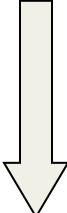


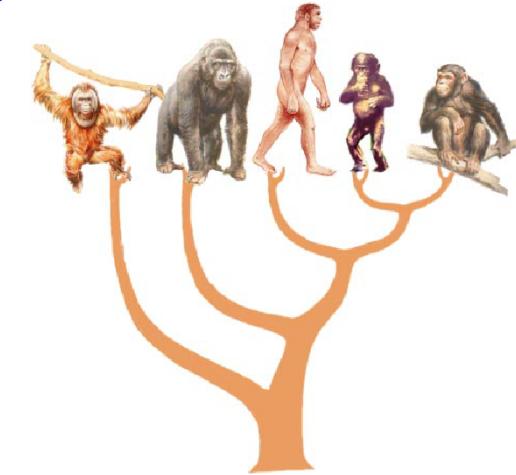
paus e

Das Szenario ...ein neues tödliches Virus!

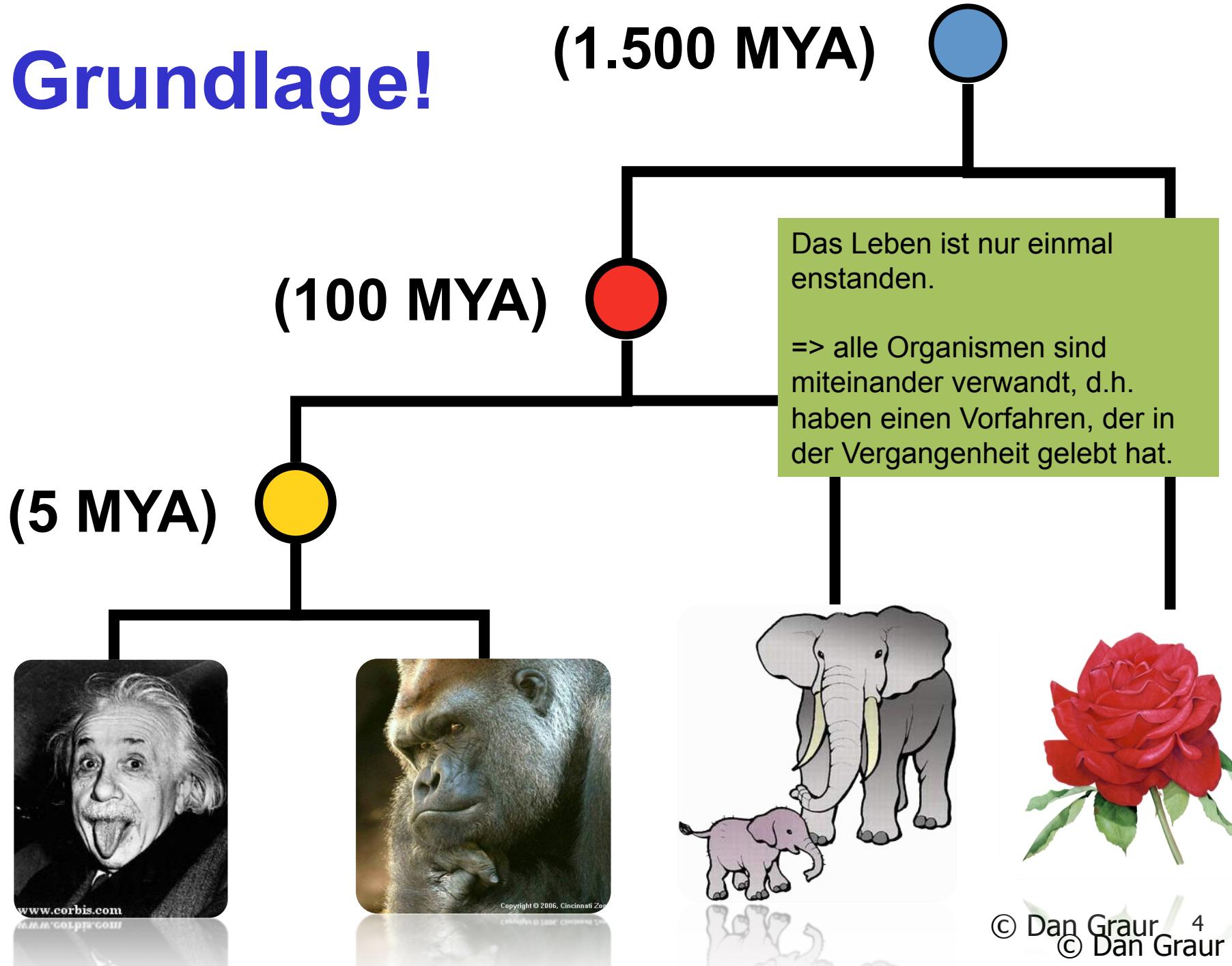
- Labor: Isolierung der Erbsubstanz und Sequenzierung
 - Computer:
 - Erkennen der Virusgene (*de novo* Genvorhersage)
 - Ähnlichkeit zu bekannten Genen? (Datenbanksuchen)
-  Verwandtschaft? Ausbreitung? Herkunft?
(Phylogenetische Rekonstruktion)
- Struktur der Proteine?
(Struktur-Vorhersage, Modellierung)
- Wirkstoff-Design
- Labor: Wirkstoff-Test

Molekulare Phylogenie

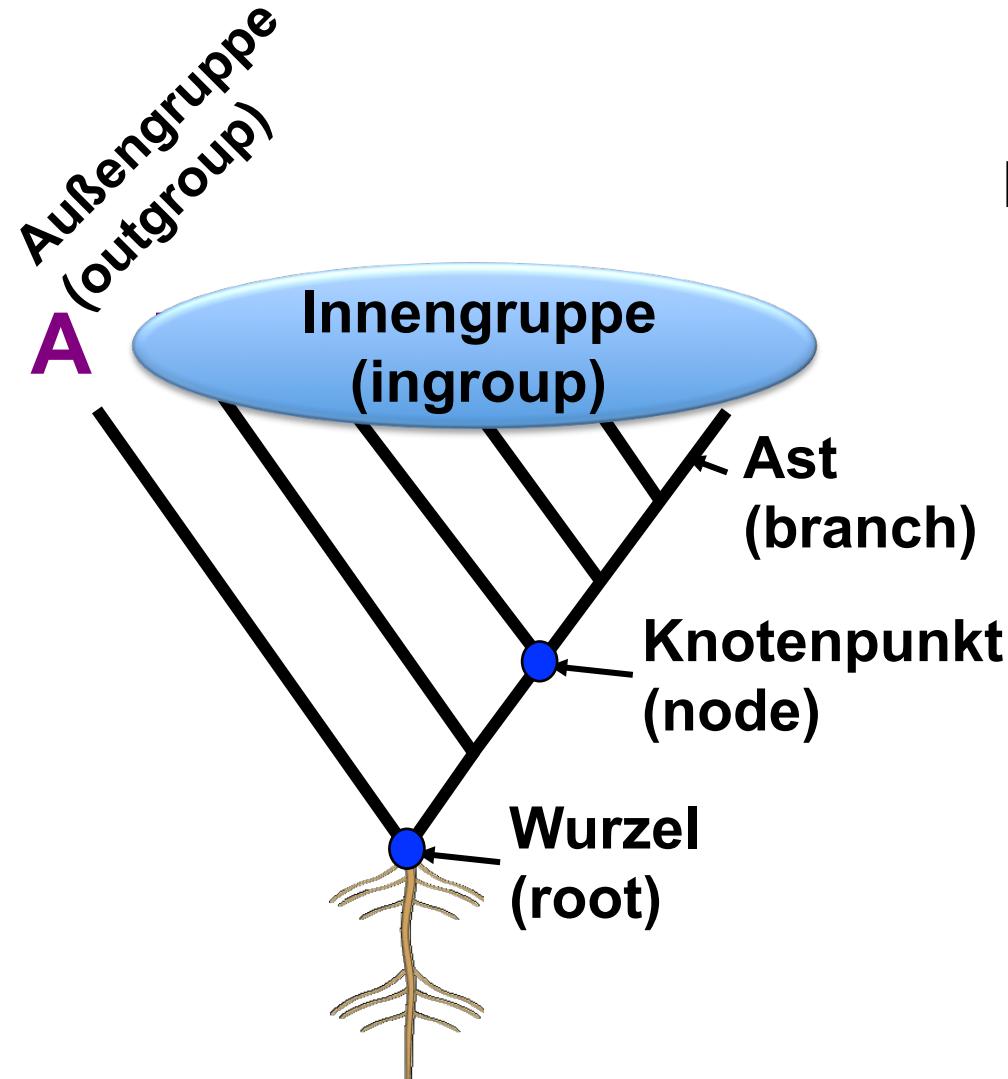
- **Verwandtschaft von Organismen**
(molekulare Systematik, Forensik)
- **Verwandtschaft zwischen Genen/Proteinen**
(Genomevolution, Gen/Proteinfunktion)
- **Ausbreitung von Lebewesen**
(Anthropologie, Ökologie, Epidemiologie)



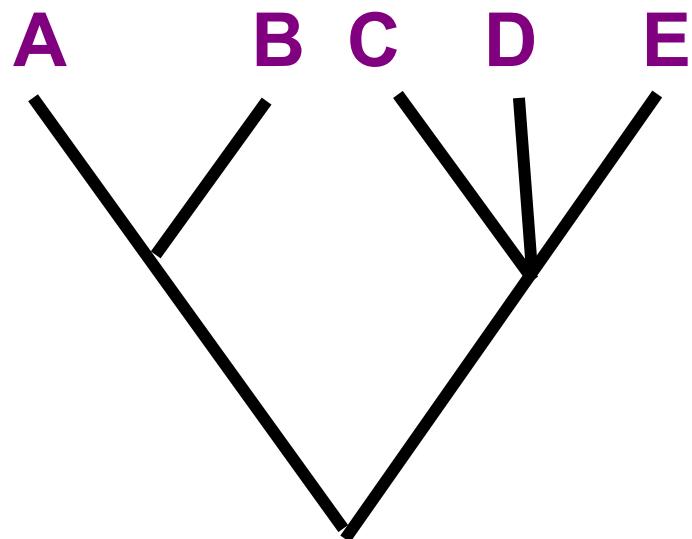
Grundlage!



Grundbegriffe



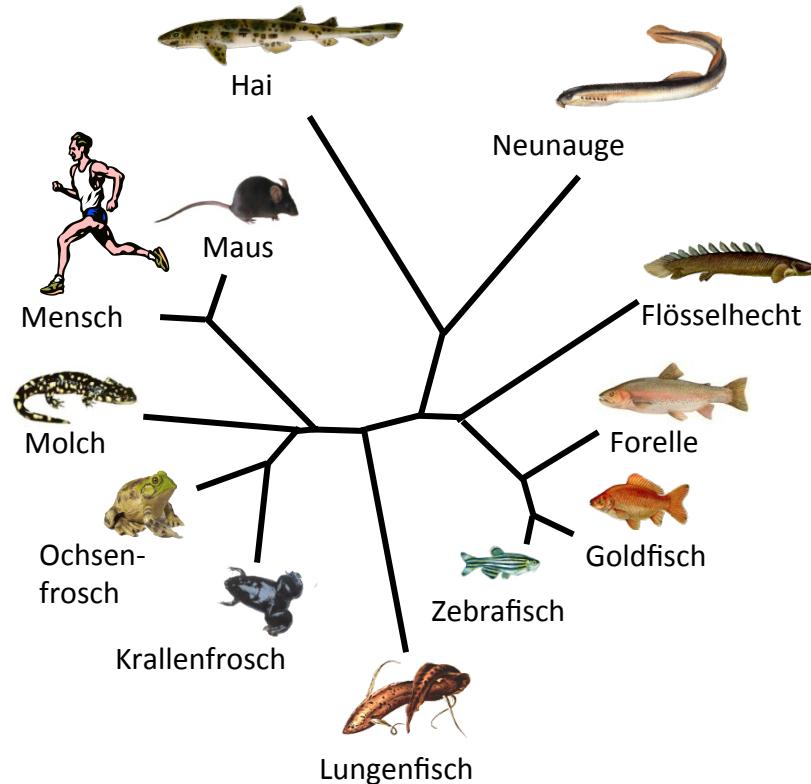
Dichotomie Polytomie





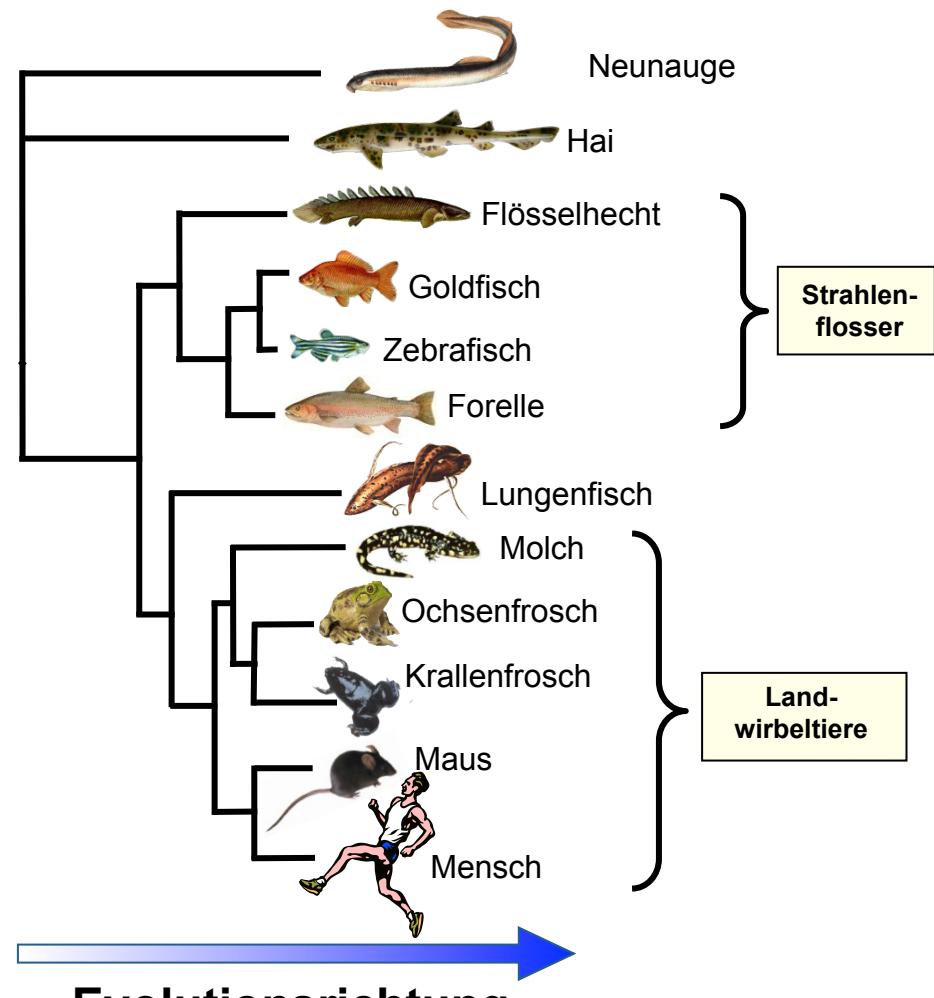
Stammbaum-Typen

Ohne Außengruppe:

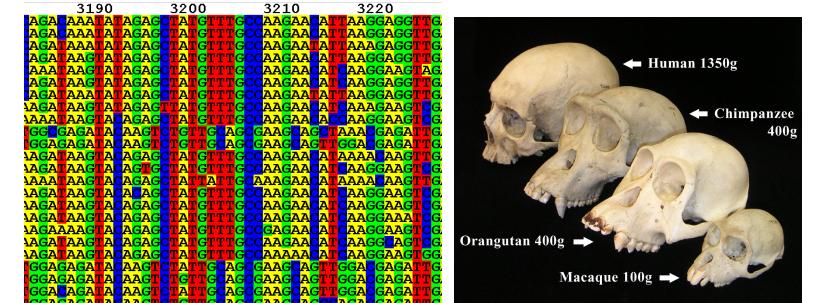


Evolutionsrichtung?

Mit Außengruppe:



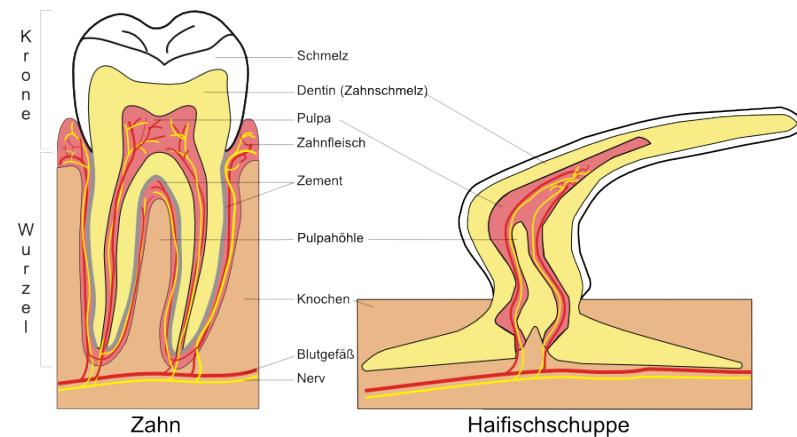
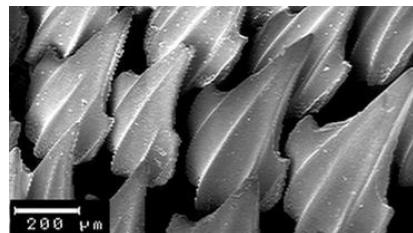
Molekulare vs. klassische Phylogenie



- Sequenzen sind direkt vererbt; **keine Umwelteinflüsse**
- Sequenzdaten sind in großer Menge relativ **kostengünstig** und schnell zu erhalten (Dank sei der PCR!!!)
- weitgehend **frei von Interpretationseinflüssen** („reduziert“, „etwas abgeflacht“ etc.)
- Sequenzen erlauben **Vergleiche über große Distanzen** (Tiere, Pilze, Pflanzen)

Dennoch: auch molekulare Daten können zu falschen Stammbäumen führen ☹

Welche Vergleiche mache Sinn?



Welche Vergleiche mache Sinn?

*Similar due to
inheritance*



*Similar due to...
uh...other factors*



http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/similarity_hs_01

HOMOLOGIE heißt das Zauberwort für sinnvolle Vergleiche!

Welche Vergleiche mache Sinn?

YWRED~~F~~GINSHHWHWHLVYPI
 YWREDYGINVHHWHWHLI~~Y~~PE
 YFREDIGINLHHWHWHLVYPE
 YFREDIGVN~~S~~HHWHWHLVYPI
 YFREDLG~~I~~GINLHHWHWHLVYPE
 YFREDLGVN~~L~~HHWHWHLVYPI
 YFREDIGVN~~A~~HHWHWHLVYPS
 YFREDIGIN~~S~~HHWHWHLVYPA
 YFREDIGANAHHWHWHI~~V~~PE
 YYREDVG~~I~~NAHHWHWHLVYPS
 YFGEDIGLN~~T~~HHVTWHMEFPE
 YFGEDVGMNTHHVLWHMEFPE
 YFGEDIGMNIHHVTWHMD~~F~~PE

IEM-----NVN
 PAM-----GFD
 FDAADRA-IVN
 TTGPTE--VVN
 FEASDRS-IVA
 IEAPDRS-IVD
 STYDPAFFGKV
 AFYDADIFGKI
 PTWDASVMSKV
 STWNPKYFGKK
 FWWNDAYG-HH
 FWWEDSSG-RH
 FWWEDSYG-YH

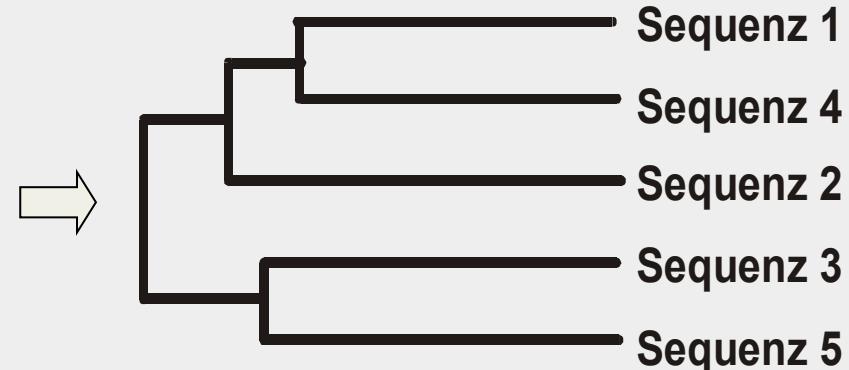
VN~~L~~N~~R~~VEKLE
 LGLPK~~V~~EKLD
 NNLSRVRRYN
 NNLKKVQPLN
 NNLARVL~~P~~FN
 NHMARVQPFN
 NGLNRMIPFH
 VGLQRMIPFQ
 TGLRRMIPFH
 NGMHRMLPFN
 NYLD~~P~~VGELO
 NHLD~~P~~VEELS
 NWLD~~P~~VDELH

?

PlePPO	YWRED F GINSHHWHWHLVYPI	IE M -----NVN	R	DRKGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLE	61
PmOPPO	YWREDYGINVHHWHWHLI Y PE	PAM-----GFD		DRKGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	61
BmOPPO1	YFREDIGINLHHWHWHLVYPI	FDAADRA-IVN	K	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	65
Dm E PPOA1	YFREDIGVN S HHWHWHLVYPI	TTGPTE--VVN	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	65
Dm E PPO2	YFREDLG I GINLHHWHWHLVYPE	FEASDRS-IVA	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	64
Dm E PPO3	YFREDLGVN L HHWHWHLVYPI	IEAPDRS-IVD	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	65
EcaHcA	YFREDIGVN A HHWHWHLVYPS	STYDPAFFGKV	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	65
EcaHcD	YFREDIGIN S HHWHWHLVYPA	AFYDADIFGKI	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	66
EcaHcF	YFREDIGANAHHWHWHI V PE	PTWDASVMSKV	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	66
LpoHc2	YYREDVG I NAHHWHWHLVYPS	STWNPKYFGKK	KDR	DRRGE L FYYMHQQMVAR D WER L SVNL N R V EKLD	66
PvaHc	YFGEDIGLN T HHVTWHMEFPE	FWWN D AYG-HH	KDR	DRRGENFFWIHHQLTVRFDAERLSNYLD P VGELO	65
PirHcC	YFGEDVGMNTHHVLWHMEFPE	FWWEDSSG-RH	KDR	DRGESFFFVWHHQLTVRYDAERLSNHLD P VEELS	65
PirHcA	YFGEDIGMNIHHVTWHMD F PE	FWWEDSYG-YH	KDR	DRGE L FFWVHHQLTARFDFERLSNWLD P VDELH	65

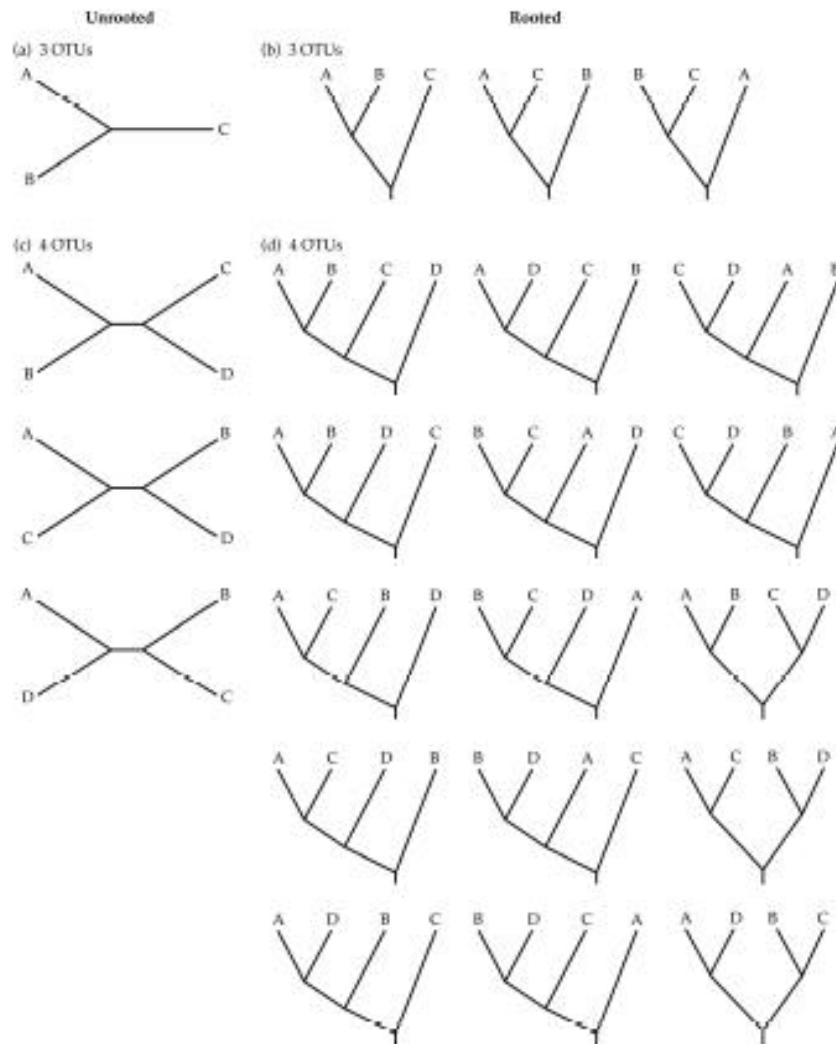
Allgemeine Vorgehensweise...

Sequenz 1:	KIADKNFTYRHHNQLV
Sequenz 2:	KVAEKNMTFRRFNDII
Sequenz 3:	KIADKDFTYRHW-QLV
Sequenz 4:	KVADKNFSYRHHNNVV
Sequenz 5:	KLADKQFTFRHH-QLV



- Multiples Sequenzalignment erstellen (**DNA oder Protein**)
- Sequenzen vergleichen > Ähnlichkeit bestimmen
- Aus Ähnlichkeitsmaß die Verwandtschaft rekonstruieren (Baum)

Phylogenie-Rekonstruktion ist kein triviales Problem



- mit 3 Taxa kann man 1 unverwurzelten Baum erstellen, aber 3 alternative Bäume mit Wurzel
- es ist viel leichter und sicherer, einen „unrooted“ Baum zu erstellen:
d. h. nur dann „rooten“, wenn die „Outgroup“ klar definiert ist

Phylogenie-Rekonstruktion ist kein triviales Problem

TABLE 5.1 Possible numbers of rooted and unrooted trees up to 10 OTUs

<i>Number of OTUs</i>	<i>Number of rooted trees</i>	<i>Number of unrooted trees</i>
2	1	1
3	3	1
4	15	3
5	105	15
6	954	105
7	10,395	954
8	135,135	10,395
9	2,027,025	135,135
10	34,459,425	2,027,025

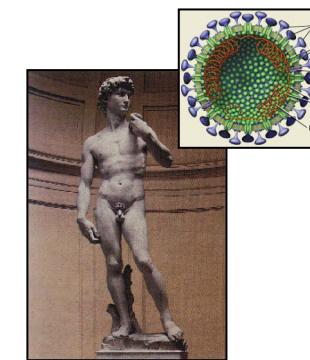
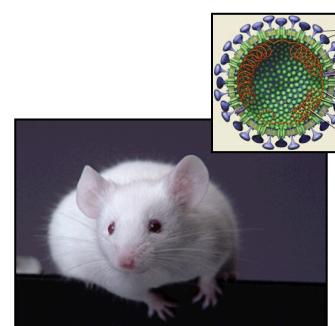
From Felsenstein (1978).

Nochmal die Frage...

Wann DNA? Wann Protein?

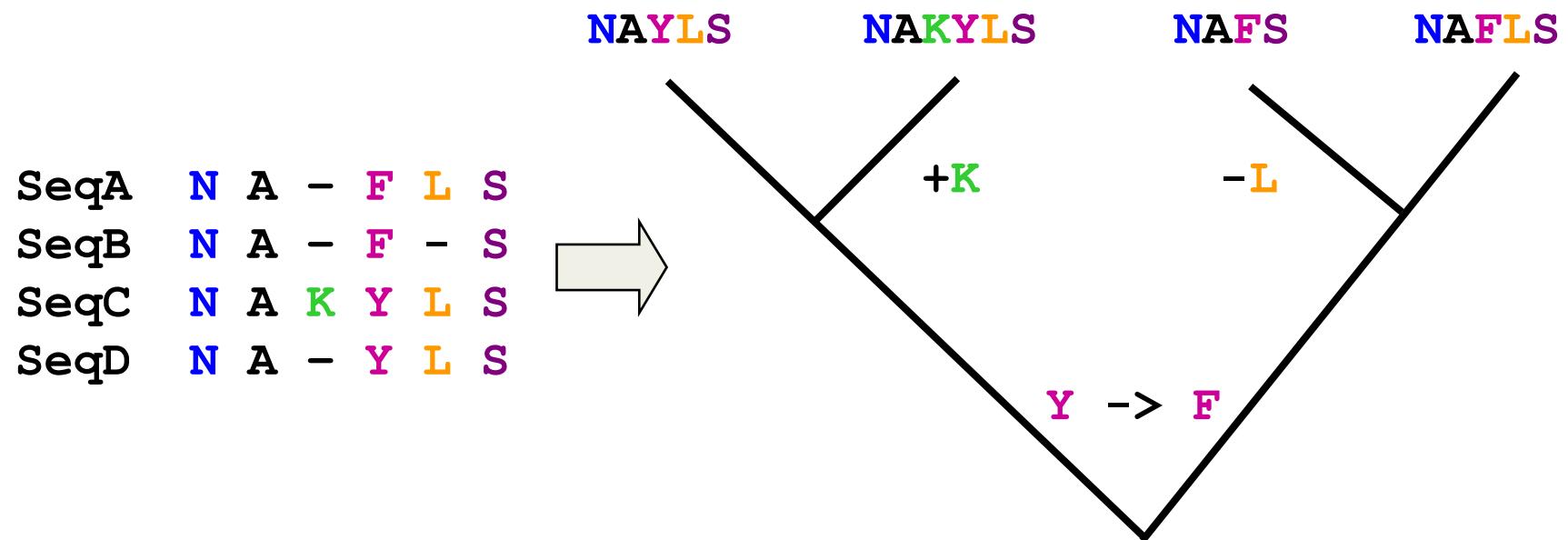


**Eng verwandte SARS-Varianten
in der menschlichen Population**



**Corona-Virus-Gruppen
aus verschiedenen Spezies**

Ein Alignment ist immer eine Hypothese zur Sequenzevolution!



Wir waren ja leider nicht direkt dabei....:(

Warum ist es nicht einfach, das „beste“ Alignment zu konstruieren?

- 2 Sequenzen à 300 Bp
= 10^{88} mögliche Alignments!!!
- Computer-Algorithmen erforderlich, die ohne Ausprobieren aller Möglichkeiten auskommen.
- „**Regelwerk**“ notwendig, um bestmögliches Alignment zu erkennen

Warum ist es nicht einfach, das „beste“ Alignment zu konstruieren?

seqA TCAGACGATTG (11)
seqB TCGGAGCTG (9)

I. TCAG-ACG-ATTG
 TC-GGA-GC-T-G

II. TCAGACGATTG
 TCGGAGCTG--

III. TCAG-ACGATTG
 TC-GGA--GCTG

Annahmen über den Ablauf der Sequenz-Evolution:

I. Keine mismatches

II. Keine internen Lücken

III. „Von beidem Etwas“

Aber was ist richtig?

Überlegungen...



Jede Sequenz lässt sich mit einer jeden anderen Sequenz alignieren!

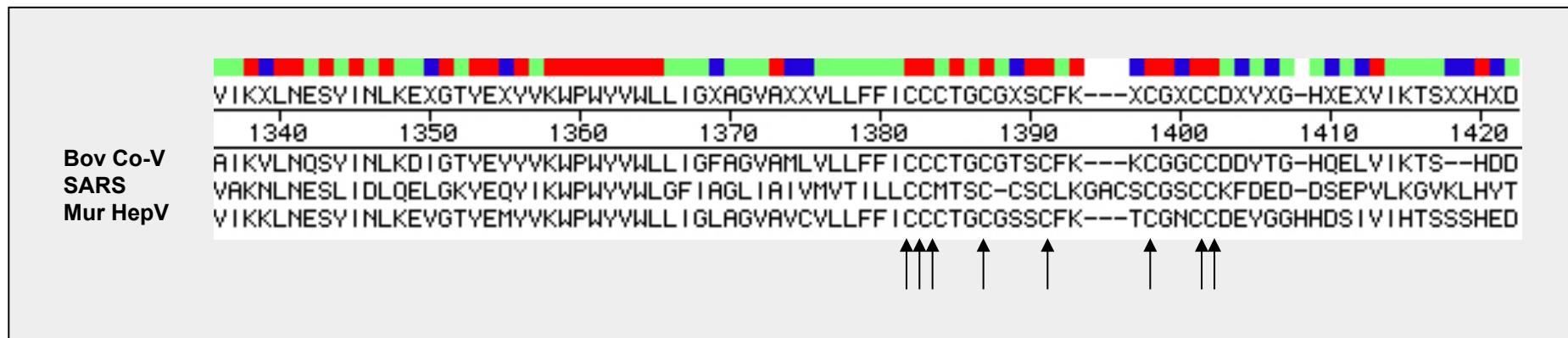
Aber macht das Alignment auch Sinn?

Also: Haben wir die richtigen Annahmen über den Verlauf der Evolution getroffen??



Wir brauchen „**evolutionäre Modelle**“, um ein möglichst richtiges Alignment zu erstellen!

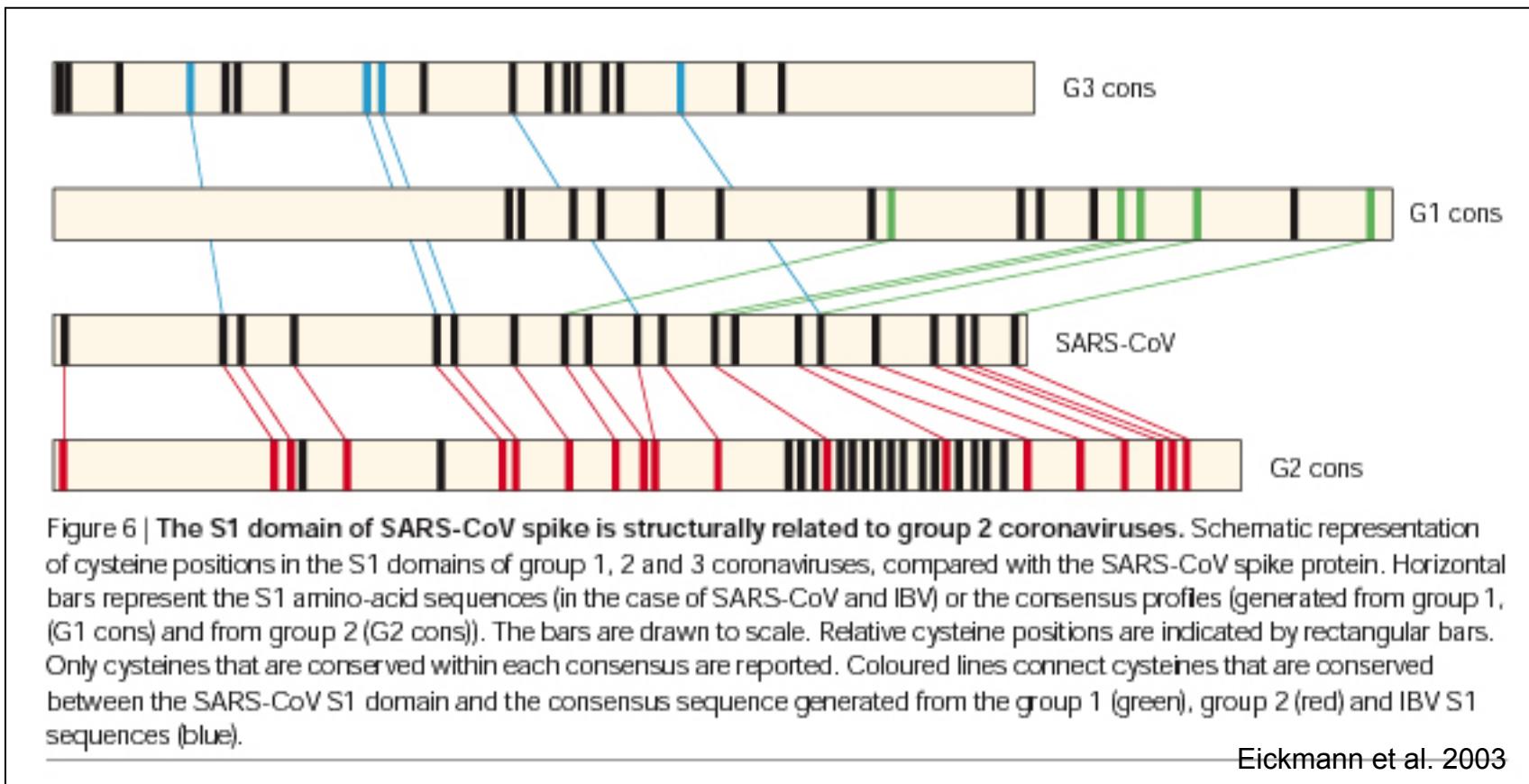
Was bedeutet es, ein „Evolutionsmodell“ zu haben?



Ein ‚Evolutionsmodell‘ basiert auf empirischen Daten! Zum Beispiel:
Ich weiß, die Aminosäure Cystein ist für die Proteinstruktur äußerst wichtig!

- Cysteine sind also **konserviert** während der Evolution von Proteinen!
- Cysteine können daher beim Alignment zweier Proteinsequenzen als **Ankerpunkte** dienen
- ein Alignment mit übereinanderstehenden Cysteinen würde danach mit Pluspunkten **„belohnt“**

SARS: konservierte Cysteine im Alignment des spike-Proteins



Resultat: Verwandtschaft von SARS zu Gruppe 2-Coronaviren?

Ein einfacher Score-Wert zur Bewertung eines Alignments

$$S = Y - \sum W_k \times Z_k$$

S = Similarity-Score (‘Belohnungspunkte’)

Y = Anzahl an Matches

Z_k = Anzahl der gaps mit Länge k

W_k = **gap penalty** für gaps der Länge k

Mit Setzen der **gap penalty** trifft man Annahmen über die relative Häufigkeit von indel-Mutationen während der Evolution!

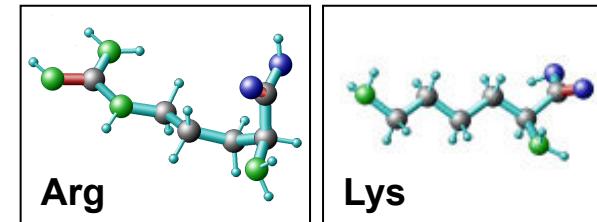
Eine einfache Substitutionsmatrix für Nukleotidsequenzen

	A	C	G	T
A	1			
C	0	1		
G	0	0	1	
T	0	0	0	1

- alle Richtungen von Nt-Austauschen sind gleich wahrscheinlich
- bei jedem „match“ beider Sequenzen gibt es **1 Belohnungspunkt** für den Übereinstimmungs-Score

Substitutions-Matrizen für Proteine

- bei Proteinen gibt es 20 As!
- chemisch-funktionelle Ähnlichkeit bestimmt Wahrscheinlichkeit eines Austauschs während der Evolution. Daher...
- ...sind die „Kosten“ für bestimmte Austausche (bzw. die Belohnung für gleiche As) unterschiedlich hoch!
- **Definition der „Kosten/Belohnungen“ erfolgt über Matrizen:**
z. B. PAM-Matrizen (Dayhoff 1978)



PAM-Matrizen...

		PAM-Matizer																			
		C	S	T	P	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W
Hydrophilic	Cysteine	C	12																		
		S	0	2																	
		T	-2	1	3																
		P	-3	1	0	6															
		A	-2	1	1	1	2														
		G	-3	1	0	-1	1	5													
		N	-4	1	0	-1	0	0	2												
		D	-5	0	0	-1	0	1	2	4											
		E	-5	0	0	-1	0	0	1	3	4										
		Q	-5	-1	-1	0	0	-1	1	2	2	4									
Basic		H	-3	-1	-1	0	-1	-2	2	1	1	3	6								
		R	-4	0	-1	0	-2	-3	0	-1	-1	1	2	6							
		K	-5	0	0	-1	-1	-2	1	0	0	1	0	3	5						
		M	-5	-2	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-2	-1	-2	0	0	6					
Hydrophobic		I	-2	-1	0	-2	-1	-3	-2	-2	-2	-2	-2	-2	2	5					
		L	-6	-3	-2	-3	-2	-4	-3	-4	-3	-2	-2	-3	-3	4	2	6			
		V	-2	-1	0	-1	0	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	2	4	2	4			
		F	-4	-3	-3	-5	-4	-5	-4	-6	-5	-5	-2	-4	-5	0	1	2	-1	9	
Aromatic		Y	0	-3	-3	-5	-3	-5	-2	-4	-4	-4	0	-4	-4	-2	-1	-1	-2	7	10
		W	-8	-2	-5	-6	-6	-7	-4	-7	-7	-5	-3	2	-3	-4	-5	-2	-6	0	17
		C	S	T	P	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W

Fig. 5.7 The PAM 250 matrix. For each pair of amino acids (see Table 3.1, p. 41, for key to the one-letter codes for amino acids) the matrix gives the ratio of the frequency at which the pair is observed in pairwise comparisons of proteins to that expected due to chance alone, expressed as a 'log odd'. Amino acids that regularly replace each other have a positive score, amino acids that rarely replace each other have negative scores. Note that replacements more often occur among chemically related amino acids (indicated on the left). From Dayhoff (1978: Fig. 84).

...definieren ‚Belohnungswerte‘ für zwei Aminosäuren, die sich in einem Alignment gegenüberstehen:

- positiver Wert = Aminosäuren, die sich häufig in Alignments gegenüberstehen und somit ‚funktionell konserviert‘ sind

z.B. W-W 17
C -C 12

aber W-V - 6



Wir haben also Kriterien (Substitutionsmatrizen, gap penalties), um Alignments zu bewerten.

**Aber wie werden Alignments
überhaupt erstellt?**



Needleman-Wunsch (N-W) 1970

- Bei Erstellung des Alignments werden zunächst kleine Problem-Schritte gelöst. Dann wird aus den Teillösungen das Gesamtalignment rekonstruiert...
- Algorithmus: „dynamic programming“



Needleman-Wunsch

(1)

	A	B	C	D
A	1	0	0	0
B	0	1	0	0
C	0	0	1	0
D	0	0	0	1

A B C D
A B C D

addiert auf dem
Weg durch
die Matrix

	A	B	C	D
A	4	0	0	0
B	0	3	0	0
C	0	0	2	0
D	0	0	0	1

(2)

	A	C	D	E
A	1	0	0	0
B	0	0	0	0
C	0	1	0	0
D	0	0	1	0

A C D E
A B C D

addiert auf dem
Weg durch
die Matrix

	A	C	D	E
A	3	0	0	0
B	0	2	0	0
C	0	2	0	0
D	0	0	1	0

Needleman-Wunsch



- es wird zunächst eine zweidimensionale Matrix mit den beiden zu vergleichenden Sequenzen erstellt
- in die Zellen der Matrix wird der Alignment-Score für die jeweils verglichenen Sequenzpositionen hineingeschrieben. Die Berechnung des Score-Werts erfolgt natürlich anhand einer Substitutionsmatrix.
- das Alignment ergibt sich als Pfad durch die Matrix. Der Pfad mit der höchsten Endsumme gewinnt...

(1)

	A	B	C	D
A	1	0	0	0
B	0	1	0	0
C	0	0	1	0
D	0	0	0	1

$\begin{array}{l} A \ B \ C \ D \\ A \ B \ C \ D \end{array}$ addiert auf dem Weg durch die Matrix $\begin{array}{l} A \ B \ C \ D \\ A \ B \ C \ D \end{array}$

	A	B	C	D
A	4	0	0	0
B	0	3	0	0
C	0	0	2	0
D	0	0	0	1

(2)

	A	C	D	E
A	1	0	0	0
B	0	0	0	0
C	0	1	0	0
D	0	0	1	0

$\begin{array}{l} A \ C \ D \ E \\ A \ B \ C \ D \end{array}$ addiert auf dem Weg durch die Matrix $\begin{array}{l} A \ C \ D \ E \\ A \ B \ C \ D \end{array}$

	A	C	D	E
A	3	0	0	0
B	0	2	0	0
C	0	2	0	0
D	0	0	1	0

N-W ist eine exakte Vorgehensweise und viel zu aufwändig für multiple Sequenzvergleiche!

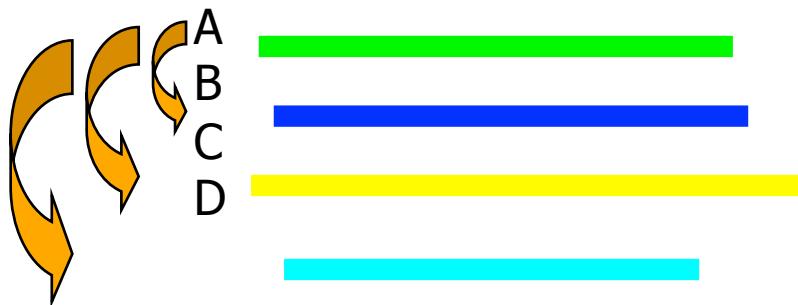
Wir brauchen....

Heuristik ([altgr.](#) εύρίσκω *heurísko* „ich finde“; von εύρίσκειν *heurískein* ‚auffinden‘, ‚entdecken‘) bezeichnet die Kunst, mit begrenztem Wissen ([unvollständigen Informationen](#)) und wenig Zeit dennoch zu wahrscheinlichen Aussagen oder praktikablen Lösungen zu kommen.^[1] Es bezeichnet ein analytisches Vorgehen, bei dem mit begrenztem Wissen über ein System mit Hilfe [mutmaßender Schlussfolgerungen](#) Aussagen über das System getroffen werden. Die damit gefolgerten Aussagen können von der optimalen Lösung abweichen.

www.wikipedia.de

Progressives Alignment

1) Sequenzvergleich

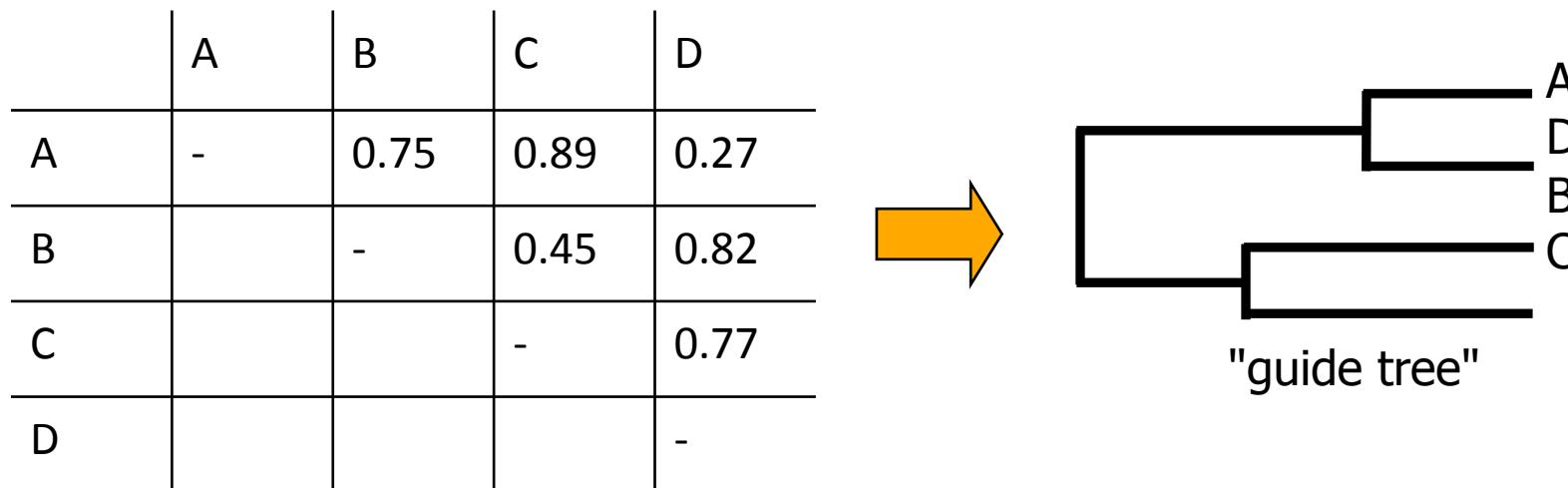


Alle Sequenzen werden miteinander verglichen
(Option A: schnelles "quick and dirty" Alignment
Option B: exaktes, langsames Needleman-Wunsch)
=> Berechnen der Distanzen

Progressives Alignment

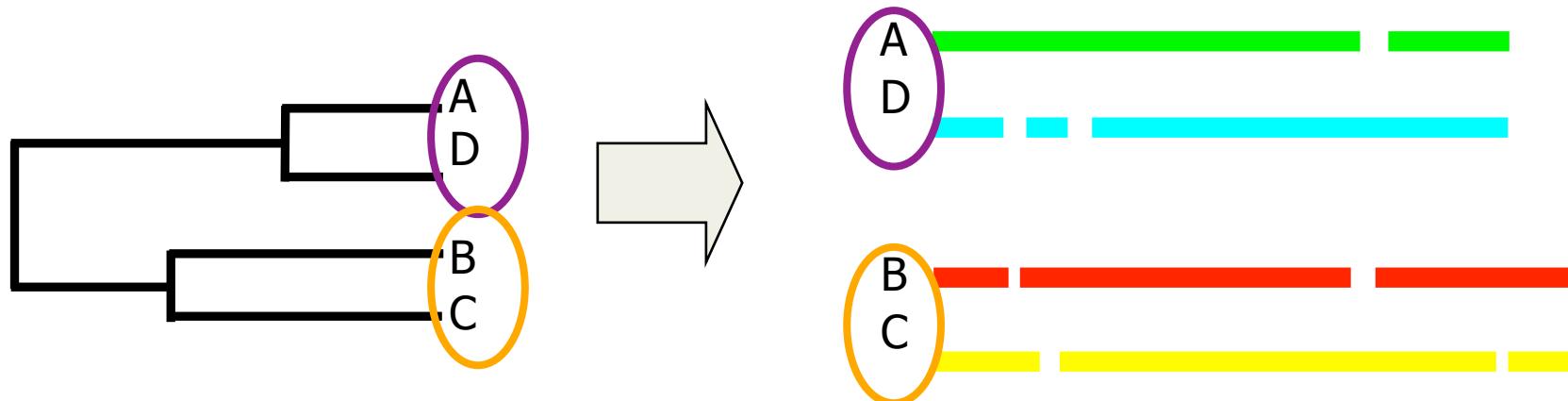
2) Ähnliche Sequenzen werden gruppiert

=> Cluster-Analyse = Erstellung eines hierarchischen Stammbaums ("guide tree").



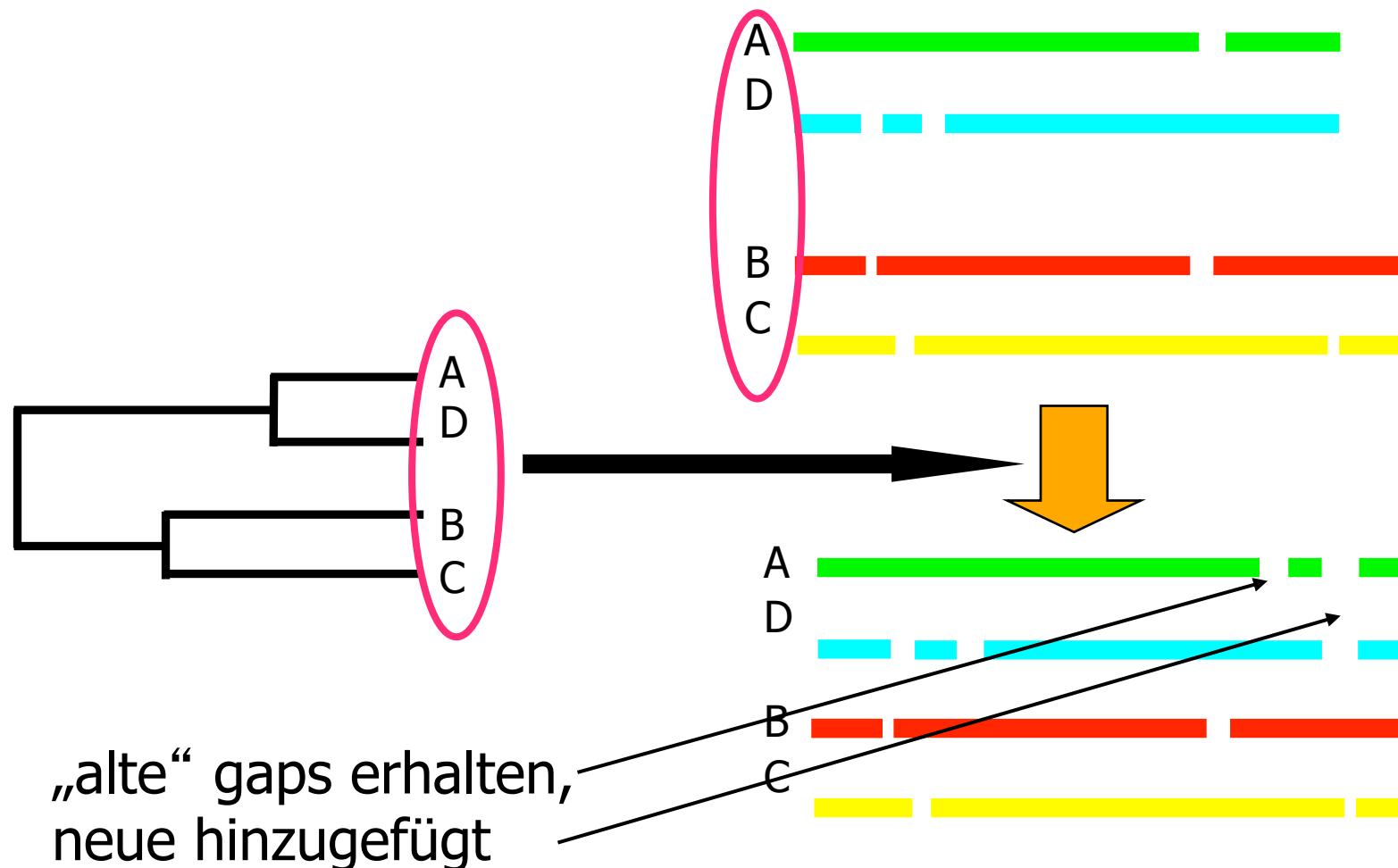
Progressives Alignment

3) Alignment von nahe verwandten Sequenzen; die ähnlichsten zuerst.



Progressives Alignment

4) Sukzessives globales Alignment



Progressives Alignment



1. paarweiser Vergleich aller Sequenzen miteinander =>
Berechnung der Distanzen zweier Sequenzen
2. gruppiert Sequenzen nach Ähnlichkeit (Cluster-Bildung)
3. Erstellung paarweiser Alignments
4. sukzessives Alignment nach Ähnlichkeit,
dabei die ähnlichsten Sequenzpaare zuerst

Feng & Doolittle (1987): **PileUp** (GCG package)

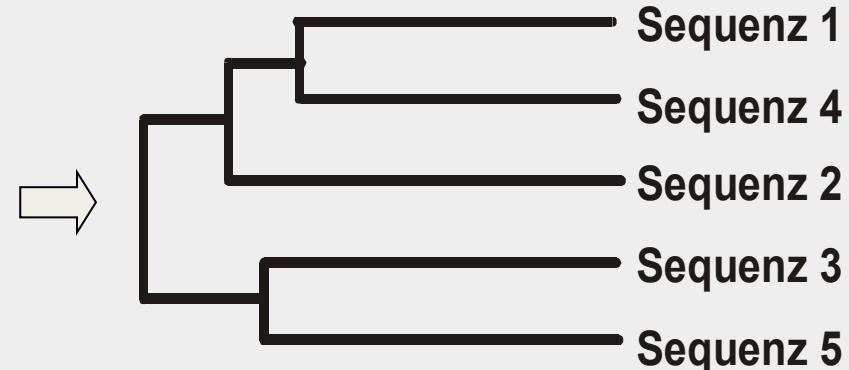
Higgins and Sharp (1988), Thompson et al. (1994): **CLUSTAL**

Notredame et al. (2000): **T-COFFEE**

Zur Erinnerung:

Allgemeine Vorgehensweise...

Sequenz 1:	KIADKNFTYRHHNQLV
Sequenz 2:	KVAEKNMTFRRFNDII
Sequenz 3:	KIADKDFTYRHW-QLV
Sequenz 4:	KVADKNFSYRHHNNVV
Sequenz 5:	KLADKQFTFRHH-QLV



- Multiples Sequenzalignment erstellen (**DNA oder Protein**)
- Sequenzen vergleichen > Ähnlichkeit bestimmen
- Aus Ähnlichkeitsmaß die Verwandtschaft rekonstruieren (Baum)

Vom Alignment zu einem einfachen Baum-Rekonstruktionsverfahren...

Aus dem Alignment ergibt sich zunächst, wie ähnlich oder unähnlich die Sequenzen zueinander sind.

Meist wird eine **Distanzmatrix** erstellt:

	A	B	C	D
OTU * A	0	6	10	18
OTU B		0	12	20
OTU C			0	19
OTU D				0

* OTU = operational taxonomic unit: z. B. Spezies, Gen, Protein

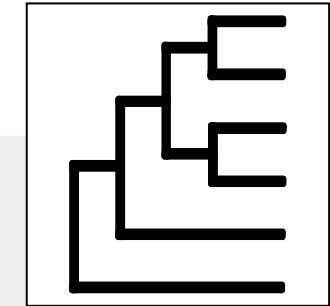
Vom Alignment zu einem einfachen Baum-Rekonstruktionsverfahren...

Sokal and Michener 1967!

UPGMA

=

Unweighted Pair-Group Method using
Arithmetric Means

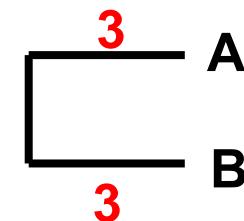


...eine Methode, die auf der Berechnung von Unähnlichkeiten
(Distanzen) der alignierten Sequenzen beruht („Distanz-Methode“)

UPGMA

Ausgangs-Distanz-Matrix

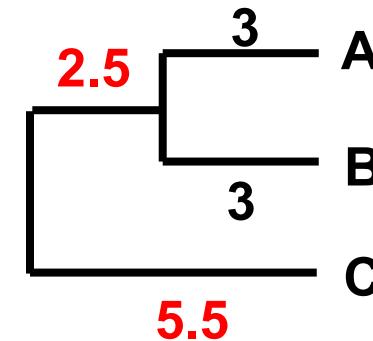
	A	B	C	D
OTU A	0	6	10	18
OTU B		0	12	20
OTU C			0	19
OTU D				0



Neu berechnete Distanz-Matrix

	A/B	C	D
OTU A/B	0	11	19
OTU C		0	19
OTU D			0

$$(AC + BC) / 2$$

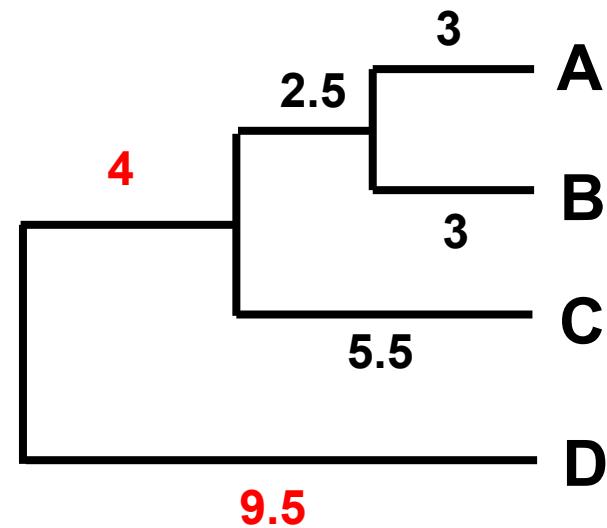


UPGMA

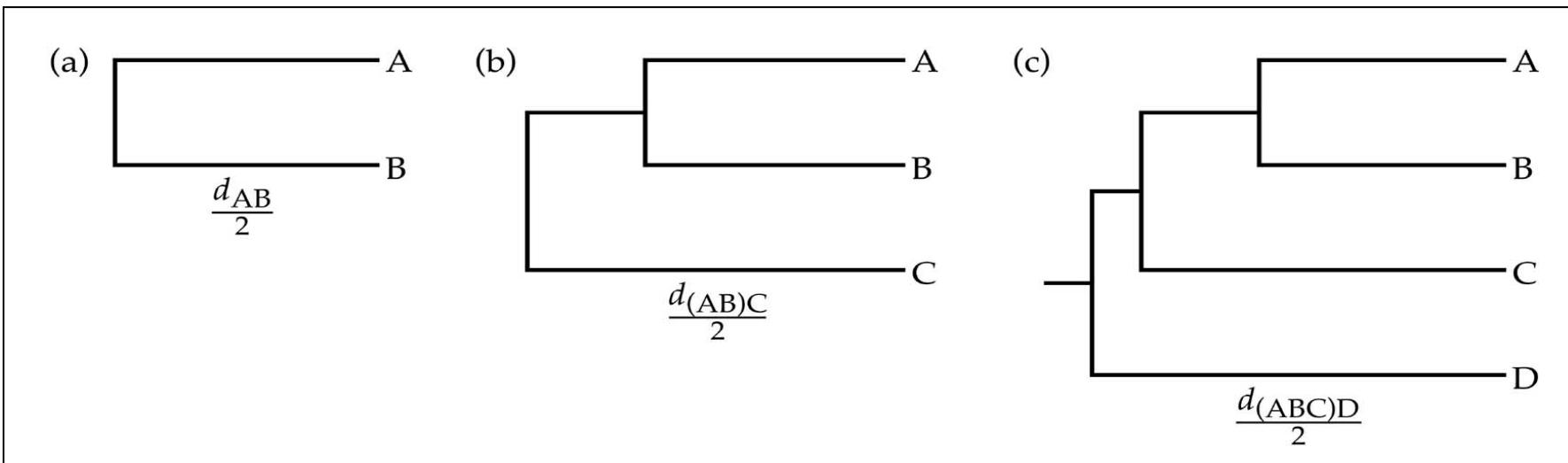
Neu berechnete Distanz-Matrix

3.

	A/B/C	D
Sequenz A/B/C	0	19
Sequenz D		0



UPGMA



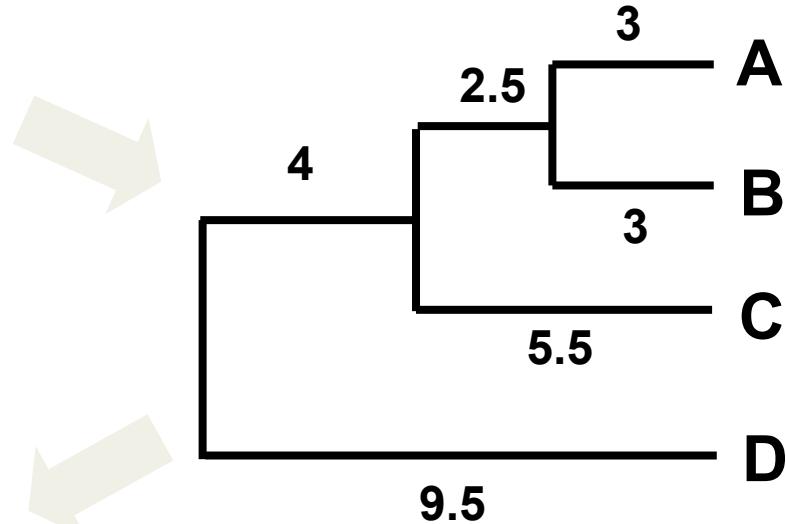
UPGMA-Problem

Ausgangsmatrix

	A	B	C	D
OTU A	0	6	10	18
OTU B		0	12	20
OTU C			0	19
OTU D				0

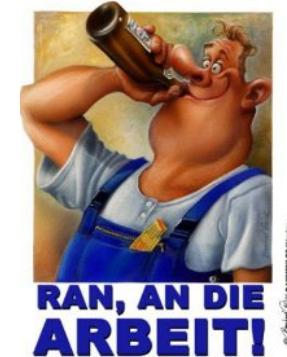
rekonstruierte Matrix

	A	B	C	D
OTU A	0	6	11	19
OTU B		0	11	19
OTU C			0	19
OTU D				0



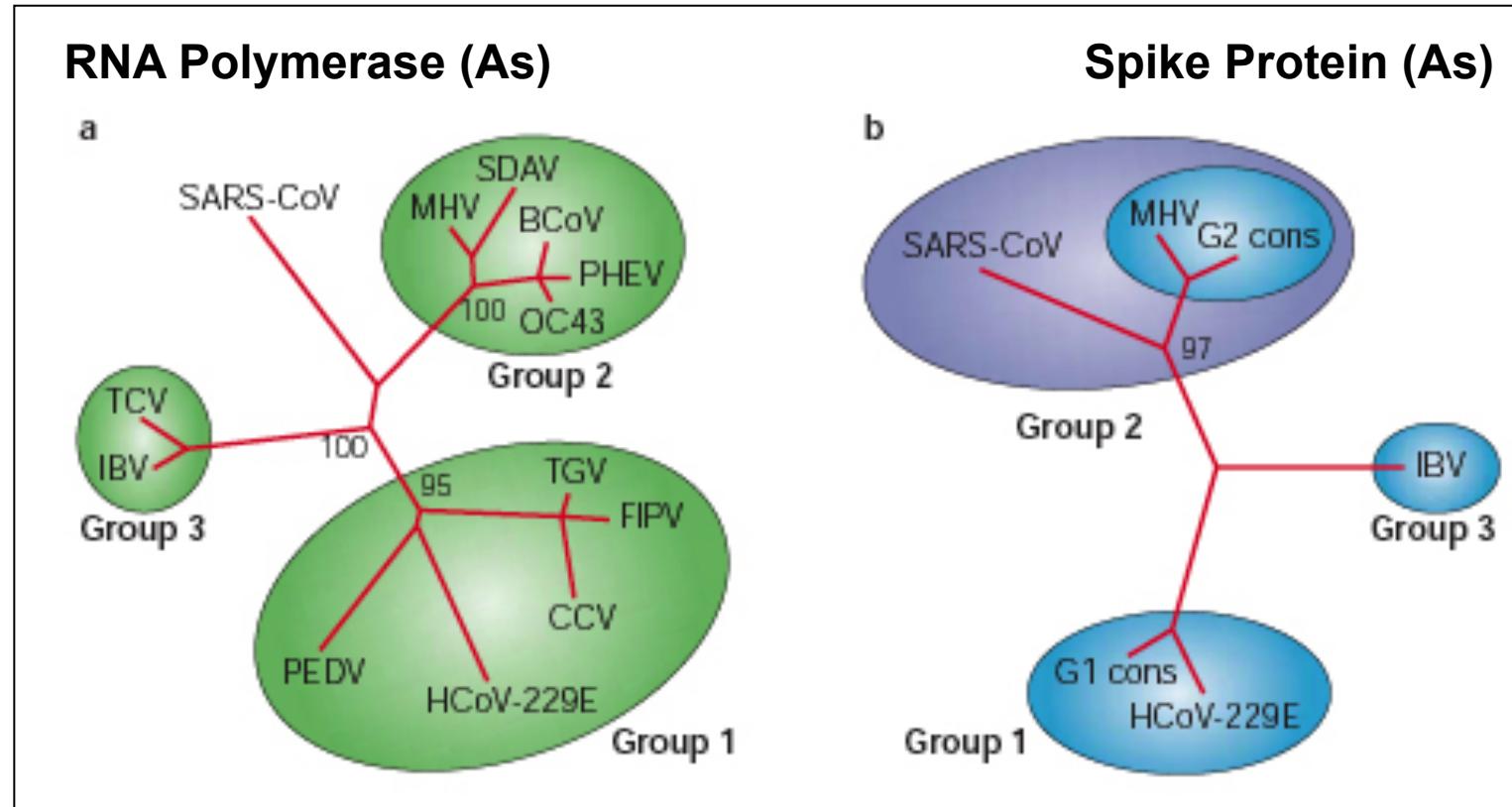
Astlängen des UPGMA-Baums passen nicht exakt zur Realität...

Practical Exercises 4



- Build a phylogenetic tree manually using UPGMA
- Produce “multiple” nucleotide and amino acid sequence alignment of SARS genes and proteins
- Where did SARS originate and how did it spread in the population?
 - > Prepare a nt-based tree from different SARS genomes
- Which are the distant relatives of SARS coronavirus?
 - > Prepare an aa-based tree for the spike protein

SARS-Verwandschaft



Unterschiedliche Datensätze und Rekonstruktionsmethoden können leicht unterschiedliche Baum-Topologien ergeben!!

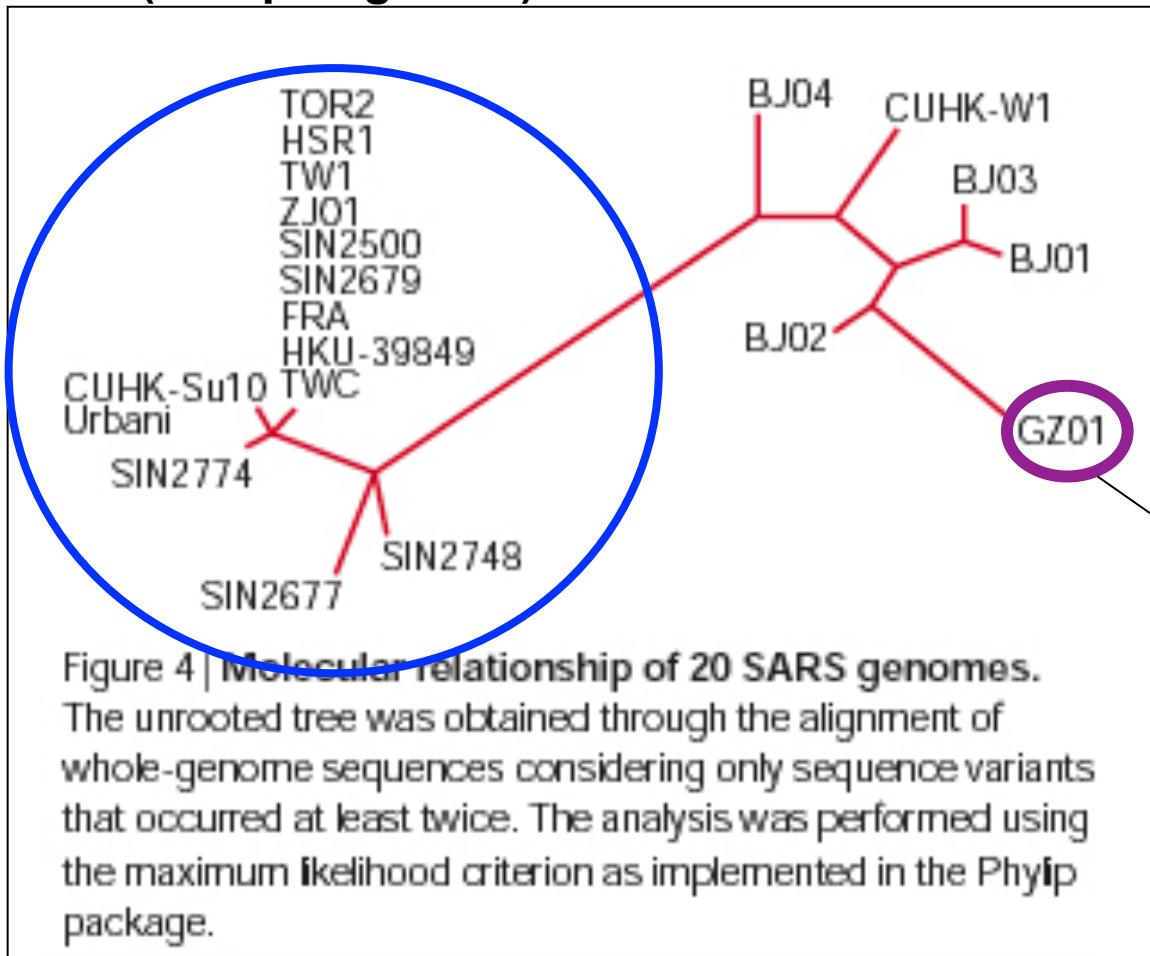
Aber: SARS Co-V ist alter Verwandter der Gruppe 2 Coronaviren

SARS- Phylogenie: Ausbreitung



SARS-Phylogenie: Herkunft?

DNA (Komplettgenom)



- Varianten sind >99% identisch. Dennoch ist eine geographische Zuordnung möglich.
- Sequenz zeigt Besonderheit:**
Sein Spike-Gen hat Insertion von 29 Bp, die sonst nur in tierischen SARS-Verwandten gefunden worden ist!

SARS-Phylogenie: Herkunft?

Fig. 2. Phylogenetic analysis of the nucleotide acid sequence of the spike gene of SCoV-like viruses. Nucleotide sequences of representative SCoV S genes (S gene coding region 21477 to 25244, 3768 bp) were analyzed. The phylogenetic tree was constructed by the neighbor-joining method with bootstrap analysis (1000 replicates) using MEGA 2 (10). Number at the nodes indicates bootstrap values in percentage. The scale bar shows genetic distance estimated using Kimura's two-parameter substitution model (11). In addition to viruses sequenced in the present study, the other sequences used in the analysis could be found in GenBank with accession number: from AY304490 to AY304495, AY278741, AY278554, AY278491, AY274119, and AY278489.

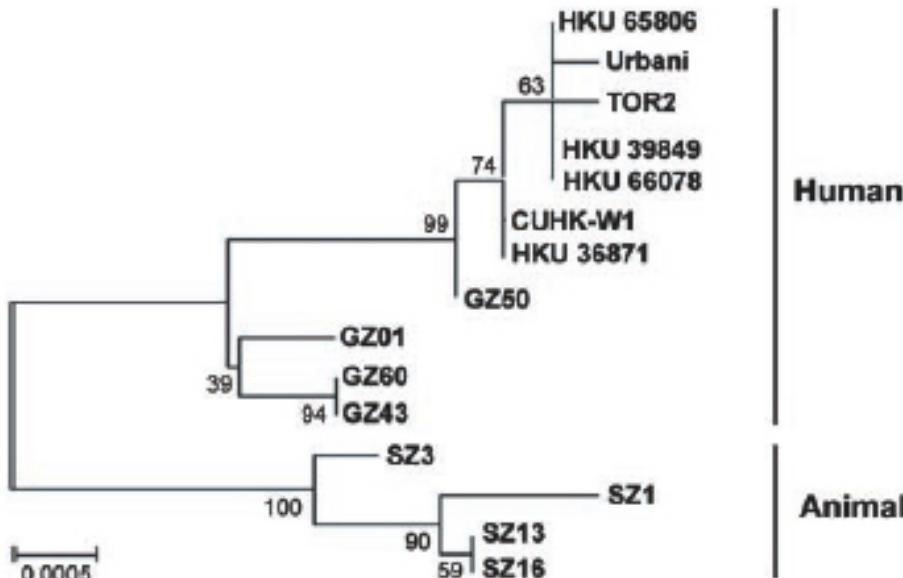


Table 2. Prevalence of antibody to animal SCoV SZ16 in humans. Controls are serum specimens from patients hospitalized for nonrespiratory diseases in Guangdong made anonymous.

Occupation	Sample numbers	Antibody positive (%)
Wild-animal trader	20	8 (40)
Slaughterer of animals	15	3 (20)
Vegetable trader	20	1 (5)
Control	60	0 (0)

SARS: zoonotischer Ursprung



Larvenroller - palm civet
(*Paguma larvata*)



Marderhund - Raccoon dog
(*Nyctereutes procyonoides*)





Ob diese unschuldig wirkenden Säugetiere für die Übertragung des tödlichen Coronavirus verantwortlich sind?

(Foto: AP)

Donnerstag, 22. August 2013

Genetisch 100-prozentige Übereinstimmung mit MERS Übertragen Fledermäuse das Coronavirus?

**Ein Forscherteam entdeckt in Fledermauskot ein mysteriöses Virus, das dem
Coronavirus Mers vollständig gleicht. Ob die Fledermäuse bei der Übertragung
des Virus auf den Menschen eine Rolle spielen, ist noch unklar - die exakte
Übereinstimmung jedoch eine Sensation.**

Das Szenario ...ein neues tödliches Virus!

- Labor: Isolierung der Erbsubstanz und Sequenzierung
- Computer:
 - Erkennen der Virusgene (*de novo* Genvorhersage)
 - Ähnlichkeit zu bekannten Genen? (Datenbanksuchen)
- Verwandtschaft? Ausbreitung? Herkunft?
(Phylogenetische Rekonstruktion)
- Struktur der Proteine?
(Struktur-Vorhersage, -Modellierung)
- Wirkstoff-Design
- Labor: Wirkstoff-Test

