

Modul- „Moderne Methoden der Chemischen Biologie“

**Themenübersicht der Praktikumsblöcke im neuen Masterpraktikum „Chemische Biologie für Fortgeschrittene“**

**Modulverantwortliche: Anne S. Ulrich und Christof M. Niemeyer**

**Block A: Biokonjugation für Chemische Biologie und Mikroanalytik**

*Christof M. Niemeyer*

**Qualifikationsziele:**

Die Studierenden erhalten einen Überblick über Konzepte, Methoden und Anwendungen der Biokonjugation im Bereich der Chemischen Biologie und der Mikroanalytik. Sie kennen alternative Konzepte zur selektiven chemischen Modifizierung von Biomolekülen, insbesondere Proteine und Nucleinsäuren, und festen Substraten sowie typische Anwendungsbereiche von Biokonjugaten. Sie verstehen die Anforderungen an die chemische Synthese sowie das Design von Testverfahren (Assays) um solche Biokonjugate für die Untersuchung biologischer Fragestellungen einzusetzen und können ihr Wissen auf neue Fragestellungen übertragen. Im praktischen Teil werden typische Biokonjugationsverfahren für Proteine und Nucleinsäuren erlernt und auf modellhafte Oberflächen-basierte Assays zur Analyse von Proteinen und Nucleinsäuren angewendet.

**Inhalt:**

Grundlegende Konzepte der Chemischen Biologie; (kombinatorische) Synthese von Peptiden und Nucleinsäuren; (bio)orthogonale Ligationsverfahren; Oberflächenchemie; Mikroarray-Analytik; Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; Ligand-induzierte Dimerisierung; Oberflächen-basierte Zell-Assays.

**Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CN, IBG-1 (Geb. 601), Seminarraum 238

**Praktikum: 3 Wochen, 20 Plätze**

CN, IBG-1 (Geb. 601) Seminar- und Praktikumsraum

**Literatur:**

- Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego 1998.
- Niemeyer, C. M., Bioconjugation Protocols: Strategies and Methods, Methods in Molecular Biology, Humana Press, Totowa, NJ 2004.
- Baldi, P., Hatfield, G. W., DNA Microarrays and Gene Expression: From Experiments to Data Analysis and Modeling, Cambridge University Press 2011.
- Schena, M., DNA Microarrays (Methods Express), Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007.
- Weinrich, D., Jonkheijm, P., Niemeyer, C. M., Waldmann, H.; Applications of Protein Biochips in Biomedical and Biotechnological Research. Angew Chem Int Ed 48, 2009, p 7744.
- Chemical Biology. A Practical Course, H. Waldmann, P. Janning, Wiley-VCH, 1. Auflage, 2004.

## **Block B: Datenbanken und Bioinformatik-Tools**

*Claudia Muhle-Goll*

### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden werden in die Internet-Datenbankrecherche und Bioinformatik-Tools eingeführt. Genom-, Protein- und Metabolomics-Datenbanken und Methoden zur in silico Proteincharakterisierung werden vorgestellt. Im Praktikum werden die entsprechenden Techniken erläutert und an konkreten Beispielen angewandt.

### **Inhalt:**

NCBI und ENSEMBL-Datenbank, Uniprot, KEGG, EXPASY, Blast-Sequenzvergleiche, multiple Sequenzvergleiche mit Clustal $\Omega$  und Phylogenie, Proteinstrukturmodellierung aufgrund von Homologie.

### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CN, IBG-2 (Geb. 352) Seminarraum 108

### **Praktikum: 1 Woche, 2\* 15 Plätze**

CN, IBG-2 (Geb. 352) Seminarraum 108

### **Literatur:**

- Jean-Michel Claverie: Bioinformatics for Dummies

## **Block C: Kombinatorik**

*Ute Schepers*

### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden erhalten einen Überblick über Konzepte, Methoden und Anwendungen der kombinatorischen Synthese und Hochdurchsatztechniken im Bereich der Chemischen Biologie. Sie kennen alternative Konzepte zur Herstellung kleiner Molekülbibliotheken auf Basis der organischen Festphasensynthese, deren Markierung mit Fluorophoren und deren automatisiertes Screening in Zellen und im Tiermodell Zebrafisch. Sie erlernen bioorthogonale Reaktionen und deren Anwendung in vivo z.B. in der Markierung von Glykostrukturen.

### **Inhalt:**

Grundlegende Konzepte der Chemischen Biologie; (kombinatorische) Synthese von kleinen Molekülen, Festphasenchemie, Markierungsstrategien; (bio)orthogonale Ligationsverfahren; Hochdurchsatz-Screeningverfahren, automatisierte Mikroskopie, Zebrafisch-Handling, Zellkultur, Robotik.

### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CN, IBG-1 (Geb. 601), Seminarraum 238

### **Praktikum: 3 Wochen, 20 Plätze**

CN, ITG, (Geb. 316) Praktikumssaal/ Seminarraum

### **Literatur:**

- A Miller, J. Tanner „Essentials of Chemical Biology“, Wiley
- B. Larijani, C.A. Rosser “Chemical Biology” Wiley
- H. Waldmann, P. Janning „Chemical Biology“ Wiley-VCH
- U. Schepers „RNAi interference in practice“ Wiley-VCH
- Niemeyer, C. M., Bioconjugation Protocols: Strategies and Methods, Methods in Molecular Biology, Humana Press, Totowa, NJ 2004.

### **Block D: Molecular Dynamics and Docking**

*Marcus Elstner, Tomas Kubar*

#### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden werden in die Methodik der biophysikalischen Beschreibung der Struktur- und Strukturbildung von Biomakromolekülen (Proteine, DNA, RNA) eingeführt und in Modelle zu deren Verständnis, der Modellierung (Bioinformatik) und der Simulation.

#### **Inhalt:**

Einführung in die empirischen Kraftfeldmethoden, Energiebeiträge, Strukturminimierung Molekulardynamik (Thermostat, Barostat), Strukturbasierte Simulationen, Beschreibung von Bindungsvorgängen, Rezeptor-Liganden-Docking.

#### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CS, Geb. 30.42, Raum 500

#### **Praktikum: 2 Wochen, 15 Plätze**

CS, Geb. 30.41, Raum 110 (PC-Raum von Biochemie)

#### **Literatur:**

- Leach: Molecular Modeling: Principles and Applications, Pearson Education, 2001.
- Jensen: Introduction to Computational Chemistry, Wiley, Chichester 2007

### **Block E: Hochauflösende NMR-Spektroskopie in der Chemischen Biologie**

*Burkhard Luy/ Claudia Muhle-Goll*

#### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden werden in die Methoden der NMR-Spektroskopie zur Strukturaufklärung und Quantifizierung von organischen Molekülen eingeführt. Weiterhin lernen sie die Grundlagen zu Drug-Design und Ligandenscreening mit Hilfe der NMR-Spektroskopie kennen. Eine Einführung zur NMR-Spektroskopie an Proteinen wird gegeben. Neben der Vermittlung von Grundlagenwissen soll die Vorlesung die Studierenden auf das gleichzeitig stattfindende Praktikum vorbereiten.

#### **Inhalt:**

Einführung in die NMR-Strukturaufklärung im Hinblick auf Konstitution, Konfiguration und Konformation; NOE-Distanzen, Karplusrelation, dipolare Restkopplungen und deren Anwendung; Grundlagen zu Metabolomics; Multivariate und andere Analyseverfahren; liganden- und rezeptorbasierte Detektion von Bindungsverhalten; Struktur-Aktivitäts-Beziehung mit Hilfe der NMR.

#### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CS, Gebäude 30.42, Raum 500

#### **Praktikum: 2 Wochen, 6 Plätze**

CN, Gebäude 351, Seminarraum (Luy)

#### **Literatur:**

- H. Günther: NMR Spectroscopy, Basic Principles, Concepts, and Applications, Wiley-VCH, 2013.
- Lämmerhofer, Michael / Weckwerth, Wolfram: Metabolomics in Practice, Wiley VCH, 2013.
- Originalliteratur

## **Block F: Hyperpolarisierte NMR-Spektroskopie und Ligandenbindung**

*Benno Meier*

### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden erhalten Einsicht in die Messung des Bindungsverhaltens von kleinen Molekülen und Proteinen mittels der NMR Spektroskopie. Das Relaxationsverhalten von kleinen und großen Molekülen wird diskutiert, sowie die Änderungen im Relaxationsverhalten im Falle einer Bindung. Methoden zur quantitativen Bestimmung der Bindungsstärke werden diskutiert und angewandt. Schließlich lässt sich die Empfindlichkeit der Messungen erheblich durch Hyperpolarisation der Liganden steigern. Hierdurch lassen sich Materialaufwand und Messzeit minimieren. Die Hyperpolarisationsmethode der dynamischen Kernpolarisation wird vorgestellt und angewandt.

### **Inhalt:**

Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz, Relaxation in der Magnetresonanz, Quantitative Bestimmung des Bindungsverhaltens kleiner Moleküle an Proteinen, Hyperpolarisation

### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CN, IBG-2 (Geb. 352) Seminarraum 108

### **Praktikum: 3 Wochen, 20 Plätze**

CN, IBG-4 (Geb. 351) Seminarraum 120

### **Literatur:**

- M H Levitt, Spin Dynamics, Wiley 2008
- T D W Claridge, High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, Elsevier, 2016
- A Gossert et al., NMR in drug discovery: A practical guide to identification and validation of ligands interacting with biological macromolecules, Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2016 97, 82-125
- K Kouril et al., Scalable dissolution-dynamic nuclear polarization with rapid transfer of a polarized solid, Nat Commun, 2019 10, 1733
- K Kouril et al., A cryogen-free, semi-automated apparatus for bullet-dynamic nuclear polarization with improved resolution, Magn Reson, 2021 2, 815

### **Block G Membran-aktive Peptide**

*Parvesh Wadhvani und Sergii Afonin (Arbeitskreis Anne S. Ulrich)*

#### **Qualifikationsziele:**

Die Studierenden erhalten einen Überblick über das Vorkommen, die Funktionsweisen und die Anwendungsgebiete von Membran-aktiven Peptiden. Sie verstehen die Anforderungen an das molekulare Design und die chemische Synthese, sowie bezüglich der Peptid-Aggregation und der Lipid-Polymorphie. Anhand von repräsentativen Beispielen werden unterschiedliche Peptid-Kategorien erläutert. Im praktischen Teil kommen die synthetischen, massenspektrometrischen und chromatographischen Schritte zur Anwendung.

#### **Inhalt:**

Membran-aktive Peptide in Medizin (antimikrobielle und toxische Peptide) und Biotechnologie (zellpenetrierende und fusogene Peptide); natürliches Vorkommen und chemisches Design; Festphasen-Peptidsynthese (automatisiert and manuell); Charakterisierung der Produkte mittels Chromatographie und Massenspektrometrie; Kalorimetrische Analyse der Membranbindung.

#### **Vorlesung: 4 Doppelstunden**

CS, Gebäude 30.42, Raum 500

#### **Praktikum: 2 Wochen, 6 Plätze**

Erste Woche am CN, IBG-2 (Geb. 352) Seminarraum 108

Zweite Woche am CS, IOC (Geb. 30.42) Raum 500

#### **Literatur:**

- Bioactive Peptides, Edited by John Howl CRC Press, Boca Raton, 2009, 506 pp.
- Peptide characterization and application protocols Edited by Gregg B. Fields, Methods in Molecular Biology, Vol. 386 2007, XI, 342 p.
- Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach; Edited by W. Chan and Peter White; Practical Approach Series 222, (2000) 370.
- G.W.H. Höhne, W.F. Hemminger, H.-J. Flammersheim. Differential Scanning Calorimetry, 2003
- Methods in Molecular Biology, vol. 251: HPLC of Peptides and Proteins, 2004
- Methods in Molecular Biology, vol. 146: Mass Spectrometry of proteins and Peptides, 2000
- Methods in Molecular Biology, vol. 386: Peptide Characterization and Application Protocols, 2007