

Pressemitteilung

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

Dr. Franziska Ahnert

28.09.2020

<http://idw-online.de/de/news754870>

Forschungsergebnisse
Biologie, Medizin
überregional



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 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

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Kay Grünewald:
Kay.gruenewald@cssb-hamburg.de
Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie,
Hamburg

Originalpublikation:

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.
<https://www.doi.org/10.1126/sciadv.abc1726>

URL zur Pressemitteilung: <http://hpi-hamburg.de> HPI-Webseite

Anhang P <http://idw-online.de/de/attachment80820>