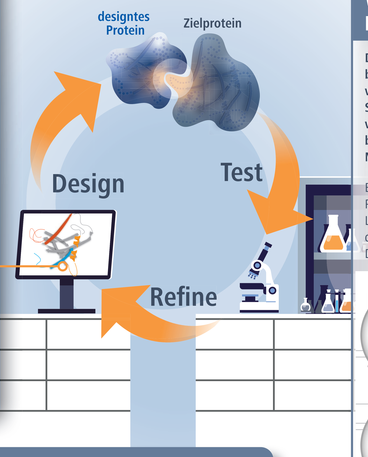
ImmunoSensation²
the immune sensory system Bonn cluster of excellence

Design von Proteinen mit Hilfe von künstlicher Intelligenz

Wieso designen wir künstliche Proteine?

Proteine finden Anwendung in Medizin, Forschung und Industrie. Allerdings können nur Proteine hergestellt werden, die z.B. aus Bakterien, Pilzen, Tieren oder dem Menschen bekannt sind. Veränderungen der Struktur und Funktion eines Proteins sind, durch gezielte Mutationen, nur punktuell möglich.

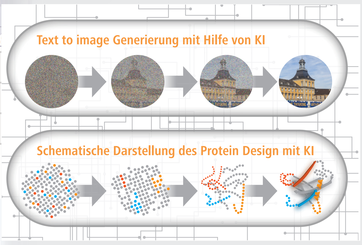
Designte Proteine unterliegen dieser Beschränkung nicht. Durch die Wahl der Struktur können gewünschte Eigenschaften, wie die Funktionen oder Stabilität, nach Bedarf gestaltet werden. Außerdem reduziert der Ansatz den Aufwand in der Entwicklung, den Bedarf an Versuchstieren und erleichtert Lagerung und Transport. Beispielsweise können Impfstoffe so designt werden, dass sie auch außerhalb von Tieftemperatur-Gefrierschränken haltbar sind, was u.a. den Einsatz in Entwicklungsländern vereinfacht.



Wie designt man künstliche Proteine?

Das Designen von Proteinen beruht, ähnlich wie die Generierung von Bildern mittels DALL-E auf Diffusionsmodellen. Statt Bildern werden hier neuartige, in der Natur nicht vorkommende Proteinstrukturen entworfen. Die Grundlage bildet das Programm „RFdiffusion", welches im Labor des Nobelpreisträgers David Baker entwickelt wurde.

Ein Modell wird mit einer großen Datenbank an bekannten Proteinstrukturen trainiert, die über Jahrzehnte in strukturbiologischen Laboren entdeckt und beschrieben wurden. Dadurch lernt das Modell die Eigenschaften natürlicher Proteinfaltung und kann diese auf neue Designs anwenden.



Nun können wir dem Modell vorgeben, welche Eigenschaften unser Protein haben soll. So können wir z.B. strukturelle Eigenschaften zur Größe und Faltung vorgeben, oder eine Funktion erschaffen, z.B. das Erkennen von spezifischen Proteinen, wie bei einem natürlichen Antikörper. Zudem wird durch eine Faltungs-Simulation stets geprüft, ob die neuen Designs den Grundregeln der natürlichen Proteinfaltung entsprechen.

Beispiele

Modelle der Interaktion zwischen hPD-L1 (cyan) und verschiedenen designten Proteinen (grün).

Anwendung von KI-generierten Proteinen

1. **Diagnostik – den Tumor finden**
2. **Krebstherapie – den Tumor angreifen (z.B. ADCs)**
3. **Immunaktivierung zur Bekämpfung von Tumoren** (z.B. CAR-T-Zell Therapie)
4. **Antivirale Anwendungen** (z.B. Blockieren einer Virus-Rezeptor Bindung)
5. **Enzymatische Aktivitäten** (z.B. „Degrader"; d.h. Moleküle, die andere Proteine zum spezifischen Abbau markieren)

Vorteil in allen Anwendungen im Vergleich zu konventionellen Methoden: Die designten Mini-Binder sind sehr klein (ca. 10x kleiner als ein gewöhnlicher Antikörper); wodurch sie voraussichtlich gut in das Gewebe eindringen können, nicht so sehr in Blutgefäßen zurück gehalten werden, und leichter über die Nieren ausgeschieden werden.

Was erforscht das Exzellenzcluster zu diesem Thema?

Wir wollen KI-generierte Proteine in die Richtung der Anwendung in Patienten bringen. Dazu testen wir, ob und wie gut wir die Proteine generieren können, und in wie weit sie der Vorhersage entsprechen. Um dies einzuschätzen, produzieren wir die künstlichen Proteine im Labor und testen, wie gut sie ihre „Ziel"-Proteine erkennen. Darauf aufbauend wollen wir verschiedene Diagnostik-Anwendungen testen, in denen unsere Proteine die konventionellen Antikörper ersetzen könnten, wie z.B. Gewebefärbungen von Tumoren, Tumorvisualisierungen im Patienten, oder auch in der Immuntherapie (CAR T-Zell Therapie) oder als Antikörper-Wirkstoff-Conjugate (ADCs).

www.immunosensation.de

UNIVERSITÄT BONN · ukb universitätsklinikumbonn · LIMES Life & Medical Sciences Institute · DZNE