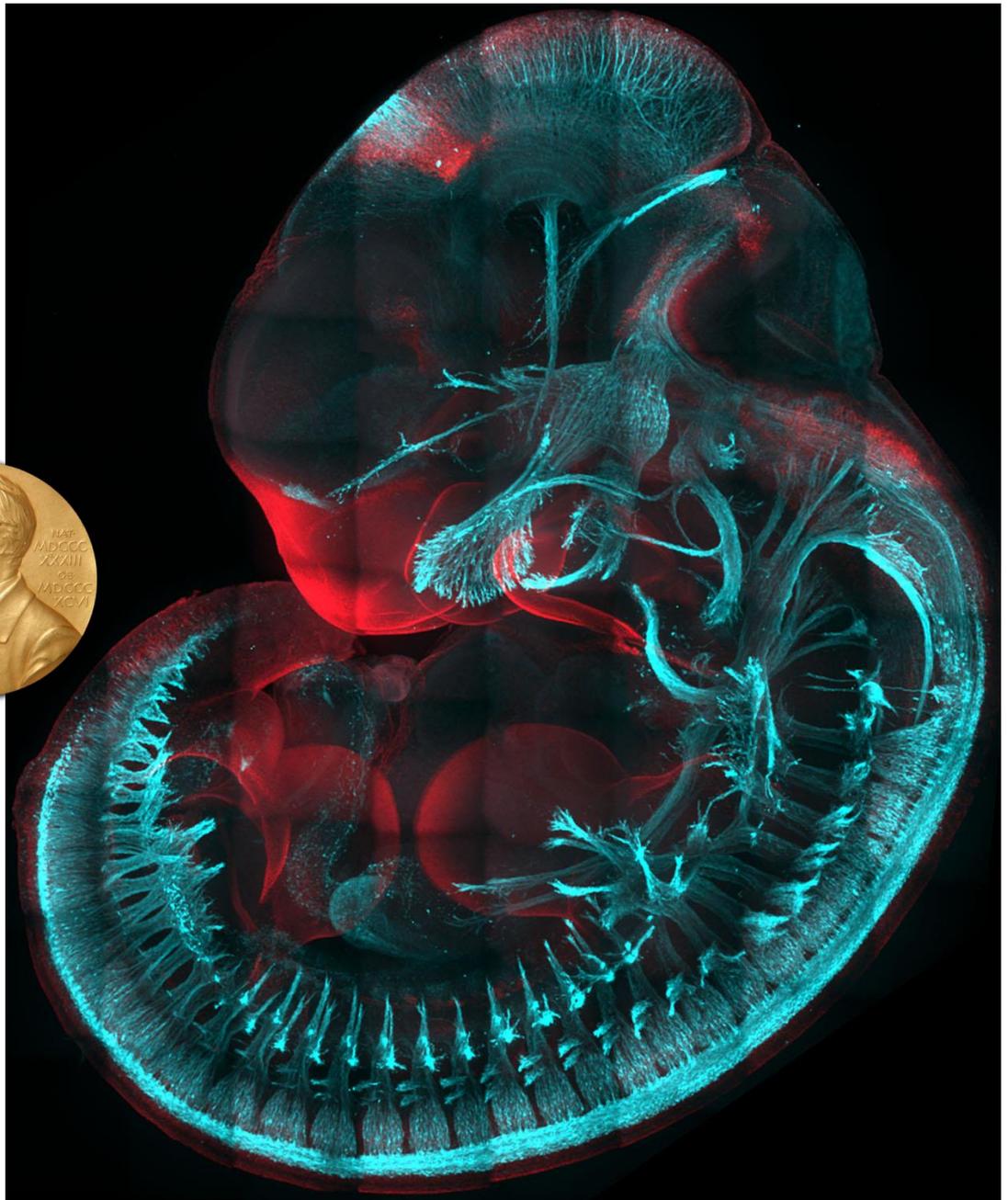




Wikimedia Commons



Karuso 2009, Chemistry in Australia



V. Pragathi Masamsetti, Children's Medical Research Institute

Protein Engineering

Gezielte Veränderung (oder Gestaltung) von Proteinen zur Verbesserung ihrer Eigenschaften bzw. zum Generieren neuer Eigenschaften

Rationales Engineering:

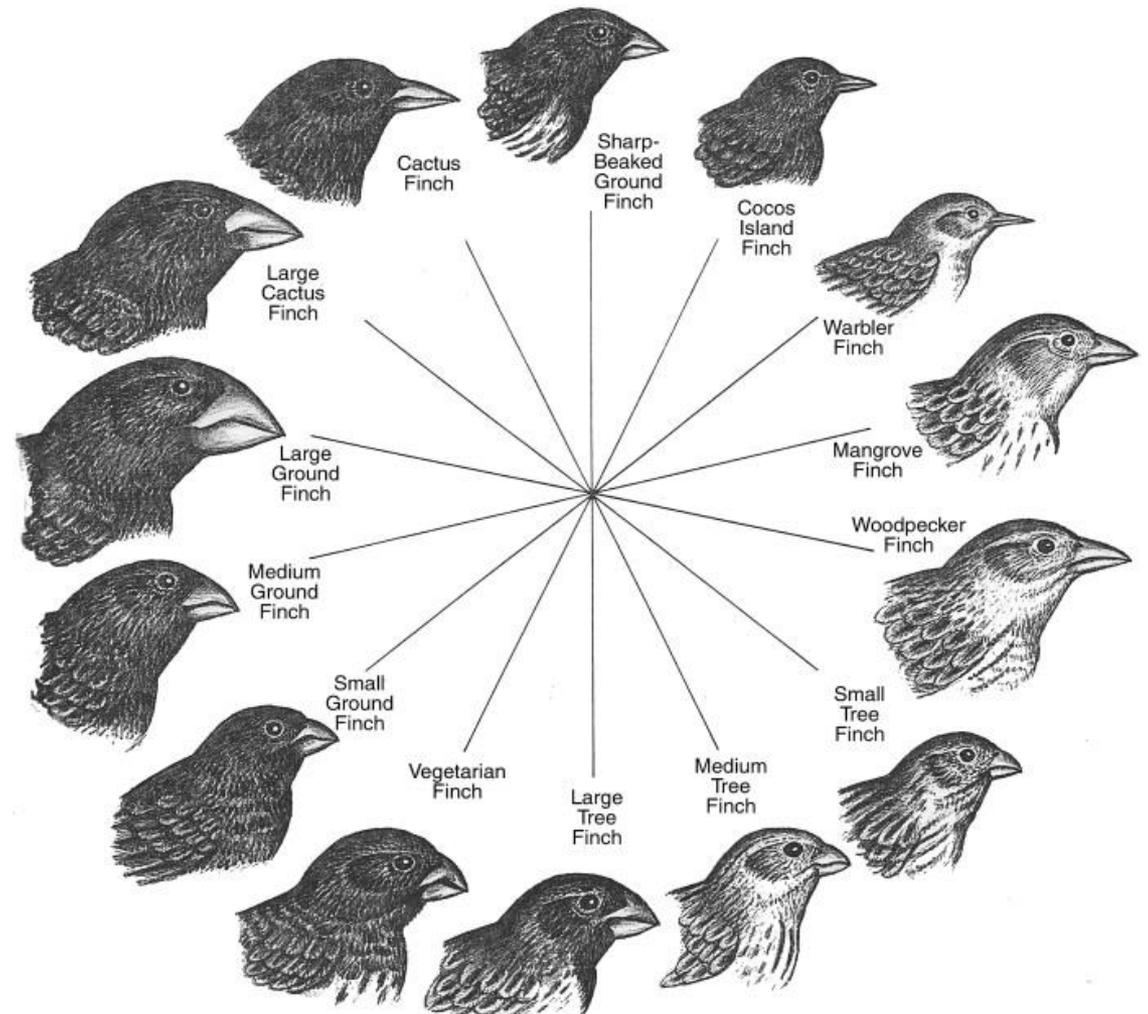
- Start mit natürlichem Protein
- Wissen um Struktur genutzt
- Gezielte Veränderungen eingefügt

... aber die großen Wunder der Natur sind nicht durch rationale Veränderungen entstanden...

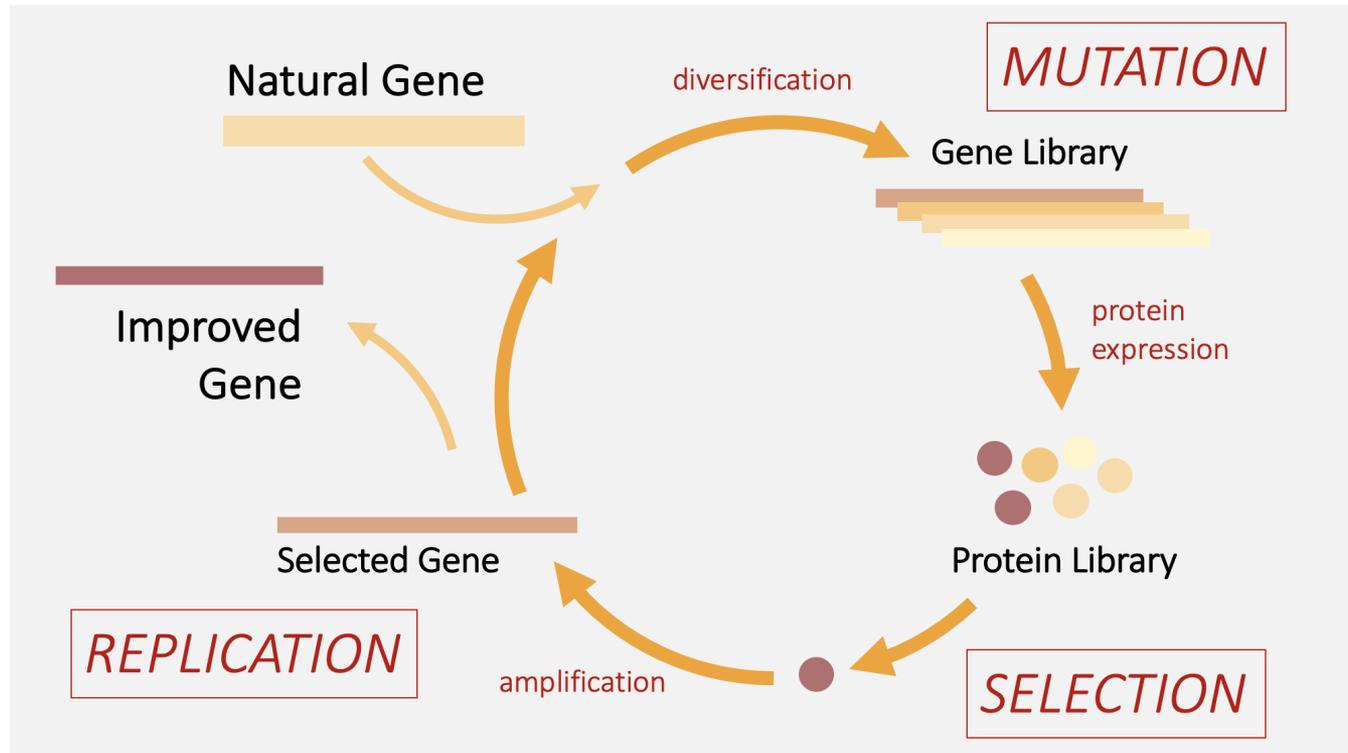
...sondern durch Evolution:

- Zufällige Mutationen
- Unterschiedliche Fitness
- Unterschiedlicher Erfolg in der Fortpflanzung

→ Survival of the fittest



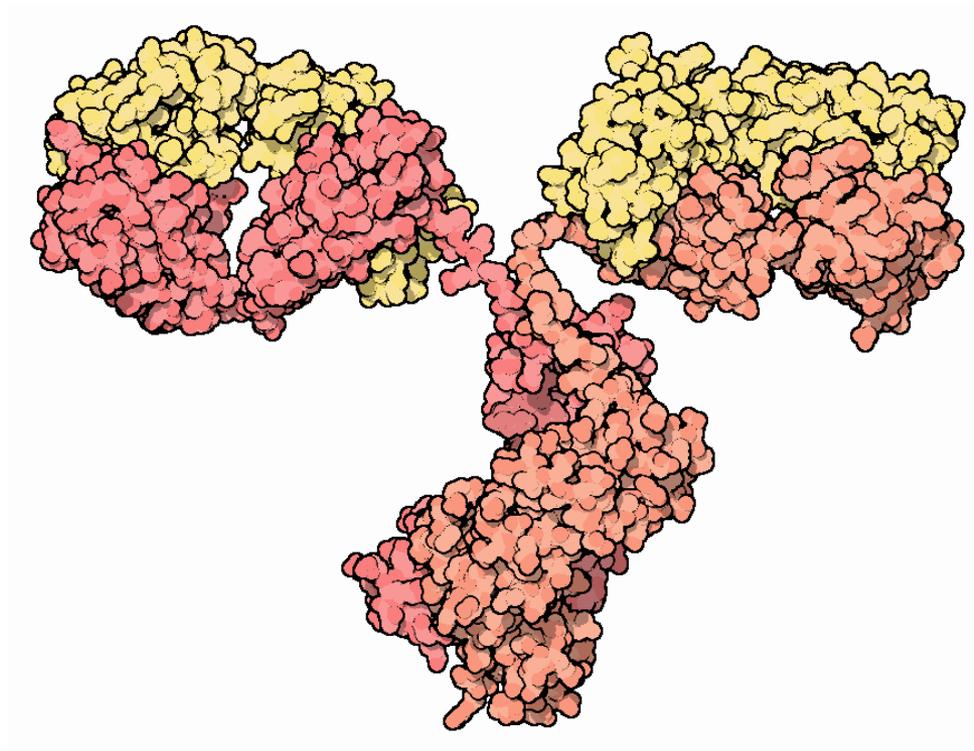
Gerichtete Evolution



iGEM Team Stanford 2019

- Steuerbare und immens beschleunigte Evolution gewünschter Eigenschaften
- Erlaubt Exploration von Milliarden bis Billionen von Varianten eines Proteins!

Wiederholung: Antikörper



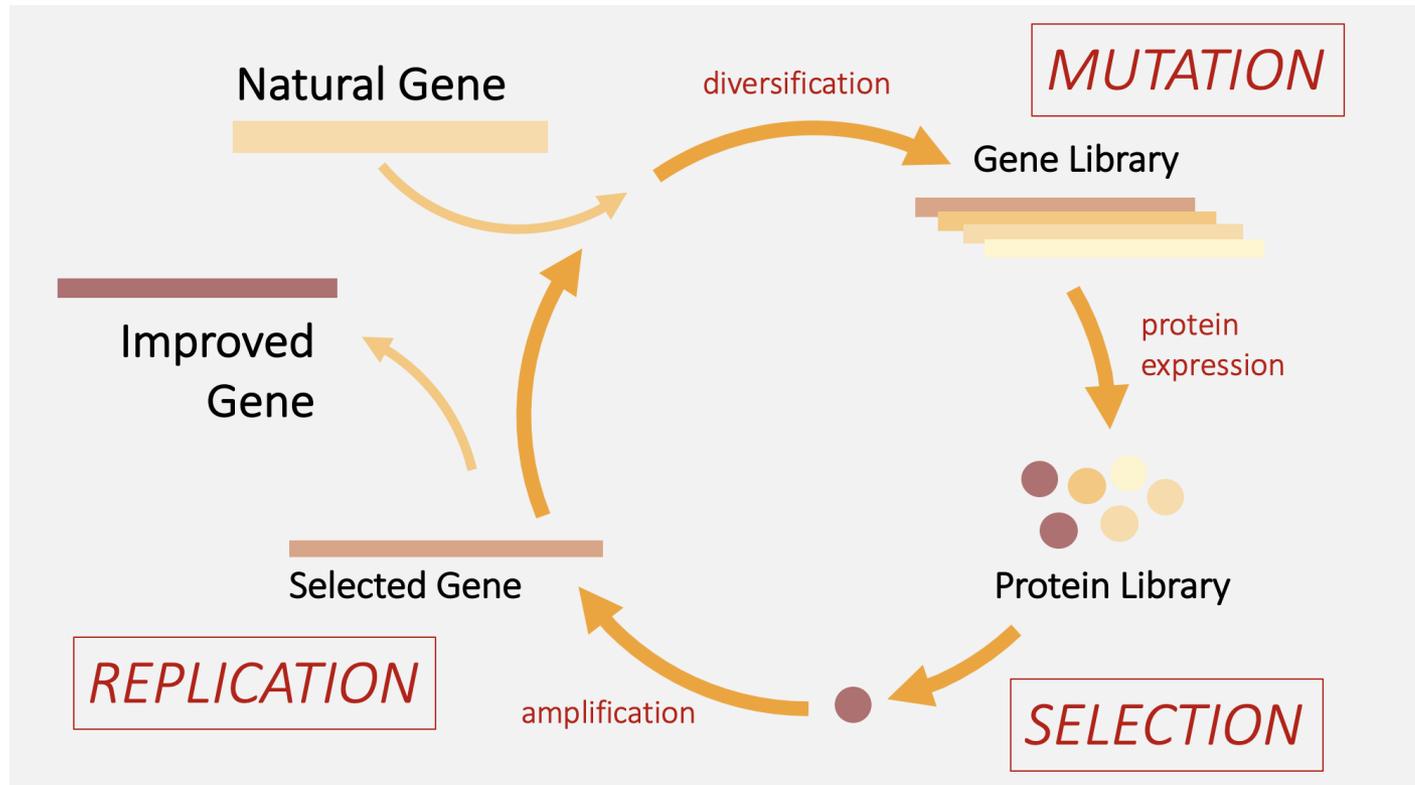
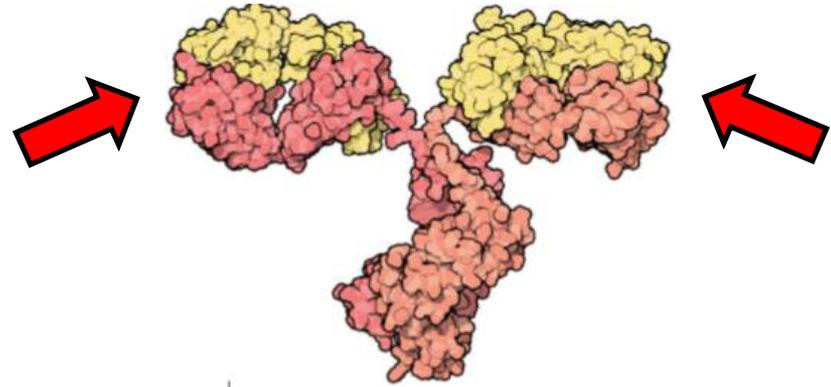
David Goodsell/PDB-101

Wiederholung: Antikörper

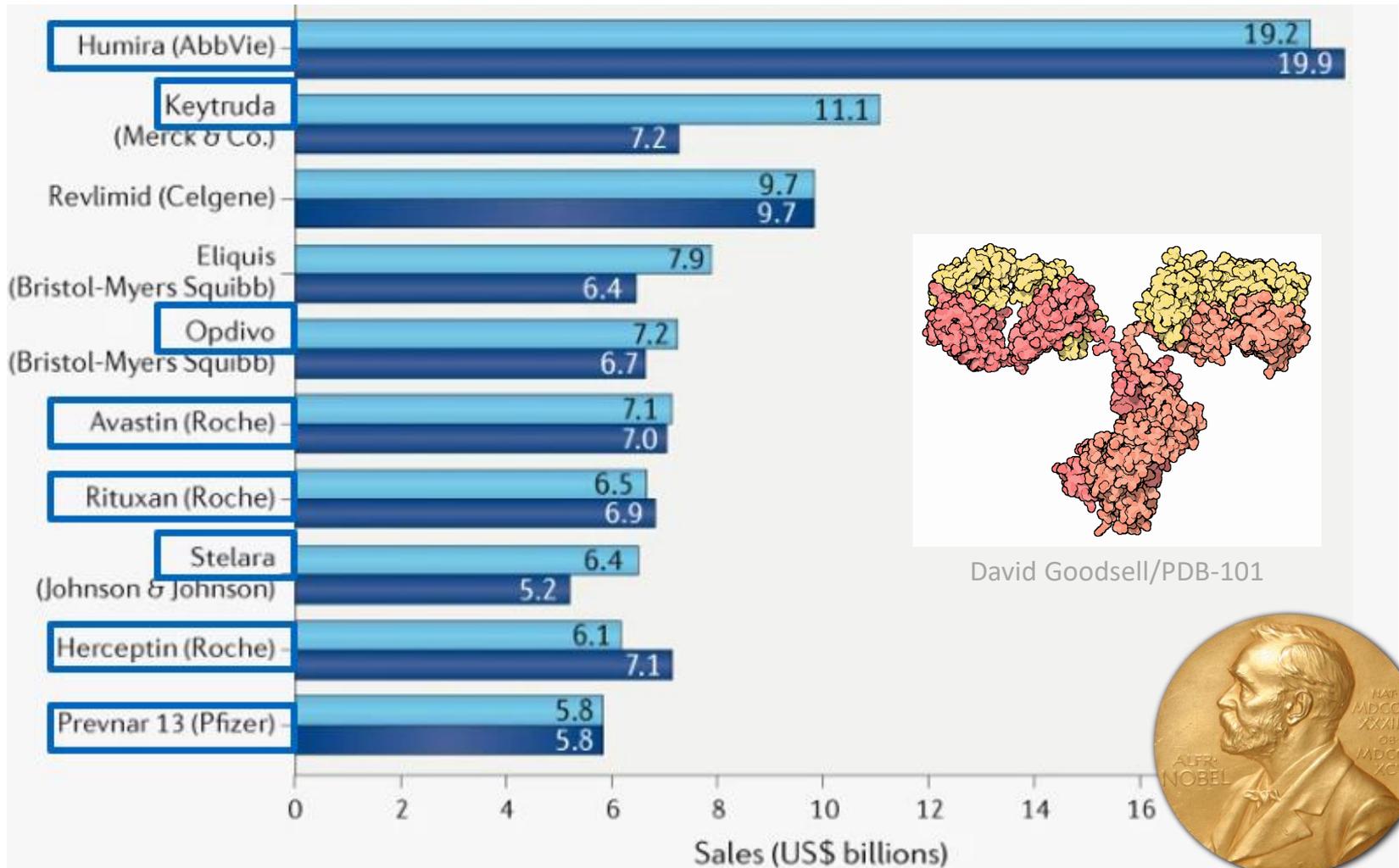
PROTEIN

RC3A PDB-101

Gerichtete Evolution

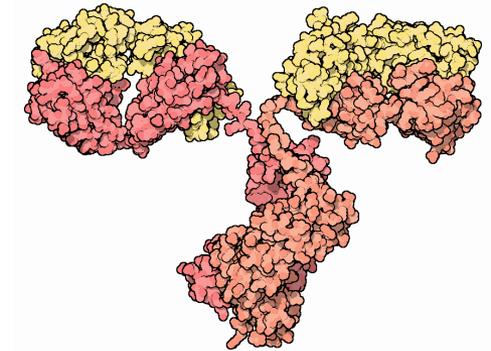
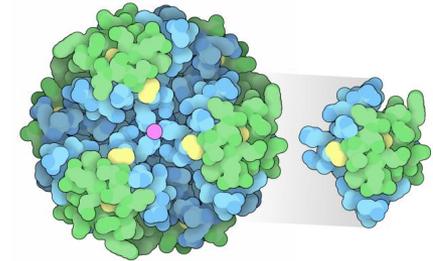


Proteine sind die Blockbuster der modernen Medizin



Zusammenfassung

- Rationales Engineering:
 - Auf Basis von Strukturinformationen
 - Kleinteilige, genau geplante Veränderungen
 - Wenige Varianten untersucht
- Gerichtete Evolution:
 - Rapide künstliche Evolution in cleverem Experiment
 - Zahllose Varianten konkurrieren, beste bleiben
 - Nutzt i.d.R. Strukturinformation, allerdings flächiger
- In der Praxis werden beide Ansätze oft kombiniert



Bilder: David Goodsell/PDB-101



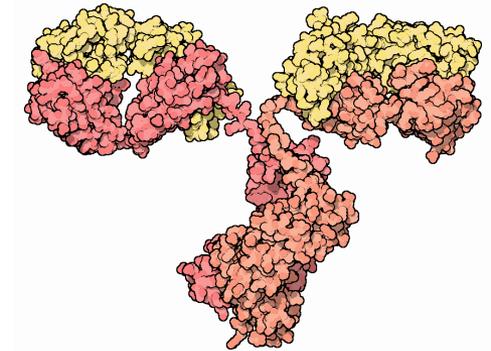
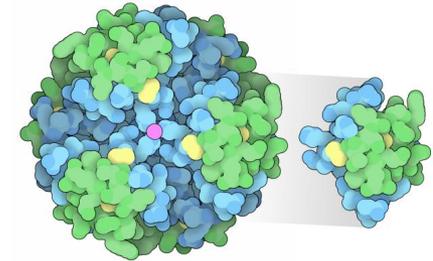
Waschmittel:

- Proteasen, Lipasen, Cellulasen
- Erhöhte Stabilität und Aktivität
- Funktion bei niedrigen Temperaturen

1. Die molekularen Maschinen des Lebens
2. Biotechnologie: Proteine als Stars in Medizin, Chemie & Co.
- 3. Aktuelle Proteinforschung und ihr Zukunftspotenzial**

Recap Teil 2

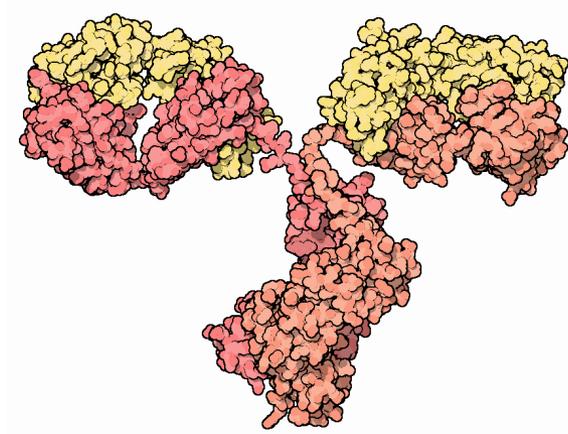
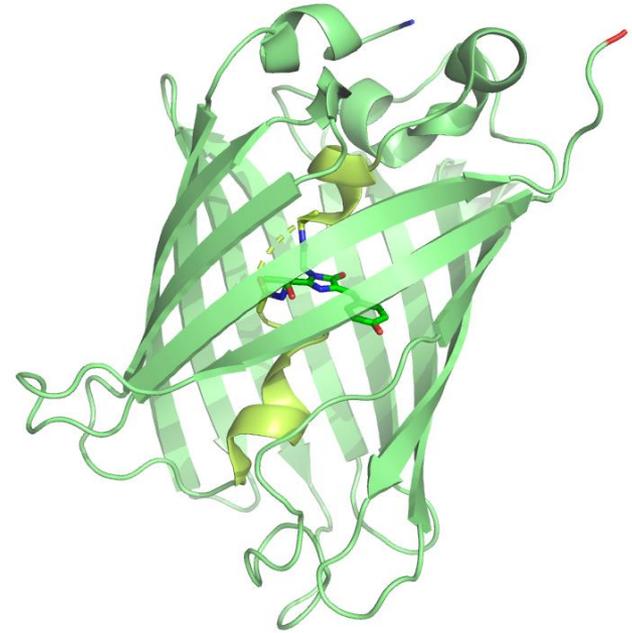
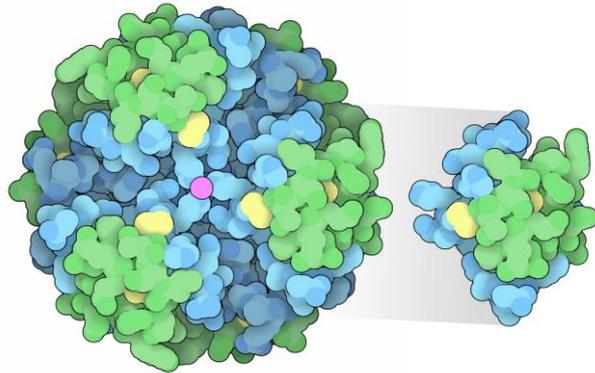
- Rationales Engineering:
 - Auf Basis von Strukturinformationen
 - Kleinteilige, genau geplante Veränderungen
 - Wenige Varianten untersucht
- Gerichtete Evolution:
 - Rapide künstliche Evolution in cleverem Experiment
 - Zahllose Varianten konkurrieren, beste bleiben
 - Nutzt i.d.R. Strukturinformation, allerdings flächiger
- In der Praxis werden beide Ansätze oft kombiniert



Bilder: David Goodsell/PDB-101



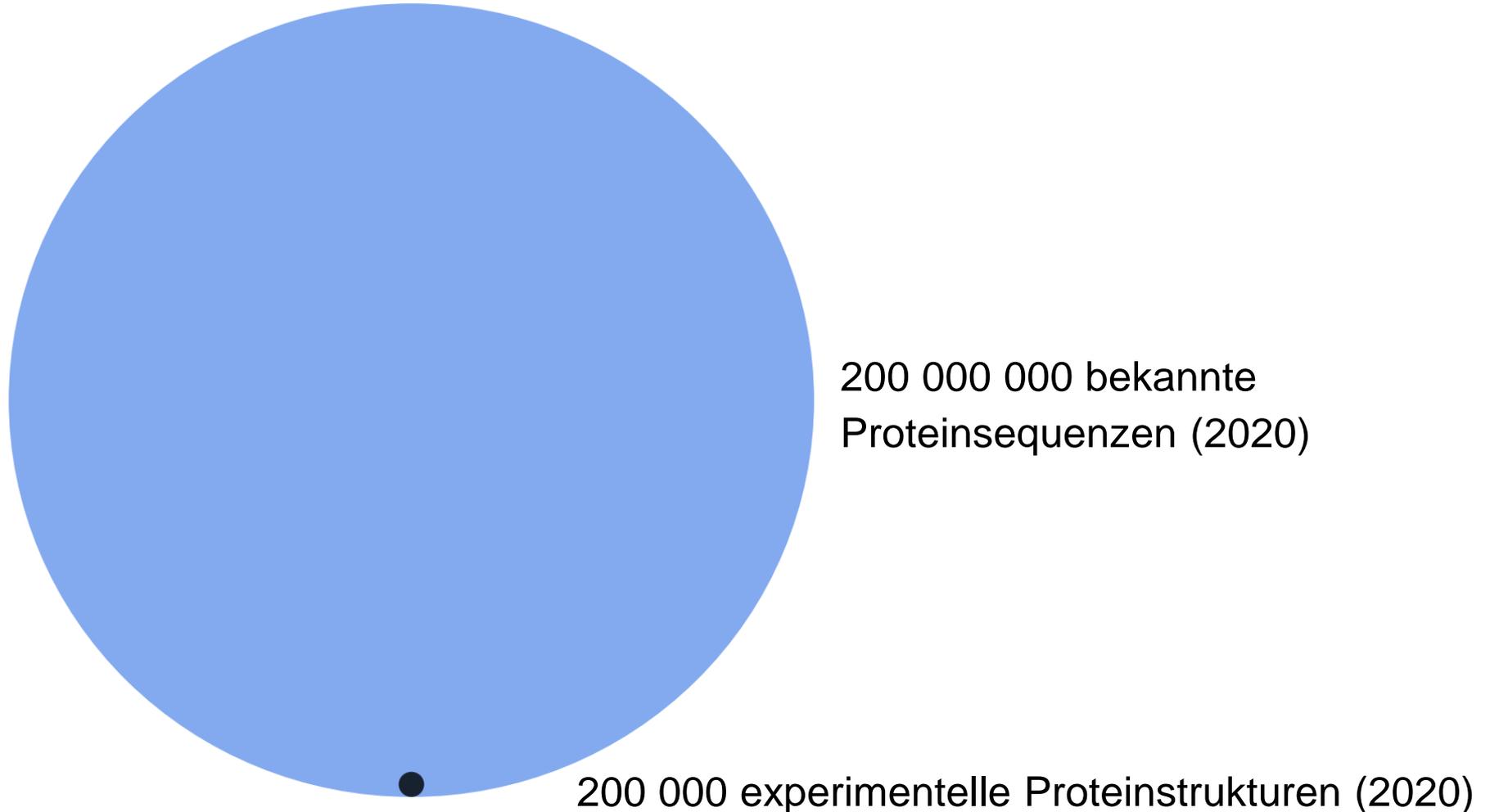
Recap: Rationales engineering und gerichtete Evolution



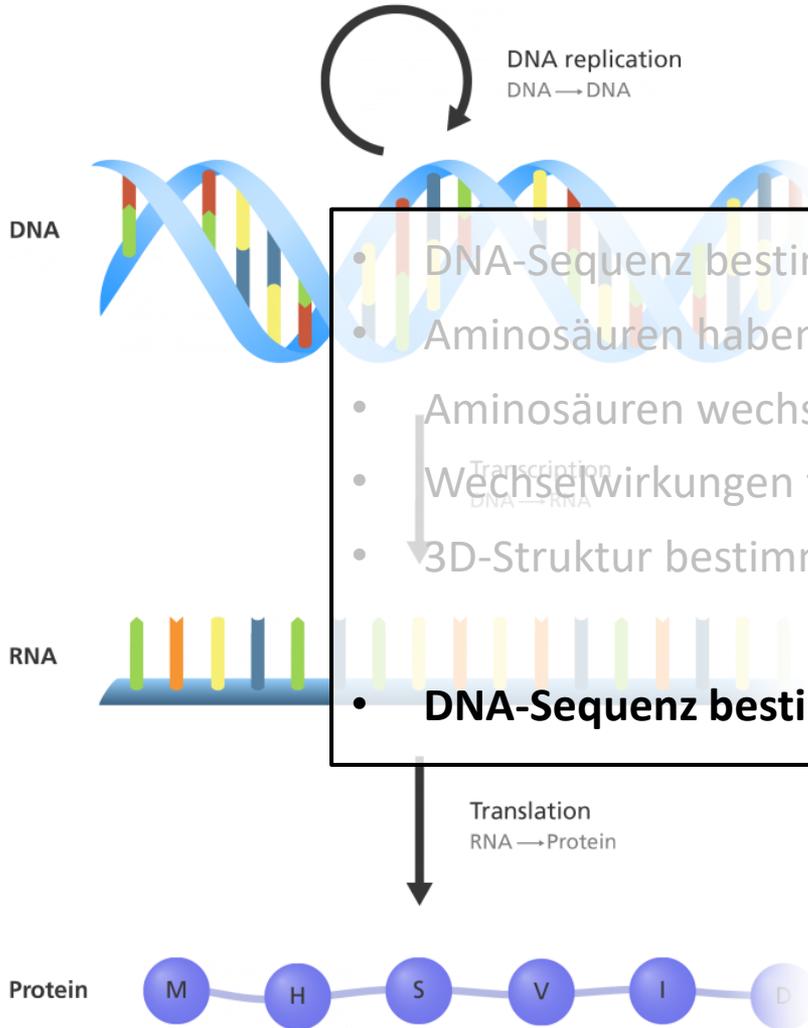
Bilder (li.): David Goodsell/PDB-101

→ Protein Engineering benötigt in der Regel Strukturinformationen!

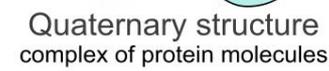
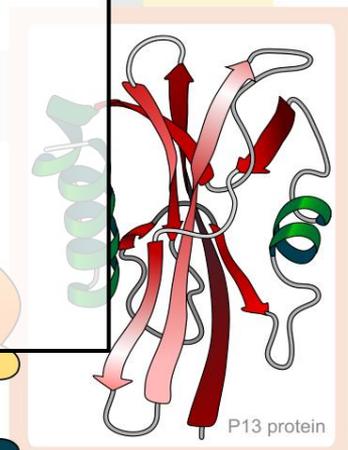
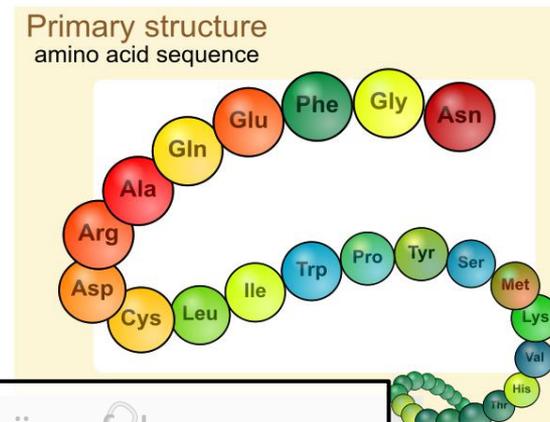
Strukturverfügbarkeit limitiert Protein Engineering



Lassen sich Strukturen vorhersagen?

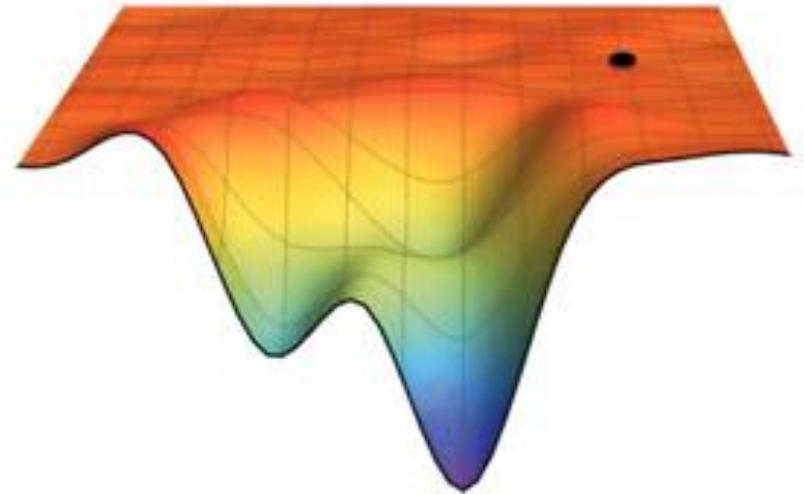
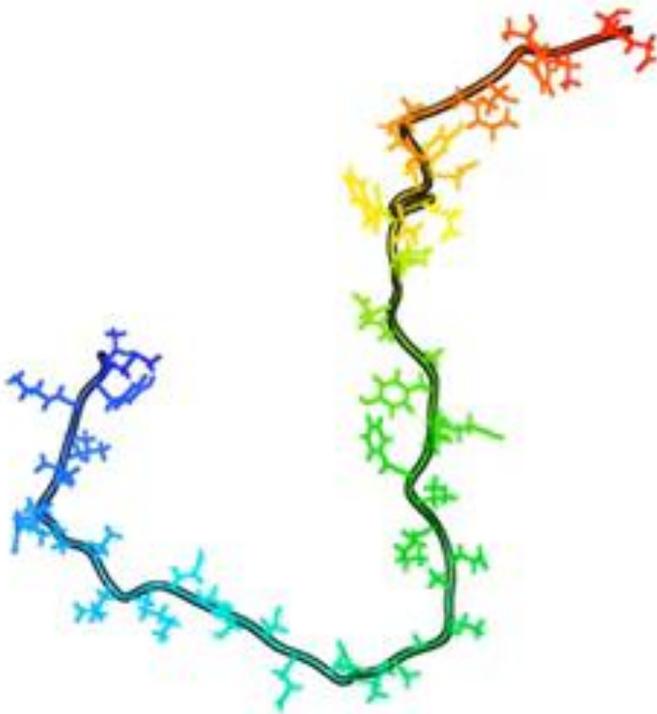


- DNA-Sequenz bestimmt Aminosäurefolge
- Aminosäuren haben verschiedene Eigenschaften
- Aminosäuren wechselwirken
- Wechselwirkungen führen zu Faltung
- 3D-Struktur bestimmt Proteinfunktion
- **DNA-Sequenz bestimmt Proteinfunktion**

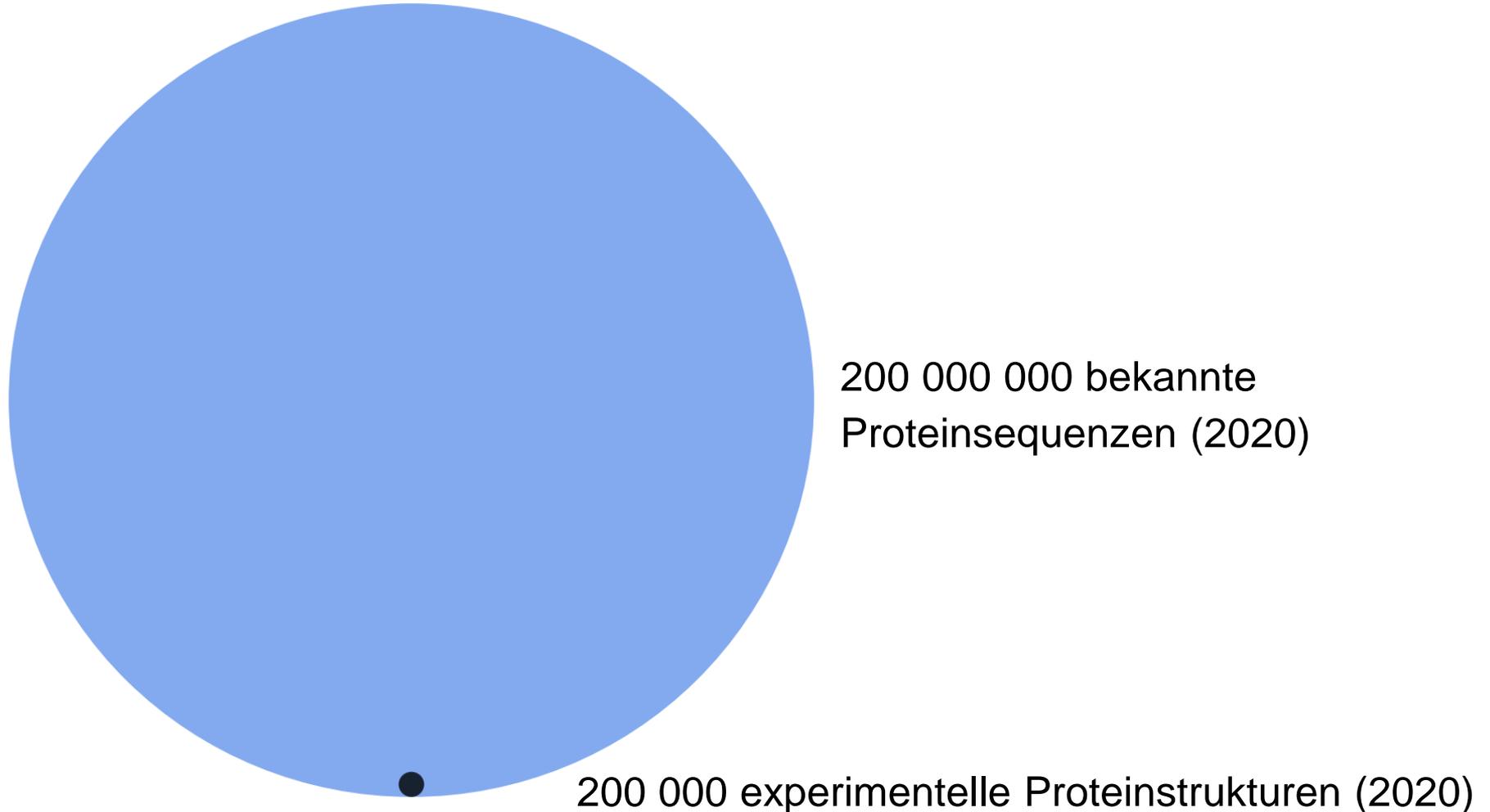


Wikimedia Commons

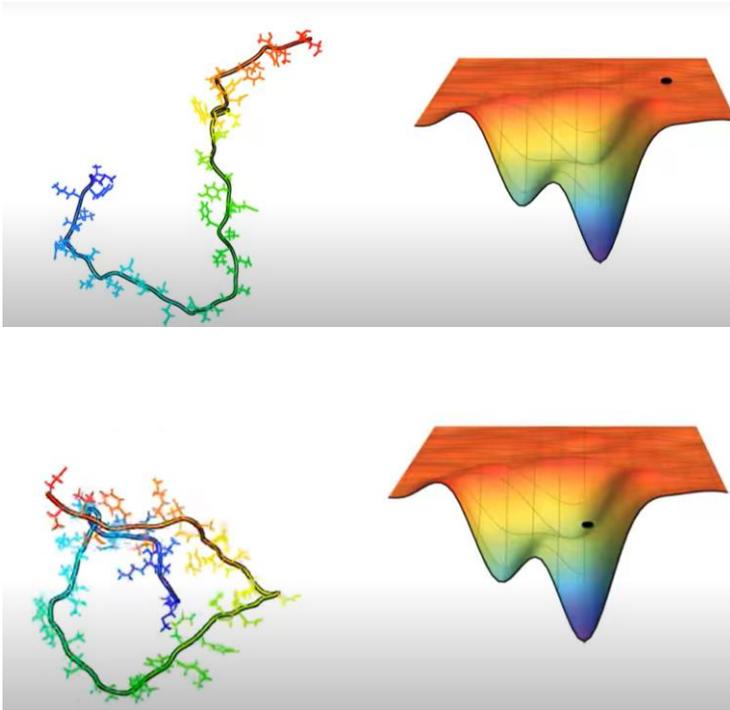
Vom Bauplan zum Protein: Proteinfaltung



Strukturverfügbarkeit limitiert Protein Engineering



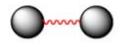
Das Faltungsproblem



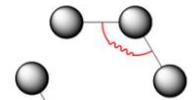
C. Fennell

$$\begin{aligned}
 U(R) = & \sum_{\text{bonds}} k_r (r - r_{eq})^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \\
 & + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi (1 + \cos[n\phi - \gamma]) \\
 & + \sum_{\text{impropers}} k_\omega (\omega - \omega_{eq})^2 \\
 & + \sum_{i < j}^{\text{atoms}} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j}^{\text{atoms}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

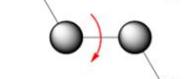
bond



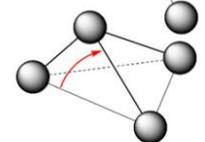
angle



dihedral



improper



van der Waals

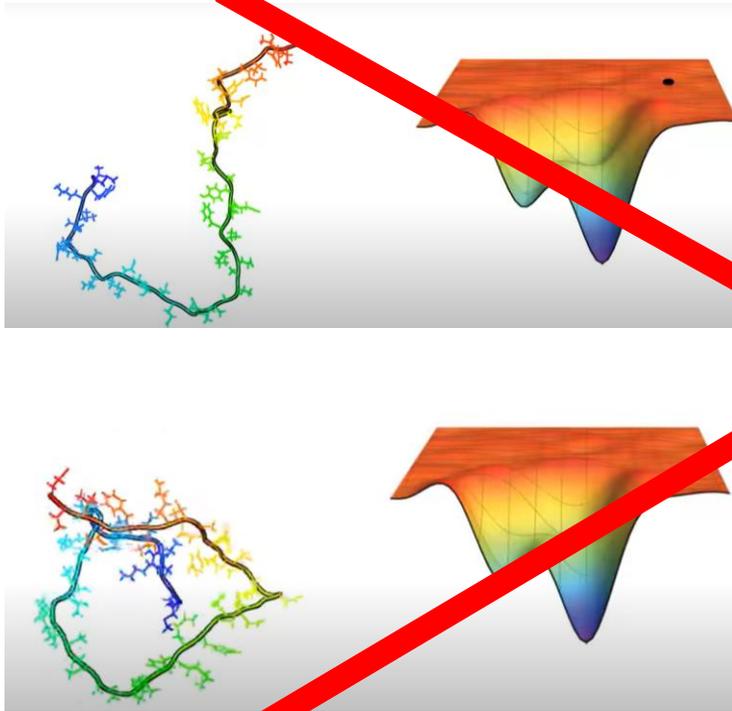


electrostatic



Chang et al. (2016), Catalysts

Das Faltungsproblem



C. Fennell

$$\begin{aligned}
 U(R) = & \sum_{\text{bonds}} k_r (r - r_{eq})^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \\
 & + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi (1 + \cos[n\phi - \gamma]) \\
 & + \sum_{\text{impropers}} k_\omega (\omega - \omega_{eq})^2 \\
 & + \sum_{i < j}^{\text{atoms}} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j}^{\text{atoms}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

bond

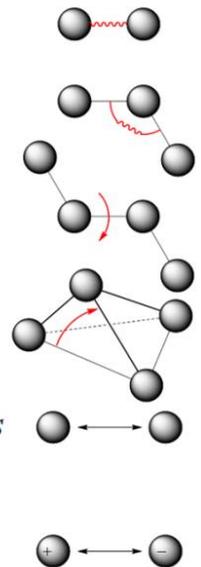
angle

dihedral

improper

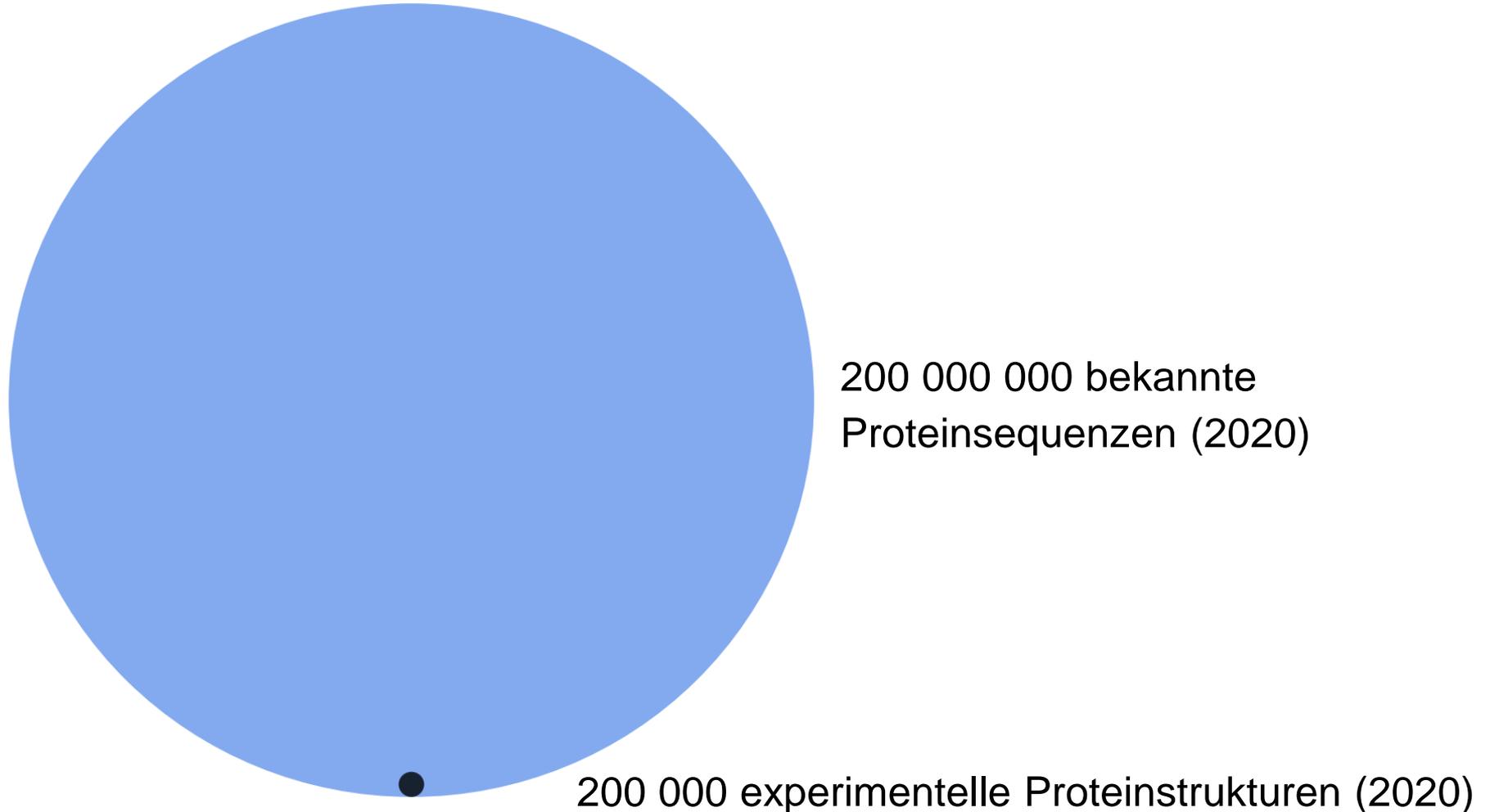
van der Waals

electrostatic

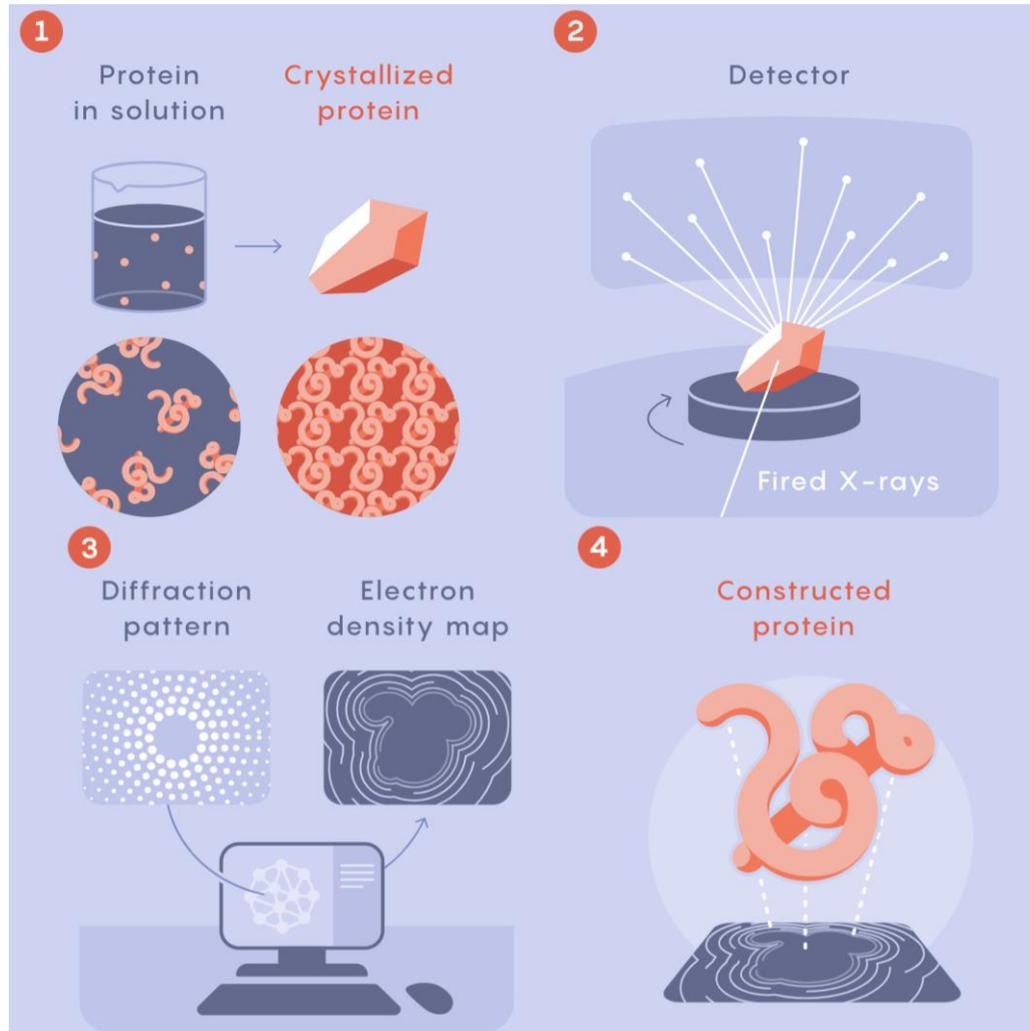


Chang et al. (2016), Catalysts

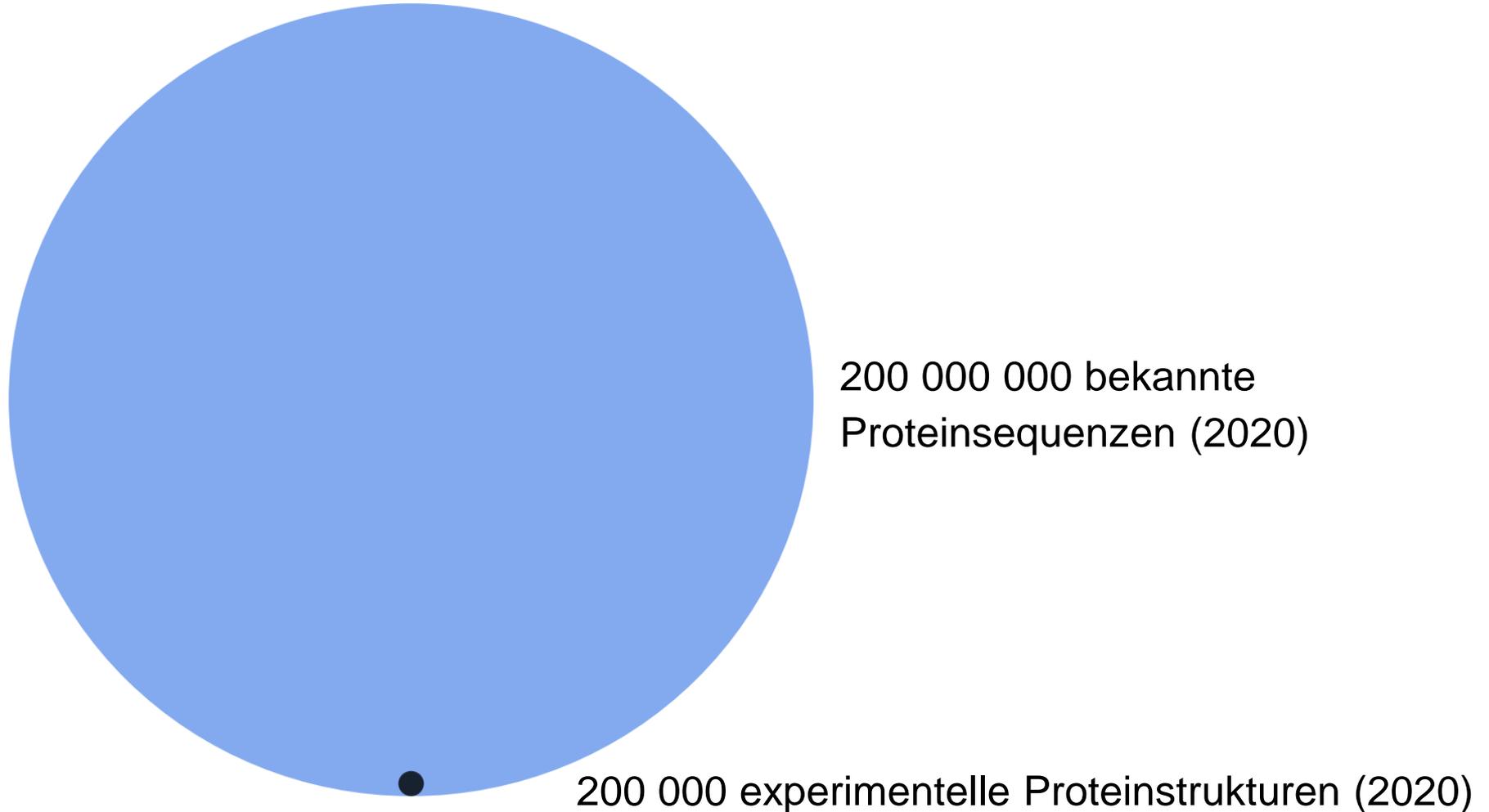
Strukturverfügbarkeit limitiert Protein Engineering



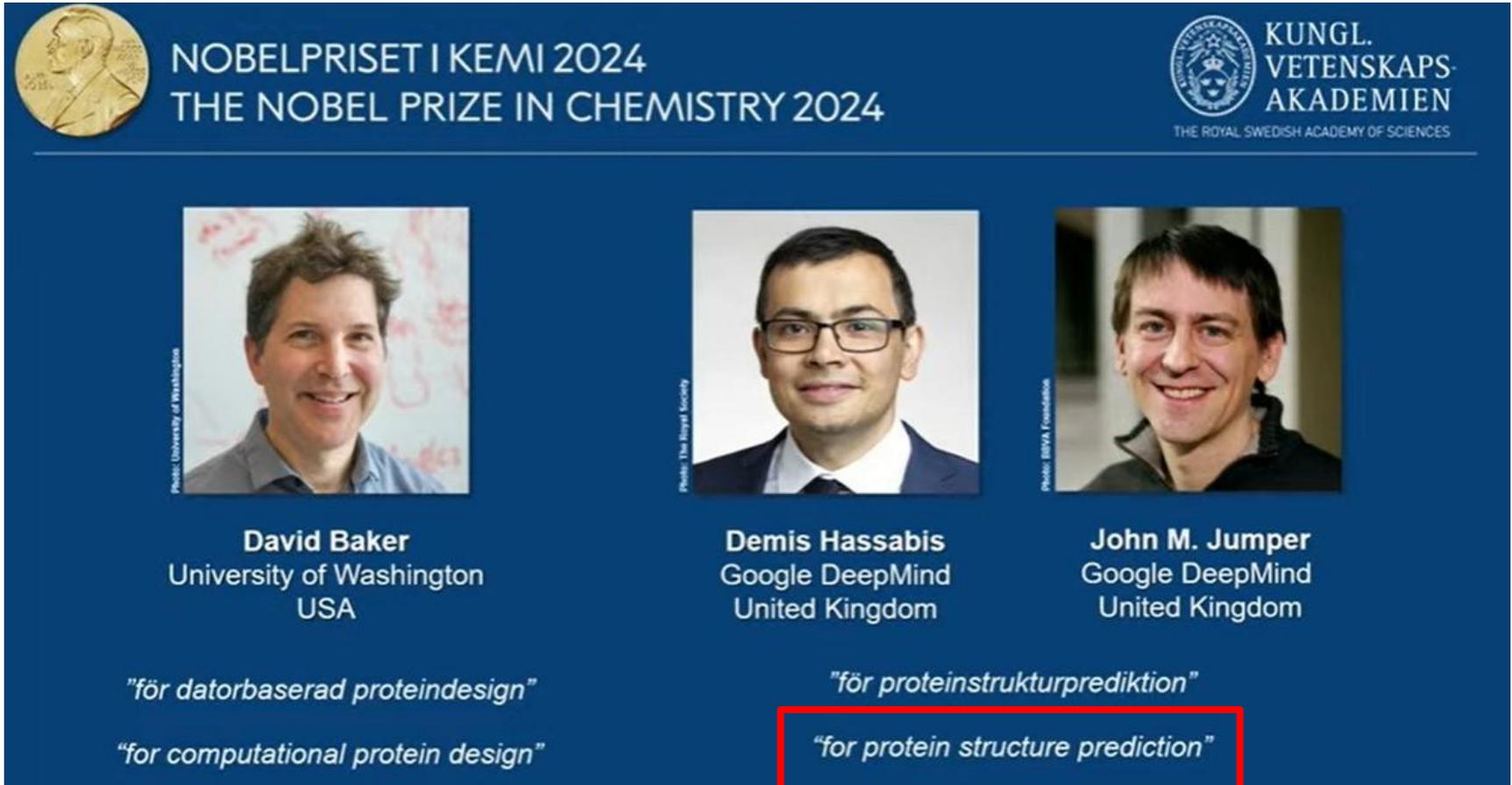
Aufklären von Proteinstrukturen durch Röntgenkristallographie



70 Jahre Röntgenkristallographie



AlphaFold



The image is a blue banner for the Nobel Prize in Chemistry 2024. At the top left is a gold Nobel medal. To its right, the text reads "NOBELPRISET I KEMI 2024" and "THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024". At the top right is the logo of the Royal Swedish Academy of Sciences, with the text "KUNGL. VETENSKAPS- AKADEMIEN" and "THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES". Below this, three portraits of the laureates are shown. Each portrait has a small vertical photo credit on its left side. Below each portrait is the laureate's name and affiliation. At the bottom, the award reasons are listed in Swedish and English. The English text for Demis Hassabis is highlighted with a red box.

NOBELPRISET I KEMI 2024
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024

KUNGL. VETENSKAPS- AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

David Baker
University of Washington
USA

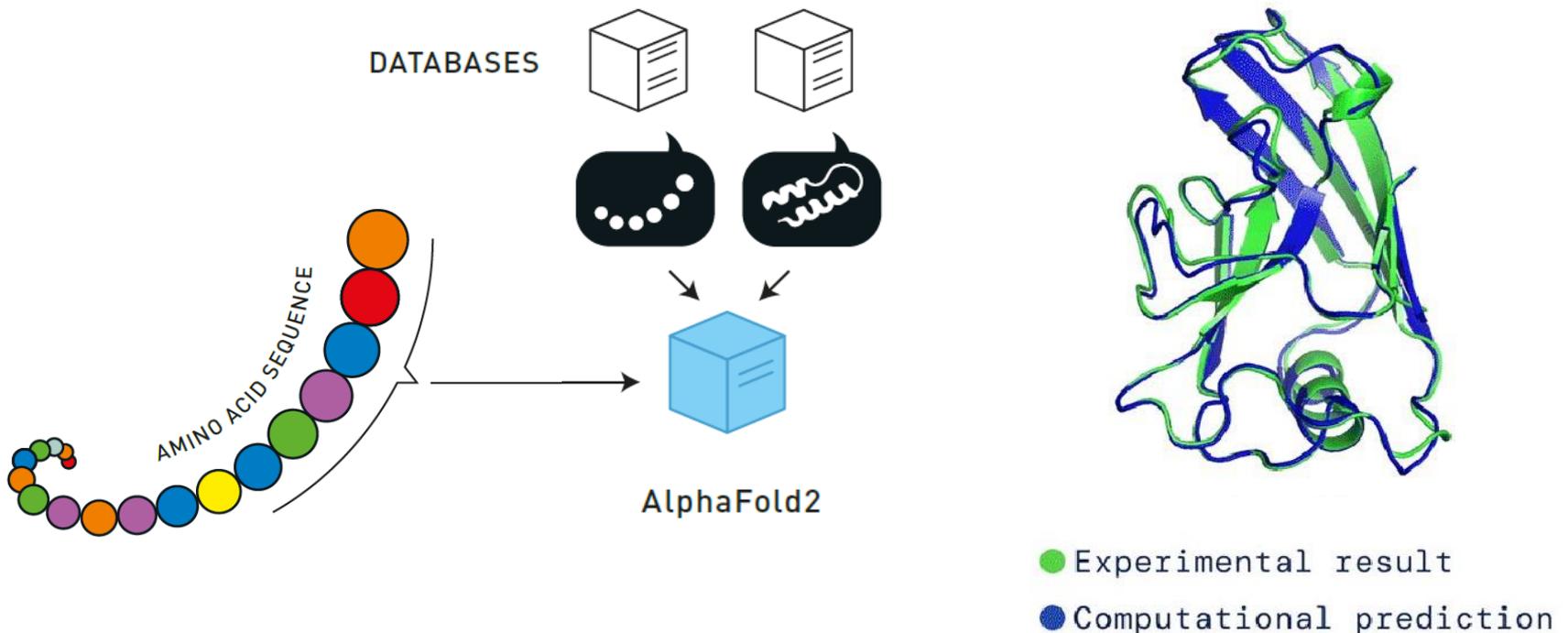
Demis Hassabis
Google DeepMind
United Kingdom

John M. Jumper
Google DeepMind
United Kingdom

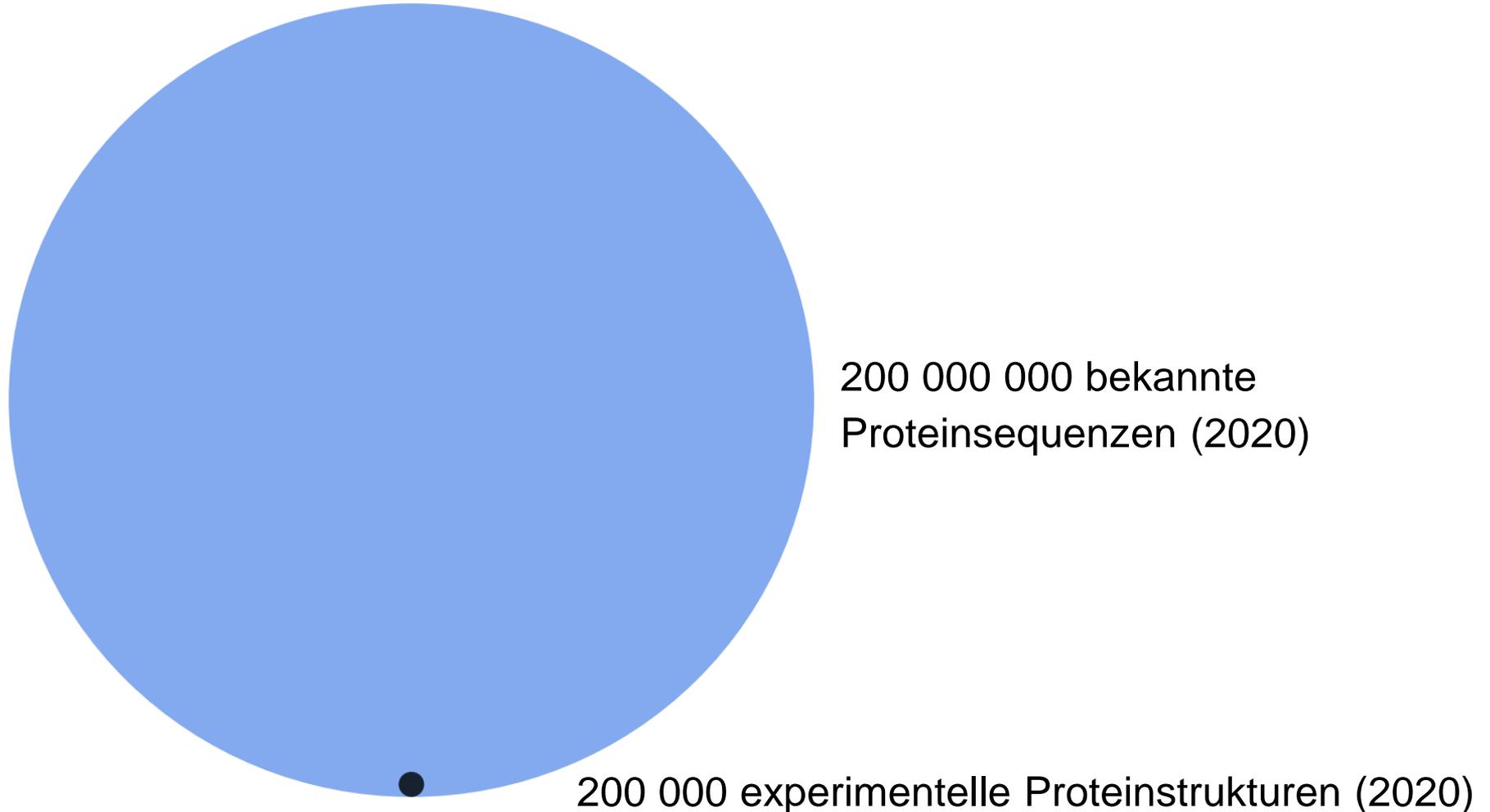
"för datorbaserad proteindesign"
"for computational protein design"

"för proteinstrukturprediktion"
"for protein structure prediction"

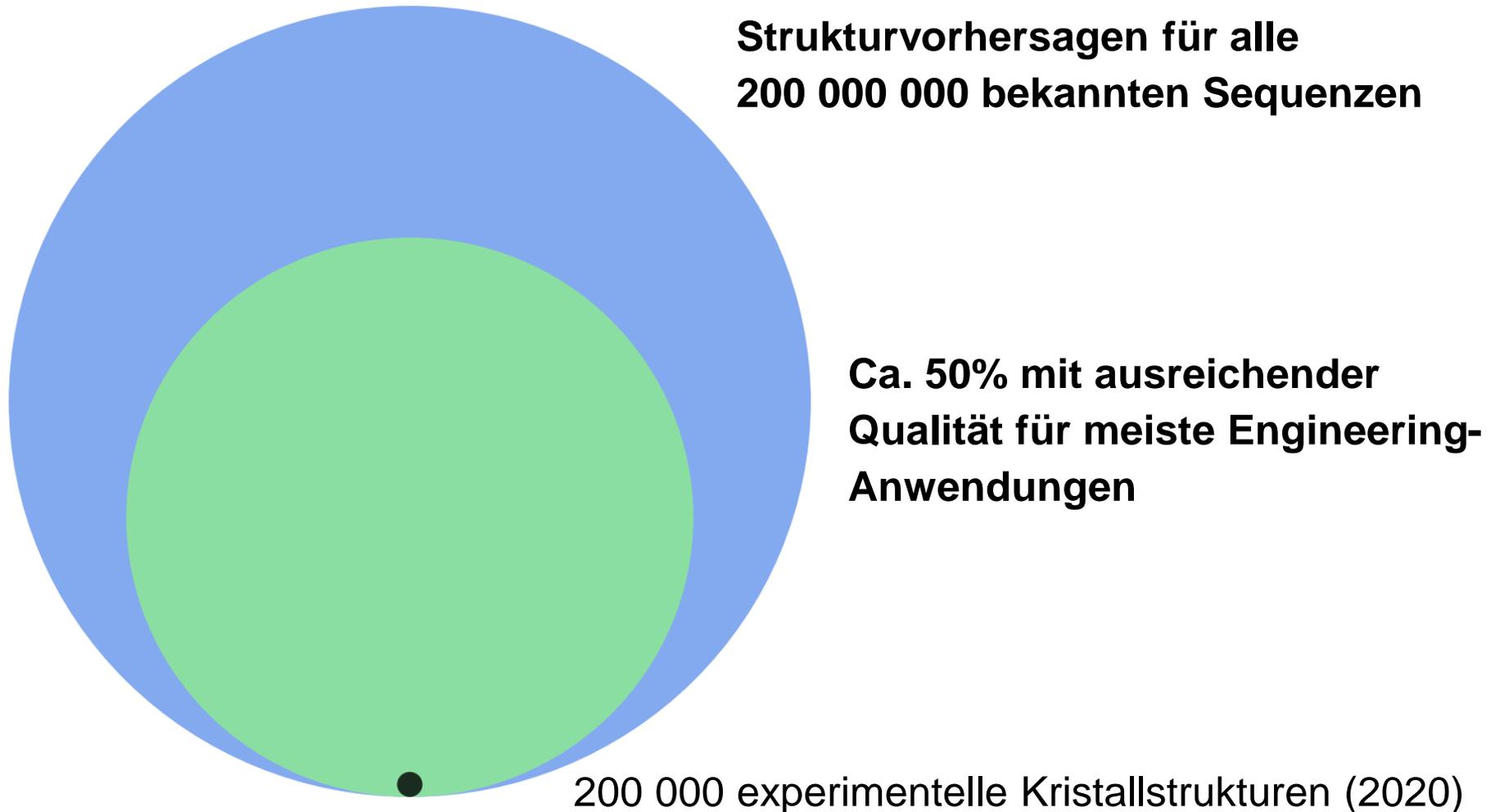
Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold



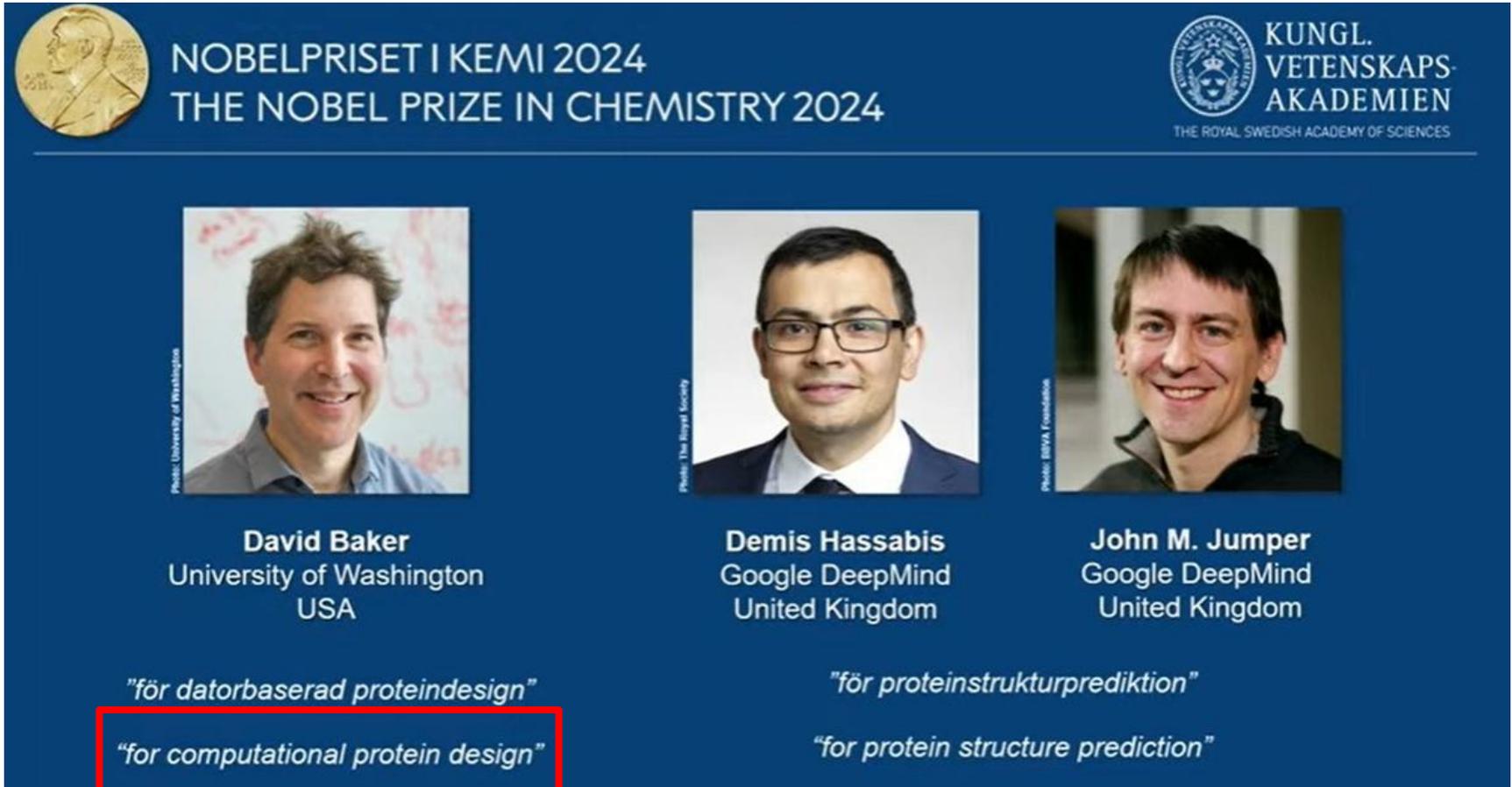
Röntgenkristallographie (seit 1958)



AlphaFold (2021)



De novo protein design



The image is a blue banner for the Nobel Prize in Chemistry 2024. At the top left is a gold Nobel medal. To its right, the text reads "NOBELPRISET I KEMI 2024" and "THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024". At the top right is the logo of the Royal Swedish Academy of Sciences, with the text "KUNGL. VETENSKAPS- AKADEMIEN" and "THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES". Below this, three portraits of the laureates are shown. Under each portrait is their name and affiliation. Below the portraits are their respective award citations. The citation for David Baker is enclosed in a red box.

NOBELPRISET I KEMI 2024
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024

KUNGL. VETENSKAPS- AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

David Baker
University of Washington
USA

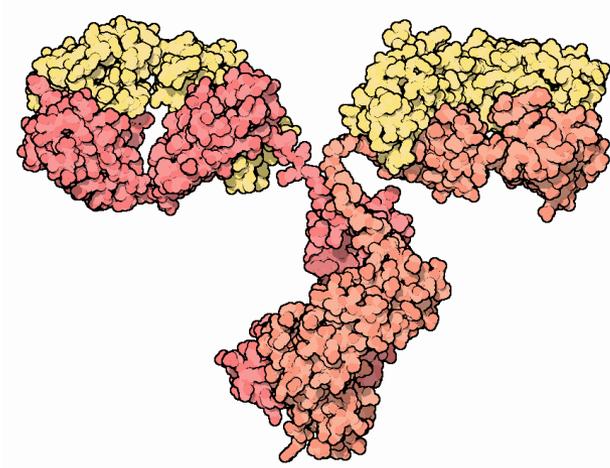
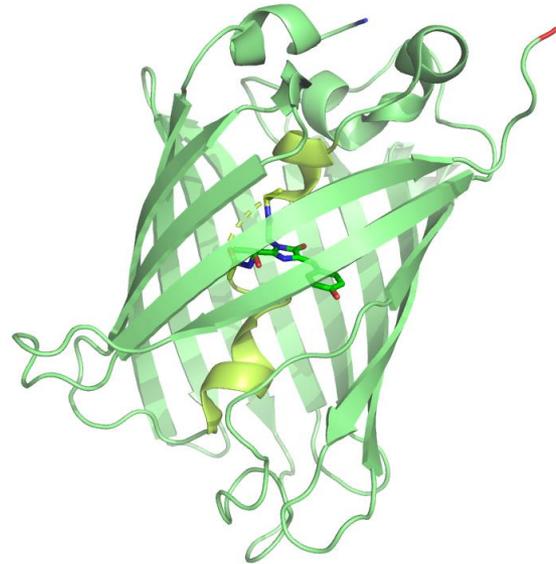
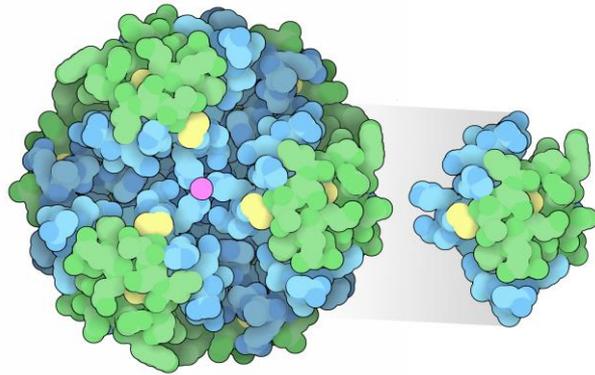
Demis Hassabis
Google DeepMind
United Kingdom

John M. Jumper
Google DeepMind
United Kingdom

"för datorbaserad proteindesign"
"for computational protein design"

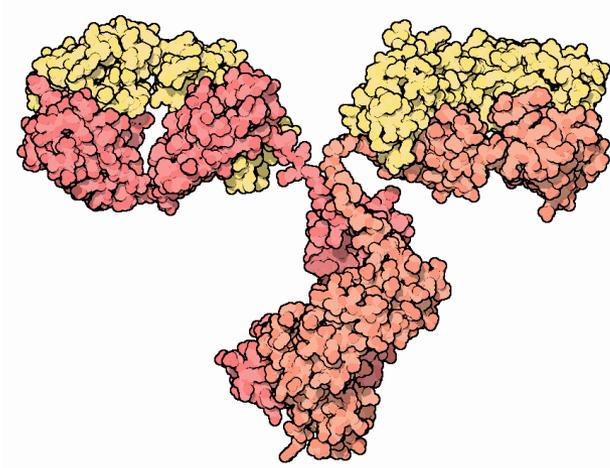
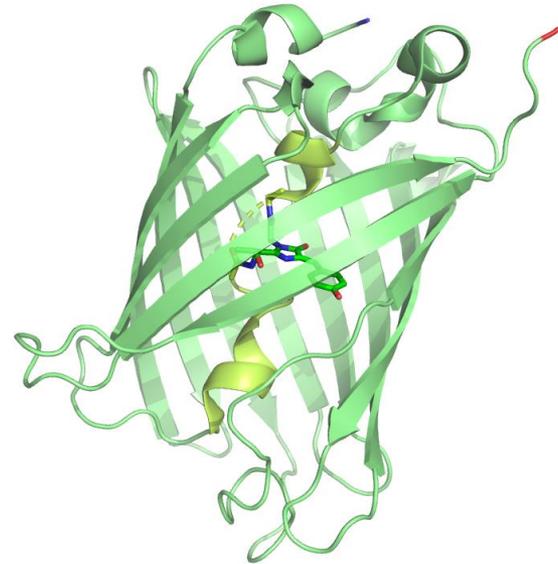
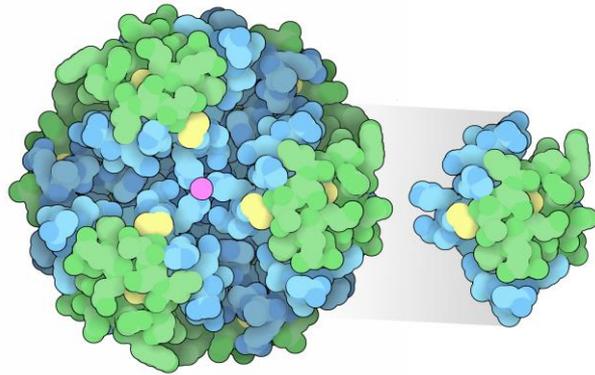
"för proteinstrukturprediktion"
"for protein structure prediction"

Protein Engineering basiert idR auf Strukturinformationen



Bilder (li.): David Goodsell/PDB-101

Klassisches Protein Engineering basiert auf Strukturinformationen



Bilder (li.): David Goodsell/PDB-101

De novo protein design



David Baker
University of Washington
USA

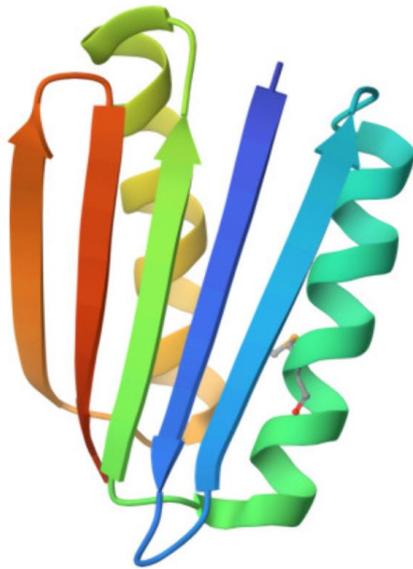
"för datorbaserad proteindesign"

"for computational protein design"

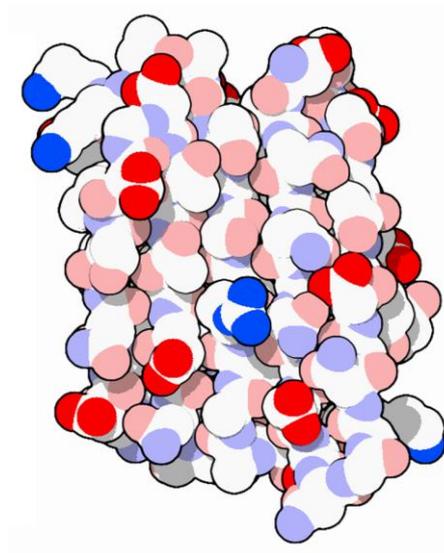
"If you want to build an airplane, you don't start by modifying a bird; instead, you first understand the principles of aerodynamics and build flying machines from those principles."

De novo protein design: neue Faltungen und Reaktionen

Top7: an artificial protein fold not known to nature



Kuhlman et al. 2003, Science

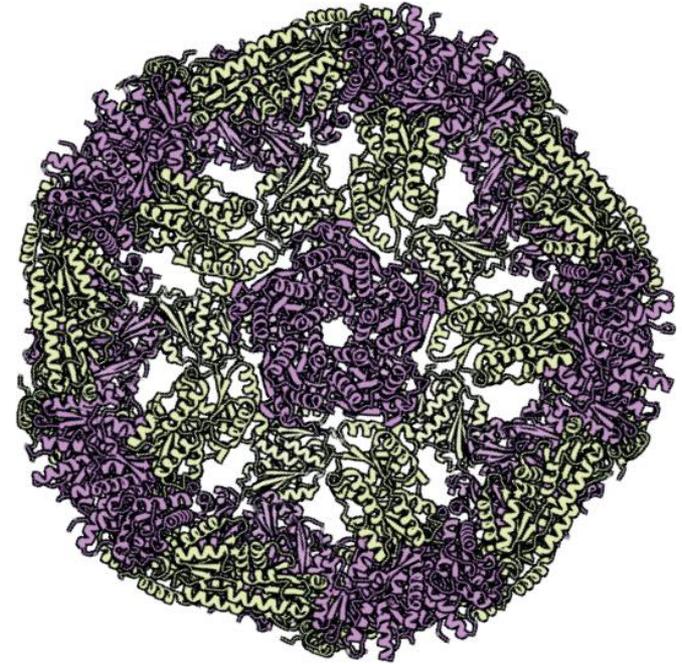
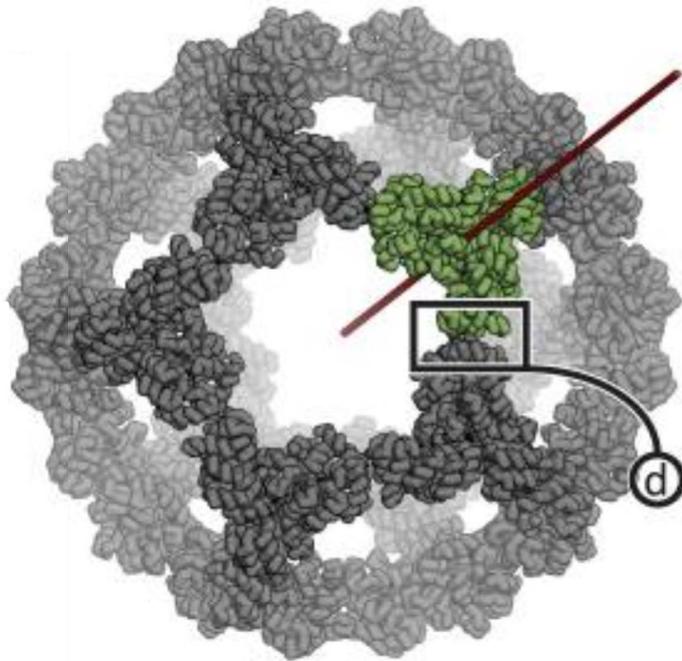


First de novo designed enzyme to catalyze a reaction new to nature



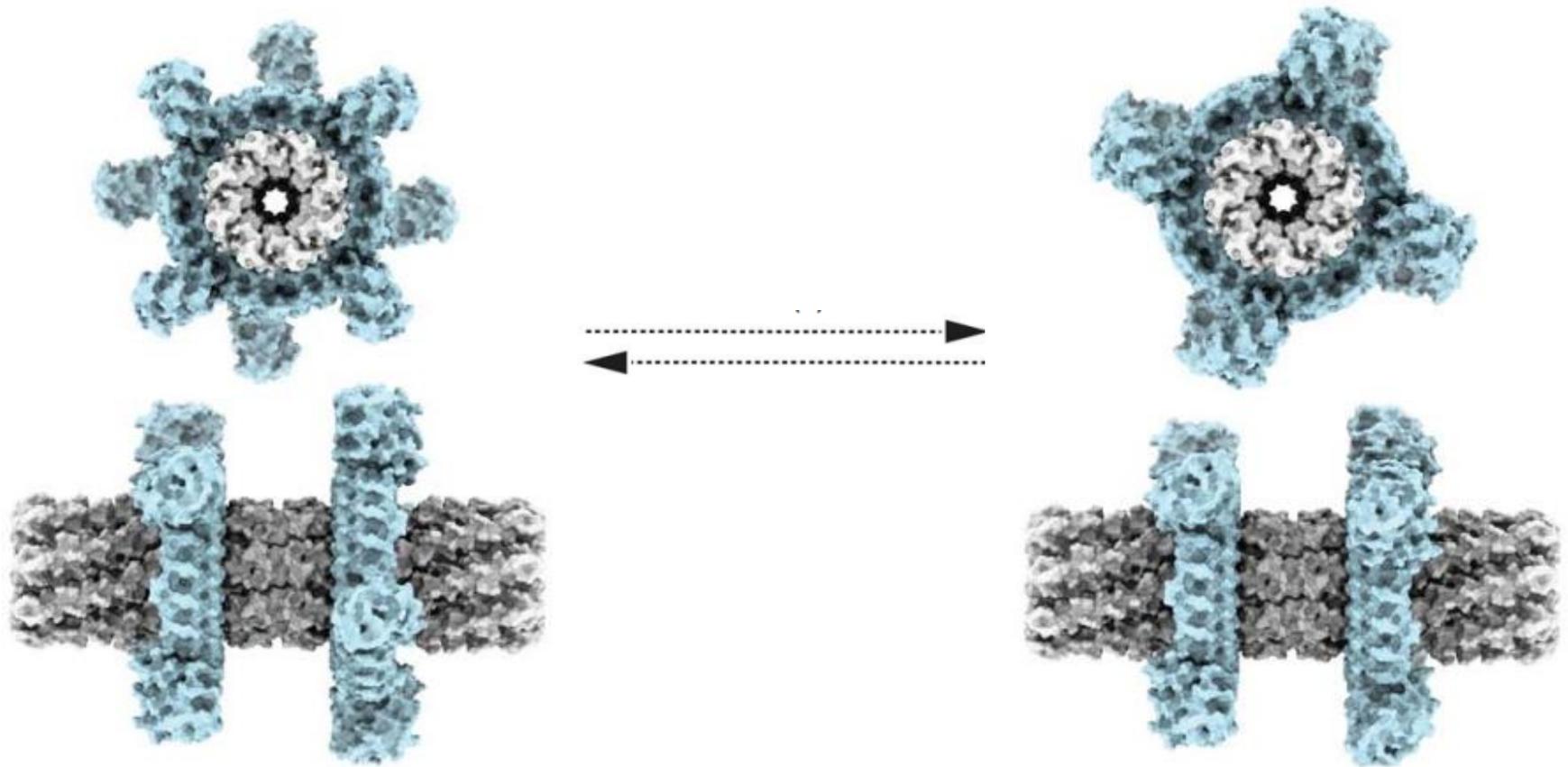
Röthlisberger et al. 2008, Nature

De novo protein design: Nanomaterialien



Bilder: Hsia et al., 2016, Nature (li.); T. Kovalova/Royal Swedish Academy of Sciences (re.)

De novo protein design: Achse/Rotor



Courbet et al. 2022, Science

Methodischer Fortschritt

Bis ca. 2010:

- Rationales Engineering und gerichtete Evolution
- limitierte Verfügbarkeit von Strukturen und Sequenzen

Seit ca. 2010:

- De novo design wird langsam nützlich
- DNA-/Proteinsequenzen immer leichter zugänglich
(10^6 -mal mehr Sequenzen als noch 2010)

Seit ca. 2020:

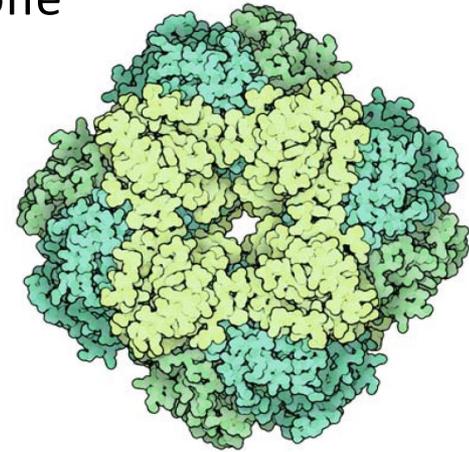
- 10^3 -mal mehr Proteinstrukturen (AlphaFold)
- De novo design wird robust

→ Feld erfährt aktuell massiven Schub

Fast alle marktreifen Anwendungen noch aus Ära von vor 2010!

Protein Engineering im Krisenzeitalter

- Umweltschutz (z.B. Kunststoff- und Ölteppich-essende Proteine)
- Zirkuläre Biökonomie
 - Recycling durch abbauende Enzyme
 - Erneuerbare Kunst- und Werkstoffe
- Klimaschutz
 - Grüner Wasserstoff, Biodiesel
 - Green Chemistries
 - Carbon Capture
- Abfedern von Klimafolgen (Crop science)
- (Medikamente, personalisierte Medizin, Materialwissenschaften...)

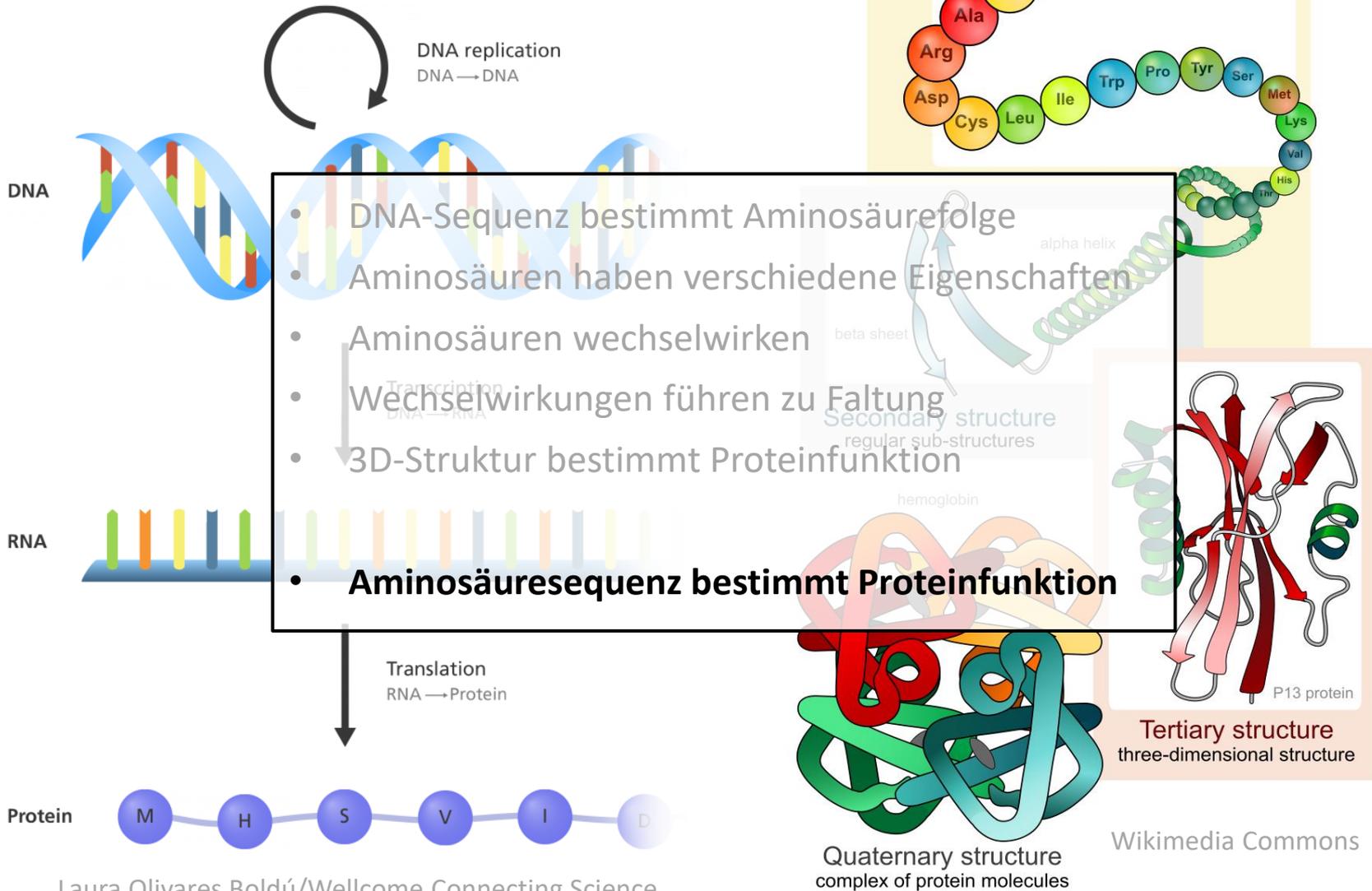


David Goodsell/PDB-101

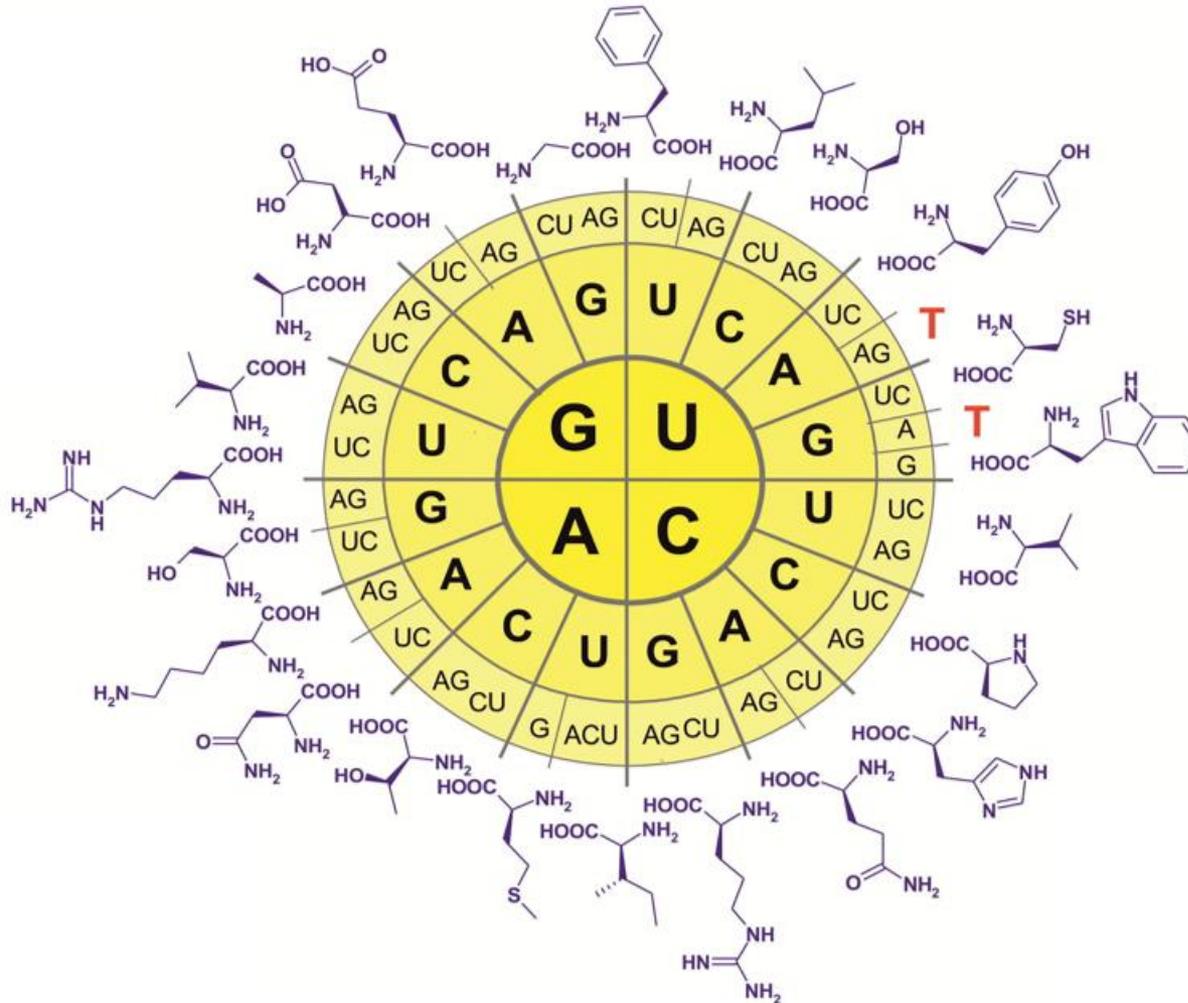
1. Die molekularen Maschinen des Lebens
2. Biotechnologie: Proteine als Stars in Medizin, Chemie & Co.
3. Aktuelle Proteinforschung und ihr Zukunftspotenzial

Anhang: Genetic Code Reprogramming

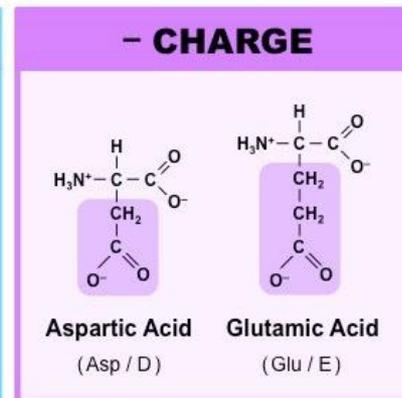
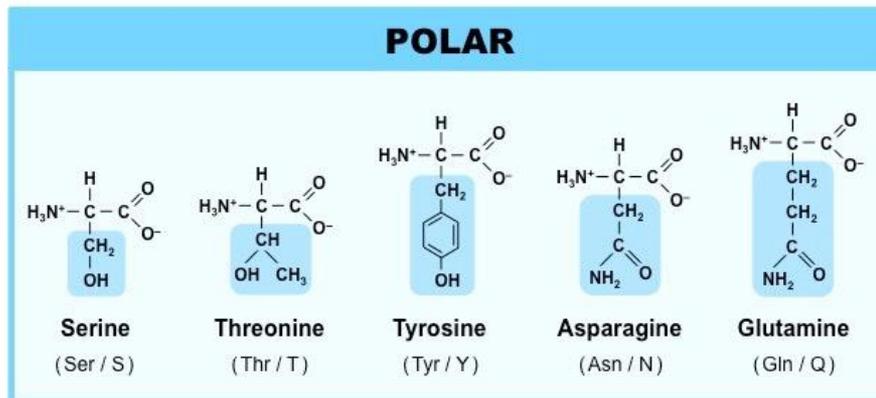
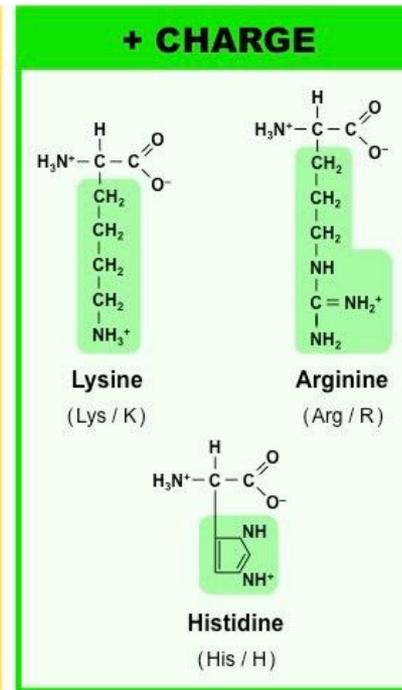
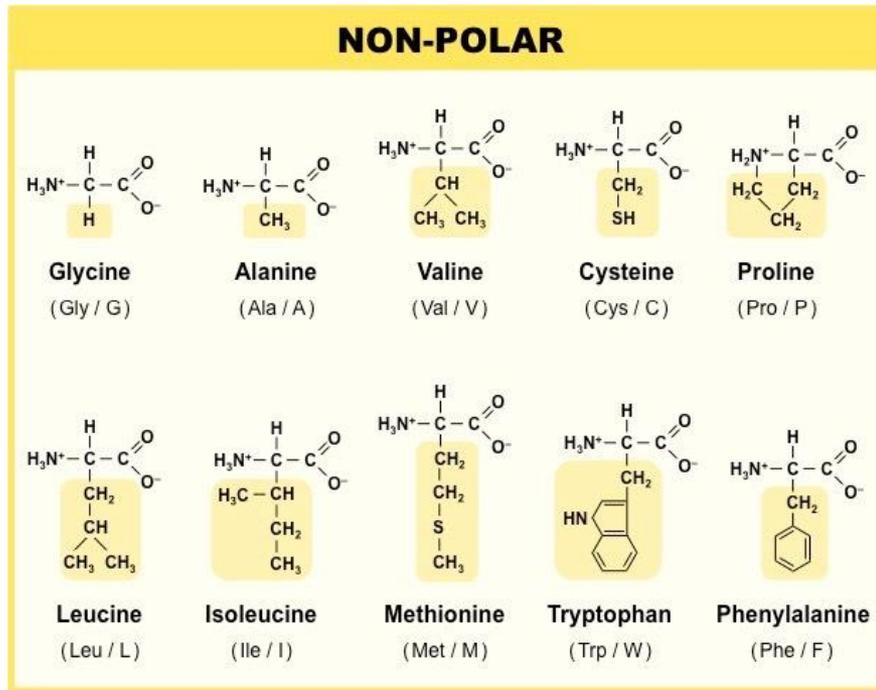
Genetic code reprogramming



Genetic code reprogramming

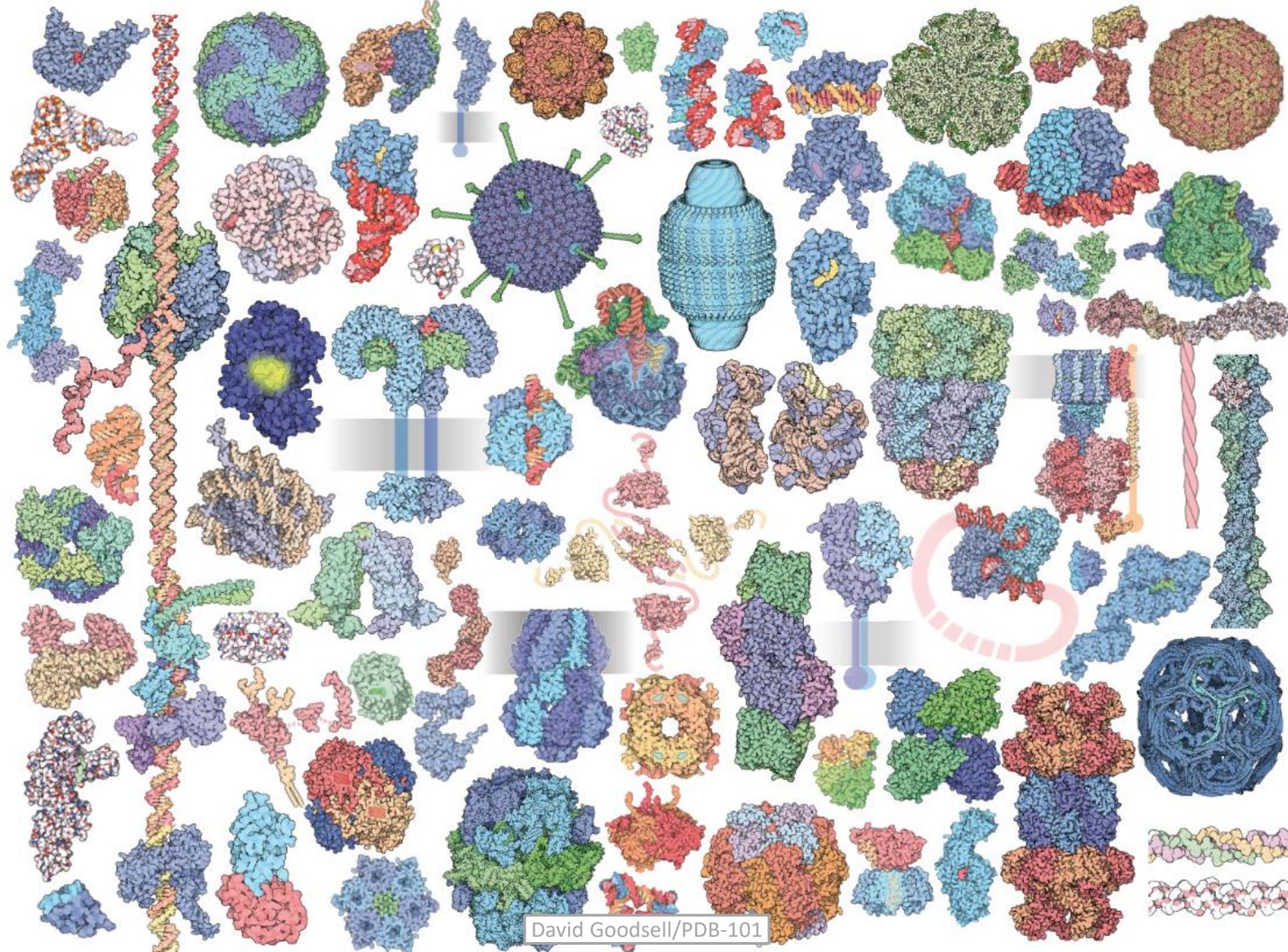


Genetic code reprogramming

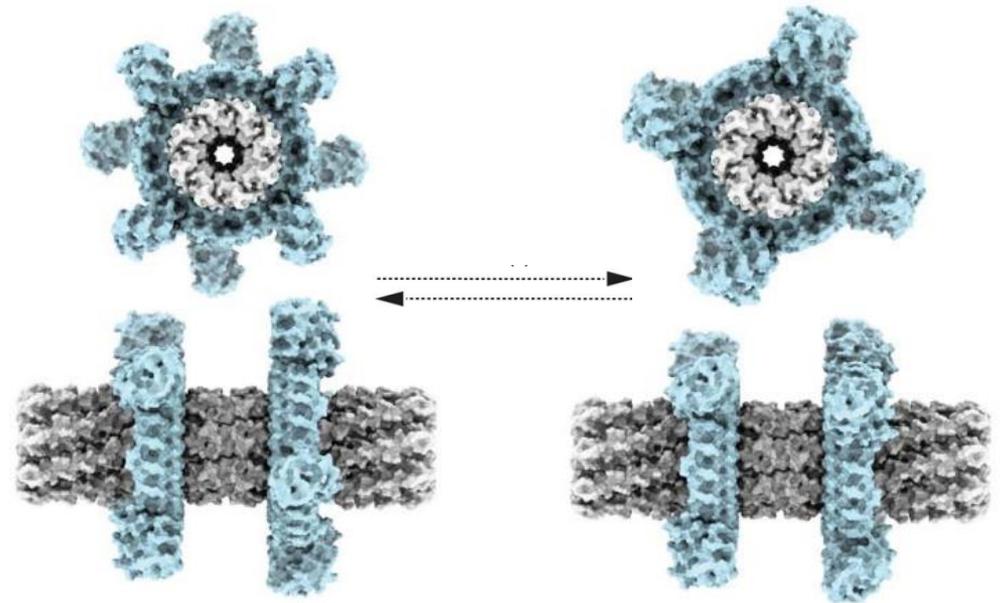
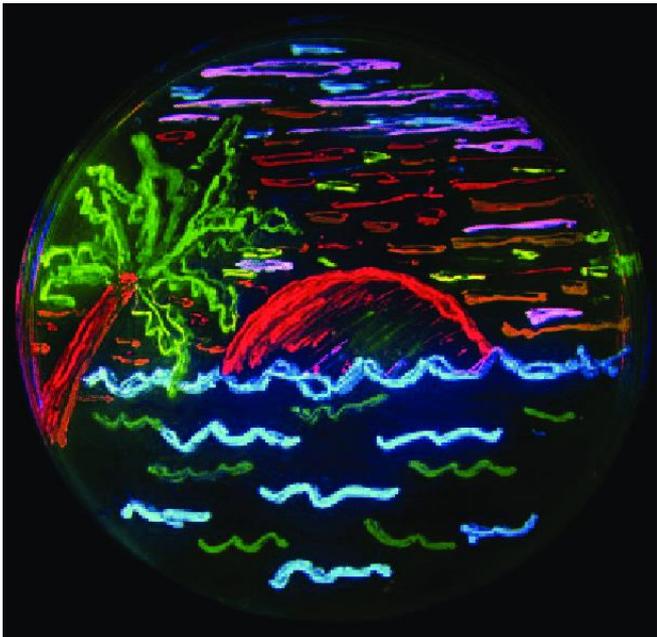
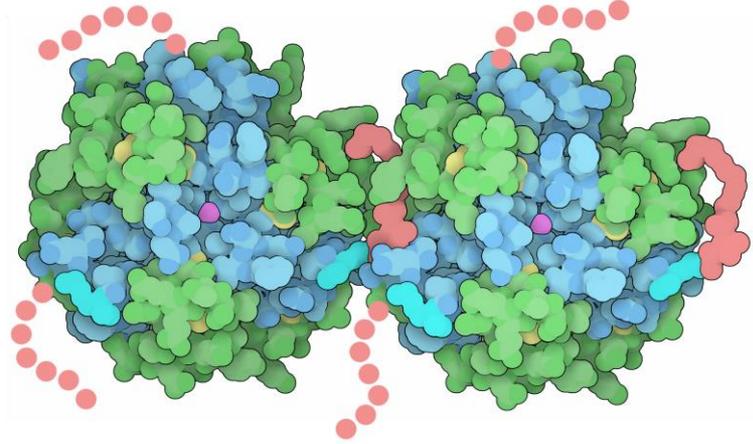
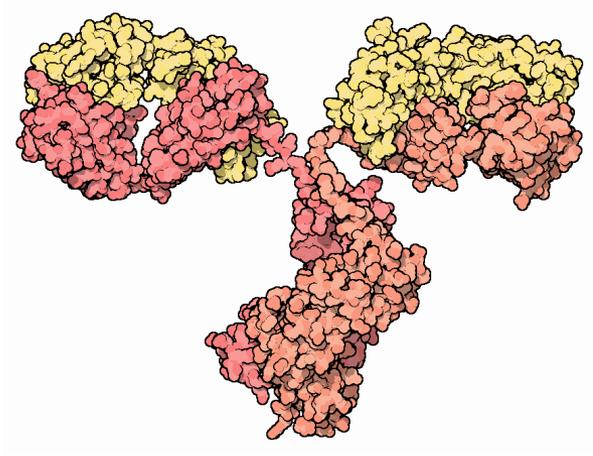


Eigenschaften:

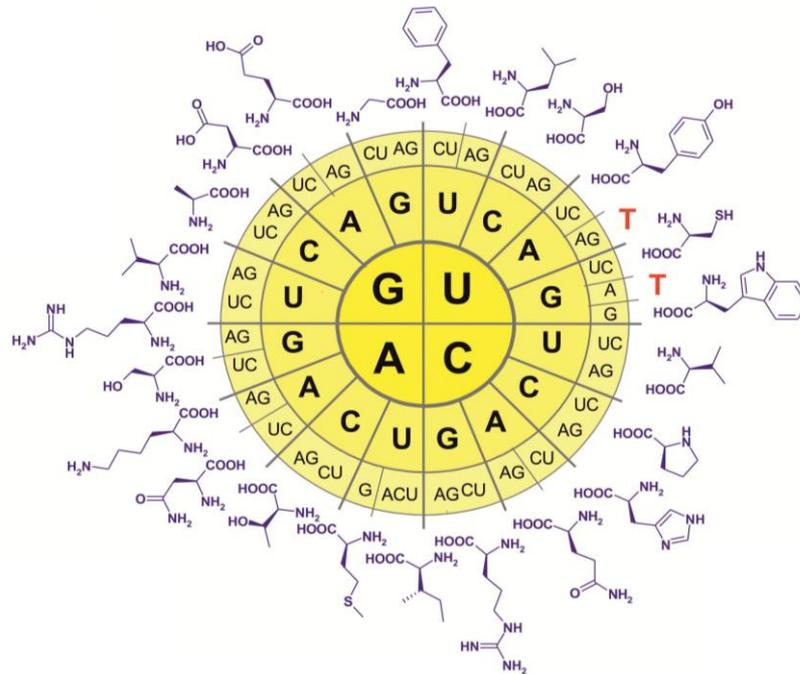
- Groß vs. klein
- Rigide vs. flexibel
- Hydrophil vs. hydrophob
- Neutral vs. sauer vs. basisch
- Chemisch inert vs. reaktiv



Proteine: Molekulare Wundermaschinen, Biotechnologie und Zukunftsmusik



Reprogrammieren des genetischen Codes



Take-home messages

- Proteine sind molekulare Maschinen mit vielfältigsten Funktionen
- Grundlage des Lebens (sämtliche Organismen)
- Biotechnologie modifiziert Proteineigenschaften und -funktionen:
(rationales engineering, gerichtete Evolution, *de novo* design)
- Proteine dominieren Medizin bereits; in Chemie immer wichtiger
- Proteinforschung entwickelt sich aktuell rasant
- Immenses Potenzial für zahlreiche Anwendungen; u.A.:
 - Umwelt- und Klimaschutz, Bioökonomie
 - Abfedern von Klimafolgen
 - Medizin, Materialwissenschaften, ...

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

