



FIZ CHEMIE Berlin-Preise 2007 für hervorragende Arbeiten im Fachgebiet Chemie-Information-Computer gehen an Dr. Lars Schäfer und Dr. Ole Kayser

Durch Simulation schneller zum Ziel: Nachwuchsforscher werden für spannende Erkenntnisse und Entwicklungen in Biophysik und Chemoinformatik ausgezeichnet

Berlin, Goslar, November 2007 – Mit dem FIZ CHEMIE Berlin-Preis würdigt die Fachgruppe Chemie-Information-Computer (CIC) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) besondere Forschungsleistungen zur Weiterentwicklung des Fachgebietes Chemoinformatik. Die Auszeichnungen gehen in diesem Jahr an den Chemiker und Biophysiker Dr. Lars Schäfer und an den Arzt und Bioinformatiker Dr. Ole Kayser. Am Montag, 12. November 2007 werden die Preise auf der 3. German Conference on Chemoinformatics (11. - 13.11.) in Goslar, Niedersachsen vom Geschäftsführer des FIZ CHEMIE Berlin, Professor Dr. René Deplanque, überreicht. Im Anschluss an die Preisverleihung stellen die Wissenschaftler ihre ausgezeichneten Arbeiten den Teilnehmerinnen und Teilnehmern des Fachkongresses in Vorträgen vor.

Schäfer erhält den Preis für seine Dissertation bei Professor Dr. Helmut Grubmüller am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. Der junge Wissenschaftler präsentierte Erklärungen physikalisch-chemischer Vorgänge, die durch Licht in biologischer Materie ausgelöst werden. Wenn man die von Schäfer untersuchten und beschriebenen molekularen Schaltmechanismen durchgängig versteht, kann man Moleküle mit Hilfe von Licht als biologische Schalter verwenden. In enger Zusammenarbeit mit Kollegen am Institut und an anderen Forschungseinrichtungen setzte Schäfer zur Erarbeitung seiner Ergebnisse modernste Theorien und Berechnungsmethoden in Computersimulationen ein und entwickelte sie weiter. Es gelang ihm, photoaktivierte Prozesse in großen biomolekularen Systemen in kondensierter Phase theoretisch zu beschreiben und in Simulationen auf atomarer Ebene zu studieren. Schäfer behandelt in seiner Dissertation gleich drei verschiedene Prozesse, die biologische und/oder nanotechnologische Anwendungen haben. Seine Forschungsergebnisse sind vor allem für die medizinische Forschung (u.a. Krebsforschung), die biologische Forschung (u.a. DNA Forschung) und für die Nanotechnologie (biologische Schalter) von Bedeutung. Die entwickelten Konzepte, Methoden und Simulationen können von anderen Forschern für weitere Forschungs- und Entwicklungszwecke eingesetzt werden.

Kayser wird für seine Diplomarbeit ausgezeichnet, die er bei Professor Dr. Matthias Rarey am Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg anfertigte. Der Humanmediziner mit Zweitstudium in Bioinformatik entwickelte eine Simulationssoftware zur Vorhersage der wahrscheinlichsten 3D-Strukturen eines Wirkstoffes in gebundenem, d.h. bioaktivem, Zustand. Die Fachsprache nennt die 3D-Struktur eines Moleküls Konformation. Programme für solche Vorhersagen gibt es bereits. Die Herausforderung war also, eine Software zu entwickeln, die ähnlich gute oder bessere Ergebnisse liefert. Das ist Kayser gelungen. Die von ihm in Software umgesetzte Methodik berücksichtigt die dreidimensionale Molekülstruktur des Wirkstoffes, indem sie wahrscheinliche Kombinationen von Rotationswinkeln von Atombindungen in die Prognose einbezieht. Das Programm hilft bei der gezielten Suche nach Wirkstoffen für Arzneien und Pflanzenschutzmittel (Wirkstoffdesign). Die Vorhersagen können beispielsweise dabei helfen, ein Protein, das als Verursacher einer Krankheit identifiziert wurde, gezielt mit einem Arzneimittel auszuschalten, von dem man aufgrund seiner 3D-Struktur erwarten kann, dass es sich



an das Eiweißmolekül andocken wird ("Schlüssel- Schloss- Prinzip").

Hintergrundinformationen:

Wer heute in den Naturwissenschaften hervorragende Forschungsergebnisse schaffen will, muss mindestens in zwei Disziplinen fit sein: In seinem Fachgebiet und im Umgang mit dem Computer. Lars Schäfer und Ole Kayser können noch mehr. Sie haben sich mehrere naturwissenschaftliche Fachgebiete erschlossen und sich tiefes Wissen über die Möglichkeiten von Computersimulationen angeeignet. Computersimulationen zur Umsetzung von Theorien, die Forscherinnen und Forscher aufstellen, sind heute ein wichtiger Bestandteil naturwissenschaftlicher Forschung. Viele Prozesse können aufgrund der Fülle der vorliegenden Analyseergebnisse oder aufgrund der hohen Geschwindigkeit von Atombewegungen im Laborexperiment nur noch sehr schwer, in vielen Fällen gar nicht charakterisiert werden. Dies trifft ganz besonders auch für die vielversprechenden Gebiete Bio- und Nanowissenschaften zu. Die GDCh-Fachgruppe Chemie-Information-Computer sieht die Kombination von Wissenschaft und Computer in der chemischen Forschung als eigene Fachrichtung.

Zur Forschungsarbeit von Lars Schäfer

Dr. Lars Schäfer, Gewinner des FIZ CHEMIE Berlin Dissertationspreises 2007, wählte als diplomierter Chemiker für seine Doktorarbeit das Fachgebiet theoretische Biophysik. In seiner Dissertation mit dem Titel "Photoactivated Processes in Condensed Phase studied by Molecular Dynamics Simulations" untersuchte er mehrere Fragestellungen, die darauf abzielen, durch Licht ausgelöste (photoaktivierte) und durch Licht beeinflussbare Prozesse in biologisch kondensierter Materie auf atomarer/molekularer Ebene zu verstehen. Zur Forschungsarbeit seines Doktoranden erklärt Professor Dr. Helmut Grubmüller: "Die Interaktion von Licht mit biologischen Makromolekülen ist außerordentlich komplex. Entsprechend ist ihre theoretische Beschreibung eine große Herausforderung. Sie verlangt breit gefächerte methodische und biologische Kenntnisse, unter anderem, weil Hybridverfahren angewendet werden müssen, welche die Effizienz von Kraftfeldverfahren mit der Fähigkeit quantenmechanischer Verfahren kombinieren, um chemische Reaktionen wie Ladungstransferprozesse beschreiben zu können". Grubmüller ist Direktor der Abteilung für theoretische und computergestützte Biophysik des Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (MPI bpc) in Göttingen.

Schäfer kombinierte für seine Forschungsarbeit Hochniveau-Quantenmethoden (QM) für lichtangeregte Zustände (RASSCF/CASSCF) mit einem molekularmechanischen (MM) Kraftfeld im Rahmen eines hybriden QM/MM-Ansatzes. Zusätzlich beschrieb er die Übergänge zwischen dem photoaktivierten Zustand und dem Grundzustand mit Hilfe eines so genannten "surface hopping" Algorithmus. Um die QM/MM-Methodik auf photoschaltbare Proteine anzuwenden, verband er den QM/MM-Ansatz für angeregte Zustände mit der am MPI bpc entwickelten "Chemical flooding"-Technik, einer beschleunigten Molekulardynamik(MD)-Methode.

Mit dieser Vorgehensweise untersuchte er im Rahmen seiner Dissertation drei sehr verschiedene lichtgetriebene Prozesse. "In allen Fällen ist es ihm nicht nur gelungen, experimentelle Befunde wie Quantenausbeuten, Lebensdauer angeregter Zustände oder Elastizitätskurven zu erklären. Er hat auch klare und überprüfbare Vorhersagen gemacht, die in einigen Bereichen bereits in sehr schöner Weise experimentell bestätigt wurden", so Grubmüller. Ergebnisse sind bereits in renommierten Fachzeitschriften publiziert (PNAS, JACS, Angewandte Chemie, JCC)

Die wichtigsten Resultate von Dr. Lars Schäfer:

(1) Die vollständige Charakterisierung des Photo-Schaltmechanismus des Fluorproteins asFP595 auf atomarer Ebene. Das Protein asFP595 wird als Fluoreszenzmarker in der hochauflösenden optischen Mikroskopie verwendet und ist daher unter anderem für die Krebsforschung sehr wichtig.



(2) Die Erklärung der molekularen Grundlagen der Photostabilität des menschlichen Erbgutträgers DNA. Schäfers Berechnungen zeigen, wie die ultraschnelle Protontransferdynamik im angeregten Zustand zur (unschädlichen) Deaktivierung photoaktivierter Guanin und Adenin/Thymin DNA Basenpaare führt. Zudem liegt im genauen Verstehen der elektronischen Eigenschaften von DNA Basenpaaren auch der Schlüssel für den möglichen Einsatz von DNA Molekülen im Bereich der molekularen Elektronik.

(3) Die strukturdynamische Erklärung der elastischen Eigenschaften photoschaltbarer Azobenzol-Polymere. Azobenzol-Polymere sind ein vielversprechendes Bauteil für zukünftige Anwendungen der Nanotechnologie, zum Beispiel als Nano-Schalter. Schäfer hat seine Erkenntnisse zu diesem Prozess in den Entwurf (Design) eines optimierten Polymers umgesetzt, von dem er verbesserte elastische Eigenschaften erwartet.

Zur Forschungsarbeit von Ole Kayser

Dr. Ole Kayser, promovierter Humanmediziner mit Zweitstudium in Bioinformatik erhält den FIZ CHEMIE Diplomarbeitspreis 2007 für seine Diplomarbeit mit dem Thema "Efficient Methods for the Generation of Bioactive Conformers of Small Molecules", die er am Zentrum für Bioinformatik (ZBH) der Universität Hamburg bei Professor Dr. Matthias Rarey abgelegt hat. Er beschäftigte sich mit der Entwicklung eines Softwarewerkzeuges zur Generierung von Konformationsmengen für niedermolekulare Verbindungen. Rarey erklärt: "Entscheidend für die Bioaktivität eines Moleküls ist die räumliche Anordnung der funktionellen Gruppen. Zur Vorhersage der Bioaktivität ist es daher notwendig, den Konformationsraum eines Moleküls effizient durchsuchen zu können. Eine Methode besteht darin, vor der eigentlichen Analyse eine Menge diskreter Konformationen zu generieren und diese dann im Weiteren als "starre" Objekte zu beschreiben. Herr Kayser hat hierfür eine Methodik entwickelt, die über den Stand der Technik hinausgeht".

Zur Lösung der Aufgabe hat Kayser verschiedene Methoden kombiniert und Weiterentwicklungen erarbeitet. Auf der Grundlage publizierter Ansätze zur Konformationsanalyse entwickelte er ein Verfahren, das auf einer bereits vorhandenen Implementierung des MIMUMBA-Ansatzes und einem A*-Algorithmus aufsetzt. Er entwarf einen Algorithmus zur Bestimmung eines möglichst zentral gelegenen Fragments im Molekül und entwickelte ein Schema für die Anbaureihenfolge der verbleibenden Fragmente. Zudem entwickelte er noch ein alternatives Verfahren mit überlappenden Fragmenten. Die energetisch günstigsten Strukturen bestimmte er mit dem A*-Algorithmus zur kombinatorischen Optimierung der Molekülkonformation. Es gelang ihm, mit seinem Verfahren die Menge der vorgeschlagenen Konformationen signifikant zu reduzieren, ohne einen Genauigkeitsverlust in Kauf nehmen zu müssen. Seine Theorien sind in der von ihm entwickelten Simulationssoftware SMACKS (Small Molecule Generation of Conformers by Knowledge-based Search) umgesetzt.

SMACKS berücksichtigt bei der Simulation die dreidimensionale Struktur der Moleküle, indem es die räumlichen Eigenschaften des Zielmoleküls mit Fakten über Bindungswinkel und Rotationswinkel aus empirischen Beobachtungen und erfassten energetischen Zustandsdaten kombiniert. Auf diese Weise lassen sich aus der Masse der theoretisch möglichen Konformationen des Ausgangsmoleküls jene Konformationen herausfiltern, die am wahrscheinlichsten bei der Bindung eines Zielproteins entstehen werden. Die von Kayser entwickelte Software wird bereits in der Pharma-Forschung eingesetzt.



Persönliche Daten zu den Gewinnern:



Dr. Lars Schäfer

Gewinner des FIZ CHEMIE Berlin Dissertationspreis 2007

Titel der prämierten Doktorarbeit: "Photo activated Processes in Condensed Phase studied by Molecular Dynamics Simulation".

Lars Schäfer wurde im März 1978 in Braunschweig geboren. Von Oktober 1997 bis September 2003 studierte er an der Technischen Universität in Braunschweig Chemie. Sein Schwerpunkt lag auf Theoretischer Chemie. Als Nebenfach hatte er Technische Chemie belegt. Als "Forschungsstudent" bekam er bereits 2002 die Chance, sich am Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der TU Braunschweig in der Gruppe von Professor Karl-Heinz Gericke ein halbes Jahr mit der quantenchemischen Beschreibung der Photodissoziation kleiner Moleküle zu beschäftigen. Seine Diplomarbeit legte er im September 2003 am Institut für

Organische Chemie bei Dr. Ulrich Jahn zur theoretischen Beschreibung organischer Reaktionen vor. Titel der Diplomarbeit: "Theoretische Untersuchungen zur oxidativen Dimerisierung von Esterenolaten". Im Oktober 2003 ging er nach Göttingen ans Max Planck Institut für biophysikalische Chemie, wo er bei Professor Dr. Helmut Grubmüller in der Abteilung für theoretische und computergestützte Biophysik in einem Zeitraum von nur dreieinhalb Jahren die Forschung zu seiner ausgezeichneten Doktorarbeit durchführte. Derzeit führt Schäfer als Postdoc in der Arbeitsgruppe von Grubmüller einige im Rahmen der Promotion angefangene Projekte weiter und hat einige neue Projekte begonnen, (z.B. Kraft-induziertes Entfalten von Proteinen). In Zukunft möchte Schäfer sich der Aggregation von Membranproteinen widmen und diese Forschungsarbeiten gerne an der Universität Groningen in der auf diesem Gebiet führenden Arbeitsgruppe von Professor Dr. Siewert-Jan Marrink durchführen. Für den Forschungsaufenthalt in Groningen versucht Schäfer gerade Drittmittel zur Finanzierung einzuwerben.



Dr. Ole Kayser

Gewinner des FIZ CHEMIE Berlin Diplomarbeitpreises 2007

Titel der prämierten Diplomarbeit: "Efficient Methods for the Generation of Bioactive Conformers of Small Molecules"

Ole Kayser kam im April 1974 in Bremen zur Welt. 1995 bis 2002 studierte er in Hamburg und Lübeck Humanmedizin, unterbrochen durch zwei Semester Biochemie-Studium in Hannover. Das praktische Jahr im Medizinstudium leistete er in Kiel und Heide ab. Um Basis-Laborfähigkeiten zu erlernen, absolvierte Kayser 1998 ein dreimonatiges Praktikum in einem biomedizinischen Labor der Northwestern University in Chicago, USA. Auf diesen Aufenthalt folgte 1998/99 ein Jahr als Stipendiat bei der Schering AG in Berlin, in der er das Studium gegen eine Vollzeitätigkeit in den Labors der Abteilung für experimentelle Onkologie

tauschte, um sich auf seine medizinische Dissertation vorzubereiten. 2002 wurde das Promotionsverfahren abgeschlossen. Titel der medizinischen Dissertation "Charakterisierung und Produktion monoklonaler Antikörper gegen murines und humanes Endostatin". Von 2003 bis 2005 arbeitete Kayser als Arzt im Praktikum und Assistenzarzt am Institut für klinische Chemie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Parallel dazu nahm er bereits 2004 sein Studium der Bioinformatik am Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg auf, für das er den Schwerpunkt Chemieinformatik / Wirkstoffdesign wählte.



FIZ CHEMIE BERLIN

Fachinformationszentrum Chemie GmbH

Weitere Informationen

FIZ CHEMIE Berlin

Postfach 12 03 37

D-10593 Berlin

www.chemistry.de

E-Mail: info@fiz-chemie.de

Für die Presse

Richard Huber

Tel.: +49 (0)30 / 399 77- 217

E-Mail: huber@fiz-chemie.de

Über FIZ CHEMIE Berlin

FIZ CHEMIE Berlin ist eine von Bund und Ländern geförderte gemeinnützige Einrichtung mit der primären Aufgabe, der Wissenschaft, Lehre und Industrie qualitativ hochwertige Informationsdienstleistungen im Bereich der allgemeinen Chemie, chemischen Technik und angrenzender Gebiete zur Verfügung zu stellen. Es ist nach der Qualitätsnorm DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert. FIZ CHEMIE Berlin unterhält Beziehungen zu Forschungs- und Informationseinrichtungen im In- und Ausland und hat Marketingabkommen mit Partnerorganisationen weltweit. Das Fachinformationszentrum engagiert sich für die Weiterentwicklung und Verknüpfung der nationalen und internationalen chemischen Fachinformation. FIZ CHEMIE Berlin ist ein Service-Institut in der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL)

Alle Aussagen in dieser Pressemitteilung, die nicht historischen Charakters sind, beziehen sich auf die Zukunft im Sinne des U.S. Sicherheitsgesetzes. Die vorausschauenden Aussagen sind Annahmen, die auf dem gegenwärtigen Informationsstand basieren und somit gewissen Unsicherheitsfaktoren unterliegen. Tatsächlich eingetretene Ergebnisse können von den vorausgesagten Ergebnissen durch vielfältige Faktoren wesentlich abweichen, hervorgerufen z. B. durch Veränderungen bezüglich Technologie, Produktentwicklung oder Produktion, Marktakzeptanz, Kosten oder Preise der Produkte von FIZ CHEMIE Berlin und Abhängigkeiten von Kooperationen und Partnern, Genehmigungsverfahren, Wettbewerb, geistigen Eigentums oder Patentschutz- und Copyrightrechten.