Domino spielen: Wie aus passend zusammengefügten Einzelteilen ein künstliches Protein entsteht

Künstliche Proteine gezielt mit einzigartigen Eigenschaften herstellen – das ist möglich mithilfe einer neuartigen Methode, die ein Forschungsteam unter Leitung von Prof. Dr. Dominik Niopek am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie (IPMB) der Universität Heidelberg entwickelt hat. Im Zentrum steht dabei ein neues KI-Modell. Damit lässt sich vorhersagen, wie zwei Proteine aus Einzelteilen – den Untereinheiten – auf molekularer Ebene zusammengefügt werden müssen, um ein funktionales und regulierbares neues Protein zu erzeugen. Dieses als ProDomino bezeichnete Open-Source-Werkzeug eröffnet vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der Biotechnologie und der Medizin.

Proteine steuern auf Zellebene zahlreiche lebenswichtige Prozesse wie die Energiegewinnung oder die Vermehrung des Erbguts und werden daher häufig als „molekulare Maschinen" der Zellen bezeichnet. Sie bestehen aus miteinander verknüpften Untereinheiten, den sogenannten Domänen. „Ähnlich wie Bauteile einer technischen Maschine haben diese Domänen spezifische Funktionen. Sie ermöglichen es den Proteinen beispielsweise, externe Signale wie Licht oder Temperatur zu erkennen oder chemische Reaktionen mithilfe von Proteinen zu katalysieren", betont Prof. Niopek, der am IPMB die Abteilung Pharmazeutische Biologie leitet. Neuartige Proteine entstehen häufig auf natürliche Weise durch die Verbindung bereits existierender Domänen in neuen Kombinationen.

Inspiriert von diesen evolutionären Innovationsprozessen, haben Dominik Niopek und sein Team ein KI-Modell zur künstlichen Rekombination von Proteindomänen entwickelt. Für die Entwicklung und Optimierung dieser komplexen Computermodelle sind umfangreiche und qualitativ hochwertige Datensätze unverzichtbar. „Durch die automatisierte Analyse riesiger Proteindatenbanken konnten wir einen Datensatz mit über 100.000 Proteinen erstellen. Er bildet die enorme Vielfalt natürlich vorkommender Domänenkombinationen ab und war die zentrale Grundlage für das Training unseres KI-Modells", so Benedict Wolf, Doktorand im Team von Prof. Niopek. Der Protein Domain Insertion Optimizer, kurz ProDomino, kann vorhersagen, welche Proteindomänen – ähnlich wie Dominosteine – passend zusammengefügt werden müssen, damit ein Fusionsprotein mit neuen Eigenschaften entsteht.

Mithilfe von ProDomino können zum Beispiel Proteinsensoren, die auf Reize wie Licht oder chemische Substanzen reagieren, mit sogenannten Effektorproteinen zur Steuerung zellulärer Prozesse kombiniert werden. So ist es den Heidelberger Wissenschaftlern gelungen, chemosensitive Domänen mit der Genschere CRISPR-Cas zu verbinden und dadurch künstliche CRISPR-Cas-Varianten zu erzeugen. Diese Hybridproteine lassen sich gezielt an- oder ausschalten und könnten somit die Sicherheit moderner Genomeditierungsverfahren deutlich erhöhen, wie Dr. Jan Mathony, Gruppenleiter in Prof. Niopeks Abteilung, erläutert. Die Forscherinnen und Forscher haben ihr KI-Modell bereits erfolgreich an verschiedenen Proteinen getestet und die Software als Open-Source-Tool der Wissenschaft zur Verfügung gestellt.

„Unser KI-Modell erlaubt es, künstliche Proteine nicht nur einfacher, sondern auch gezielter als bislang herzustellen. Das eröffnet neue Möglichkeiten, um die Präzision proteinbasierter Anwendungen in Biotechnologie und Medizin zu verbessern oder möglicherweise auch völlig neue Therapieansätze zu entwickeln", so Prof. Niopek.

Die Forschungsarbeiten wurden durch den Europäischen Forschungsrat (ERC) der Europäischen Union gefördert. Die Ergebnisse sind im Fachjournal „Nature Methods" veröffentlicht.

Publikation:

B. Wolf, P. Shehu, L. Brenker, A.L. von Bachmann, A.S. Kroell, N. Southern, S. Holderbach, J. Eigenmann, S. Aschenbrenner, J. Mathony, D. Niopek: Rational engineering of allosteric protein switches by in silico prediction of domain insertion sites. Nature Methods (2025). DOI: 10.1038/s41592-025-02741-z.

05.08.2025
Quelle: Universität Heidelberg

Weitere Informationen

- Universität Heidelberg