

## Neue Methode für das Design künstlicher Proteine

### **Große neue Proteine entwerfen mit KI**

Passgenaue Antikörper für Therapien, Biosensoren für Diagnosen oder Enzyme für chemische Reaktionen herzustellen – das sind Ziele des Proteindesigns. Ein internationales Forschungsteam hat nun eine Methode entwickelt, mit der sich große neue Proteine am Computer besser als bisher entwerfen und im Labor mit den gewünschten Eigenschaften herstellen lassen. Sie nutzen dafür unter anderem die Fähigkeiten der KI-basierten Software AlphaFold2, für die es den Chemie-Nobelpreis gab, auf eine neue Art und Weise.

Ob als Bausteine, Transportsysteme, Enzyme oder Antikörper, Proteine spielen eine lebenswichtige Rolle in unserem Körper. Forschende versuchen sie daher nachzubauen oder sogenannte De-novo-Proteine zu entwerfen, die in der Natur gar nicht vorkommen. Solche künstlichen Proteine sollen zum Beispiel bestimmte Viren binden oder Wirkstoffe transportieren. Um sie zu entwickeln, nutzen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zunehmend maschinelles Lernen. Erst kürzlich wurden Fortschritte in diesem Gebiet mit dem Chemie-Nobelpreis gewürdigt: Dieser ging dieses Jahr an David Baker, einen Pionier des de novo Proteindesigns, und an die Entwickler der Software AlphaFold2 Demis Hassabis und John Jumper. AlphaFold2 ermöglicht es, Proteinstrukturen mit hoher Genauigkeit am Computer vorherzusagen.

Ein Team unter Leitung von Hendrik Dietz, Professor für Biomolekulare Nanotechnologie an der Technischen Universität München (TUM), und von Sergey Ovchinnikov, Professor für Biologie am Massachusetts Institute of Technology (MIT), hat nun ein Verfahren entwickelt, mit dem sich die akkurate Strukturvorhersage von AlphaFold2 zusammen mit einem sogenannten Gradient Descent Ansatz für effizientes Proteindesign nutzen lässt. Publiziert wurde es im Fachjournal Science.

Gradient Descent ist eine gängige Methode zur Modelloptimierung. In einem schrittweisen Prozess kann man damit Abweichungen zur gewünschten Zielfunktion erkennen und die Parameter immer weiter anpassen, bis das optimale Ergebnis erreicht ist. Im Proteindesign kann Gradient Descent dabei helfen, die durch AlphaFold2 vorhergesagte Proteinstruktur neuer Proteine gegen die gewünschte Proteinstruktur abzugleichen. So können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre neu entworfene Aminosäurekette und die daraus entstehende Struktur immer weiter optimieren. Letztere bestimmt maßgeblich die Stabilität und Funktion des Proteins und hängt von feinen energetischen Wechselwirkungen ab.

### **Bessere Anpassungen durch virtuelle Überlagerung der Bausteine**

Mit dem neuen Verfahren lassen sich große neue Proteine besser als bisher designen und mit den gewünschten Eigenschaften versehen, zum Beispiel um passgenau an andere Proteine zu binden. Ihr Designprozess unterscheidet sich an verschiedenen Stellen von bisherigen Vorgehensweisen.

„Wir haben den Prozess für neue Proteine so gestaltet, dass wir zunächst die Grenzen des physikalisch Möglichen außen vor lassen. Üblicherweise geht man an jeder Stelle der Aminosäurekette von nur einem der 20 möglichen Bausteine aus. Wir nutzen stattdessen eine Variante, bei der alle Möglichkeiten virtuell überlagert sind“, sagt Christopher Frank, Doktorand am Lehrstuhl für Biomolekulare Nanotechnologie und Erstautor der Studie.

Diese virtuelle Überlagerung lässt sich so nicht direkt in ein tatsächlich produzierbares Protein umsetzen. Aber sie ermöglicht es, das Protein virtuell immer weiter zu optimieren. „Über mehrere Wiederholungen hinweg verbessern wir die Anordnung der Aminosäuren, bis das neue Protein sehr nah an der Struktur dran ist, die wir gerne hätten“, sagt Christopher Frank. Aus dieser optimierten Struktur wird dann die Abfolge von Aminosäuren ermittelt, die sich auch tatsächlich im Labor umsetzen lässt.

### **Der entscheidende Test: Wie schneiden die Vorhersagen in echt ab?**

Die entscheidende Probe für alle neu entworfenen Proteine: Entspricht die echte Struktur auch dem erdachten Konstrukt und der gewünschten Funktion? Das Team hat mit der neuen Methode über 100 Proteine nicht nur virtuell entworfen, sondern auch im Labor hergestellt und experimentell überprüft. „Wir konnten beweisen, dass unsere designten Strukturen der echten Umsetzung sehr genau entsprechen“, sagt Christopher Frank.

Mit ihrer neuen Methode konnten sie Proteine aus bis zu 1000 Aminosäuren herstellen. „Wir nähern uns damit der Größe von Antikörpern an und können - wie bei Antikörpern auch - dann mehrere gewünschte Funktionen in ein solches Protein integrieren“, erläutert Hendrik Dietz. „Das könnten beispielsweise Motive zur Erkennung und Unterdrückung von Krankheitserregern sein.“

### **Publikationen**

Frank C, Khoshouei A, Fuß L, Schiwietz D, Putz D, Weber L, Zhao Z, Hattori M, Feng S, de Stigter Y, Ovchinnikov S, Dietz H: [Scalable protein design using optimization in a relaxed sequence space](https://doi.org/10.1126/science.adq1741). Science, October 2024. [www.science.org/doi/10.1126/science.adq1741](https://doi.org/10.1126/science.adq1741)