

28. September 2020

Herpesviren: Neue Erkenntnisse zum Fusionsablauf beim Eintritt in die Wirtszelle

Ergebnisse im renommierten Journal Science Advanced erschienen

Hamburg, Oxford. In einer Studie des Heinrich-Pette-Instituts, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI), des Centre for Structural Systems Biology (CSSB), der Universität Oxford, der Birkbeck University of London, dem Friedrich-Loeffler-Institut und dem Pasteur-Institut wurde mittels eines multimethodischen Ansatzes der Fusionsablauf von Herpesviren mit der Wirtszelle beim Zelleintritt genauer analysiert. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand dabei die Präfusionsstruktur des im Herpes-simplex-Virus 1 vorkommenden Glykoprotein B. Die Studien-Ergebnisse sind nun im renommierten Journal *Science Advances* erschienen.

Herpesviren wie das Herpes-simplex-Virus 1 gehören zur Klasse der umhüllten Viren. Bei allen umhüllten Viren katalysieren während des Viruseintritts in die Wirtszelle spezialisierte Oberflächenproteine die Verschmelzung der viralen mit der zellulären Membran: Die Membranverschmelzung wird durch eine strukturelle Konformationsänderung dieser Proteine von einer metastabilen Prä- zu einer stabilen Postfusionsform erreicht.

Die Präfusionsform stellt ein attraktives Ziel für die Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen dar. Jedoch macht die Metastabilität die Proteine hochgradig instabil, so dass sie sich leicht in die Postfusionsform umfalten. Damit stellt die Identifizierung von Möglichkeiten zur Stabilisierung der Präfusionskonformation einen wichtigen Schritt bei der Impfstoffentwicklung dar.

Die nun erschienene Publikation konzentriert sich auf das Membranfusionsglykoprotein B des Herpes-simplex-Virus 1. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Maya Topf (Birkbeck University) wurden konservierte Sequenzsignaturen identifiziert. Diese entscheidenden Daten erlaubten die Durchführung von *Molecular Dynamics*-Simulationen, die eine präzise Vorhersage für die Position zur Einführung einer Mutation ergaben. Experimente zur genaueren Charakterisierung in Zusammenarbeit mit den Gruppen von Prof. Thomas Mettenleiter (Friedrich-Loeffler-Institut) und Prof. Felix Rey (Pasteur-Institut), zeigten, dass diese Mutation das Protein strukturell und funktionell in seiner Präfusionsform stabilisiert. Mittels Elektronen Kryotomographie war es damit möglich, die Struktur der Präfusionsform mit einer Auflösung im Sub-Nanometer-Bereich zu bestimmen.

Die Ergebnisse erlauben die eindeutige Bestimmung der Domänenanordnung und damit die wesentlichen strukturellen Veränderungen, die erforderlich sind, um die Membranfusionsreaktion voranzutreiben. Hinzu kommt eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zu den bereits bekannten Konformationsänderungen des vesikulären Stomatitis-Virus-Glykoprotein G. „Obwohl beide Proteine aus evolutionär scheinbar nicht verwandten Virusfamilien stammen, sind die Anordnung und Struktur ihrer einzelnen Domänen konserviert“, erklärt der Leiter der Studie Prof. Kay Grünewald.

Sowohl das Fusionsglykoprotein B als auch das Stomatitis-Glykoprotein G gehören beide zu den Membranfusionsproteinen der Klasse III. „In Kombination mit unserer vergleichenden Sequenz-Struktur-Analyse deutet dies auf eine gemeinsame Domänenumlagerung in allen viralen Fusionsproteinen der Klasse III hin. Antikörper oder antivirale Medikamente, die diese Konformationsänderung beeinträchtigen, könnten einen klinisch relevanten Schutz liefern. Unsere

Pressekontakt

Dr. Franziska Ahnert, HPI
Tel.: 040/48051-108
Fax: 040/48051-103
presse@leibniz-hpi.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. Kay Grünewald,
HPI, UHH & CSSB
kay.gruenewald@cssb-hamburg.de

Veröffentlichung

The prefusion structure of herpes simplex virus glycoprotein B.
Sci Adv. 2020 Sep
25;6(39):eabc1726.

doi: [10.1126/sciadv.abc1726](https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1726)

Ergebnisse stellen damit einen ersten Schritt zur Entwicklung neuer Medikamente gegen humanpathogene Herpesviren dar“, fasst Erstautor Dr. Benjamin Vollmer die Ergebnisse zusammen.

Die Ergebnisse wurden im Journal *Science Advances* veröffentlicht:

B. Vollmer, V. Pražák, D. Vasishtan, E. E. Jefferys, A. Hernandez-Duran, M. Vallbracht, B. Klupp, T. C. Mettenleiter, M. Backovic, F. A. Rey, M. Topf, K. Grünewald (2020). *The prefusion structure of herpes simplex virus glycoprotein B*. Science Advances. Sep 25;6(39):eabc1726.

Rückfragen:

Prof. Dr. Kay Grünewald:

Kay.gruenewald@cssb-hamburg.de

Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie,
Hamburg

Lead **778** Zeichen mit Leerzeichen

Resttext **2.437+ 1.356** Zeichen mit Leerzeichen

Download der Pressemitteilung als PDF unter:

https://www.hpi-hamburg.de/de/aktuelles/presse/einzelansicht/archive/2020/article/herpesviren-neue-erkenntnisse-zum-fusionsablauf-beim-eintritt-in-die-wirtszelle/?tx_ttnews%5Bmonth%5D=09&cHash=c9120e2c4feb116ec35aab2af6985b40

Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie

Das Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI) erforscht humanpathogene Viren mit dem Ziel virusbedingte Erkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Auf Basis experimenteller Grundlagenforschung sollen neue Ansatzpunkte für verbesserte Verfahren zur Behandlung von Viruserkrankungen wie AIDS, Grippe und Hepatitis, aber auch von neuauftretenden viralen Infektionen entwickelt werden. Mit seinen Forschungsschwerpunkten deckt das HPI die weltweit bedeutendsten viralen Infektionserreger ab.

1948 gegründet, geht die Institutsentstehung auf den Mäzen Philipp F. Reemtsma sowie auf den Neurologen Heinrich Pette zurück. Als Stiftung bürgerlichen Rechts ist das HPI eine gemeinnützige und selbstständige Forschungseinrichtung, die seit 1995 der Leibniz-Gemeinschaft (WGL) angehört. Das Institut wird anteilig durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die gemeinsame Forschungsförderung der Länder, vertreten durch die Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (BWFGB) der Freien und Hansestadt Hamburg, finanziert. Zudem wird ein großer Anteil mit wettbewerblichen Verfahren eingeworben.

Das HPI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Weitere Informationen: www.hpi-hamburg.de