

Membranen für alle

Björn Sommer

Ein von Studenten entwickeltes, frei verfügbares Programm modelliert Lipidschichten. Jedes einzelne Lipid ist dabei verschiebbar. Schnell und komfortabel lassen sich mit oberflächenbasierten Algorithmen Membranzusammensetzungen erzeugen.

Während man vor wenigen Jahren noch glücklich war, die Interaktion eines kleinen Proteins mit einem noch kleineren Molekül zu simulieren, wachsen heute die Ansprüche an Simulationsexperimente proportional mit dem computer-technischen Fortschritt. Grafikprozessor-basierte Berechnungen oder Cloud-Computing sind nur zwei der Stichworte, die interessante Entwicklungen versprechen.

Folglich steigen die Ansprüche an Größe und Komplexität der zu simulierenden Membransysteme. Membrandiffusion, -fusion und -selbst-

organisation, Proteinverankerung und -interaktion sind einige der Spezialgebiete, die auf die Modellierung von Membranen angewiesen sind. Nur wenige Programme erlauben dabei realistische Konfigurationen. Die meisten unterstützen entweder zu wenige Lipidtypen, sind nicht interaktiv, nur kommerziell erhältlich oder zu spezialisiert. Hier setzt der Membraneeditor des Projekts Cellmicrocosmos an.

Der Cellmicrocosmos Membraneeditor (CmME) ist ein Java-Programm, mit dem ein Nutzer einfach Membranen generiert. Die Entwick-

lung begann im Jahr 2004 als Studentenprojekt und geht seit dem in Projekten und Abschlussarbeiten weiter. Die aktuelle Version 2.2 wurde auf der German Conference on Chemoinformatics 2009 in Goslar vorgestellt.¹⁾ Viele der realisierten Ideen basieren auf Rückmeldungen von Konferenzteilnehmern unterschiedlichster Fachrichtungen.

Algorithmische Lipid-Platzierung

CmME arbeitet mit Dateien im Proteindatenbank(PDB)-Format.²⁾ Dieses textbasierte Format hat sich in den letzten fast vier Jahrzehnten als Standard für die Beschreibung von räumlichen Proteinstrukturen etabliert. In der PDB liegen vorrangig Proteinstrukturen vor. Lipide existieren dort höchstens als Bestandteil von Molekülstrukturen, sind aber unentbehrlich für Membranen.

Im Internet lassen sich konstruierte oder experimentell gewonnene Lipidmodelle im PDB-Format beziehen, die CmME direkt importieren kann. Mit Algorithmen lassen sich die Lipide dann auf der Oberfläche einer Membran anordnen. Dabei ist das numerische Verhältnis der Lipidtypen zueinander einstellbar. Der einfachste Algorithmus ist der lineare Algorithmus, der die Lipide sequenziell aneinander reiht. Andere Algorithmen spezifizieren den durchschnittlichen Platz

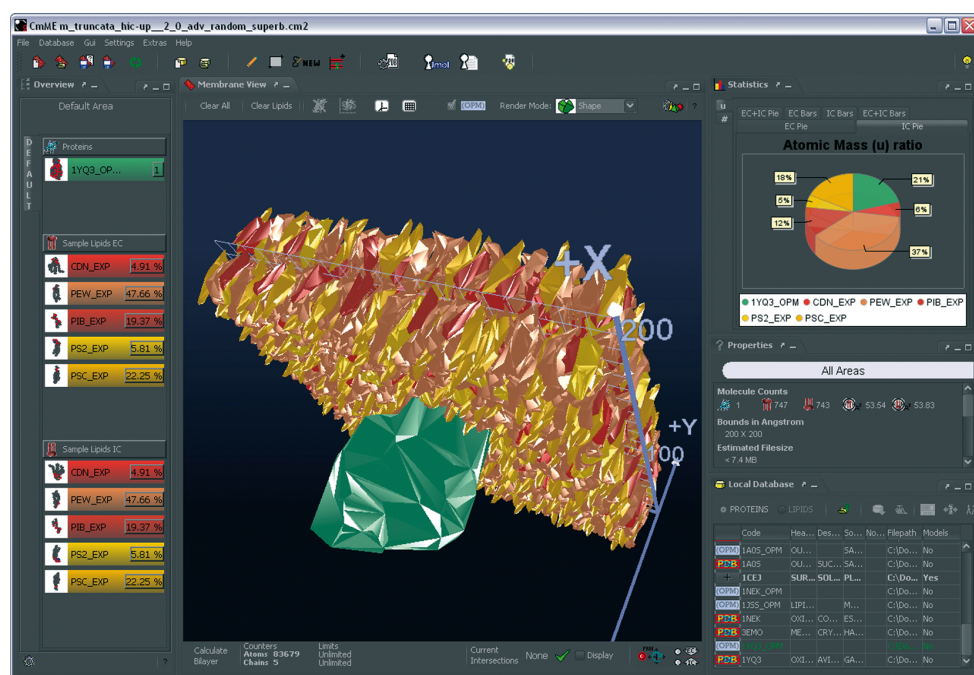


Abb. 1. Der Membraneeditor behandelt Moleküle als kristallartige Oberflächen.

pro Lipid oder erschaffen eine möglichst dicht gepackte Membran. Dabei werden die Berechnungen nicht auf Atomebene vorgenommen, sondern es wird basierend auf den Positionen der außenliegenden Atome eine Moleküloberfläche generiert (Abbildung 1). Deshalb sind die Algorithmen so leistungsstark.

Der Nutzer ist aber nicht auf die vorgefertigten Algorithmen angewiesen. Er kann mit grundlegenden Java-Kenntnissen und einer ausführlichen Dokumentation eigene Algorithmen entwickeln und importieren. Dabei kann er sowohl auf die einzelnen Moleküle als auch ihre Atome zugreifen. Allerdings ist CmME primär nicht für die interne atombasierte Simulation vorgesehen – dafür gibt es Molekulardynamik(MD)-Simulationsprogramme wie Gromacs.³⁾

Die Definition von Lipidrafts, kleinen Membranarealen mit einer besonderen Lipidzusammensetzung, und das Anlegen von beliebig vielen Lipideinzel- und -doppelschichten ist möglich.

PDB-Platzierung und -Export

- Die Proteine sind halbautomatisch platzierbar. PDB-Dateien lassen sich direkt von der Proteindatenbank laden. Ebenso geeignet sind Informationen der Datenbanken für transmembrane Proteine und für die Orientierung von Membranproteinen (Protein Data Bank of Transmembrane Proteins, PDBTM bzw. Orientations of Proteins in Membranes, OPM).^{4,5)} Damit lassen sich integrale und periphere Proteine und Peptide in Relation zur Doppelmembran ausrichten. Sowohl die Lipide als auch die Proteine sind jederzeit mit der Maus nachjustierbar (Abbildung 2).

Das PDB-Format weist einige Besonderheiten auf. So ist die Länge einer Zeile dieses textbasierten Formats, die ein Atom des Moleküls beschreibt, auf 80 Zeichen begrenzt. Eine Alternative bietet das PDBML-Format, das aber deutlich größere Dateien erzeugt und nur von wenigen Editoren unterstützt wird. Eine Alternative bietet das PDBML-For-

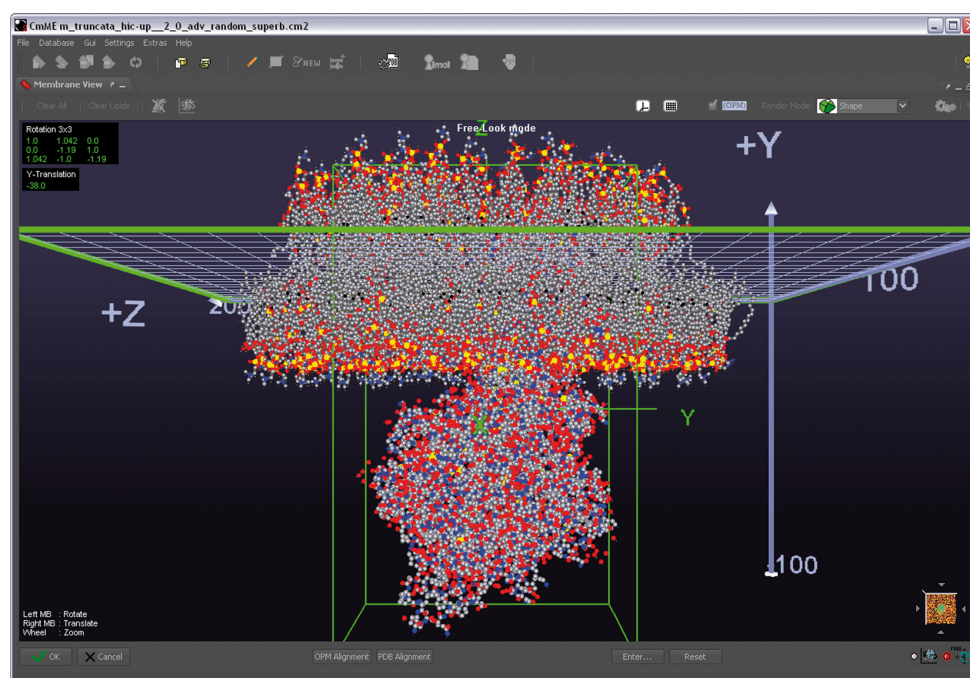


Abb. 2. Der Alignment-Modus richtet die Proteine halbautomatisch aus.

mat, das aber deutlich größere Dateien erzeugt und kaum genutzt wird. CmME unterstützt es ebenfalls noch nicht, trägt aber der Zeilenbegrenzung Rechnung, indem das PDB-Format dem Programm angepasst werden kann, das die exportierten Dateien weiterverwenden soll. So wurden die exportierten Membranen mit PDB-Anzeigeprogrammen und mit MD-Programmen wie Gromacs getestet.

Installation und Dokumentation

- Die Visualisierung erfolgt mit Java 3D. Standardmäßig werden dabei die Oberflächen angezeigt, ebenso lassen sich aber auch die Van-der-Waals- oder kovalenten Radien anzeigen. Auch wenn Java 3D relativ leistungsstark ist, kann die atomistische Darstellung größerer Membranen doch schwächere Rechner leistungsmäßig schnell an die Grenzen bringen. Deshalb wird CmME mit einer externen Anbindung an Jmol installiert.⁶⁾ Das Programm zur räumlichen Darstellung von Molekülen ist speziell auf die Darstellung von Atomen hin optimiert und wird von einer großen Open-Source-Gemeinschaft ständig weiterentwickelt.

Die Installation des Membraneeditor ist einfach. Das Java-Web-

start-Programm wurde unter unterschiedlichen Betriebssystemen wie Windows, Cent OS und Ubuntu Linux sowie Mac OS X getestet und installiert sich problemlos, wenn Sun Java 6 vorhanden ist. Die Webstart-Version inklusive Installationsanleitung ist frei zugänglich.⁷⁾

Ausblick

- In Kooperation mit Karl-Josef Dietz vom Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Pflanzen Biele-

Auf einen Blick

Der Cellmicrocosmos 2.2 Membraneeditor ermöglicht es, Lipide per Verteilungsalgorithmen zu platzieren, die auf publizierten Membrankonfigurationen basieren. Von der Proteindatenbank (PDB) direkt bezogene Proteine lassen sich halbautomatisch per Drag'n'Drop in der Membran anordnen. Anschließend ist das Membransystem im PDB-Format exportierbar. Die Installation für Windows, Linux und Mac OS X erfolgt übers Internet.

cm2.cellmicrocosmos.org

feld reichen wir zurzeit eine Publikation zum Thema publikationsbasierte Membranmodellierung ein. Nach deren Erscheinen wird der Quellcode von CmME unter GPL-Lizenz veröffentlicht werden.

Desweiteren arbeiten wir mit unserem neuen Kooperationspartner Jens Krüger vom Arbeitskreis Gregor Fels der Universität Paderborn an einer M.D. Edition, die speziell auf die Belange von MD-Simulationen ausgerichtet sein wird. Parallel werden Algorithmen entwickelt, welche die Erstellung von vesikelartigen Membranen ermöglichen sollen.

Björn Sommer arbeitet und promoviert in der Arbeitsgruppe Bio-/Medizinische Informatik von Ralf Hofestädt an der Universität Bielefeld und leitet das Cellmicrocosmos-Projekt.

bjoern@cellmicrocosmos.org

Internet

- 1) www.jcheminf.com/content/2/51/O21
- 2) www.pdb.org
- 3) www.gromacs.org
- 4) pdhtm.enzim.hu
- 5) opm.phar.umich.edu
- 6) www.jmol.org
- 7) cm2.cellmicrocosmos.org

Für Forschung und Lehre

Das Projekt Cellmicrocosmos (Cm) beschäftigt sich mit der dreidimensionalen Modellierung und interaktiven Erkundung von Zellen. Cm verbindet Disziplinen wie Bio-, Chemo- und Medieninformatik, um intrazelluläre Vorgänge und Zusammenhänge zu visualisieren und zu analysieren. Björn Sommer initiierte das Projekt im Jahr 2004 im Rahmen seiner Bachelorarbeit. Es gliedert sich inzwischen in vier Teile, die sowohl wissenschaftliche als auch edukative Ziele verfolgen. Der Membraneeditor war das zweite Teilprojekt, das inzwischen viele Studierende weiterentwickelt haben. Dabei ist besonders Tim Dingersen zu nennen.

Kurz notiert

Struktursuche im chemischen Zentralblatt

Forschungsergebnisse aus dem *Chemischen Zentralblatt* sind nun nach Strukturen durchsuchbar. Die Abstractsammlung chemischer Veröffentlichungen und Patente aus den Jahren von 1830 bis 1969 bietet das Fachinformationszentrum Chemie bereits seit einigen Jahren in digitaler Form an [Nachr. Chem., 2008, 56, 893]. In dieser Datensammlung, die Mitglieder kostenlos über die GDCh-Homepage einsehen, ist die Suche nach Schlagwörtern möglich. Nun hat das Chemoinformatikunternehmen Infochem die Sammlung in eine Datenbank integriert. Darin können Lizenzinhaber nach Schlagwörtern und Strukturen suchen.

www.fiz-chemie.de
www.infochem.de

Europäische Grid-Initiative

In den letzten sechs Jahren vernetzte das Grid-Projekt Enabling Grids for E-sciences (Egee) Wissenschaftler mit Rechnerressourcen. Grids sind Computernetze, die aus lose verbundenen Computern bestehen, von denen jeder einen Teil der eingespeisten Daten berechnet. Egee ermöglichte so die schnelle Bearbeitung wissenschaftlicher Projekte.

Damit die Infrastruktur erhalten bleibt, nutzt nun die Europäische Grid-Initiative (Egi) die vorhandenen Ressourcen und baut sie weiter aus. Gleichzeitig wird die Finanzierung geändert: Statt wie Egee von EU-Geldern abzuhängen, wird Egi durch nationale Mittel gefördert.

Für die Teilnehmer von Egee ändert sich durch die Umstellung auf Egi nichts. Interessenten für Egi wenden sich an die nationalen Vertreter. In Deutschland ist dies die Deutsche Grid-Initiative.

www.egi.eu
www.d-grid.de

Chemische Formeln und Strukturen in Word bearbeiten

Ein kostenloses Add-in von Microsoft ergänzt und bearbeitet chemische Informationen in Worddokumenten. Das Programm ist zurzeit nur in englischer Sprache verfügbar. Um es zu nutzen, muss das Betriebssystem mindestens Windows XP mit Servicepack 3 sein und Word 2007 enthalten.

Das Add-in berechnet aus den Namen chemischer Substanzen Summenformeln und 2D-Strukturen und ermöglicht es, Strukturen manuell zu bearbeiten. Dabei lässt sich die Bindungszahl und die räumliche Anordnung von Atomen wiedergeben. Einzelne Atome können in andere Elemente geändert werden, wobei die häufigeren in einer Schnellauswahl verfügbar sind. Die übrigen Elemente sind über ein Periodensystem wählbar. Moleküle und einzelne Atome lassen sich drehen und verschieben.

Das Programm prüft, ob Namen und Struktur übereinstimmen, und warnt so vor falschen Zuordnungen. Die im Dokument verwendeten chemischen Daten sind in einer Randleiste darstellbar.

Leider ist das Programm nicht intuitiv bedienbar, da es viele Substanzen zunächst nicht kennt oder die 2D-Darstellung aus merkwürdigen Perspektiven wiedergibt. So konnte es im Test Ethanol nicht zuordnen und zeichnete die Bindungen in H₂O Wasser unterschiedlich lang. Aus der enthaltenen cml-Datenbank lassen sich Strukturen wie Testosteron oder die 20 natürlichen Aminosäuren importieren. In unserem Versuch ging dabei allerdings die räumliche Struktur verloren und es ergab sich eher ein modernes Gemälde als ein klar erkennbares Molekül. Da man eigene Datenbankeneinträge erstellen kann, dürfte es möglich sein, das Add-in zu einem funktionellen Programm zu erweitern.

<http://research.microsoft.com>

Christiane Junk, Frankfurt