

Life Science – Weitere Anwendungen

SenSitus

Der Einsatz von Techniken der virtuellen Realität bei der Strukturbestimmung von biologischen Makromolekülen

Partner:

- Zentralinstitut für Angewandte Mathematik, Forschungszentrum Jülich
- School of Health Information Sciences and Institute of Molecular Medicine, University of Texas Health Science Center at Houston, Texas USA

Abstract:

The structure determination of large biomolecules (e.g. proteins) frequently requires a combination (i. e. docking) of multi-resolution data, e.g. obtained by X-ray crystallography or electron microscopy. The existing approaches can be roughly grouped into the following two categories: (i) algorithmic solutions which are usually based on some correlation measure and (ii) the „docking by eye“ which is based on a visualization and exploits the expert knowledge of the user. Our project uses virtual reality techniques to combine these two strategies. It augments the stereoscopic visual information with algorithmic information which is provided by a force-feedback device.

Im Rahmen des HFSP geförderten Projekts „Fast rotational matching methods for the structure determination of mega-dalton subcellular machines“ (Grant RGP0026/2003) arbeitet die Visualisierungsabteilung des Zentralinstitut für Angewandte Mathematik (ZAM) im Forschungszentrum Jülich an einem System zur Strukturbestimmung von biologischen Makromolekülen.

Ein genaueres Verständnis der Vorgänge in lebenden Organismen (man denke etwa an den Stoffwechsel oder die DNA Replikation) setzt in der Regel die detaillierte Kenntnis der Struktur der beteiligten biologischen Makromoleküle voraus. Idealerweise kennt man die beteiligten Moleküle mit atomarer Genauigkeit, um ihre genaue Funktionsweise zu untersuchen. Die erforderliche Auflösung bietet etwa die sog. Röntgenkristallographie, bei der Röntgenstrahlen sehr geringer Wellenlänge an der zuvor kristallisierten Probe gestreut werden. Die Kristallisation von großen Biomolekülen gelingt aus technischen Gründen jedoch nicht immer. Weniger aufwendig ist die sog. Elektronenmikroskopie, deren Auflösung jedoch typischerweise um einen Faktor 10 schwächer ist. Bei der Strukturbestimmung tritt also häufig die folgende Situation auf: Von der gesamten Struktur liegt ein Volumendatensatz mit mittlerer Auflösung vor (Elektronenmikroskop) während von Teilen des untersuchten Moleküles die atomgenaue Struktur bekannt ist (Röntgenkristallographie). Die atomgenaue Struktur des gesamten Systems kann also modelliert werden, wenn die Kombination (d. h. korrekte Überlagerung bzw. Docking) dieser beiden Datensätze gelingt.

Zu diesem Zweck sind zahlreiche Methoden entwickelt worden, die grob in zwei Klassen unterschieden werden können. Zum einen algorithmische Verfahren, die darauf basieren, eine Kenngröße („Korrelation“) für die Güte der Überlagerung zu maximieren. Zum anderen finden interaktive Verfahren Anwendung, bei denen in einem ersten Schritt eine Visualisierung der Daten erfolgt und anschließend ein Experte „von Hand“ (d.h. interaktiv) die optimale Kombination der Datensätze sucht. Beide Methoden haben Stärken und Schwächen. Während algorithmische Verfahren absolut reproduzierbare Ergebnisse liefern, können sie bei stark „verrauschten“ Daten scheitern. Das interaktive Verfahren liefert keine strikte Reproduzierbarkeit, bindet jedoch das Expertenwissen des Nutzers ein, das in der Regel nicht vollständig von einem Algorithmus abgebildet werden kann.

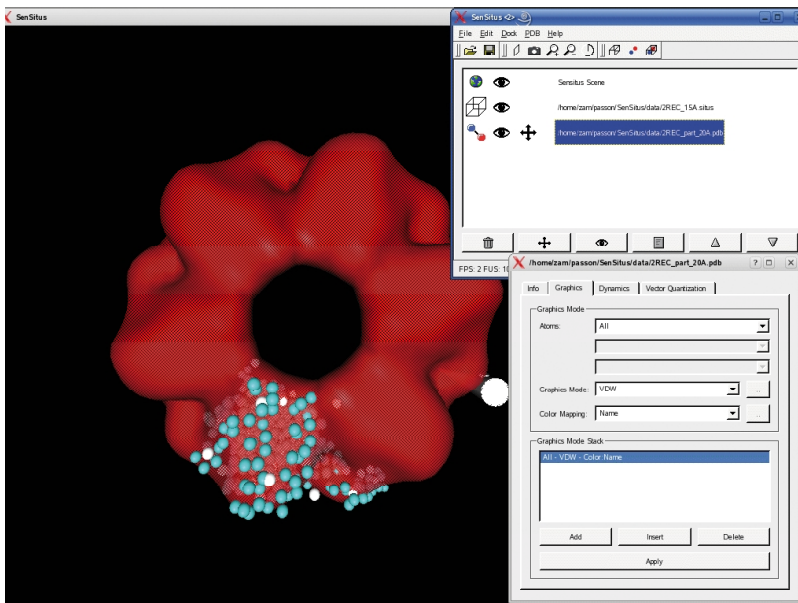


Abbildung 1: Screenshot von SenSitus. Die hochaufgelöste Struktur (Kugeln) soll in die niedrigaufgelöste Struktur (Isooberfläche) eingepasst werden.

Unser Verfahren kombiniert beide Strategien unter Einsatz von VR Techniken. Dem Anwender steht zum einen eine (stereoskopische) Visualisierung der Datensätze zur Verfügung, mit deren Hilfe die interaktive Lösung des Dockingproblems gesucht werden kann (siehe Abbildung 1). Als Eingabegerät wird dabei ein sog. force-feedback Gerät (siehe Abbildung 2) verwendet.



Abbildung 2: Force-feedback Gerät („Phantom 1.5/6DOF“, Hersteller: SensAble Technologies).

Gleichzeitig liefert das force-feedback Gerät algorithmische Information über die Güte der aktuellen Überlagerung an den Nutzer. Zu diesem Zweck wird der Gradient der Korrelation als Kraft an den Nutzer ausgegeben. Auf den Nutzer wirkt also eine Kraft, die ihn in die Richtung des nächsten lokalen Maximums der Korrelation führt. Das Optimierungsproblem wird somit im Wechselspiel zwischen seinem Expertenwissen und der algorithmischen Information gelöst.

Um auch bei großen Molekülen von mehreren tausend Atomen die Berechnung der Kraft in Echtzeit zu ermöglichen, kommen Datenkompressionstechniken zum Einsatz (die sog. Vektorquantisierung). Das Programm kann unter <http://sensitus.biomachina.org/> heruntergeladen werden.

Ansprechpartner:

Dr. Oliver Passon
 Zentralinstitut für Angewandte
 Mathematik, Forschungszentrum
 Jülich
 e-mail:
 o.passon@fz-juelich.de