Projekt 3: Interaktion von HIV-1 VpU mit den Wirtsproteinen CD4 und Tetherin

Projektleiter: Willbold, Dieter, Univ.-Prof. Dr. rer.nat.

Institut für Physikalische Biologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Geb. 26.12.U1
40225 Düsseldorf

Telefon: 0211-81-11390
Telefax: 0211-81-15167
E-Mail: dieter.willbold@uni-duesseldorf.de

In **Zusammenarbeit** mit folgenden **Wissenschaftlern**:

PD Dr. Bernd König und Dr. Silke Hoffmann
Institute of Complex Systems (ICS-6), Forschungszentrum Jülich
und Institut für Physikalische Biologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Geb. 26.12.U1
40225 Düsseldorf
Tel: 02461 61-5385 02461 61-5385
Fax 02461 61-8766 02461 61-8766
E-Mail: b.koenig@fz-juelich.de; si.hoffmann@fz-juelich.de

Kurzzusammenfassung des Projektes

Eine erfolgreiche Replikation des humanen Immunschwächevirus HIV-1 in Wirtszellen erfordert molekulare Wechselwirkungen zwischen viralen und humanen Proteinen. So ist das akzessorische HIV-1 Protein VpU entscheidend an der Herabregulierung der humanen Proteine CD4, dem Hauptrezeptor des HI-Virus, und Tetherin, einem antiretroviralen Schutzfaktor, beteiligt. Tetherin zeichnet sich durch zwei Membrananker aus – eine N-terminale Transmembranhelix und einen C-terminalen GPI-Anker. Tetherin hält neu gebildete Virionen an der Plasmamembran der Wirtszelle fest und verhindert die Freisetzung behüllter Viren. Es gibt Hinweise auf eine direkte Bindung des VpU an CD4 bzw. Tetherin. Wir haben bisher die Struktur der zytoplasmatischen Domäne des VpU und eines CD4 Fragmentes aus zytoplasmatischer und Transmembrandomäne in membranensimulierenden Detergenzmizellen mittels NMR Spektroskopie bestimmt und ihre Interaktion untersucht. Ziel des Projektes ist es, die Rolle der Transmembrandomäne des VpU bei der Wechselwirkung mit CD4 und Tetherin besser zu verstehen. Die Affinität des vollständigen VpU zu membranverankerten CD4- bzw. Tetherinfragmenten in Lipidmembranen soll mit biophysikalischen Techniken untersucht werden. Die dreidimensionale Struktur eines dieser Membranproteinkomplexe in Nanodisks oder Bizellen soll mittels NMR Spektroskopie charakterisiert werden.