

KI-geleitetes Wirkstoffdesign

Das enorme Potenzial und die möglichen Auswirkungen von Anwendungen Künstlicher Intelligenz (KI) sind der breiten Öffentlichkeit spätestens mit der Veröffentlichung von „ChatGPT“ bewusst geworden. Im Bereich der Lebenswissenschaften hatte die Vorstellung von „AlphaFold2“ des Google-Tochterunternehmens DeepMind bereits einige Zeit zuvor für Aufsehen gesorgt. Derartige Systeme könnten in Zukunft zu bahnbrechenden Fortschritten bei der Bekämpfung von Krankheiten führen, bei missbräuchlicher Anwendung aber auch zur Entwicklung nie gekannter Giftstoffe mit „optimierter“ Toxizität.

Das künstliche neuronale Netzwerk von AlphaFold war darauf trainiert worden, Gesetzmäßigkeiten in der räumlichen Anordnung von Aminosäureketten zu erkennen, um alleine aufgrund einer vorgegebenen Aminosäuresequenz die dreidimensionale Struktur eines Proteins berechnen zu können. Eine gewaltige Aufgabe, denn bereits eine verhältnismäßig kurze Molekülkette aus etwa hundert Aminosäuren kann theoretisch Milliarden verschiedener Formen annehmen – und liegt in der Natur doch stets nur in einer Konformation vor. Diese native Raumstruktur wird durch komplizierte Wechselwirkungen der Aminosäuren untereinander hervorgebracht und stellt in der Regel nicht nur die stabilste Form dar, sondern gleichzeitig auch diejenige Faltung, in der das Protein seine jeweilige Aufgabe im Körper optimal erfüllen kann. Fachleute schrieben der AlphaFold-KI unter anderem deshalb bahnbrechendes Potenzial zu, weil die Bestimmung von Proteinstrukturen mithilfe experimenteller Methoden wie der Röntgenkristallographie oder der Kryoelektronenmikroskopie äußerst schwierig, teuer und zeitaufwändig ist. Die virtuelle Strukturauflösung stellt Antworten auf einige der schwierigsten molekularbiologischen Rätsel in Aussicht und könnte erhebliche Beiträge zur Verbesserung und Beschleunigung der Arzneimittelentwicklung leisten.

Als Enzyme, Regulatoren, Rezeptoren, Transporter und vieles mehr erfüllen Proteine vielfältige Funktionen und sind als molekulare Maschinen an nahezu allen

biologischen Prozessen beteiligt. Daher sind sie ein gängiges Ziel für pharmazeutische Interventionen, die im Körper eine bestimmte Reaktion hervorrufen sollen (z.B. Schmerzmittel). AlphaFold könnte hier eingesetzt werden, um Proteine mit bestimmten Schlüsselfunktionen zu modellieren, die medikamentös beeinflusst werden sollen (sog. Targets). Neben Vorhersagen zur allgemeinen Eignung eines Targets könnte die KI im Rahmen eines strukturbasierten Wirkstoffdesigns dann dabei helfen, Wirkstoffkandidaten zu identifizieren, die aufgrund ihrer eigenen Raumstruktur eine besonders hohe Bindungsaffinität zum Target zeigen sollten und so eine optimale Wirkung in Aussicht stellen. Der langwierige und von Rückschlägen gekennzeichnete Prozess der Arzneimittelentwicklung könnte so zeit- und kosteneffizienter gestaltet werden.

Tatsächlich zeichnen sich für die Zukunft noch weitreichendere Einsatzmöglichkeiten für KI-Anwendungen in der Pharmaforschung ab. AlphaFold basiert – ähnlich wie ChatGPT – auf einem sog. großen Sprachmodell (in diesem Fall einem Large Protein Language Model), welches Deep-Learning-Verfahren und umfangreiche Proteindatenbanken verwendet, um Zusammenhänge zwischen Aminosäuresequenzen, Proteinstrukturen und Proteinfunktionen zu verstehen, vorherzusagen und zu generieren. Dem Dreiklang Sequenz – Struktur – Funktion folgen auch andere KI-Programme: „RoseTTAFold“ und das unlängst von Meta AI vorgestellte „ESMFold“ bieten Alternativen zur Strukturvorhersage mit individuellen Stärken und Schwächen, wohingegen „ProteinMPNN“ oder „ProTGP“ entwickelt wurden, um maßgeschneiderte und zweckoptimierte Proteine von Grund auf neu zu designen, indem sie entsprechende Aminosäuresequenzen generieren.

Derartige KI-Anwendungen könnten eingesetzt werden, um Proteinfehlfunktionen und -regulationen zu erforschen, die ursächlich für Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und andere Krank-

heitsbilder verantwortlich sind. Sie könnten genutzt werden, um die dreidimensionale Struktur viraler Hüllproteine aufzuklären und um spezifische Antikörper zu entwerfen, die Erreger wie Ebola, Pocken oder SARS erfolgreich neutralisieren können. Die Bedeutung einer innovationsstarken, hocheffizienten und beschleunigten Arzneimittelentwicklung ist uns in der Corona-Pandemie auf beispiellose Weise vor Augen geführt worden. Der fortschreitende Einsatz von KI-Anwendungen könnte es zukünftig ermöglichen, schneller und besser auf pandemische Ereignisse zu reagieren, der zunehmenden gesundheitlichen Bedrohung durch multiresistente Erreger zu begegnen und natürlich auch Therapieansätze für bisher unbehandelbare Krankheiten eröffnen. Aus wehrmedizinischer Sicht leistet dies Beiträge zur Sicherstellung der Gesundheitsversorgung und zum Erhalt der Einsatzbereitschaft, u.a. angesichts besonderer Infektionsgefahren in tropischen und subtropischen Einsatzgebieten.

Allerdings besteht mit dem Einsatz von KI auch in den Lebenswissenschaften ein nicht unerhebliches Risiko missbräuchlicher Anwendungen: 2022 demonstrieren Forscher, dass eine KI-Anwendung zur Identifikation von neuen Wirksubstanzen relativ einfach dazu gebracht werden kann, möglichst gesundheitsschädliche Verbindungen zu finden und diese auf ihre Toxizität hin zu optimieren. Wie sie berichteten, entwarf die verdrehte KI innerhalb von sechs Stunden etwa 40.000 giftige Moleküle – darunter das Nervengift VX und viele weitere, bis dato unbekanntes Verbindungen.

Auch wenn manche Skeptiker bezweifeln, dass sich die geschilderten positiven Auswirkungen des Einsatzes von KI im Wirkstoffdesign tatsächlich realisieren lassen werden, erscheint es nahezu unabdingbar, die Entwicklung der zugrunde liegenden Technologien frühzeitig durch regulatorische Vorgaben und technische Sicherheitsmaßnahmen zu flankieren, um die Gefahr eines Missbrauchs zu minimieren.

Dr. Carsten Heuer