

**DIE ENTDECKUNG NEUER PROTEINDOMÄNEN
SOWIE ZWEI ANWENDUNGEN
IHRER GENOMWEITEN IDENTIFIZIERUNG**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOCTOR RERUM NATURALIUM
(DR.RER.NAT.)

VORGELEGT DER

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHEN FAKULTÄT
(MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHER BEREICH)
DER MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

VON DIPL. BIOTECHNOL. EIKE STAUB
GEBOREN AM 12.7.1972 IN OSNABRÜCK

GUTACHTER:

1. Prof. Dr. Dr. Thomas Braun
2. Prof. Dr. Andre Rosenthal
3. Prof. Dr. Stefan Posch

Verteidigt am 29.04.2004 in Halle (Saale)

urn:nbn:de:gbv:3-000006642

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006642>]

Diese Arbeit entstand während meiner Zeit bei der Firma metaGen Pharmaceuticals GmbH. Allen Mitarbeitern sei herzlich für die kollegiale Arbeitsatmosphäre gedankt. Besonderer Dank gilt meinen Kollegen Dr. Bernd Hinzmann, Dr. Detlev Mennerich und Dr. Stefan Röpcke, die stets engagierte Diskussionspartner für die Erörterung fachlicher Fragen gewesen sind. Ich danke Prof. Dr. André Rosenthal für die Initiierung vieler herausfordernder Bioinformatik-Projekte innerhalb metaGens, in denen ich die für diese Dissertation notwendige Erfahrung sammeln konnte. Prof. Dr. André Rosenthal und Prof. Dr. Dr. Thomas Braun seien gedankt für fruchtbaren Ideenaustausch und Ihre konstruktive Kritik während der Entstehung der Texte dieser Dissertation. Prof. Dr. Gottfried Otting sei dafür gedankt, dass er mir Gelegenheit gegeben hat, mich in die Interpretation seiner Resultate einzubringen. Letztlich danke ich besonders meiner Frau Claudia für Ihre Geduld mit mir, wenn ich die Aufmerksamkeit für alltägliche Dinge vermissen ließ, weil ich mich in Gedanken mit den Problemen dieser Arbeit beschäftigte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Klassische Funktionsvorhersage von Proteinen	1
1.2	Proteindomänen als Bausteine modularer Proteinarchitektur	2
1.3	Vorhersage der Proteinstruktur	4
1.4	Neue Methoden zur Vorhersage der Proteinfunktion	4
1.5	Hintergründe der Entdeckungen neuer Proteindomänen in dieser Arbeit	6
1.6	Zwei Anwendungen der genomweiten Identifizierung von Proteindomänen	8
1.7	Referenzen der Einleitung	9
2	The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins	14
3	The Spin/Ssty repeat: a new motif in proteins involved in vertebrate development from gamete to embryo	18
4	A novel repeat in the melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan defines a new protein family	25
5	The novel EPTP repeat defines a superfamily of proteins implicated in epileptic disorders	31
6	Sequence similarity between prokaryotic nitrogen-sensing histidine kinases and vertebrate hypoxia-inducible proteins	37
7	Systematic identification of immunoreceptor tyrosine-based motifs in the human proteome	47
8	Insights into the evolution of the nucleolus by an analysis of its protein domain repertoire	70
9	Diskussion	111
9.1	Überblick	111
9.2	Die DAPIN-Domäne als vierter Subtyp der Death-Domain-Superfamilie	111
9.3	Der Spin/Ssty-Repeat: Einblicke in die Evolution einer Proteinfamilie mit Funktion in der Gametogenese von Vertebraten	112
9.4	Die strukturelle Rolle des CSPG-Repeats in NG2/MCSP-Proteinen und seine Ähnlichkeit zu Cadherin-Repeats	113
9.5	Die Rolle des EPTP-Repeats in verschiedenen hereditären Epilepsie-Syndromen	115

9.6	Die Bedeutung der Sequenzähnlichkeit zwischen NtrY- und HIG-Proteinen	116
9.7	Anzeichen für ITIM-abhängige Signaltransduktion in bisher unbeachteten Proteinen und humanen Geweben	118
9.8	Evidenz für einen chimären Ursprung und eine graduelle Evolution des Nukleolus durch Analyse seines Proteindomänenrepertoires	119
9.9	Ausblick	121
9.10	Referenzen der Diskussion	124
10	Zusammenfassung	126
11	Anhang	A-1
11.1	Manuskript „The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition.“	A-1
11.2	<i>Curriculum vitae</i>	A-11
11.3	Publikationsliste	A-13
11.4	Erklärung gemäß §5 (2) b) der Promotionsordnung	A-15