

Nr 1 • 2022

Das Magazin von Pfizer Deutschland

Zwei



PROTEINE- das Origami der Moleküle

Wie Proteine unser Leben steuern.
Wie ihre Faltung geknackt worden ist.
Was jetzt daraus folgt.

Zwei

Liebe Leserinnen und Leser,

„Es wird alles verändern“ – die Reaktionen von Wissenschaftler:innen waren überschwänglich, als eine Künstliche Intelligenz 2020 bahnbrechende Erkenntnisse zu Proteinen brachte. Die KI hatte das 50 Jahre alte „Faltungsproblem“ geknackt – die Frage, wie sich aus Aminosäureketten in unserem Körper Proteine falten (siehe Seite 9).

Das ist bedeutsam, denn Proteine stecken hinter nahezu jedem körperlichen Prozess. Als forschendes Pharmaunternehmen zielen wir meistens auf Proteine ab, wenn wir neue Medikamente entwickeln. Etwas feierlich ausgedrückt kann man sagen: Wer Proteine versteht, versteht das Leben.

Mit dieser Ausgabe geben wir Ihnen einen Einblick in die faszinierende Welt der Forschung und die Möglichkeiten von morgen.

Ihre
Susanne Straetmans



„Es wird
alles
verändern.“

Andrei Lupas,
Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen

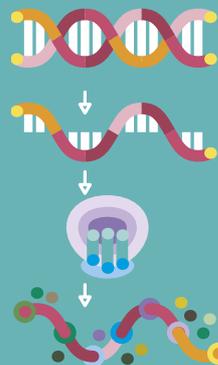






PROTEINE – DIE BAUSTEINE DES LEBENS

Ob Wal, Amöbe oder Mensch – Zellwesen werden gesteuert von Proteinen. Sie sorgen dafür, dass Organismen atmen, lieben, denken, hüpfen, verdauen, sich vermehren oder ruhen. Jedwede Aufgabe, die Zellen verrichten, ist das Werk von Proteinen. Sie sind die Werkzeuge, während die Gene so etwas wie das Goldene Buch mit den Anleitungen sind. Der Bote dazwischen ist die messengerRNA (mRNA): Sie bringt den jeweiligen Auftrag zur Proteinfabrik (Ribosom) in der Zelle, wo dann das passende Protein gebaut wird.



Die **DNA** ist der **Bauplan** des Lebens und sitzt im Zellkern.

Die **mRNA** ist die **Abschrift** eines DNA-Abschnitts.

Im **RIBOSOM** wird nach dieser Abschrift wie in einer **Fabrik**

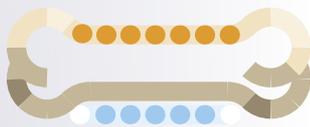
das **PROTEIN** als ausführendes **Werkzeug** für die Funktionen des Körpers hergestellt.

DIE ALLESKÖNNER



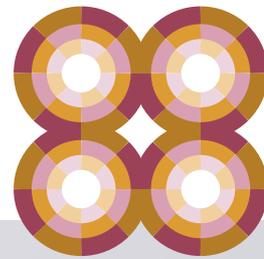
AUFBAU_{und} KONTRAKTION

Aktin und **Myosin** bauen unsere Muskeln auf und bewegen sie.



STRUKTUR

Kollagene geben Sehnen, Bändern, Knochen und Knorpel Struktur. Auch die Unterhaut besteht aus Kollagenen.



HALT

Tubulin und **Aktin** geben Zellen Halt und Struktur.

Hämoglobin, Hormone, Antikörper, Gerinnungsfaktoren, ... das alles (und noch mehr) sind: Proteine!
Sie lassen Organismen funktionieren.



KATALYSATOR

Grob geschätzte **2000 Enzyme** katalysieren alle biochemischen Reaktionen unserer Zellen.



SPEICHER

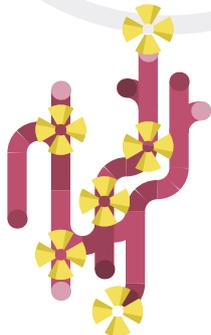
Nogo-A reguliert Lern- und Gedächtnisprozesse im Gehirn.

SEHEN

Rhodopsin lässt das Auge hell und dunkel unterscheiden, andere **Opsine** ermöglichen das Farbsehen.

SICHERUNG

Myeline und **Ionenkanäle** etwa sichern die Funktion der Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark.

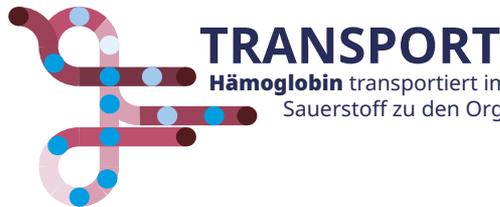


INFORMATION

Hormone (gebildet in der Hirnanhangdrüse, der Zirbeldrüse, der Schilddrüse, der Nebenniere und in der Bauchspeicheldrüse) tragen übers Blut Signale durch den Körper.

SCHUTZ

Antikörper im Blut schützen vor Krankheitserregern.



TRANSPORT

Hämoglobin transportiert im Blut Sauerstoff zu den Organen.

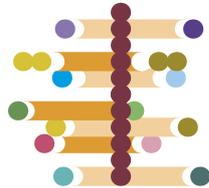
DEPOT

Ferritin speichert Eisen in Leber, Milz und Knochenmark.



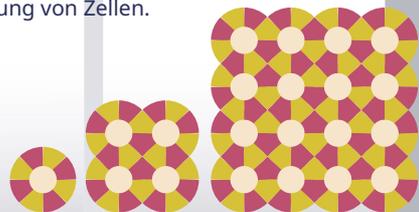
WEITERGABE

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren oder **Ionenkanäle** in der Hülle von Zellen sichern die Reiz- und Signalweitergabe in Zellen und Geweben – und so zum Beispiel Hören, Riechen, Schmecken, Tasten, Sehen usw.



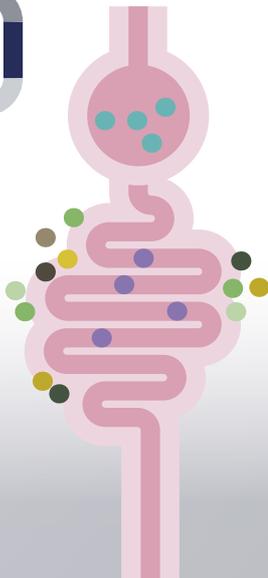
WACHSTUM VERMEHRUNG

und Proteine wie etwa **Kinasen** regulieren Wachstum und Vermehrung von Zellen.

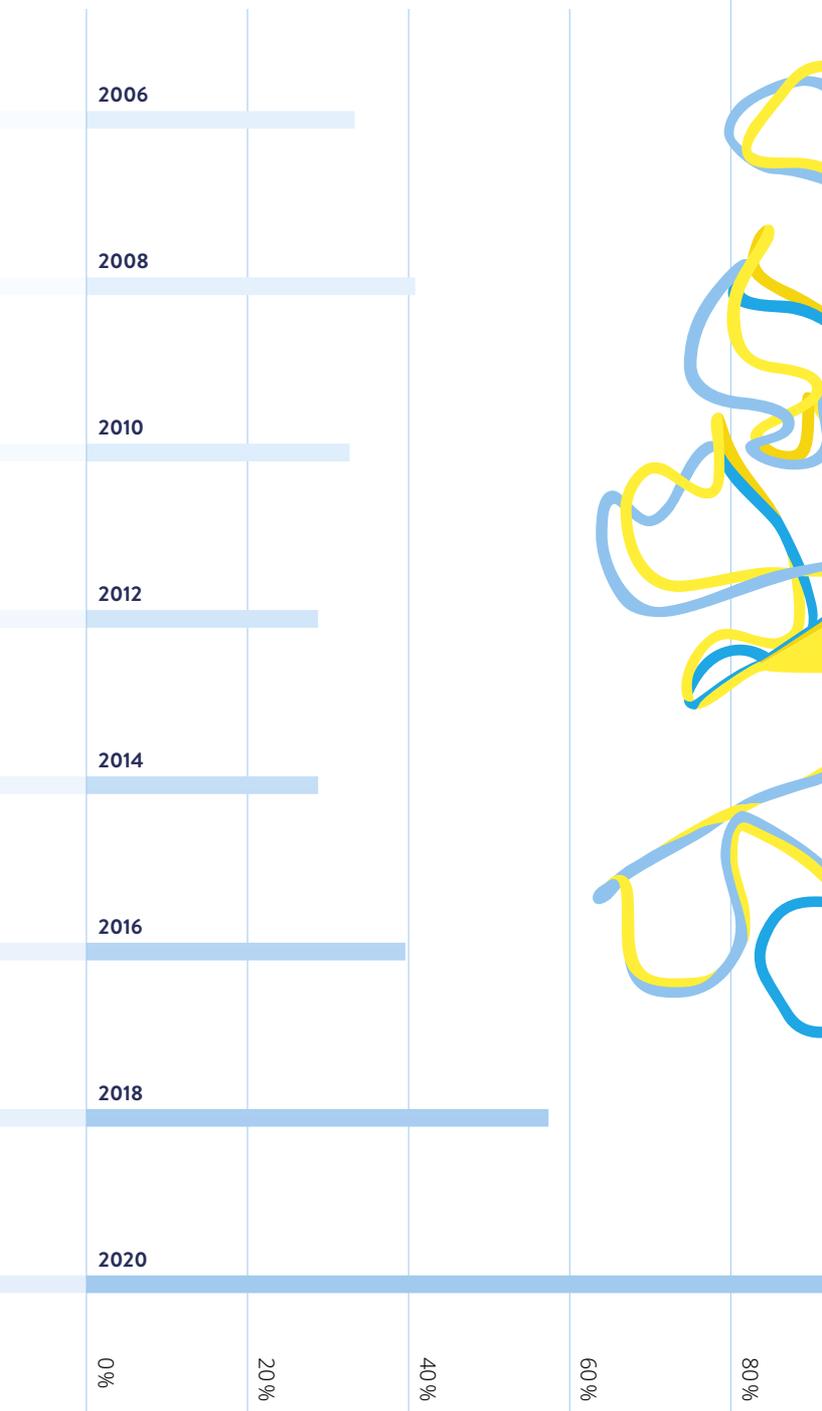


VERWERTUNG

Enzyme wie **Pepsin** oder **Trypsin** sichern die Verwertung der Nahrung in den Verdauungsorganen.



Vorhersage-Genauigkeit im CASP-Wettbewerb in der „free-modelling category“, der anspruchsvollsten Kategorie:



● Computer-Vorhersage
● Ergebnis experimentelles Labor

Proteine gucken? Die Künstlichen Intelligenzen AlphaFold2 und RoseTTAFold sind im Internet öffentlich zugänglich.

Schauen Sie hier: <http://alphafold.ebi.ac.uk>

„ES WIRD ALLES VERÄNDERN!“

Wie uns Künstliche Intelligenz die Welt der Proteine eröffnet

„E**in**blicke in den Tanz des Lebens wie nie zuvor“ erkannte das Wissenschaftsmagazin Science und kürte dies zum „Durchbruch des Jahres 2021“. „Es wird die Medizin verändern, die Forschung verändern, es wird alles verändern“, jubelt auch der Evolutionsbiologe Andrei Lupas vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Und der US-amerikanische Biologe John Moulton sieht es endlich gelöst, sein altes Proteinfaltungsproblem: „Wir haben hier fast 50 Jahre lang festgesteckt ... Nachdem ich mich schon gefragt habe, ob wir hier je ankommen, ist das ein sehr besonderer Moment.“

Es ist die Künstliche Intelligenz, für die die Wissenschaftler zu Superlativen greifen. Denn ihr gelang, woran sich Forschende jahrzehntelang die Zähne ausbissen: Sie sagte die Form von Proteinen mit nie zuvor erreichter Genauigkeit voraus.

Proteine entstehen aus Aminosäureketten, die sich blitzschnell falten (siehe S. 10). Zu wissen, wie ein Protein gefaltet ist, heißt, biologische Prozesse besser zu verstehen. Die Form bestimmt beim Protein die Funktion – stimmt sie nicht, kann man krank werden. Deswegen setzen Medikamente auch oft an Proteinen an. Seit Jahrzehnten versucht die Wissenschaft, die 3-D-Struktur einzelner Proteine im Labor zu entschlüsseln – mit Röntgenstrahl-Kristallografie etwa oder Cryo-Elektronen-Tomografie. Dass sich diese Struktur im Grunde auch aus ihrer individuellen Aminosäureabfolge errechnen lassen müsste – diese Erkenntnis wurde schon 1972 mit dem Nobelpreis belohnt.

1994 riefen John Moulton und Kollegen den zweijährlichen Wettbewerb CASP (Critical Assessment

of Techniques for Protein Structure Prediction) ins Leben: Forschende sollen allein aufgrund von Aminosäureabfolgen modellieren, wie die dazugehörigen Proteine aussehen. Genutzt werden Proteine, deren Struktur experimentell mehr oder weniger aufgeklärt, aber noch nicht publiziert ist. Anschließend werden die Vorhersagen der Teilnehmenden mit den experimentellen Daten verglichen.

Noch 2016 lagen die Wissenschaftler:innen nur bei etwa einem Drittel der Formen richtig. 2018 trat dann erstmals eine KI gegen sie an: Deepminds AlphaFold landete schon beim ersten Mal auf einer 100-Punkte-Skala im Schnitt bei 80, sein Nachfolger AlphaFold2 2020 bei 92,4. Werte über 90 gelten als so präzise wie experimentelle Verfahren. Selbst bei den anspruchsvollsten Proteinen in der „free-modelling category“ (Grafik links) landete AlphaFold2 bei einem Wert von 87.

Im Juli 2021 legte dann ein Team um David Baker von der University of Washington nach. Ihre KI, RoseTTAFold genannt, prognostizierte die Struktur Hunderter Proteine richtig. Proteine, die mit wichtigen Krankheiten wie Krebs oder entzündlichen Autoimmunerkrankungen in Verbindung stehen. „Wir können jetzt Fragen stellen, an die wir zuvor noch gar nicht gedacht haben, weil wir zwei Jahrzehnte gebraucht hätten, um die benötigten Daten zu bekommen“, sagt Andrei Lupas. Als Juror bei CASP hatte er auch selbst Proteine eingereicht. An einem hatte sein Team schon zehn Jahre lang getüftelt. AlphaFold hatte die Struktur in einer halben Stunde entschlüsselt.

FORM MACHT FUNKT

Proteine sind Aminosäureketten, die sich zu bestimmten Formen falten. Nur so funktionieren die Proteine und damit der gesamte Organismus richtig.

So falten sich Proteine

1

Alle Proteine des menschlichen Körpers werden aus einem Baukasten mit 20 verschiedenen Aminosäuren zusammengesetzt. Zunächst bilden sich aus diesen Aminosäuren Ketten unterschiedlicher Länge: M W T L A L G G I F L A E A ...



Primärstruktur

2

Kräfte zwischen den einzelnen Aminosäuren sorgen dafür, dass sich die jeweilige Kette blitzschnell wie eine Luftschnelle kräuselt oder wie ein Blatt faltet.



Sekundärstruktur

3

Das dreidimensionale Gebilde verknäuelte sich weiter im Raum. Es wird von chemischen Bindungen sowie physikalischer An- und Abstoßung stabil zusammengehalten. Jetzt ist das Protein funktionsfähig.



Tertiärstruktur

4

Proteinmoleküle verbinden sich auch zu Komplexen, um eine Funktion auszuüben. Ein solcher funktioneller Komplex ist beispielsweise Hämoglobin, das für den Sauerstofftransport sorgt.



Quartärstruktur

ION

Proteinfaltung ist wie Sprache

Alphabet:

a b c d e f g h i j k l m n o
p q r s t u v w x y z ß ä ö ü

Worte:

Petra –
Fahrrad –
fahren –

Satz:

Petra fährt Fahrrad.

Geschichte:

Petra fährt mit dem Fahrrad zur Schule. Sie trägt ihren Fahrradhelm und schaltet das Licht ein.

Krankheiten – die Tippfehler im System

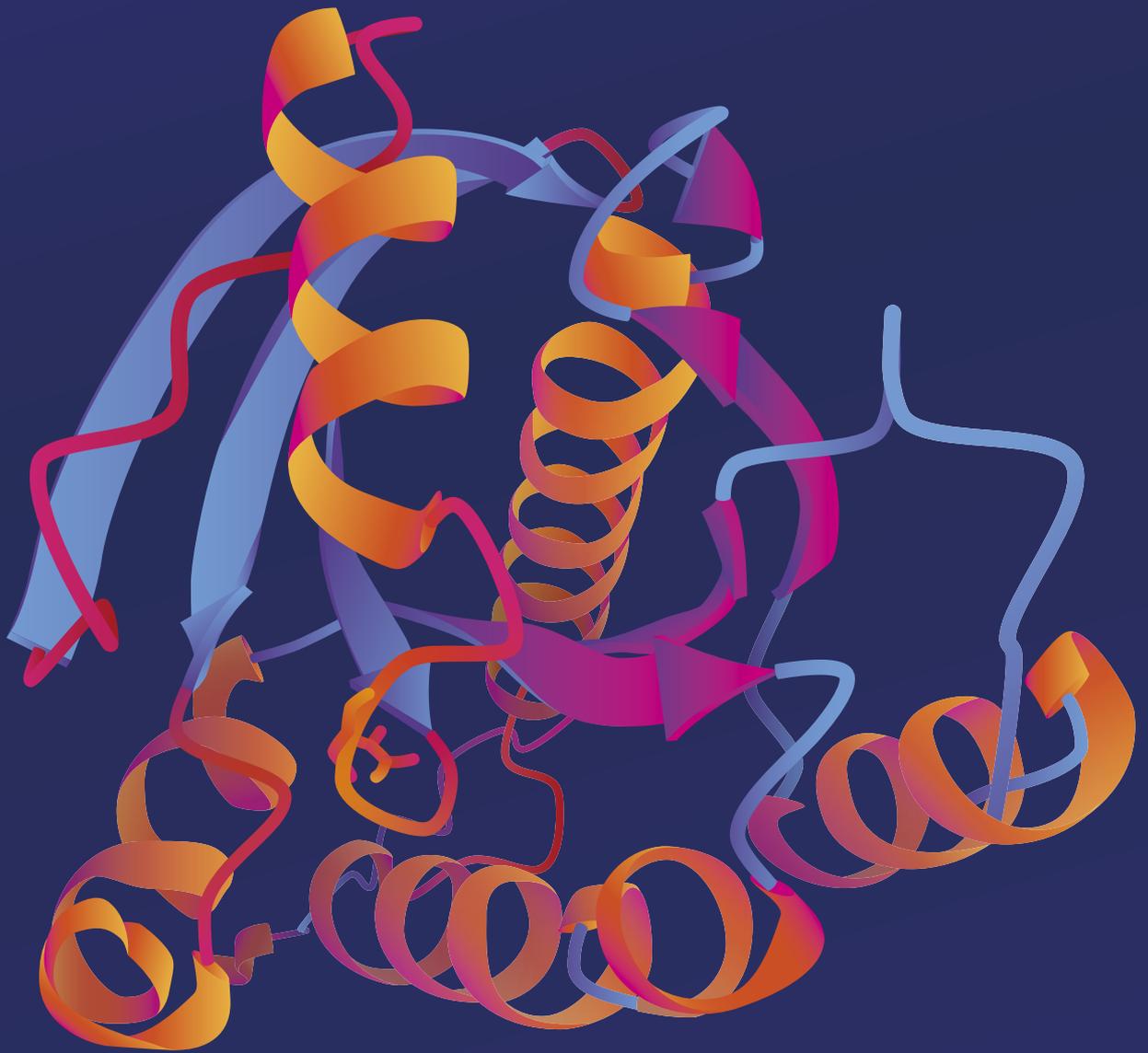
Verschreiber in Sätzen können den Sinn komplett verändern. Ähnlich in Proteinen: Bereits der Austausch oder die Veränderung einer einzigen Aminosäure kann ein bösartiges Krebswachstum auslösen (siehe S. 12).

„Das ist mein Problem.“

„Das ist kein Problem.“

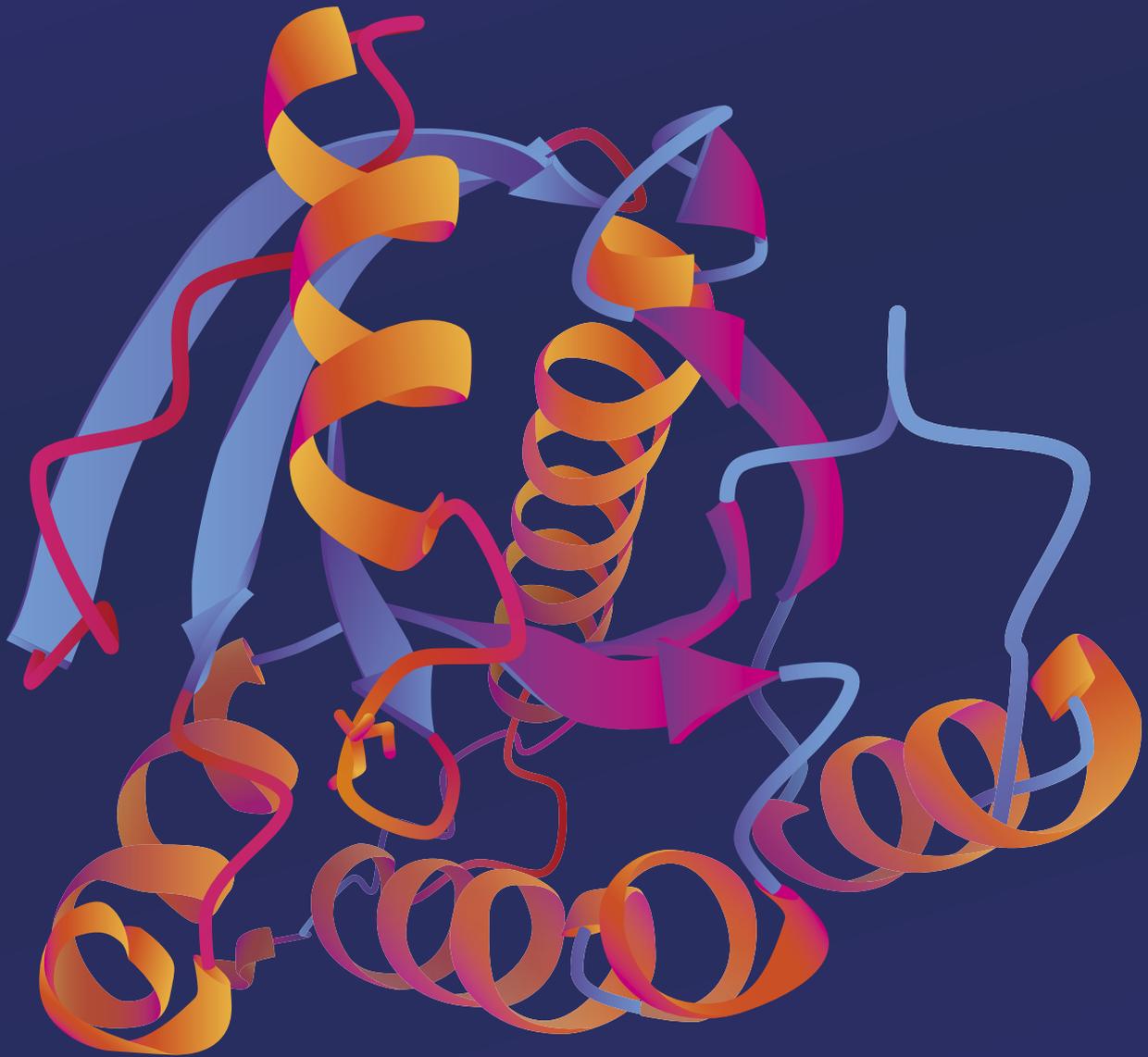
Gleichermaßen entstehen Erkrankungen, wenn Proteine in einer Zelle in zu großer oder zu geringer Zahl produziert werden. In beiden Fällen geraten die fein abgestimmten Signalwege und Stoffwechselreaktionen in den Zellen des Körpers aus dem Tritt.





GUT UND BÖSE

Erkennen Sie den Unterschied?



Eine winzige Veränderung im Protein K-Ras macht aus gut böse. Denn dann reguliert das Protein nicht mehr das Zellwachstum, sondern lässt es wie ein angekloppter Schalter laufen. K-Ras ist das am häufigsten veränderte Krebsprotein beim Menschen: Es ist Mitverursacher

von 95 Prozent aller Bauchspeicheldrüsenkrebsleiden, von 45 Prozent der Darm- und 35 Prozent der Lungenkrebskrankungen. Verändert ist eine einzige von 189 Aminosäuren: Bei der 12. Aminosäure im K-Ras-Protein steht nun statt eines Aspartats ein Glycin.

PROTEINE ALS ANGRIFFSPUNKTE FÜR MEDIKAMENTE

Viele Medikamente zielen auf Proteine ab, um eine gewünschte Reaktion im Körper zu bewirken. Dabei passt das Arzneimolekül exakt ins Protein, wie ein Schlüssel ins Schloss. So kann es die Proteinfunktion entweder aktivieren oder blockieren.

Inhibitoren sind Medikamente, die etwas blockieren: Dazu zählt beispielsweise das erste oral verfügbare Medikament, das speziell für die Behandlung von COVID-19 entwickelt und Anfang 2022 in Europa zugelassen wurde. Es unterbindet die Vervielfältigung des SARS-CoV-2-Virus' in der infizierten Zelle. Ohne Medikament bildet das Virus eine Proteinkette, die dann in Einzelteile zerschnitten wird. Die „Schere“ ist ein Protein namens Protease. Das Medikament blockiert aber diese Schere. So kann sich das Virus in der Zelle nicht weiter vermehren. Die Erkrankung nimmt keinen schweren Verlauf.

Annaliesa Anderson hat die klinische Entwicklung zum ersten speziell gegen Covid-19 entwickelten Medikament bei Pfizer geleitet, einem Protease-Inhibitor.

Wie kamen Sie auf die Protease als Angriffspunkt?

Beim SARS-CoV-2-Virus gab es zwei mögliche Angriffspunkte: entweder das Spike-Protein auf der Oberfläche des Virus' oder die Virus-Replikationsmaschinerie innerhalb der befallenen



Zelle. Spike-Proteine neigen zu Mutationen, das heißt, ein Medikament, das Spike-Proteine blockiert, könnte bei entsprechenden Mutationen unwirksam werden, weil es nicht mehr an das aktive Zentrum des Spike-Proteins passt. Wir vermuteten, dass, wenn wir auf das Hauptprotease-Enzym (Mpro) abzielen würden, dieses Problem nicht auftreten würde, da es sich um ein essenzielles Protein handelt, das es nur bei diesem Virus gibt. Außerdem hatten wir bereits präklinische Daten von einem Protease-Inhibitor, den wir 2003 als potenzielle Behandlung für das Schwere Akute Respiratorische Syndrom (SARS) entwickelt hatten. Dieser Wirkstoff hat im Labor gut funktioniert, konnte aber nur als Infusion verabreicht werden. Wir wollten etwas entwickeln, das Patient:innen zu Hause als Tablette einnehmen und so einen Krankenhausaufenthalt vermeiden können.

Was bedeutet es, dass das Mpro ein „essenzielles Protein“ ist?

Es ist in der Familie der Coronaviren sehr stabil – wir gehen deshalb davon aus, dass unser Wirkstoff durch neu auftretende Virusvarianten kaum negativ beeinflusst wird. Bislang sehen wir Hinweise dafür, dass das Medikament gegen verschiedene Arten von Coronavirus-Infektionen wirken kann.

Die Entwicklung des Impfstoffs war bereits schnell. Auch die Entwicklung des Medikaments verlief innerhalb von Monaten. Wie kann so etwas funktionieren?

Den aktiven Wirkstoff hatten wir vier Monate nach seiner Entdeckung bereits erstmals her-



*Dr. Annaliesa Anderson,
Pfizer Chief Scientific Officer
Bacterial Vaccines and Hospital
und ab 1. August 2022 Leiterin
der Impfstoff-Forschung bei Pfizer*

gestellt. Die rasche Entwicklungszeit wurde möglich, da wir unser langjähriges Know-how über die Herstellung von Molekülen mit Künstlicher Intelligenz und maschinellen Lernverfahren kombiniert haben. Wir hatten beispielsweise die vielversprechendsten Moleküle schnell durch virtuelles Screening ausgewählt. Maschinelles Lernen sagte anhand von Millionen von Datenpunkten voraus, welche Moleküle die besten oralen Arzneimiteigenschaften haben könnten. Wir können heute unsere wichtige Bibliothek mit etwa 4,5 Milliarden Substanzen in weniger als 48 Stunden screenen.

Nachdem wir das Molekül ausgewählt hatten, führten wir die nächsten Schritte parallel durch, statt wie früher nacheinander. Wir stellten eine ausreichende Menge des Moleküls für klinische Studien her, führten toxikologische Studien durch, sammelten zusätzliche präklinische Daten und bereiteten die Phase-III-Studien vor – und das alles, bevor wir mit den Phase-I-Studien begonnen hatten. Sobald wir nachgewiesen hatten, dass das Molekül gut verträglich ist und als Tablette verabreicht werden kann, weil ausreichend Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangt, haben wir die Wirksamkeitsstudien gestartet. Von der Herstellung des Moleküls bis zur Erteilung der Notfallgenehmigung vergingen 18 Monate.

WIE PROTEINE UNS HELFEN, KRANKHEITEN ZU VERSTEHEN



EINE LANDKARTE DER PROTEINE — mit HighTech, Computer-Power und Big Data ist es Prof. Dr. Claudia Langenberg und Dr. Maik Pietzner vom Berlin Institute of Health und ihrem Team erstmals geglückt, 5000 Proteine verschiedenen Merkmalen unseres Körpers zuzuordnen. Ein Mega-Projekt, das auch neue Ziele für die Therapie von Erkrankungen wie Krebs, Rheuma oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vieler anderer Krankheiten geschaffen hat.



Wie sind Sie vorgegangen?

Prof. Claudia Langenberg: Wir hatten in Blutproben von 10 000 Menschen die Werte von 5000 Proteinen bestimmt. Diese Ergebnisse haben wir dann mit Resultaten von Untersuchungen kombiniert, die Gene in Verbindung mit verschiedenen Erkrankungen gebracht hatten.

Was wollten Sie damit bezwecken?

Langenberg: Wir kennen heute Tausende natürliche Veränderungen im Erbgut, die mit Krankheiten zusammenhängen, wissen aber oft nicht, wie genau es zu der Erkrankung kommt. Es gibt beispielsweise Menschen, die aufgrund dieser natürlichen Veränderungen Zucker nicht richtig verstoffwechseln. Die einen leben relativ normal weiter, die anderen entwickeln eine Störung. Wir wollen wissen, was den Schritt zur Erkrankung ausmacht.

Und das sehen Sie an den Proteinen?

Dr. Maik Pietzner: Natürliche Veränderungen im Bauplan unserer Gene können auch die von ihnen kodierten Proteine ändern. Dann gibt es beispielsweise mehr oder weniger des jeweiligen Proteins im Blut. Wir können also von den Proteinmessungen wieder auf die Gene rückschließen.

Langenberg: Man wusste z. B. schon länger, dass ein bestimmter Abschnitt im menschlichen Genom, die Region KAT8, mit der Alzheimer-Erkrankung zu tun hat. Aber man wusste nicht, welches Gen genau diese Erkrankung mit treibt. Indem wir nun im Blut geschaut haben, welches Protein hier auffällt, konnten wir es auf das dazugehörige Gen zurückführen, nämlich PRSS8.

Pietzner: Wir haben Milliarden statistischer Tests gemacht, um herauszufinden, welche Austausch von Buchstaben

in unserem genetischen Code zu einem Mehr oder Weniger des Proteins im Blut führen. Diese quantitative Proteinmessung haben wir dann mit riesigen Datensätzen Tausender Erkrankungen und anderer Gesundheitsmerkmale verbunden. So haben wir erkannt, wie winzige, ganz normale Variationen in unseren Genen zu unterschiedlichen biologischen Effekten der resultierenden Proteine führen.

Zum Beispiel?

Pietzner: Das verblüffendste Beispiel war ein Protein namens Fibulin-3, das mit über 30 Krankheiten und biologischen Eigenschaften in Verbindung steht. Etwa mit Leistenbrüchen, Krampfadern oder einem verringerten Risiko für das Karpaltunnelsyndrom. Fibulin-3 steuert die Bildung von elastischen Fasern, die unsere Organe und Gelenke bedecken. Ein Zuviel oder Zuwenig dürfte also zu unterschiedlicher Elastizität im Weichteil- und Bindegewebe führen. Insgesamt haben wir mehr als 1800 Beispiele gefunden, bei denen die exakt gleiche Variation im Erbgut zu verschiedenen Proteinen und Krankheiten führte. Wir sind also einem ganzen Netzwerk von Erkrankungen auf die Schliche gekommen.

Krankheiten werden bislang definiert nach Symptomen, Organen oder Gewebemerkmalen. Muss das System von Erkrankungen neu geschrieben werden?

Langenberg: Ja, absolut richtig. Unsere Studie ist in ihrer Dimension die erste ihrer Art. Wir stehen am Anfang dieser groß angelegten Forschung, die das komplexe Geflecht von Proteinen bei der Entstehung von Krankheiten enthüllt. Und schon jetzt erkennen wir eine neue Komplexität und neue Mechanismen der Krankheitsentstehung, die Grundlage für die Entdeckung neuer Therapien sein können. Wir teilen unsere Ergebnisse in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum München im Internet (<https://omicscience.org>), damit Forschende weltweit damit weiterarbeiten können.

Prof. Dr. Claudia Langenberg und Dr. Maik Pietzner arbeiten im Bereich für Computational Medicine am Berlin Institute of Health (BIH) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie in der MRC Epidemiology Unit an der University of Cambridge.

UND DIE ZUKUNFT?

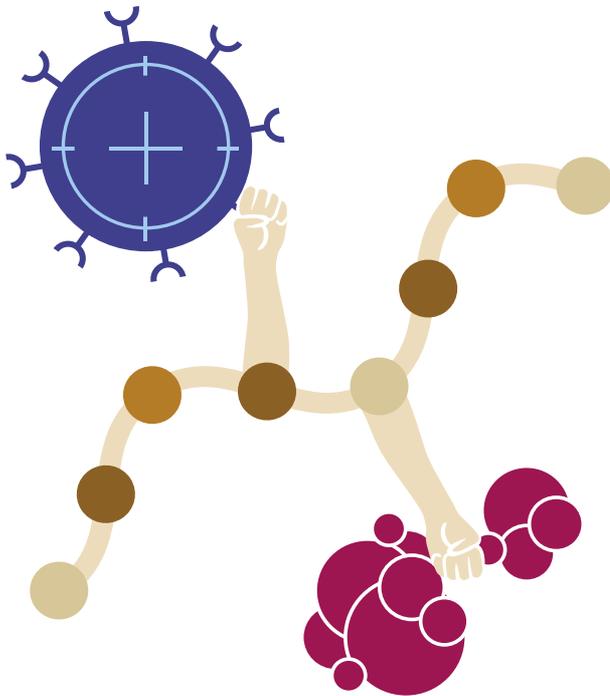


Dr. Anette Sommer sucht für Pfizer in ganz Europa nach vielversprechenden Wirkmechanismen von morgen.

Zellen verkuppeln

„Wir werden immer besser darin, Antikörper wie aus einem Baukasten zusammenzusetzen.“

Die Forschung stellt bereits Antikörper (auch das sind Proteine) künstlich her und bekämpft so Krebszellen. Da Krebszellen für das Immunsystem häufig „unsichtbar“ sind, reagieren die körpereigenen Killer-T-Zellen nicht. Hier kommt der künstliche bispezifische Antikörper ins Spiel: Er dockt auf der einen Seite an die Killer-T-Zelle, auf der anderen Seite an einen Rezeptor auf der Außenmembran der Tumorzelle an. Nun kann die Killer-T-Zelle ihre Arbeit verrichten und die Tumorzelle zerstören. Das Schöne: Solche Antikörper lassen sich modular „zusammenstecken“ – je nachdem, welche Tumoren man bekämpfen will. Dafür muss man dann im besten Fall „nur“ den Teil des Antikörpers ändern, der dann an den Rezeptor auf einem anderen Tumortyp bindet.



Futter für den Häcksler

„Wir können schädliche Proteine adressieren, die bislang nicht erreichbar sind.“

Forschende arbeiten an kleinen Molekülen, die den zielgerichteten Proteinabbau in Gang setzen können. Die chemischen Moleküle sind so gebaut, dass sie ganz spezifisch alle möglichen krankheitsauslösenden Proteine im Körper anpeilen, etwa den Östrogenrezeptor bei Brustkrebs. Sie verpassen den krankheitsauslösenden Proteinen eine Art Signatur, die sie der zellulären Müllentsorgung zuführt. Dort werden sie sozusagen gehäckselt und dann entsorgt.



Organe als Fabrik

„Die Forschung arbeitet daran, dass der Körper selbst Proteine herstellt, die zur Krankheitsbewältigung gebraucht werden.“

Forschende überlegen, ob sie den menschlichen Organismus dazu nutzen können, selbst bestimmte Proteine herzustellen, die zur Krankheitsbekämpfung gebraucht werden. Sie geben dem Körper eine Bauanleitung über die DNA oder RNA – und er baut sich das dazugehörige Protein. Etwa bei einem Gendefekt in der Leber und Fehlen eines bestimmten Proteins: Verpackt in kleine Fetttropfchen, schleusen Wissenschaftler:innen eine mRNA für das benötigte Protein ein. Die Zellen stellen es dann in ihren Eiweißfabriken her.

.000.000.000.
 .000.000.000.
 .000.000.000.
 .000.000.000.
 .000.000.000.

1.000.000.

MEHR MÖGLICHKEITEN ALS STERNE AM HIMMEL*

Maximal 400.000 unterschiedliche Proteine hat die Natur im menschlichen Körper hervorgebracht. Zählt man sämtliche andere irdische Organismen hinzu – vom Kleeblatt bis zum Wal –, sind es eine Trilliarde. Doch auch diese große Zahl ist nur ein kleiner Klecks im Raum der mathematischen Möglichkeiten.

Wie unermesslich sind damit die Chancen für die synthetische Biologie: Selbst, wenn sie sich auf Ketten von höchstens 100 Aminosäuren beschränkte, wären rein rechnerisch 10 Unvigintilliarden (10^{129}) Faltungsvarianten und damit potenzielle Proteine möglich. Und das ist nicht das Limit. Es gibt kein Limit. Aminosäureketten sind theoretisch unendlich verlängerbar. Und: Der Mensch kann selbst welche erfinden. Die Wissenschaft ist bereits dran. Und damit an Lösungen für große Menschheitsfragen: Proteine als Energiequelle oder Plastikvernichter?

10.000.000.000

000.000.000.000.000.000

000.000.000.000.000.000

000.000.000.000.000.000

000.000.000.000.000.000

000.000.000.000.000.000

alle potenziell möglichen Proteine

000.000.000.000.000.000

in der Natur vorkommende Proteine

400.000

Proteine im menschlichen Körper

** Die ESA schätzt ganz grob, dass es bis zu 10^{24} Sterne im Universum gibt.*

A sea turtle is shown swimming in a blue ocean, surrounded by various pieces of plastic waste. The turtle is in the center, facing slightly to the right, with its mouth open as if it has just eaten or is about to eat a piece of orange plastic. The water is filled with floating debris, including a large white plastic bag, a yellow plastic tray, and other smaller pieces of trash. The background is a deep blue, suggesting an underwater environment. The overall scene is a stark contrast between the natural beauty of the sea and the environmental damage caused by plastic pollution.

DER FABELHAFTE
TRAUM
**VON KÜNSTLICHEN
PROTEINEN**

Für jede Menschheitsfrage ein Protein. Das ist der Traum der synthetischen Biologie. De-novo-Protein-Design soll völlig neue Lösungen liefern: Proteine, die giftige Stoffe abbauen. Proteine, die Medikamente direkt an einen Tumor bringen. Proteine, die Licht einfangen, um Energie zu erzeugen. Proteine, die Impfstoffe noch effektiver als bisher machen.

Im Labor von David Baker an der University of Washington hat dieser Traum schon begonnen. Deep Learning heißt das



Birte Höcker, Professorin für Biochemie an der Universität Bayreuth, leitet eine Forschungsgruppe zu Proteindesign.

Sie beschäftigt sich u. a. in einem Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit der Frage, wie man alle möglichen Plastikarten – zum Beispiel PET – durch Enzyme recyceln oder abbauen kann.

Proteine, die Plastik abbauen, wie muss man sich das vorstellen?

Bestimme Proteine, sogenannte Enzyme, können ganz verschiedene chemische Reaktionen katalysieren, so auch den Abbau von komplexen Stoffen. Wir wollen nun Proteine so programmieren, dass sie speziell an Plastik binden und dieses in Komponenten umwandeln, die sich wiederverwenden lassen.

Wie weit sind wir davon entfernt, neue Proteine zu erträumen?

Die Fortschritte sind rasant. Wir stehen trotzdem noch am Anfang. Die Künstlichen Intelligenzen, die zurzeit dieses Feld vorantreiben, sind noch fehlerhaft, gerade wenn es um die Auflösung von Details in Proteinstrukturen geht, die für die Funktion eines Proteins entscheidend sind. Das wird sich vermutlich aber schnell ändern.

Jahre oder Jahrzehnte?

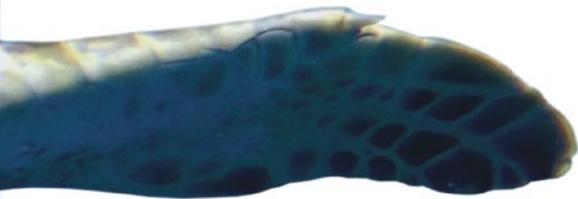
Womöglich Monate. Aber wann was passiert, kann man bei den vielen neuen Möglichkeiten nicht sagen. Die Protein-Forschenden – inklusive unseres Labors – arbeiten ja auch an neuen Methoden für das Proteindesign. Zum Beispiel an Transformern.

Was sind Transformer?

Sinnsucher. Proteinsequenzen sind von Natur aus ähnlich wie natürliche Sprachen. Ihre Aminosäuren bilden Strukturen wie Buchstaben, Wörter und Sätze. Viele Techniken der maschinellen Verarbeitung von natürlicher Sprache (Natural Language Processing, NLP) wurden daher auf Probleme der Proteinforschung angewendet. Auch sogenannte Transformer, die Zeichen erkennen und umwandeln können. Etwas Vergleichbares hat mein Team nun für den Proteinbereich entwickelt. Sie werden uns helfen, neue Sequenzen zu identifizieren, die „Sinn ergeben“ und idealerweise eben zum Beispiel Plastik recyceln.

Zauberwort: Neuronale Netze wurden mit den Grundregeln der Proteinfaltung gespeist, dazu gab man noch 2000 Proteinketten, die so nicht in der Natur vorkommen, und ließ die Software machen. Diese fing mittels ihrer „losen“ Grundprogrammierung an zu spielen – oder eher zu halluzinieren und zu träumen: Sie hat die Primärstrukturen geknäuelte und gewunden und schrittweise Millionen 3D-Strukturen durchstreift, die die jeweiligen Proteinketten theoretisch erlauben. War die Faltungsvariante nicht stabil, veränderte sie die Aminosäuresequenz in der Primärstruktur. Deep Learning by Doing.

Heraus kam eine neue Welt der Proteine. Ein erster Schritt, denn jetzt müssen die Kunstgebilde noch das biochemische Laufen lernen. Weil es völlig neue Proteine sind, wissen die Forschenden nicht, was genau diese tun können. Es bräuchte aufwendige Tests im Labor. Ideal wäre es, wenn die KI beim Träumen schon gewisse Funktionen „im Auge“ hätte. Davon ist die Forschung allerdings noch ein Stück entfernt.



Impressum

Herausgeber – Pfizer Pharma GmbH

Gesamtverantwortung –
Susanne Straetmans

Konzept – Henning Hesse, Kirsten Wörnle

Medical Writer – Klaus Wilhelm

Redaktion – Ina Bhatler, Tim Braun,
Claudia Füssler, Henning Hesse, Juliane
Pieninck, Jan Rübel, Kirsten Wörnle

Lektorat – Dr. Sonja Schneider,
Dana Haralambie

Gestaltung und Realisierung –
Bohm und Nonnen,
Büro für Gestaltung GmbH

Fotografien – Steven Dohn [S. 1, 2, 10, 24];
<http://alphafold.ebi.ac.uk> [S. 2, 3];
shutterstock/Craig Lambert Photography
[S. 4]; istockphoto/micro_photo [S. 5];
Pfizer [S. 15]; BIH [S. 16, 17]; Kathrin
Harms [S. 18]; shutterstock/EwiB [S. 20];
mauritius images/Photoshot Creative
[S. 22]; privat [S. 23]

Illustrationen – Delphine Korth [S. 6, 7];
Giulia Heuser [S. 8, 12, 13];
Tim S. Weiffenbach [S. 14, 18, 19]

Druck – SCHMID Druck+Medien GmbH

Kontakt – zwei, Susanne Straetmans,
Pfizer Unternehmenskommunikation,
Linkstraße 10, 10785 Berlin,
Telefon +49 (0)30 550055-53049,
E-Mail: susanne.straetmans@pfizer.com

www.pfizer.de/zwei-magazin

www.landdergesundheit.de

zwei erscheint in deutscher Sprache. Alle
Rechte sind vorbehalten. Namentlich ge-
kennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem
Fall die Meinung des Herausgebers wieder.
Nachdruck und elektronische Verbreitung
von Artikeln, auch auszugsweise, sind nur
mit Genehmigung der Redaktion möglich.

