

5000. Proteinstruktur an BESSY II: Startpunkt für einen COVID-Wirkstoff

Viele Proteine besitzen eine komplexe Architektur, die bestimmte biologische Funktionen ermöglicht. An manchen Stellen können Moleküle andocken und die Funktion des Proteins verändern. Ein Team am HZB hat nun das Nsp1-Protein untersucht, das bei der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus eine Rolle spielt. Sie analysierten Proteinkristalle, die sie zuvor mit Molekülen aus einer Fragmentbibliothek versetzt hatten und entdeckten dabei insgesamt 21 Kandidaten als Startpunkte für die Medikamentenentwicklung. Gleichzeitig entschlüsselten sie damit auch die 5000. Struktur an BESSY II.

Auch nach dem Abklingen der weltweiten Covid-Pandemie zirkulieren noch viele SARS-CoV-2-Varianten um die Welt, und die Suche nach wirksamen Medikamenten geht weiter. Ein Team am HZB hat nun die Hauptdomäne des so genannten Nsp1-Proteins untersucht, das eine Rolle bei der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus spielt. Das Nsp1-Protein blockiert die Produktion von zelleigenen Proteinen in den Ribosomen der Wirtszellen und behindert damit die Abwehr des SARS-CoV-2-Virus. Daher gilt die Hauptdomäne von Nsp1 als vielversprechendes Ziel für die Entwicklung von antiviralen Medikamenten.

Das MX-Team an BESSY II hat dazu ein Hochdurchsatzexperiment mit einer Fragmentbibliothek durchgeführt. Diese Fragmentbibliothek besteht aus hunderten von kleinen Molekülen, die einzeln mit Kristallen des Nsp1 Proteins vermischt werden. Diese Kristalle wurden dann an den MX-Beamlines von BESSY II gemessen und die jeweiligen dreidimensionalen Strukturen bestimmt. Dabei zeigte sich, dass 21 dieser Moleküle an die Hauptdomäne von Nsp1 andocken konnten. Viele dieser Fragmente, darunter auch dasjenige, das in der 5000. Struktur zu sehen ist, docken tief in einer Tasche von Nsp1 an, die sich in der Nähe eines funktional wichtigen Bereichs befindet. „Damit ist es ein vielversprechender Ausgangspunkt für die Entwicklung größerer Wirkstoff-Moleküle, die Nsp1 während der Vermehrung von SARS-CoV-2 stören können“, sagt Dr. Frank Lennartz, Erstautor der Studie.

„Mit dem Fragment-Screening können wir systematisch kleine chemische Bausteine testen und herausfinden, welche davon an bestimmten Stellen an das Proteins binden. Das zeigt, wo das Protein angreifbar ist und liefert gleichzeitig Anfangsbausteine, aus denen sich komplexe Wirkstoffe entwickeln lassen“, sagt Dr. Manfred Weiss, Leiter der Makromolekularen Kristallographie am HZB.