

Geballte Rechenpower gegen SARS-CoV-2

Die ersten zugelassenen Impfstoffe lassen auf ein Ende der Pandemie hoffen. Was jedoch bisher fehlt, ist ein schlagkräftiges Heilmittel. Jülicher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fahnden im europäischen Gemeinschaftsprojekt EXSCALATE4CORONAVIRUS nach Molekülen, die zentrale Proteine des Coronavirus blocken. Das Konsortium besteht aus 18 Institutionen aus sieben europäischen Ländern. In einer aktuellen Publikation berichtet das Team von Jülicher Prof. Giulia Rossetti, wie sich genauer vorhersagen lässt, welche Moleküle die Hauptprotease „Mpro“ von SARS CoV 2 hemmen.

Die Jülicher Forschenden nutzen die geballte Rechenpower der größten Supercomputerzentren Europas, darunter auch die Kapazitäten des Jülich Supercomputing Centre (JSC). Mithilfe der Rechner überprüfen sie innerhalb von Wochen die Wirkung von Millionen von Molekülen gegen ausgewählte Zielstrukturen des Virus. Ein aussichtsreiches Ziel ist dabei die Haupt-3CL-Protease des Corona-Virus, welche auch als „Mpro“ - Englisch für „Main-Protease“ - bezeichnet wird.

Wird dieses eiweißspaltende Enzym gehemmt, können sich die Viren nicht mehr vermehren. Da es keine menschliche Protease mit ähnlichen Merkmalen gibt, rechnen die Wissenschaftler damit, dass Hemmstoffe gegen diese virale Hauptprotease mit hoher Wahrscheinlichkeit für den Menschen nicht schädlich sind. Forschende weltweit gingen zunächst von einem raschen Erfolg aus. Denn die Hauptproteasen des 2002 entdeckten Coronavirus SARS-CoV und des neuen SARS-CoV-2 gleichen sich in ihrer Aminosäuresequenz zu 96 Prozent. Die Sequenzen der aktiven Zentren - entscheidend für die Funktion der Enzyme - gleichen sich sogar zu 100 Prozent. Überraschenderweise wirkten aber Moleküle, welche erfolgreich die Hauptprotease von SARS-CoV blockieren, bei SARS-CoV-2 nur wenig oder gar nicht.

„Proteine sind keine starren Gebilde“, erklärt Prof. Giulia Rossetti vom Jülicher Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Computational Biomedicine (INM-9) und dem JSC. „Sie sind dreidimensional, ständig in Bewegung und äußerst flexibel. So kann eine Mutation fern des aktiven Zentrums dennoch dessen Plastizität und Bindungseigenschaften substanziell verändern.“ Simulationen der beiden aktiven Zentren zeigten dann auch gravierende Unterschiede in ihrer Plastizität und der Dynamik, wie sie auf hemmende Moleküle reagieren. So ist beispielsweise unter bestimmten Bedingungen das Volumen des aktiven Zentrums von SARS-CoV um 50 Prozent größer als das von SARS-CoV-2. Dies beeinflusst die Zugänglichkeit des aktiven Zentrums für Hemmstoffe und ihre Möglichkeiten, dort erfolgreich anzudocken.

Um noch genauer zu verstehen, welche weiteren Faktoren die Form und Funktion des Enzyms beeinflussen, untersuchten die Wissenschaftler mehr als 30.000 mögliche räumliche Anordnungen seiner dreidimensionalen Form. „Das ist wie ein Trickfilm, der aus vielen Einzelschnappschüssen zusammengesetzt ist“, erklärt Rossetti. „So haben wir berechnet, welche Moleküle theoretisch in diese möglichen Formationen hineinpassen könnten.“

Bei der Suche nach einem Therapeutikum gehen Forscher normalerweise nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip vor: Sie nehmen eine Bibliothek bekannter Medikamente und Substanzen - also

mögliche Schlüssel - und schauen per Computer, welches Molekül in das aktive Zentrum des Enzyms - das Schloss - passt. „Bei SARS-CoV-2 haben wir aber das Phänomen, dass sich die Gestalt der Hauptprotease als äußerst flexibel entpuppt, sich das Schloss also ständig ändert, und zwar abhängig von Liganden, die hier binden, und etlichen anderen Faktoren wie Temperatur, pH-Wert, biochemische Umgebung und weitere mehr“, sagt Jonas Goßen, Erstautor der Studie, und Doktorand am INM-9. Deshalb hat das Team die Suche umgedreht und „vom Schloss her gedacht“. „Wir haben berechnet, welche zahlreichen Formationen das aktive Zentrum einnehmen kann und wie mögliche Schlüssel aussehen müssten, um es zu blocken.“ Mit dieser „Blaupause“ haben die Wissenschaftler dann in den Substanzbibliotheken nach passenden Schlüsseln gefahndet.

Prof. Giulia Rossetti ergänzt: „Mit unserer erweiterten Herangehensweise ist es uns allein durch Computersimulationen gelungen, zwei neue Mpro-Inhibitoren zu identifizieren. Versuche an Zellkulturen haben eine moderate antivirale Wirkung der beiden Substanzen - das pflanzliche Flavonoid Myricetin und der Wirkstoff Benserazide - bestätigt“, fügt sie an. „Der zentrale Punkt unserer Arbeiten ist, dass sich mit unserer Methode der Simulationsrechnungen nun auch für Proteine, die ähnlich flexible Eigenschaften besitzen, wie die Hauptprotease des SARS-CoV-2 Virus, passgenaue Inhibitoren finden lassen.“ Ob sich die beiden Substanzen tatsächlich als Therapeutikum eignen, ist ungewiss. Üblicherweise vergehen mehrere Jahre, bis ein potenzieller Wirkstoff zu einem Medikament weiterentwickelt ist. „Aber durch die neuen Möglichkeiten der computergestützten Modellierung und des ultraschnellen virtuellen Screenings sparen wir schon einmal ungeheurer Zeit bei der Suche nach potenziellen Kandidaten“, betont Prof. Rossetti abschließend.

Originalpublikation:

Jonas Gossen, Simone Albani, Anton Hanke, Benjamin P. Joseph, Cathrine Bergh, Maria Kuzikov, Elisa Costanzi, Candida Manelfi, Paola Storici, Philip Gribbon, Andrea R. Beccari, Andrea R. Beccari, Carmine Talarico, Francesca Spyraakis, Erik Lindahl, Andrea Zaliani, Paolo Carloni, Rebecca C. Wade, Francesco Musiani, Daria B. Kokh, Giulia Rossetti: A Blueprint for High Affinity SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors from Activity-Based Compound Library Screening Guided by Analysis of Protein Dynamics. ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2021, Publication Date: March 16, 2021

[DOI: 10.1021/acsptsci.0c00215](https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00215)

Associated Publications in back-to-back submission/ Assoziierte Publikationen in fortlaufender Einreichung