

Corona-Forschungsbeschleuniger: Weltweites Netzwerk um Goethe-Universität Frankfurt entwickelt Laborrezepte für SARS-CoV-2-Proteine

12.05.2021 | Erfolgsgeschichten

<https://covid19-nmr.de/>

Für die Entwicklung von Medikamenten oder Impfstoffen gegen COVID-19 benötigt die Forschung Virus-Proteine in hoher Reinheit. Für die meisten der SARS-CoV-2-Proteine haben jetzt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Goethe-Universität Frankfurt mit insgesamt 36 Partnerlabors Anleitungen erarbeitet, die die hochreine Herstellung jeweils mehrerer Milligramm dieser Proteine ermöglichen und die Bestimmung der dreidimensionalen Proteinstrukturen erlauben. Die Laboranleitungen und die dafür erforderlichen gentechnischen Werkzeuge stehen Forscherinnen und Forschern der ganzen Welt frei zur Verfügung.

Wenn das SARS-CoV-2-Virus mutiert, bedeutet das zunächst einmal nur eine Änderung im Virenbauplan. Die Mutation führt dazu, dass zum Beispiel an einer Stelle in einem Virus-Protein eine Aminosäure ausgetauscht wird. Um schnell abschätzen zu können, welche Auswirkung diese Änderung hat, ist ein dreidimensionales Bild des Virus-Proteins extrem hilfreich. Denn daran lässt sich erkennen, ob die ausgetauschte Aminosäure wichtig für die Funktion des Proteins ist – oder für die Interaktion mit einem potenziellen Medikament oder Antikörper.

Forscherinnen und Forscher der Goethe-Universität Frankfurt und der TU Darmstadt haben bereits zu Beginn der Pandemie damit begonnen, sich international zu vernetzen. Ihr Ziel: die dreidimensionalen Strukturen von SARS-CoV-2-Molekülen mithilfe der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) zu beschreiben. Bei der NMR-Spektroskopie werden Moleküle zunächst mit speziellen Atomsorten (Isotopen) markiert und dann einem starken Magnetfeld ausgesetzt. Mittels NMR kann dann auch mit hohem Durchsatz im Detail geschaut werden, wie potenzielle Wirkstoffe an virale Proteine binden. Dies geschieht unter anderem am Biomolekularen Magnet-Resonanz-Zentrum (BMRZ) der Goethe Universität. Grundvoraussetzung ist jedoch, große Mengen der Proteine in hoher Reinheit und Stabilität sowie korrekter Faltung für die vielen Tests zu produzieren.

Das Netzwerk, das von Prof. Harald Schwalbe vom Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Goethe-Universität koordiniert wird, umspannt den ganzen Globus. Die Erstellung von Laboranleitungen für die Proteine ist bereits der zweite Meilenstein. Das Virus besteht neben den Proteinen aus RNA, und das Konsortium konnte bereits im vergangenen Jahr alle wichtigen RNA-Fragmente von SARS-CoV-2 zugänglich machen. Mit der Expertise von 129 Kolleginnen und Kollegen ist es nun gelungen, 23 der insgesamt knapp 30 Proteine von SARS CoV 2 komplett oder in wichtige Teilen „im Reagenzglas“ herzustellen und aufzureinigen, und zwar in großen Mengen.

Dazu wurden die genetischen Informationen für diese Proteine in kleine, ringförmige DNA-Stücke (Plasmide) eingebaut. Diese Plasmide konnten dann zur Proteinproduktion in Bakterien eingeschleust werden. Einige spezielle Proteine wurden daneben in zellfreien Systemen hergestellt. Ob diese Proteine nach ihrer Isolierung und Anreicherung noch immer korrekt gefaltet waren, wurde unter anderem durch NMR-Spektroskopie bestätigt.

Dr. Martin Hengesbach vom Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Goethe-Universität erläutert:

„Wir haben die funktionellen Einheiten der SARS-CoV-2-Proteine so isoliert, dass ihre Struktur, ihre Funktion und ihre Interaktionen nun von uns selbst und anderen charakterisiert werden können. Damit liefern wir in unserem großen Konsortium die Arbeitsvorschriften, mit deren Hilfe Labore weltweit schnell und reproduzierbar an SARS-CoV-2-Proteinen und auch den kommenden Mutanten arbeiten können. Diese Arbeit von Anfang an zu verteilen, war eines unserer wichtigsten Anliegen. Über die Protokolle hinaus stellen wir auch die Plasmide frei zur Verfügung.“

Dr. Andreas Schlundt vom Institut für Molekulare Biowissenschaften der Goethe-Universität meint:

„Mit unseren Arbeiten beschleunigen wir die weltweite Suche nach Wirkstoffen: Entsprechend ausgerüstete wissenschaftliche Labore müssen nicht mehrere Monate lang Systeme zur Herstellung und Untersuchung der SARS-CoV-2-Proteine etablieren und optimieren, sondern können nun dank unserer Laborprotokolle innerhalb von zwei Wochen mit ihren Forschungsarbeiten beginnen. Angesichts der zahlreichen Mutationen von SARS-CoV-2 ist es besonders wichtig, verlässliche, schnelle und gut etablierte Methoden zur Untersuchung des Virus im Labor zu besitzen. So wird beispielsweise auch die Erforschung der so genannten Hilfsproteine von SARS-CoV-2 erleichtert, über die bisher wenig bekannt ist, die aber im Mutationsgeschehen auch eine Rolle spielen.“

Unterdessen gehen im NMR-Konsortium die Arbeiten weiter: Derzeit untersuchen die Forschenden mit Hochdruck, ob die viralen Proteine an potenzielle Wirkstoffe binden.

Die Forschungsarbeiten wurden und werden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie des Goethe-Corona-Fonds gefördert. Der hohe logistische Aufwand und permanente Austausch an Forschungsergebnissen wurde durch die Firma Signals unterstützt, einem Spin-Off der Goethe-Universität.

Beteiligte Partner

Brasilien

- National Center of Nuclear Magnetic Resonance (CNRMN, CENABIO), Federal University of Rio de Janeiro
- Institute of Medical Biochemistry, Federal University of Rio de Janeiro
- Multidisciplinary Center for Research in Biology (NUMPEX), Campus Duque de Caxias, Federal University of Rio de Janeiro
- Institute of Chemistry, Federal University of Rio de Janeiro
- Multiuser Center for Biomolecular Innovation (CMIB), Department of Physics, São Paulo State University (UNESP), São José do Rio Preto
- Laboratory of Toxicology, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro

Frankreich

- Molecular Microbiology and Structural Biochemistry (MMSB), UMR 5086, CNRS/Lyon University
- Université Grenoble Alpes, CNRS, CEA, IBS, Grenoble

Deutschland

- Institute for Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe Universität Frankfurt
- Center of Biomolecular Magnetic Resonance (BMRZ), Goethe Universität Frankfurt
- Institute for Molecular Biosciences, Goethe Universität Frankfurt

- Institute for Biochemistry, Goethe Universität Frankfurt
- Institute of Pharmaceutical Chemistry, Goethe Universität Frankfurt
- Institute of Biophysical Chemistry, Goethe Universität Frankfurt
- BMWZ and Institute of Organic Chemistry, Leibniz Universität Hannover
- Group of NMR-based Structural Chemistry, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig
- Structural Genomics Consortium, Buchmann Institute for Molecular Life Sciences (BMLS)
- Signals GmbH & Co. KG, Frankfurt am Main
- Leibniz Institute on Aging – Fritz Lipmann Institut (FLI), Jena
- IBG-4, Karlsruhe Institute of Technology
- Department of Biology, Technical University of Darmstadt
- Institute of Biochemistry and Biotechnology, Charles Tanford Protein Centre, Martin Luther Universität Halle-Wittenberg

Griechenland

- Department of Pharmacy, University of Patras

Italien

- Structural Biology and Biophysics Unit, Fondazione Ri.MED, Palermo
- Magnetic Resonance Centre (CERM), University of Florence, Sesto Fiorentino
- Department of Chemistry “Ugo Schiff”, University of Florence, Sesto Fiorentino

Lettland

- Latvian Biomedical Research and Study Centre, Riga
- Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga

Schweiz

- Swiss Federal Institute of Technology, Laboratory of Physical Chemistry, ETH Zürich

Spanien

- “Rocasolano” Institute for Physical Chemistry (IQFR), Spanish National Research Council (CSIC), Serrano

USA

- Institute for Molecular Virology, University of Wisconsin-Madison
- Department of Chemistry, University of California, Irvine, California
- Laboratory of Chemical Physics, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases, National Institute of Health
- Department of Molecular, Cellular and Biomedical Sciences, University of New Hampshire, Durham, NH
- Department of Molecular Biology and Biochemistry, University of California, Irvine, California

-
- Department of Molecular Biology and Biophysics, UC 72 onn Health, Farmington, CT

Zum Nachlesen

- Originalpublikation: Nadide Altincekic, Sophie Marianne Korn, Nusrat Shahin Qureshi, Marie Dujardin, Martí Ninot-Pedrosa et. al. [Large-scale recombinant production of the SARS-CoV-2 proteome for high-throughput and structural biology applications. Frontiers in Molecular Biosciences.](#)

Quelle: Goethe-Universität Frankfurt via IDW Nachrichten

Redaktion: 12.05.2021 von Tim Mörsch, VDI Technologiezentrum GmbH

Länder / Organisationen: Brasilien, USA, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, Schweiz, Spanien, Global

Themen: Grundlagenforschung, Lebenswissenschaften

[Zurück](#)

Weitere Informationen