

Neues Baukastenkonzept für maßgeschneiderte Proteine

Begehrte in Biotechnologie und Medizin: In Zukunft könnten Proteinbausteine mit genau definierten Eigenschaften zu neuen Molekülen mit gewünschter Struktur und Funktion zusammengesetzt werden. Daran arbeitet die Biologin Birte Höcker mit ihrem „Protein-Lego“ am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen.



Dr. Birte Höcker hat sich mit "Protein-Lego" erfolgreich um einen Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats beworben. © Jörg Abendroth, MPI für Entwicklungsbiologie

Man nehme Proteinfragmente mit bekannten Strukturen und Fähigkeiten und kombiniere sie ganz nach Wunsch zu neuen funktionellen Einheiten; zum Beispiel Enzymen, Wirkstoffen oder Biosensoren. Dieser Wunschtraum der Proteinbiochemie könnte in nicht allzu ferner Zukunft Wirklichkeit werden. Zumindest, wenn es nach Dr. Birte Höcker vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen geht.

Ihr Projekt namens „Protein-Lego“ wird in den nächsten fünf Jahren im Rahmen eines ERC Consolidator Grants des Europäischen Forschungsrats (European Research Council, kurz ERC) mit zwei Millionen Euro gefördert. Unterstützt von drei Doktoranden und einem technischen Assistenten will sie in dieser Zeit einen funktionierenden Proteinbaukasten aufbauen.

Das Besondere daran: Höckers Proteinbausteine sollen so wenig komplex wie möglich sein. Sie will nicht von ganzen Funktionsdomänen ausgehen, sondern kleine bis kleinste Proteinfragmente als Bausteine nutzen. Der Schlüssel dazu ist die datenbankgestützte Erforschung der Proteinevolution quer durch die Tier-, Pflanzen-

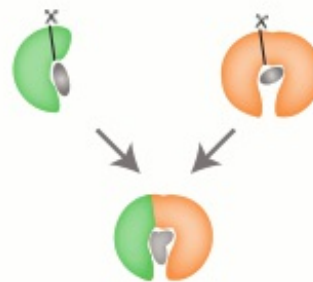
und Mikrowelt.

„Wir schauen uns einzelne Aminosäuresequenzen an und analysieren, welche Bereiche darin hoch konserviert sind. Wir haben bereits mehrere hoch konservierte Sequenzen gefunden, die in ganz

unterschiedlichen Domänen auftreten. Ich denke, das sind Einheiten, die die Evolution als Bausteine genutzt hat", erklärt die Forscherin.

Die evolutionären Stammbäume der Proteine sind also eine heiße Spur auf dem Weg zum perfekten Proteindesign. Wenn sie offenbaren, dass bestimmte Aminosäuresequenzen in den verschiedensten Verzweigungen der Stammbäume immer wieder auftauchen, lässt sich auf ihre funktionelle und/oder strukturelle Relevanz selbst in ganz unterschiedlichen Proteinen schließen. Und genau solche Bausteine will Höcker identifizieren und für ihren Baukasten nutzbar machen. Das geht nicht ohne die Bioinformatik und den Aufbau einer Bausteindatenbank. Sie ist ein wichtiger Dreh- und Angelpunkt des gesamten Projekts und wird mit entsprechendem Aufwand vorangetrieben.

Höcker hat sich bereits während ihrer Postdoc-Zeit in den USA mit dem computergestützten Proteindesign befasst, was ihr die Sache jetzt deutlich erleichtert. „Ich habe entsprechende Programme auch selbst mitentwickelt und mich in die Materie tief eingearbeitet. Das gibt mir jetzt die Unabhängigkeit, diese Dinge selbst anzugehen“, sagt die Biologin.



Protein-Lego funktioniert nur mit Computerunterstützung

Schematische Darstellung, wie die Kombination von Fragmentbausteinen das Design von Proteinen mit neuen Funktionen ermöglicht. © Birte Höcker, MPI für Entwicklungsbiologie

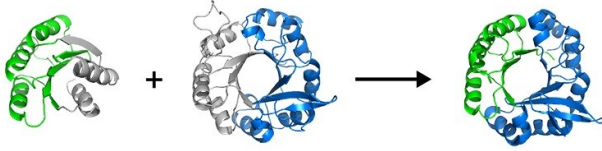
Es ist Höcker jedoch nicht damit getan, eine vergleichende Datenbank aus möglichst vielen Strukturfragmenten aufzubauen. Sie soll auch einfach und für jeden nutzbar gemacht werden, was ein webbasiertes Design der Datenbank voraussetzt. Zudem wird stetig zwischen Computer und Labor gependelt, denn alle Befunde müssen experimentell bestätigt und abgesichert werden. Das heißt, die Bausteine müssen im Labor beweisen, dass sie sich tatsächlich zu neuen Proteinen mit den gewünschten Funktionen zusammensetzen lassen.

Beim Protein-Lego geht es virtuell und praktisch darum, Fragmente zu rekombinieren und zu optimieren. „Eine wichtige Frage ist zum Beispiel, ob sich bestimmte Proteinfaltungen zufällig ähneln oder tatsächlich miteinander verwandt sind und von der Evolution bereits als Baustein genutzt wurden“, so Höcker.

Diese Herangehensweise unterscheidet das Protein-Lego grundlegend vom Prinzip der gerichteten Evolution, die bisher ein beliebtes Werkzeug im Proteindesign ist. Bei der gerichteten Evolution werden zufällige Mutationen in Proteinen erzeugt und auf ihren Nutzwert analysiert. Erfolg versprechende Mutanten werden selektiert und weiterbearbeitet. Genau dieses Zufallsprinzip will Höcker bei ihrem Ansatz ausschließen: „Wir wollen schneller und computergesteuert Startpunkte für neue und effiziente Enzyme schaffen.“

Lernen von der Evolution: Wie Sequenz, Struktur und Funktion zusammenhängen

Auf der Ebene der Grundlagenforschung will Höcker mit ihren Arbeiten auch dazu beitragen, das große Proteinfaltungsproblem in der Biochemie zu lösen. „Ich möchte verstehen, wie die Sequenz



Aus den Fragmenten zweier unterschiedlicher Proteinfaltungen (grün und blau) kann - zunächst am Computer - ein neues Protein designt werden. © Birte Höcker, MPI für Entwicklungsbiologie

die Struktur definiert", sagt Höcker. Die Datenbank soll möglichst das gesamte strukturelle Wissen und die entsprechenden Zusatzinformationen miteinander verknüpfen. Sie soll enthüllen, welche Fragmente miteinander agieren und welche funktionellen Optionen dahinter stecken. Beispielsweise könnte ein Ergebnis aussagen, dass die untersuchte Bausteinkombination eine geeignete Bindungsstelle für andere Moleküle ergibt.

„Es sind drei Ebenen der Komplexität, die ich erreichen will. Zunächst möchte ich stabile Strukturen bauen, zum Zweiten daraus eine Funktion ableiten und drittens Kombinationen herstellen. Wie viel Feintuning das im Einzelfall dann erfordert, müssen wir herausfinden", sagt Höcker. Dabei ist ihr klar, dass auch Unvorhergesehenes entstehen kann.

Je komplexer ein Protein als Bauprojekt, desto eher können sich unerwartete Konstellationen ergeben. Denn wie immer gilt, dass das Ganze mehr sein kann als die Summe seiner Teile. Doch genau in das Dunkel dieser Komplexität soll das Projekt mehr Licht bringen.

Fachbeitrag

08.06.2015

leh

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Birte Höcker

Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie Tübingen

Spemannstr. 35

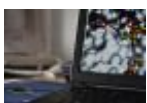
72076 Tübingen

Tel.: 07071/601-444

E-Mail: birte.hoecker(at)tuebingen.mpg.de

► [AG Höcker "Protein Design" am MPI Tübingen](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Moleküldesign nach Maß und Bedarf

Schlagworte

Förderung

Bioinformatik

Sequenzierung

Grundlagenforschung

Proteinmodifizierungen