Neue Methode zum Design maßgeschneiderter Proteinbinder

Das Design von Proteinbindern von Grund auf war lange Zeit eine entmutigende Herausforderung im Bereich der computergestützten Biologie. Forscher haben nun eine innovative, trainingsfreie Pipeline entwickelt, die das grundlegende Prinzip der Formkomplementarität nutzt, um ortsspezifische Proteinbinder zu entwerfen, die dann präzise auf ausgewählte Zielstellen optimiert werden. Die Forscher testeten dies an Proteinen, die mit Krebs in Verbindung gebracht werden, und zeigten ihre Fähigkeit, das Tumorwachstum in Tieren zu blockieren. Diese Entdeckung fördert nicht nur das Binder-Design, sondern vertieft auch unser Verständnis der Proteinfaltung und -wechselwirkungen auf molekularer Ebene.

Auf den Punkt gebracht

1. Der neue Standard im Proteinbinder-Design

Forscher haben ein leistungsstarkes computergestütztes Werkzeug entwickelt, das kleine Proteine erzeugen kann, die präzise an spezifische Teile krankheitsbezogener Proteine binden und diese blockieren. Dies ermöglicht es, neue Medikamente zur Behandlung von beispielsweise Krebs oder Immunerkrankungen von Grund auf zu entwickeln, die auf schwer zugängliche Stellen an Proteinen abzielen.

2. Experimentelle Validierung der Design-Pipeline

Das Design-Tool wurde verwendet, um verschiedene Binder gegen zwei krebsfördernde Ziele, VEGF und IL-7Ra, zu erstellen. Die neuartigen Binder zeigten eine feste Bindung an ihre Ziele sowie eine starke Hemmung ihrer nachgeschalteten Signalübertragung. Dieser Ansatz lässt sich leicht auf andere klinisch relevante Ziele verallgemeinern.

3. Senkung immunogener Risiken von designten Bindern

Der neue Ansatz ermöglicht die Identifizierung nahezu optimaler Binder-Templates aus dem menschlichen Proteom, was die Humanisierung entworfener Therapien erleichtert und deren immunogene Risiken senkt.

4. Ein trainingsfreier Fahrplan zur Chemotyp-Generalität

Das Design-Tool basiert ausschließlich auf Grundprinzipien, wodurch es nicht nur für die Entwicklung genetisch kodierbarer Proteinbinder, sondern auch für synthetische Proteine, die künstliche Aminosäuren enthalten, anwendbar ist.

Jüngste Fortschritte im computergestützten Proteindesign beruhten hauptsächlich auf neuronalen Netzen und maschinellem Lernen zur Generierung von Bindern. Die Komplexität von Protein-Protein-Wechselwirkungen und die Einschränkungen datengesteuerter Modelle begrenzen jedoch den zukünftigen Fortschritt. Ein Forscherteam des Max-Planck-Instituts für Biologie Tübingen, der Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen hat nun eine trainingsfreie computergestützte Pipeline entwickelt, die komplementäres Form-Matching nutzt, um die Erstellung von Proteinbindern zu steuern.

„Trotz signifikanter Fortschritte im computergestützten Proteindesign in den letzten Jahren bleibt das Design von Proteinbindern von Grund auf eine Herausforderung", erklärt die Erstautorin der Studie, Kateryna Maksymenko. „Bisher setzen die erfolgreichsten Ansätze neuronale Netze ein. Unser Ziel war es, eine trainingsfreie Pipeline für das Binder-Design zu entwickeln. Wir wollten eine Design-Pipeline, die nicht nur die Erstellung ortsspezifischer Binder ermöglicht, sondern auch unser Verständnis der Proteinfaltung und -funktion vertieft."

Vom Konzept zur praktischen Anwendung

Diese Studie zeigt die erfolgreiche Anwendung des neuartigen Ansatzes zum Design von Proteinbindern, die auf zwei biologisch wichtige Moleküle abzielen: den Interleukin-7-Rezeptor alpha (IL-7Rα), der eine kritische Rolle bei Immunität und Leukämogenese spielt, und den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), ein Schlüsselmolekül für die Angiogenese und ein

therapeutisches Ziel bei verschiedenen Krankheiten.

Die Pipeline integriert die schnelle computergestützte Auswahl von formangepassten Gerüsten aus umfangreichen Proteindatenbanken mit einem physikbasierten Schnittstellendesign und Molekulardynamiksimulationen, um vielversprechende Binderkandidaten zu bewerten. Die besten Designs wurden dann experimentell validiert und zeigten eine starke Bindungsaffinität, hohe Stabilität und potente Aktivität *in vitro* und *in vivo*.

Eine Vision für die Zukunft des Protein-Engineerings

Diese neue Design-Pipeline vereinfacht nicht nur den Prozess, sondern bietet uns auch tiefere Einblicke in die physikalischen Grundlagen der Proteinfunktion. Darüber hinaus ermöglicht dieser Ansatz die Einbindung künstlicher Aminosäuren in entworfene Proteine. Die Forscher hoffen, dass diese Arbeit breitere Anwendungen inspirieren und die therapeutische Entdeckung beschleunigen wird.

Diese Arbeit ebnet den Weg für ein robustes, effizientes und interpretierbares Proteinbinder-Design, das möglicherweise die Arzneimittelentwicklung und molekulare Diagnostik transformieren wird.

Pressemitteilung

29.07.2025
Quelle: Die Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Weitere Informationen

- Max-Planck-Campus Tübingen