Effektivere Screening-Methode verbessert Identifikation von Wirkstoffen gegen Viren

Eine effektivere Screening-Methode könnte die Identifikation von Wirkstoffen erheblich verbessern. Vor allem bei der Suche nach Medikamenten gegen Viren sind aussagekräftige Methoden gefragt, mit denen Wirkstoffe identifiziert werden können. Sehr aktuell derzeit ist die Suche nach antiviralen Wirkstoffen gegen Viren wie SARS-CoV-2 und anderen Organismen mit ähnlichen Proteasen.

Wissenschaftlern der Universität Konstanz ist es nun gelungen, mittels einer Liganden-Selektionsstrategie spezifische molekulare Sonden zu identifizieren, die jeweils an das aktive Zentrum der beiden Cystein-Proteasen (Mpro und PLpro), deren Aktivität wesentlich für die Vermehrung von SARS-CoV-2 in seinen Wirtszellen ist, binden. Das Besondere an dem neu entwickelten Verfahren ist, dass es ermöglicht, direkt in den lebenden Zellen nach kompetitiven Inhibitoren zu suchen und auch Hemmstoffe für die Proteasen vor ihrer autokatalytischen Selbstaktivierung zu finden.

Die entwickelten Sonden erlauben es, den Aktivitätszustand der Virus-Proteasen in lebenden Zellen, Zelllysaten oder mit aufgereinigten Proteinen zu untersuchen. Dabei können die Sonden zum einen als chemische Werkzeuge für das Screening nach neuen Inhibitoren verwendet werden oder direkt als Leitstrukturen für die strukturelle Verfeinerungen von Proteaseinhibitoren eingesetzt werden.

Als Besonderheit der Sondenstrategie kann mit dieser erstmals die Inhibition der Proteasen zuverlässig sogar vor ihrer autokatalytischen Reifung detektiert werden, was bisher durch Substrat-basierte Testverfahren nicht möglich war.

Durch die unter der Leitung von Thomas Böttcher an der Universität Konstanz entwickelte Methode basiert auf chemischen Sonden, die es ermöglichen, selektiv und spezifisch das aktive Zentrum der Protease zu markieren. Die Sonden wurden mittels einer Liganden-Selektionsstrategie identifiziert und für die Bindung in das aktive Zentrum der beiden Proteasen von SARS-CoV-2 optimiert. Sie Sonden können zur Detektion der Proteasen in komplexen Proben eingesetzt werden oder zur Suche nach neuen Inhibitoren. Die Strategie ist mit der Anwendung in lebenden Zellen oder Zelllysaten kompatibel. Das Screening nach Inhibitoren ist daher aussagekräftiger und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass eventuelle Medikamente später auch im Körper wirksam sind. Die Methode ist als Hochdurchsatz-Verfahren realisierbar und praktisch direkt zur Suche nach weiteren antiviralen Wirkstoffen – auch über SARS-Viren hinaus einsetzbar. Der Funktionsnachweis im Labor wurde erbracht.

Originalpublikation:

A ligand selection strategy identifies chemical probes targeting the proteases of SARS-CoV-2“ bereits im Fachjournal „Angewandte Chemie“ veröffentlicht: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202016113

Pressemitteilung

13.01.2021
Quelle: Technologie-Lizenz-Büro GmbH

Weitere Informationen

- Technologie-Lizenz-Büro (TLB)