



FSME: Aktivierungsmechanismus von Flaviviren identifiziert

(Wien, 13-07-2022) Eine Kooperation zwischen Forscher:innen am Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien und am Pasteur-Institut in Paris hat zu ungeahnten Einblicken in die atomaren Wechselwirkungen des Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)-Virus in infizierten Zellen geführt. Insbesondere konnte ein neuer molekularer Schalter identifiziert werden, mit dessen Hilfe die Prozesse des Virus-Zusammenbaus, der Virus-Reifung und des Eindringens in neue Zellen gesteuert werden. Aufgrund ihrer nahen Verwandtschaft und strukturellen Homologie sind die am Modell des FSME-Virus gewonnenen Erkenntnisse für alle Flaviviren gültig, darunter mehrere bedeutende, durch Stechmücken übertragene Viren (z.B. Dengue-, Gelbfieber-, Zika-, Japanische-Enzephalitis- und West-Nil-Virus). Die Ergebnisse der Arbeit wurden aktuell in *Nature Communications* veröffentlicht.

Um sich in einer infizierten Zelle vermehren zu können, müssen Viren als stabiles Partikel zusammengebaut und freigesetzt werden. Beim Eindringen in neu zu infizierende Zellen hingegen müssen sie wieder zerfallen, um ihre genetische Information freisetzen zu können. Bei umhüllten Viren wie dem FSME-Virus basiert die Steuerung dieser einander entgegen gerichteten Prozesse auf der Fähigkeit der viralen Hüllproteine, ihre Struktur in verschiedenen Stadien der Virusvermehrung zu verändern und aktiviert zu werden. Dabei spielt bei Flaviviren der pH-Wert in verschiedenen zellulären Bereichen eine bedeutende Rolle.

Röntgenstrukturanalyse eines Hüllprotein-Komplexes

Um die Mechanismen der pH-abhängigen Virus-Stabilisierung und -Aktivierung beim FSME-Virus aufzuklären, wurde ein Komplex des viralen Hüllproteins E mit einem zweiten Membranprotein (prM), das nur in unreifen Formen des Virus vorkommt und im Zuge der Virusreifung gespalten wird, künstlich hergestellt und bei saurem pH kristallisiert. Dabei wurde ein flexibles Sequenzelement („150-loop“) im E-Protein identifiziert, das als molekularer Schalter fungiert und sich bei saurem pH wie ein Deckel mit Scharnier öffnet, aber bei neutralem pH wieder schließt. Dadurch übernimmt diese Struktur eine zentrale Funktion zur molekularen Steuerung der vom sauren pH abhängigen Prozesse beim Eindringen des Virus in die Zelle (die jedoch beim Ausschleusen verhindert werden müssen), was die Voraussetzung für einen erfolgreichen Infektionsprozess schafft.

Die Aufklärung der atomaren Struktur des nur in unreifen, nichtinfektiösen Viren vorhandenen prM-Proteins brachte dem Studienteam um Karin Stiasny und Franz X. Heinz am Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien und dem Strukturbiologen Felix A.



Rey am Pasteur-Institut in Paris auch neue Erkenntnisse über die Evolution der Flaviviren. Durch Struktur-Homologie Analysen stellte sich nämlich heraus, dass sich dieses Protein bei allen Flaviviren von einem zellulären Chaperon (stark konserviertes Zellprotein) herleitet, dessen genetische Information im Zuge der Virusevolution durch horizontalen Gentransfer in jene des Virus aufgenommen wurde und dadurch die Evolution eines einzigartigen Mechanismus der Morphogenese und Infektiositäts-Aktivierung ermöglichte.

Die Erkenntnisse aus dieser Grundlagenforschung erweitern das molekulare Verständnis der Vermehrung bedeutender humanpathogener Viren und können zur Entwicklung antiviraler Strategien beitragen.

Publikation: Nature Communications

Evolution and activation mechanism of the flavivirus class II membrane-fusion machinery
Vaney M-C, Dellarole M, Duquerroy S, Medits I, Tsouchnikas G, Rouvinski A, England P, Stiasny K, Heinz FX, Rey FA.

Nature Communications 13:3718.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31111-y>

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-31111-y>

FWF-Förderung: I1378-B13 und P27501-B21

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag.ª Karin Kirschbichler
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.