EI-COV20-015 - Computermodelle von Spike-ACE2-Wechselwirkungen zur Entwicklung von the-rapeutischen Proteine

Zusammenfassung

Das SARS-CoV-2 Virus ist für die aktuelle COVID-19-Pandemie verantwortlich. In diesem Projekt haben wir die Wechselwirkung zwischen dem Virus und potenziell infizierten Zellen auf molekularer Ebene untersucht.

In einem ersten Schritt interagiert das SARS-CoV-2-Spike-Protein mit dem Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) an der Oberfläche menschlicher Zellen. Viren verwenden häufig Glykosylierung, um das Immunsystem zu umgehen. Wenn Proteinoberflächen bedeckt werden mit Glykanen, die von der Wirtszelle produziert werden, erkennt das Immunsystem die viralen Proteine nicht als eindringende Systeme. Sowohl das SARS-CoV-2 Spike als auch ACE2 sind glykosylierte Proteine. In den verfügbaren Strukturen wurden die Glykane nicht oder nur teilweise aufgelöst. Wir haben Computermodelle des Spike-ACE2-Komplexes mit vollständiger N-Glykosylierung erstellt.

Mithilfe molekulardynamischer Simulationen untersuchten wir die Wechselwirkung zwischen beiden und fanden heraus, dass Glykane auf ACE2 eine engere Bindung von Spike an ACE2 hemmen können. Dies ist ein äußerst relevanter Befund bei der Entwicklung von löslichem ACE2, das als Täuschungsrezeptor zur Blockierung des viralen Spikes fungieren kann (hrsACE2; derzeit in klinischen Studien der Phase 2b von Apeiron Biologics). Die aus den Computermodellen folgenden Vorhersagen wurden anschließend in Experimenten getestet. In der Tat führt die Entfernung von Glykanen auf ACE2 zu einer engeren Bindung zwischen RBD und ACE2 sowie zu einer stärkeren Hemmung der Virusinfektion in zellbasierten Systemen. Diese Ergebnisse machen Täuschungsrezeptoren im Wettbewerb mit zellulärem ACE2 effektiver.

Schlagworte:
Covid19 Datenerhebung

Principal Investigator:	Chris Oostenbrink
Institution:	BOKU - University of Natural Resources and Life Sciences
Weitere Projektpartner:innen:	Josef Penninger (IMBA - Institute of Molecular Biotechnology) Johannes Stadlmann (BOKU - University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna)

Status: Abgeschlossen (01.04.2020 – 14.05.2023)
GrantID: 10.47379/EICOV20015

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://wwtf.at/funding/programmes/ei/EI-COV20-015/