

Künstliche Intelligenz hilft bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe

Neue Wirkstoffe für Medikamente gegen Infektionen, Krebs oder andere schwere Erkrankungen basieren häufig auf Substanzen, die ursprünglich in Mikroorganismen, Pflanzen oder anderen Lebewesen entdeckt wurden. Solche Wirkstoffe gezielt mithilfe von Mikroorganismen herzustellen oder zu verbessern, ist oftmals herausfordernd, weil die zugrundeliegenden biologischen Prozesse äußerst komplex sind. Forschende des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) haben nun gezeigt, dass künstliche Intelligenz bei dieser Aufgabe helfen kann. Sie entwickelten mit KI neuartige Proteinbausteine für biologische Produktionssysteme. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Forschenden in der Fachzeitschrift Nature Communications.

Forschende des HIPS entwickeln Bausteine für die Wirkstoffproduktion

Die Natur bietet eine nahezu grenzenlose Vielfalt chemischer Substanzen. Diese wurden durch Millionen von Jahren an Evolution zwar für ihren jeweiligen Zweck optimiert – nicht jedoch für eine Verwendung als Wirkstoffe im Menschen. Bereits seit Jahrzehnten versuchen Forschende daher, mikrobielle Wirkstoffproduzenten genetisch so umzuprogrammieren, dass sie Varianten ihrer Naturstoffe mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften produzieren. Eine große Herausforderung dabei ist, dass die Proteinstrukturen, die für die Herstellung von Naturstoffen verantwortlich sind, überaus komplex sind. Viele Änderungen in den entsprechenden Bauplänen führen daher schlichtweg zu funktionslosen Proteinen. Dieses Problem hat ein Team rund um den HIPS-Nachwuchsgruppenleiter Dr. Kenan Bozhüyük nun durch einen neuen Ansatz adressiert, der auf künstlicher Intelligenz beruht. Die Idee: Wenn eine KI verstehen kann, was funktionierende Produktionssysteme ausmacht, kann sie möglicherweise sogar neue Bausteine solcher Systeme entwickeln, die in der Natur nicht vorkommen und so die chemische Diversität für die Wirkstoffentwicklung zusätzlich erweitern. Das HIPS ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Zusammenarbeit mit der Universität des Saarlandes.

Im Mittelpunkt der Studie standen sogenannte nicht-ribosomale Peptidsynthetasen, kurz NRPS. Diese großen Enzymkomplexe arbeiten wie molekulare Produktionsstraßen. Sie produzieren in Mikroorganismen eine Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe, darunter auch Substanzen, auf deren Grundlage zahlreiche Antibiotika, Immunsuppressiva oder Krebsmedikamente entwickelt wurden. Das Problem: Nur wenn die einzelnen Teile im richtigen Moment exakt zusammenspielen, kann am Ende ein Produkt entstehen. Deshalb sind NRPS besonders schwer gezielt umzubauen.

Die Forschenden kombinierten mehrere vortrainierte KI-Modelle mit experimentellen Testreihen, um neue sogenannte Thioliierungsdomänen (T-Domänen) zu entwickeln. Diese Bausteine wirken innerhalb der NRPS wie bewegliche Transportarme: Sie nehmen molekulare Zwischenprodukte auf und reichen sie an die nächste Bearbeitungsstation weiter. Insgesamt entwarf das Team mithilfe der KI 76 neue T-Domänen, stellte Hunderte unterschiedliche NRPS-Varianten her und testete sie in lebenden Zellen.

Dabei zeigte sich, dass mehrere der KI-entworfenen Bausteine funktionsfähig waren. Einige ermöglichten sogar die Bildung von Produkten in künstlich kombinierten Enzymsystemen und

steigerten die Ausbeute im Vergleich zu natürlichen Varianten bis auf das Dreifache. Zudem erwies sich mindestens eines der entworfenen Proteine als besser löslich und thermisch stabiler als die natürliche Vergleichsvariante. Höhere Ausbeuten sind nicht nur für eine spätere Produktion interessant. Sie erleichtern bereits in der frühen Forschung, neue Naturstoffe überhaupt in ausreichender Menge zu gewinnen, um ihre Struktur aufzuklären und ihre Wirkung genauer zu untersuchen. Entscheidend war, dass die KI die neuen Bausteine nicht isoliert entwarf, sondern passend zu ihrer unmittelbaren Umgebung im jeweiligen Enzymsystem. Denn ob ein solcher Baustein funktioniert, hängt stark davon ab, ob er mit seinen Nachbarbereichen zusammenarbeiten kann.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich künstliche Intelligenz nicht nur nutzen lässt, um einzelne Proteine zu entwerfen, sondern auch, um zentrale Bausteine komplexer biologischer Produktionssysteme gezielt neu zu gestalten“, sagt Bozhüyük. „Die KI ersetzt dabei die Experimente nicht, hilft uns aber, unter vielen denkbaren Varianten schneller vielversprechende Kandidaten auszuwählen.“

„Die Studie zeigt, dass KI die Entwicklung neuer Wirkstoffe auf Basis von Naturstoffen entscheidend voranbringen kann“, sagt Prof. Rolf Müller, Wissenschaftlicher Direktor des HIPS und Leiter der Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“. „Wenn wir solche Biosynthese-Systeme künftig gezielter anpassen können, eröffnet das neue Möglichkeiten, um dringend benötigte Medikamente effizienter zu entwickeln und somit schneller für klinische Anwendungen zugänglich zu machen.“

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Wissenschaftler:innen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen in Braunschweig und an anderen Standorten in Deutschland bakterielle und virale Infektionen sowie die Abwehrmechanismen des Körpers. Sie verfügen über fundiertes Fachwissen in der Naturstoffforschung und deren Nutzung als wertvolle Quelle für neuartige Antiinfektiva. Als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) betreibt das HZI translationale Forschung, um die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Therapien und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten zu schaffen. <https://www.helmholtz-hzi.de>

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland:

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) in Saarbrücken wurde im Jahr 2009 vom HZI und der Universität des Saarlandes gemeinsam gegründet. Die Forscher suchen hier insbesondere nach neuen Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten, optimieren diese für die Anwendung am Menschen und erforschen, wie diese am besten zu ihrem Wirkort im menschlichen Körper transportiert werden können. <https://www.helmholtz-hips.de/de/>

Originalpublikation:

E. F. Bülbül, S. Bang, K. George, G. Bianchi, P. Raj, S. Chung, V. Pauline, R. Hochstrasser, H. A. Minas, W. A. M. Elgaher, A. M. Kany, A. K. H. Hirsch, S. Schmitt, D. W. Heinz, O. V. Kalinina, D. Klakow, K. A. J. Bozhüyük: Generative AI designs functional thiolation domains for reprogramming non-ribosomal peptide synthetases. Nature Communications (2026). DOI: 10.1038/s41467-026-77963-6 <https://doi.org/10.1038/s41467-026-77963-6>

Weitere Informationen:

<https://www.helmholtz-hzi.de/media-center/newsroom/news-detailseite/kuenstliche-intelligenz-hilft-bei-der-entwicklung-neuer-wirkstoffe/> Pressemitteilung auf der HZI-Webseite