

Der Zelloberfläche ein Gesicht geben

ETH-Forscherinnen und -Forscher haben mithilfe von maschinellem Lernen erstmals Proteine auf der Oberfläche von Zellen umfassend untersucht und katalogisiert. Die Erkenntnisse ermöglichen einen neuen Ansatz in der Medikamentenforschung.

Auf der Oberfläche von Zellen, verankert in der Zellmembran, befindet sich eine Vielzahl verschiedener Proteine, die für die Zelle lebenswichtige Funktionen ausüben. Sie sind Antennen in die Aussenwelt, die Signale senden und empfangen, dank derer Zellen miteinander kommunizieren können. Sie sind auch Schleusen für Moleküle und transportieren Stoffe in und aus der Zelle, und sie ermöglichen, dass sich Zellen an anderen Zellen oder Strukturen festhalten können.

Die Medizin interessiert sich sehr für Oberflächenproteine und nutzt sie, um Krankheiten zu behandeln. Rund zwei Drittel der bekannten Medikamente entfalten ihre Wirkung dadurch, dass sie passgenau an ein Oberflächenprotein andocken und eine zelluläre Signalkaskade in Gang setzen.

Überholtes Paradigma

Doch so praktisch und einfach das klingen mag: Der bisherige Ein-Medikament-eine-Zielstruktur-Ansatz hat den gewichtigen Nachteil, dass Ziel-Oberflächenproteine auch auf vielen unterschiedlichen Zelltypen vorkommen. Viele Medikamente richten sich daher nicht nur an den Zelltyp, den man angreifen möchte, sondern zusätzlich auch an andere Zellen. Dies ist eine Ursache, warum viele Medikamente ungewollte Nebenwirkungen hervorrufen.

Forscherinnen und Forscher aus der Gruppe von ETH-Professor Bernd Wollscheid vom Institut für Molekulare Systembiologie und dem Department für Gesundheitswissenschaften und Technologie (D-HEST) erforschen deshalb die Verteilung und Anordnung der Oberflächenproteine auf den Zellen. Damit möchten sie in einem neuen Ansatz geeignete Ziele für medikamentöse Interventionen finden.

Da die Vielfalt der Oberflächenproteine von menschlichen Zellen bisher kaum erforscht war, erstellte Wollscheids Doktorandin Damaris Bausch-Fluck zusammen mit dem Bioinformatiker Ulrich Goldmann aus derselben Gruppe in einem ersten Schritt ein Inventar dieser Moleküle. Die Studie wurde vor kurzem in der Fachzeitschrift [PNAS](#) veröffentlicht.

Die Forschenden nutzten dabei die Vorteile maschinellen Lernens: Erstellt wurde das Inventar von einem Computer, dem die Wissenschaftler beibrachten, welche Eigenschaften und Merkmale Oberflächenproteine haben. Dazu fütterten sie den Rechner mit zuvor experimentell erhobenen Proteindaten. Dann liessen die Forschenden die Maschine ausrechnen und voraussagen, welche der rund 20'000 Proteine des Menschen an der Oberfläche von Zellen vorkommen können.

Weitgehend richtige Voraussagen

Das vom Computer erzeugte Inventar umfasste schliesslich rund 2900 verschiedene Proteine. Mit anderen Worten: Jedes siebte Protein von menschlichen Zellen könnte an ihren Oberflächen erscheinen. Der neu entwickelte Algorithmus hatte bei seiner Voraussage eine hohe Treffsicherheit. In mehr als 93 Prozent der Fälle lag der Computer richtig, wie eine nachträgliche experimentelle

Überprüfung ergab.

Die Zahl von Oberflächenproteinen schwankt zudem stark von Zelltyp zu Zelltyp, wie die Forscherinnen zeigen konnten. Die Wissenschaftler benutzten öffentlich verfügbare Daten von Zelllinien und konnten zeigen, dass bei Immunzellen nur rund 500 verschiedene Oberflächenproteine vorhanden sind, bei Lungen- und Hirnzellen jedoch mehr als 1000. Die grösste Vielfalt an Oberflächenproteinen besitzen primäre Stammzellen: 1800 verschiedene Proteine kommen bei ihnen vor. «Zelllinien haben ein weniger komplexes Oberflächenproteom als frisch aus Körpergewebe isolierten Zellen, da Zelllinien weniger vielfältige Wechselwirkungen erfahren», betont Wollscheid. Die ETH-Forschenden haben ihre Ergebnisse wiederum in einer öffentlichen Datenbank hinterlegt.

Organisation und Verteilung entscheiden

Die Kenntnis über das Vorkommen und die Vielfalt der Oberflächenproteine führt allerdings nicht automatisch zu neuen Wirkstoffen. «Oberflächenproteine sind nicht gleichmässig verteilt, sondern inselartig angeordnet in funktionalen Einheiten mit wechselnden Proteinzusammensetzungen und somit wechselnden Funktionen», sagt Damaris Bausch-Fluck, die Erstautorin nicht nur der obgenannten Studie ist, sondern auch von einem Übersichtsartikel in der Fachzeitschrift «Current Opinion in Chemical Biology». Dort beschreibt sie zusammen mit den Kollegen, wie Oberflächenproteine im Nanometer Bereich organisiert sein könnten und wie diese Proteininseln die Funktion und Signalleitung beeinflussen koennen.

Folgende Analogie hilft, die Anordnung von Oberflächenproteinen und ihre Funktion zu verstehen: Wäre ein Protein so gross wie ein Mensch, dann wäre die Fläche der Zelloberfläche dreimal so gross wie der Central Park in New York. Die Baseballfelder im Park wären dann eine solche funktionale Insel, auf der sich Proteine – die Spieler – zu einer besonderen Funktion – dem Baseballspiel – gruppieren. Verlassen die Spieler das Spielfeld, verlieren sie ihre Funktion.

Nachträgliche Veränderungen verändern Funktion

Ausserdem stellt jeder Zelltyp die Oberflächenproteine in unterschiedlichen Konzentrationen her. Und schliesslich können Oberflächenproteine nach ihrer Herstellung verändert, beispielsweise mit Zuckermolekülen oder Phosphaten «dekoriert» werden. Dadurch übernehmen sie andere Funktionen als ohne diese molekulare Dekoration.

Bernd Wollscheid spricht daher nicht von Proteinen, sondern von Proteoformen. Das Grundgerüst mag immer gleich sein – durch die nachträglichen Veränderungen entstehen aus dem ursprünglichen Protein mehrere unterschiedliche Formen mit verschiedenen Funktionen.

Inseln als therapeutische Ziele

«Für die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist es deshalb entscheidend, funktionale Einheiten mit mehreren Proteinen zu kennen und als mögliche Zielstruktur ins Auge zu fassen», sagt Wollscheid. Statt an ein spezifisches Protein könnten beispielsweise Antikörper-Medikamente mehrere verschiedene Zielstrukturen gleichzeitig andocken, um eine funktionale Insel ausser Kraft zu setzen. Da die Inseln viel spezifischer sind für gewisse Zelltypen, etwa Krebszellen, ist es denkbar, dass sich Krankheiten auf diese Weise gezielter und mit weniger Nebenwirkungen behandeln lassen.

«Zurzeit sind wir daran, die vielen weissen Flecken auf den Oberflächen-Landkarten verschiedener Zelltypen zu erforschen – fast wie die Pioniere, die einst zu unbekanntem Kontinenten aufbrachen», erklärt Wollscheid.

Bausch-Fluck D, Goldmann U, Müller S, van Oostrum M, Müller M, Schubert O, Wollscheid B. The in silico Human Surfaceome. PNAS November 13, 2018 115 (46) E10988-E10997; published ahead of print October 29, 2018 [doi:10.1073/pnas.1808790115](https://doi.org/10.1073/pnas.1808790115)

Bausch-Fluck D, Milani E, Wollscheid B. Surfaceome nanoscale organization and extracellular interaction networks. Current Opinion in Chemical Biology, Volume 48, February 2019, 26-33. [doi:10.1016/j.cbpa.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.09.020)