

## KI-Analyse: So wählt ein Alzheimer-assoziiertes Enzym seine Zielproteine aus

**Forschende zeigen mit Künstlicher Intelligenz, wie die  $\gamma$ -Sekretase Substrate erkennt: ein wichtiger Fortschritt für die Grundlagen- und translationale Forschung.**

Das Enzym  $\gamma$ -Sekretase ist in der Lage, mehr als 150 verschiedene Membranproteine zu spalten. Dazu gehört unter anderem das Amyloid-Vorläuferprotein, aus dem die für Alzheimer charakteristischen Ablagerungen entstehen, und auch das Protein Notch1, das eine wichtige Rolle in der Zellkommunikation und in der Krebsentstehung spielt. Lange Zeit war jedoch unklar, wie die  $\gamma$ -Sekretase ihre Zielproteine erkennt. Viele Proteasen identifizieren Substrate anhand charakteristischer Aminosäure-Sequenzen, die  $\gamma$ -Sekretase jedoch nicht.

Ein interdisziplinäres Team des Biomedizinischen Centrums der LMU, der Technischen Universität München (TUM) und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) konnte jetzt Details zum Mechanismus klären. Die Forschenden zeigen, dass Substrate des Enzyms ein komplexes physikochemisches Profil besitzen, das für deren Erkennung und Spaltung entscheidend ist.

### **Neues Verfahren macht verborgene Merkmale sichtbar**

Das Team entwickelte ein neuartiges Verfahren namens „Comparative Physicochemical Profiling“ (CPP), mit dem die physikochemischen Eigenschaften bekannter Substrate mit Referenzproteinen verglichen und charakteristische Muster identifiziert werden können. In Kombination mit erklärbarer Künstlicher Intelligenz (XAI) konnte das Team sichtbar machen, welche Merkmale für Substrate der  $\gamma$ -Sekretase charakteristisch sind.

„Die Substrate der  $\gamma$ -Sekretase verfügen über ein spezifisches physikochemisches Profil, das sich über die gesamte Transmembranregion und angrenzende Sequenzbereiche erstreckt“, erklärt Prof. Dr. Harald Steiner (LMU und DZNE), der die Studie gemeinsam mit Dmitrij Frishman (TUM) leitete. Besonders nahe der Spaltstelle der Substrate fanden die Forschenden Hinweise, dass Substrate neben ihrer helikalen Struktur auch das Potential haben, alternativ eine gestreckte Konformation ausbilden zu können – eine Eigenschaft, die durch experimentelle Daten von  $\gamma$ -Sekretase Enzym-Substrat Komplexen unterstützt werden.

„Wir wollten verstehen, was ein Substrat tatsächlich definiert, und nicht einfach eine Black-Box-Vorhersage generieren“, ergänzt Erstautor Dr. Stephan Breimann, der die CPP-Methode maßgeblich entwickelte. „Der Einsatz erklärbarer KI hat uns genau diese Transparenz ermöglicht.“

### **Perspektiven für Forschung und Anwendung**

Mithilfe der CPP-Methode konnten die Forschenden auch mehrere bislang unbekannte Substrate des Enzyms identifizieren, darunter Proteine, die eine wichtige Rolle bei der Immunregulation und der Entstehung von Krebs spielen.

Die Autoren der Studie sind überzeugt, dass ihre Erkenntnisse weit über die  $\gamma$ -Sekretase hinausreichen. „Wir sehen darin einen neuen Ansatz, um das Zusammenspiel von Sequenz, Struktur

und Funktion auch für andere Proteasen oder z.B. für Rezeptoren zu entschlüsseln“, erklärt Steiner. Langfristig könnten die Ergebnisse auch dazu beitragen therapeutisch relevante Verbindungen wie kleinmolekulare Medikamente, Peptide oder Antikörper mit verbesserten Spezifitäten zu entwickeln.

**Originalpublikation:**

Stephan Breimann, Frits Kamp, Gabriele Basset, Claudia Abou-Ajram, Gökhan Güner, Kanta Yanagida, Masayasu Okochi, Stephan A. Müller, Stefan F. Lichtenthaler, Dieter Langosch, Dmitrij Frishman & Harald Steiner: Charting  $\gamma$ -secretase substrates by explainable AI. Nature Communications 2025.

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-60638-z>