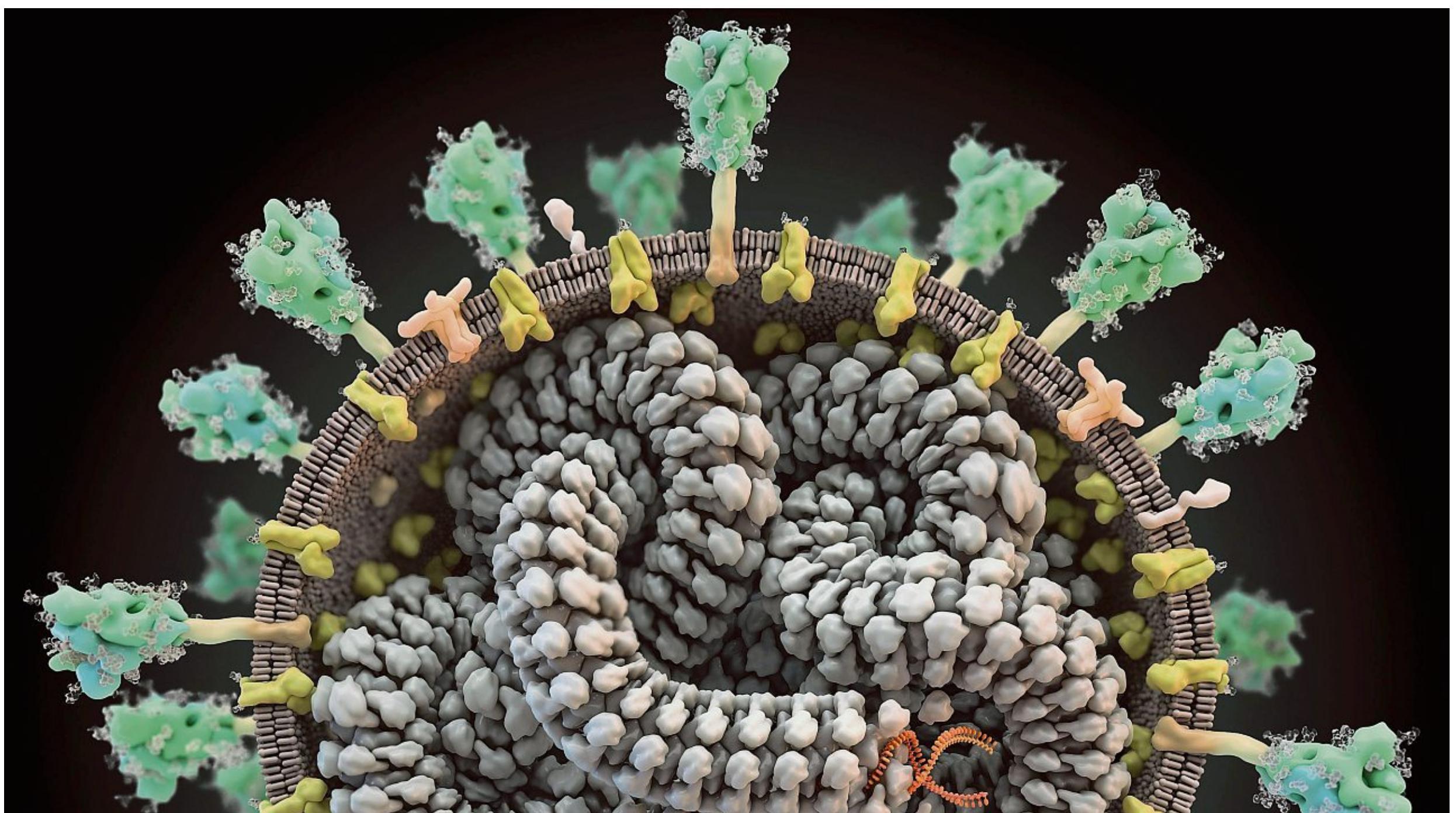


Wissenschaft



3D-Darstellung der Sars-CoV-2 Struktur: An der Hülle erkennt man unter anderem Spike-Glykoproteine (grün) und Membran-Proteine (gelb), im Inneren die RNA (orange).

CORONAVIRUS STRUCTURAL TASK FORCE/SCISTYLE/THOMAS SPLETTSTÖBER

„Wir wollen den Aufbau genau verstehen“

Ein Forscherteam entschlüsselt das Coronavirus in 3D. Die molekularen Details helfen bei der Wirkstoffsuche, sagt Initiatorin Andrea Thorn

Ein internationales Forscherteam um die Strukturbiologin Andrea Thorn versucht seit Beginn der Pandemie, einzelne Eiweißbausteine von Sars-CoV-2 so präzise wie möglich zu entschlüsseln – unter anderem damit Arzneimittelentwickler auf der ganzen Welt gezielt nach Heilmitteln suchen können. Doch es gibt noch viel Ungeklärtes.

Frau Thorn, wieso ist es so wichtig, das Coronavirus strukturell zu untersuchen?

Das Coronavirus besteht aus Molekülen. Ihren Aufbau genau zu verstehen und Modelle dieser Moleküle zu haben ist notwendig, um herauszufinden, wie Sars-CoV-2 überhaupt funktioniert: Wenn das Virus zum Beispiel eine menschliche Zelle übernimmt und sie dazu bringt, mehr Viren zu produzieren, dann wurde jeder einzelne Schritt dabei von einem Eiweißmolekül gemacht. Und diese Proteinmoleküle untauglich zu machen bedeutet deshalb, die Infektion zu stoppen.

Aber das kann man nur, wenn man sie genau kennt: Man muss das Schloss verstehen, um einen Schlüssel dazu bauen zu können. Wir verbessern die Molekülmödelle des Coronaviruses und stellen sie online öffentlich zur Verfügung, so dass Arzneimittelentwickler gezielt nach Wirkstoffen suchen können, die zu den Proteinen passen und diese blockieren, für Forscher an Unis und auch in der Pharmaindustrie.

Sie leiten die „Coronavirus Structural Task Force“, ein internationales Netzwerk von Experten auf dem Gebiet der Strukturbiologie. Wie kam es zur Gründung?

Ich habe im Februar 2020 Molekülmödelle des Sars-Coronavirus angeschaut, welches ja schon 2002 eine Pandemie ausgelöst hatte und dem neuen Coronavirus sehr ähnlich ist, und herausgefunden, dass mit heutigen Methoden mehr biologisches Wissen aus den Strukturen gezogen werden kann. Mit diesem

Wissen habe ich einen Monat später gemeinsam mit meiner Arbeitsgruppe und internationalen Kollegen angefangen, die Strukturen aus Sars und dem neuen Coronavirus systematisch zu untersuchen. Von da an sind wir stetig gewachsen. Heute sind wir eine ziemlich diverse Gruppe mit 27 Teammitgliedern in neun Zeitzonen. Das war recht ungewöhnlich für ein Forschungsprojekt: Kein Professor an der Spitze, am Anfang ohne Forschungsgelder – mittlerweile werden wir vom Bundesforschungsministerium gefördert – und alle Ergebnisse gehen sofort online. Aber wir konnten unser Wissen zur Bekämpfung der Pandemie einsetzen – und das war der Grund, warum wir uns zusammengeschlossen haben.

Die Pharmafirmen benötigen also keine Genehmigung von der Taskforce?

Nein. Wir wollen, dass Arzneimittelentwickler von den Philippinen bis nach Brasilien oder Indien, eben auf der ganzen Welt, Zugriff auf unsere Daten haben.

Wie sieht Sars-CoV-2 vereinfacht aus?

Das Coronavirus ist nicht ganz rund. Es ist wie eine Seifenblase in ständiger Bewegung – wobbelig, wenn Sie so wollen. Die Außenschicht ist dünn, weich und besteht aus Fettsäuren, die chemisch so ähnlich sind wie Seife. Deswegen kann Seife die Hülle des Virus komplett auflösen – vorausgesetzt, die Hände werden lange genug gewaschen. Die Außenschicht ist bedeckt von den sogenannten Stacheln, die es dem Virus erlauben, in zum Beispiel Lungenzellen einzudringen. Aber das, was Sie Virus nennen – das ist eigentlich nur die Transportform, das „Virion“. In seinem Inneren trägt es Erbgut für insgesamt 28 Eiweißmoleküle, von denen die meisten erst in der Wirtszelle gebaut werden, um diese in eine Virus-Produktionsstätte zu verwandeln.

Für Laien ist das alles schwer vorstellbar.

Viele Menschen glauben noch immer, dass Viren nicht sichtbar gemacht werden können. Vielleicht nehmen sie sogar nicht wahr, dass es sich bei den kolorierten Bildern, die in den Medien gezeigt werden, um Abbildungen des Virus handelt. Das Virus und seine Gefahr sind nicht sichtbar. Die Menschen sehen die vielen Toten nicht, sie sehen die völlig überlasteten Intensivstationen nicht, weil ein Besuchsverbot herrscht. Das ist auch einer der Gründe, wieso wir auch ein 3D-Modell vom Virus hergestellt und auch

gesetztes Transmissionsbild, eine Negativaufnahme des Viruseiweißes. Aus diesen einzelnen Schnappschüssen des Moleküls kann man ein dreidimensionales Bild machen und ein Modell des Moleküls damit bauen.

Die andere Möglichkeit ist, das Eiweiß zu kristallisieren. Die Kristalle sind ein Zehntel eines Millimeters groß und bestehen aus Tausenden gleicher Eiweißmoleküle. Dieses Kristall wird dann an einem so genannten Synchrotron, einem Teilchenbeschleuniger, mit Rönt-

Wie lange dauern die einzelnen Schritte?

Die Vermehrung im Bakterium kann mit der Aufreinigung ein bis 36 Monate dauern, bis es funktioniert. Das Eiweiß zu kristallisieren ein bis 24 Monate. Die Messung im Synchrotron etwa drei Minuten. Die Datengewinnung und die Strukturen mit der speziellen Brille zusammenzubauen eine Woche bis vier Monate.

Was heißt Ihr Team ist für die 3D-Modellierung der Strukturen verantwortlich?

Genau. Bei 10.000 oder mehr Atomen pro Molekül können leicht einmal Fehler passieren – besonders unter dem Druck einer globalen Pandemie. Diese Fehler können die Entwicklung eines Arzneimittels von Vornherein zum Scheitern verurteilen. Deswegen müssen wir die Fehler vorher finden und beheben. Auch für die biologischen Fragen zum Virus ist das sehr wichtig. Wir sind weder die Pioniere, die die Strukturen messen noch diejenigen, die das Arzneimittel finden werden. Wir können es ermöglichen und erleichtern und dafür sorgen, dass aus den experimentellen Daten wirklich alles rausgeholt wird, was geht.

Wie groß sind die Wissenslücken über Sars-CoV-2 heute?

Im letzten Jahr wurde unglaublich viel herausgefunden. Forscher auf der ganzen Welt haben zusammengearbeitet – wir ja auch! Aber von den 28 Molekülen des Virus konnten bisher nur 17 erfolgreich vermessen werden. Und selbst über diese 17, die wir kennen, wissen wir nicht genug. Es gibt noch viel zu tun.

Gibt es etwas, was Sie im Laufe Ihrer Corona-Forschung erstaunt hat?

Bei Sars sind die Menschen damals sehr schnell sehr krank geworden und bald nach ihrer Infektion auch ins Krankenhaus gekommen. Wenn sie stationär behandelt worden sind, konnten sie niemanden mehr anstecken – das heißt,

der Ausbruch konnte leichter begrenzt werden. Bei dem neuartigen Coronavirus entwickeln etwa 15 Prozent der Menschen keine oder wenige Symptome, sind aber dennoch ansteckend. Das Coronavirus ist also besonders gefährlich, weil es nicht so schlimm krankmacht. Das klingt paradox, aber natürlich bedeutet das, dass sich viel mehr Menschen anstecken können und es so im Endeffekt viel mehr Tote gibt.

Was wissen Sie über die molekularen Details der neuen Virusvarianten?

Es gibt bisher noch nicht viele Strukturen – die Bestimmung dauert ja einige Wochen bis Monate – aber man kann diese Strukturen sehr leicht im Computer simulieren, da sich nur einige wenige der tausend Atome im Molekül verändern.

Was wäre passiert, wenn Wissenschaftler nach der Sars-Pandemie 2002 bis 2004 nicht aufgehört hätten, das Virus zu erforschen?

Die Studien haben nie ganz aufgehört. Es gab Forscher wie den Lübecker Biochemiker Rolf Hilgenfeld, der viele Jahre im stillen Kämmerlein Corona-Forschung betrieben haben – mit eineinhalb Stellen und kleinen Budgets. Denen verdanken wir das Wissen am Anfang der Corona-Pandemie. Aber ja, nach der Sars-Pandemie ist die Forschung deutlich zurückgegangen und wurde nicht mehr so stark gefördert. Mit Sars-CoV-2 wird deutlicher denn je: Es lohnt sich langfristig, in Forschungsvorhaben zu investieren, und zwar länger als eine Legislaturperiode. Wäre die Sars-Forschung kontinuierlich weiterbetrieben worden, hätten wir am Anfang der Pandemie auch viel mehr Wissen über Coronaviren gehabt.

Das wäre ein großer Vorteil gewesen, und ich hoffe, dass wir auf die nächste Pandemie besser vorbereitet sind.

Das Gespräch führte Miray Caliskan.

ZUR PERSON



Andrea Thorn ist Strukturbiologin am Institut für Nanostruktur und Festkörperphysik an der Universität Hamburg.

Die „Coronavirus Structural Task Force“, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, hat Thorn ins Leben gerufen, kurz nachdem die WHO die Ausbreitung des neuen Coronavirus zur Pandemie erklärt hatte.

gedruckt haben, damit wir die Gefahr ein bisschen greifbarer machen.

Wie entschlüsseln Sie die Molekülstrukturen?

Es wird nicht das ganze Virus vermessen, sondern einzelne Moleküle. Aus den insgesamt 28 verschiedenen Eiweißen, aus denen Sars-CoV-2 besteht, suchen Strukturbiologen eines heraus, zum Beispiel die Stachel auf der Oberfläche des Virus. Allein ist das Molekül nicht gefährlich, was die Arbeit sehr erleichtert. Von diesem Molekül werden mit genetisch veränderten Bakterien viele Kopien produziert. Dann gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder wir nehmen die dünn aufgetragene Probe, kühlen sie auf sehr niedrige Temperaturen herunter und packen sie unter ein Elektronenmikroskop. Es entsteht ein sogenann-

genstrahlung vermessen, wie zum Beispiel Bessy II in Berlin. Auch diese Daten erlauben es, ein dreidimensionales Modell des Moleküls, aus dem das Kristall bestanden hat, zu bauen.

Welche Aufgabe übernimmt die Taskforce bei diesen Forschungsschritten?

Wir überprüfen und verbessern die Modelle, die mit den Messdaten erzeugt wurden. Meine Teammitglieder setzen sich mit einer speziellen Brille vor einen 3D-Monitor, und schauen sich jedes einzelne Atom an. Manchmal bauen wir die Modelle auch ganz neu. Dabei muss man sich natürlich nicht nur an den Messdaten orientieren, sondern auch die einzelnen Atome chemisch sinnvoll, mit dem richtigen Abstand zueinander platzieren: Das ist ein bisschen so, wie Computer spielen.