

SARS-CoV-2: Bioinformatiker entdecken eine neue Schwachstelle des Virus

Die Suche nach wirksamen antiviralen Mitteln gegen das neue Coronavirus läuft auf Hochtouren. Mit einem neuartigen Ansatz haben Tübinger Bioinformatiker nun eine Schwachstelle des Virus entdeckt, die für die Wirkstoffentwicklung genutzt werden könnte. In einem Computermodell identifizierte der DZIF-Wissenschaftler Andreas Dräger und sein Team ein menschliches Enzym, das für das Virus entscheidend ist. Wurde es im Modell ausgeschaltet, konnte sich das Virus nicht mehr vermehren.

„Wenn wir das Enzym – die Guanylatkinase 1 – ausschalteten, wurde die Virusvermehrung gestoppt, ohne die Wirtszelle zu beeinträchtigen“, bringt Dr. Andreas Dräger das Ergebnis auf den Punkt. Mit einer Juniorprofessur des DZIF an der Uni Tübingen betreibt Dräger rechnerbasierte Systembiologie und ist mit seinem Team bereits im Januar in die Coronaforschung eingestiegen. Für ihren Ansatz entwickelten die Bioinformatiker ein integriertes Computermodell mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 und menschlichen Alveolarmakrophagen. Letztere sind in den Lungenbläschen für die Abwehr von Fremdstoffen zuständig. „Für diese Makrophagen existierte bereits ein komplexes Computermodell, das wir für diesen Zweck weiterentwickeln konnten“, so Dräger.

Ganz ohne Zellen und Versuchstiere

Die Ausgangssituation im Modell war, dass das Virus in den Wirt, hier die menschliche Alveolarmakrophage, eingedrungen ist und diese bereits umprogrammiert hat. „Biochemische Reaktionen, die das Virus im Wirt verwendet, sind also bereits in das Modell integriert“, so Dräger. Das Modell geht nun davon aus, dass das Virus neue Viruspartikel herstellen und sich ausbreiten will. Dazu nutzt es Materialien aus dem Wirt und zwingt die Wirtszellen zur Produktion neuer Virusbestandteile. „Wir haben zunächst die Zusammensetzung des Virus analysiert und daraus berechnet, welches Material benötigt wird, um ein Viruspartikel herzustellen“, beschreibt der Bioinformatiker das Vorgehen. Und er fügt hinzu: „Wenn man das weiß, kann man verschiedene Szenarien durchspielen und sehen, wie sich die biochemischen Reaktionen in den Wirtszellen während einer Virusinfektion verändern.“

Das Enzym Guanylatkinase als möglicher Angriffspunkt antiviraler Wirkstoffe

In sog. Flussbilanzanalysen haben die Tübinger Wissenschaftler daraufhin systematisch getestet, welche biochemischen Reaktionen in infizierten Zellen anders ablaufen als in nicht-infizierten Zellen. Bei diesen Reaktionen konnten sie in ihren weiteren Versuchen ansetzen. Indem sie die ausgewählten Reaktionen gezielt ausschalteten, kamen sie den Prozessen auf die Spur, die für das Virus besonders wichtig sind. So die Guanylatkinase (GK1), die beim Ausschalten die Vermehrung des Virus komplett stoppte.

Computer-Modell identifiziert potentiellen Therapie-Ansatz gegen COVID-19

Andreas Dräger erklärt, wie seine Arbeitsgruppe eine Schwachstelle des Virus identifizieren konnte. [zum Film](#)

GK1 ist auch bei anderen Viruserkrankungen von Bedeutung. Das Enzym, das in den Alveolarmakrophagen vorkommt, spielt eine wichtige Rolle im Metabolismus der Bausteine von Ribonukleinsäuren (RNA) und ist damit auch maßgeblich am Aufbau viraler RNA, wie der von SARS-CoV-2 beteiligt. „Während die Virusvermehrung ohne GK1 nicht mehr stattfindet, kann die menschliche Zelle auf andere biochemische Stoffwechselwege ausweichen“, erklärt Dräger. Das aber ist eine wichtige Voraussetzung, wenn man das Enzym mit einem Wirkstoff hemmen wollte, ohne nachteilige Nebenwirkungen beim Menschen auszulösen. Es sind bereits einige Hemmstoffe des Enzyms bekannt und die Bioinformatiker planen nun, möglichst bald mit ihrem Hamburger Kooperationspartner Dr. Bernhard Ellinger vom Fraunhofer IME ScreeningPort (IME) bereits zugelassene Hemmstoffe auf ihre Wirksamkeit gegen das neue Coronavirus zu testen.

Publikationen zum Thema

Dez. 2020, Bioinformatics

[FBA reveals guanylate kinase as a potential target for antiviral therapies against SARS-CoV-2](#)

Autoren: Renz A, Widerspick L, Dräger A

[Zur Publikation](#)