

# Passage des HIV-Kapsids durch den Kernporenkomplex

*Wie das HIV-Virus sein Erbgut in den Zellkern schmuggelt*

Von:  
Shivani Sharma  
Bjarne Richard Wölkert

# Überblick der Präsentation

---

1

Hintergrund: HIV und die Herausforderung des Kerneintritts

5

Offene Fragen

2

Aufbau und Funktion des Kernporenkomplexes (NPC)

6

Zusammenfassung

3

Die FG-Phase als selektive Barriere

4

Forschungserkenntnisse 2018 & 2024

# HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)

---

- HIV ist ein Virus, der gezielt Zellen des Immunsystems befällt – insbesondere die CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen, die eine zentrale Rolle bei der Immunantwort spielen
- Durch die Infektion werden die T-Helferzellen zerstört, wodurch die Anzahl dieser Zellen im Blut schrittweise sinkt
- Mit abnehmender Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen verliert der Körper zunehmend die Fähigkeit, sich gegen Krankheitserreger wie Bakterien, Viren und Pilze zu wehren
- Unbehandelt führt dieser Prozess zum vollständigen Zusammenbruch des Immunsystems – dem Krankheitsbild AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

# Hintergrund: HIV und der Kerneintritt

**~1 Mio.**

Neuinfektionen pro Jahr weltweit

**120 × 60 nm**

Größe des konischen HIV-Kapsids

**~40 nm**

Durchmesser des NPC-Zentralkanals

**1.000×**

Kapsid ist 1000× größer als normale Frachtlimit

## Das Rätsel:

HIV muss sein Erbgut für die Replikation in den Zellkern einschleusen. Das konische Kapsid – mit 120 × 60 nm – ist jedoch viel zu groß, um normal durch den ~60 nm weiten Kernporenkanal zu passen.

## Frühere Annahmen:

Man glaubte, das Kapsid würde sich vor der Kernpore zersetzen und die Genomfracht würde von zellulären Transportrezeptoren (NTRs) übernommen.

# Was ist eine Kernpore?

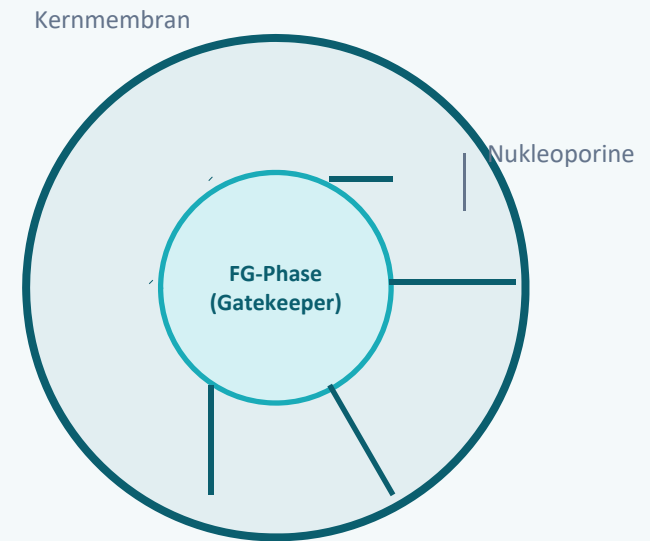
---

- Kernporen sind Kanäle in der Kernhülle, die Zellkern und Zytoplasma verbinden
- Sie kontrollieren den bidirektionalen Transport von Molekülen und Proteinen
- Kleine Moleküle (<40 kDa) passieren frei; größere benötigen Transportrezeptoren
- Sie bestehen aus ca. 30 verschiedenen Nukleoporinen (Nups)
- HIV nutzt die Kernpore aktiv, um sein Erbgut in den Zellkern einzuschleusen

# Der Kernporenkomplex (NPC)

---

- Poren in der Kernmembran – regulieren den Transport zwischen Zytoplasma und Kern
- Zentralkanal mit ~40 nm Durchmesser, gebildet durch FG-Nukleoporine (FG-Nups)
- FG-Nups bilden ein kohäsives, gelartiges Netzwerk: die sogenannte FG-Phase
- Normale Proteine <40 kDa diffundieren frei; größere Moleküle brauchen Transportrezeptoren (Karyopherine)
- Die FG-Phase wirkt wie ein ‚smartes Sieb‘: selektiv permeabel für autorisierte Fracht



*Schematische Darstellung des NPC*

# Die FG-Phase: Das Herzstück der Selektivität

---

## Was ist die FG-Phase?

---

Ein kohäsives, gelartiges Netzwerk aus Phenylalanin-Glycin (FG)-Repeatproteinen. Sie bildet eine Art ‚smartes Sieb‘ im Zentrum des NPC.

## Transportrezeptoren (NTRs)

---

Importine & Exportine binden hydrophob an FG-Repeats. Dadurch lösen sie sich von der FG-Phase und transportieren ihre Fracht hindurch. Nach der Passage schließt sich die Barriere wieder.

## Selektivitätsprinzip

---

Kleine inerte Moleküle (z.B. mCherry) werden ausgeschlossen. Nur berechnigte Transporter mit FG-bindenden Domänen können die kohäsive FG-Phase durchqueren.

# Selektiver Transport

---

- Karyopherine (Kaps) binden an Signalsequenz Frachtproteine (cargo)
- Kaps und cargo erreichen die FG-Repeats und bindet an FG-Motiv
- FG-Motiv/Kaps+cargo Bindung hält sehr kurz und zerfällt wieder
- Vor Bindungszerfall bindet Kaps+cargo an weiteres FG-Motiv
- Vorgang wiederholt sich so oft bis FG-Repeat Domäne passiert wurde (Hopping-mechanismus)

# FG-Repeat-Domäne

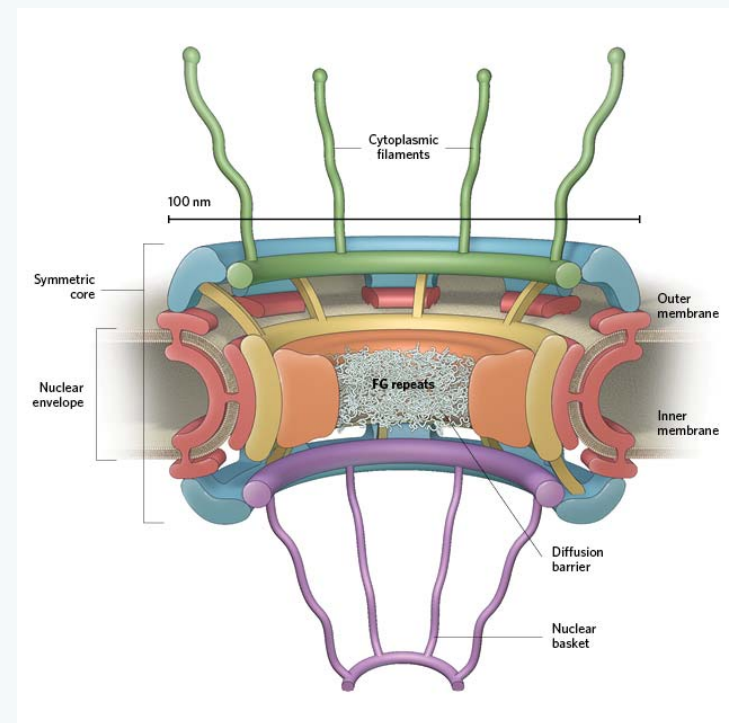
## Definition:

Ein Biokondensat bestehend aus dem Inneren der Pore zugewandten, in den Kanal reinragenden, ungeordneten Proteinen die aus Aminosäureclustern von Phenylalanin (F) und Glycin (G) bestehen und gebunden sind mit Karyopherinen („Kaps“).

Aufgabe:

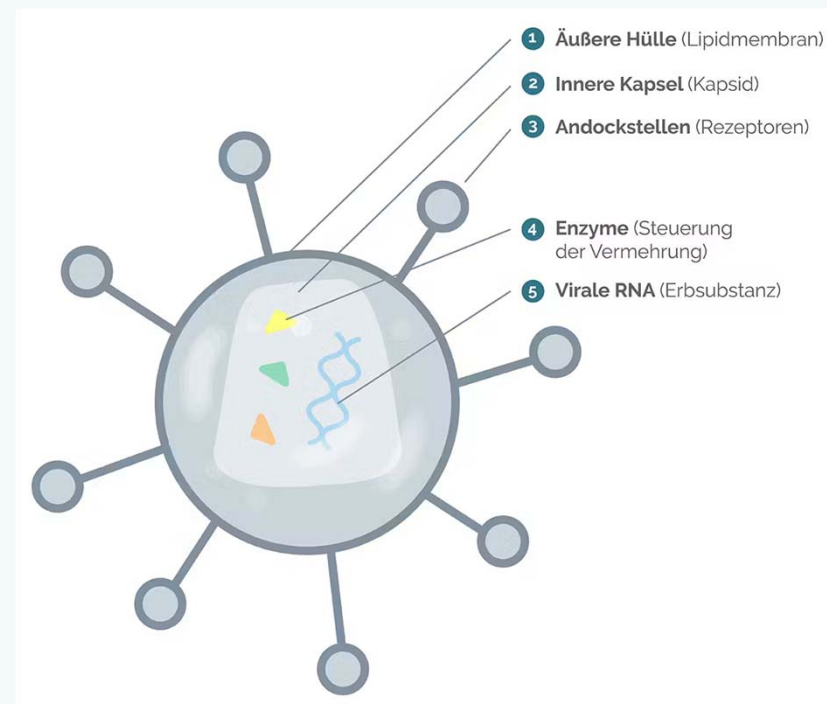
Ausschluss von Makroproteinen

Selektiver Transport durch die Pore mithilfe von Import und Exportinen (hier Karyopherinen)



# Aufbau eines HIV-Virus

- **Virushülle:** Äußere Membran mit Oberflächenproteinen (gp120 und gp41), die das Andocken an Wirtszellen ermöglichen.
- **Kapsid:** (100–120 nm lang ca. 50–60 nm breit) Proteinhülle im Inneren, die das Erbgut schützt und eine konische Form aufweist.
- **Enzyme:** Wichtige Enzyme wie **Reverse Transkriptase**, **Integrase** und **Protease**, die für die Vermehrung des Virus benötigt werden.
- **Erbgut:** Zwei identische RNA-Einzelstränge.



# Erkenntnisse eines Forschungsteams des Max-Plank-Instituts 2018

---

- Forschungsgruppe des Max-Plank-Instituts entdeckt 2018 bei Versuchen eine Mögliche Theorie zur Überwindung der FG-Repeats-Domäne
- Forschungsgruppenleiter und Direktor des Max-Plank-Instituts Dirk Görlich erhält dafür 2024 für seine Entdeckungen den Jean-Louis-Preis-Jeanet-Preis für Medizin in Genf
- Grundfeststellung des Forschungsteams:
  - Der HIV-Virus benötigt keine Transportproteine für das Eindringen in den Zellkern durch die Kernpore

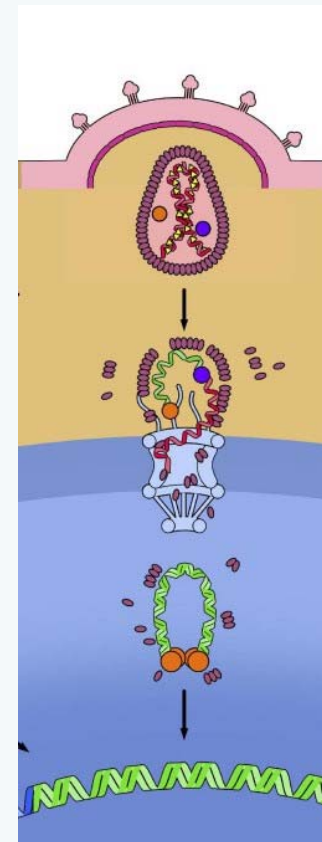
# Errungenschaften der Forschungsteams

---

- Künstliche FG-Phasen im Labor nachzubauen und mit ihnen zu experimentieren
- Team konnte feststellen das die Proteine des Kapsid des HIV-Viruses mit den FG-Repeats interagieren können
- Erkenntnisse:
  - Virus RNA erreichte selbst nach vollständiger Entfernung der Transportproteine das Zellinnere
  - GFP-Markierungen an Virus-Kapsiden in kombination mit markierten Erbgutproteinen blieben nach Durchquerung der Kernmembran im Cytoplasma, während das Protein innerhalb des Zellkerns nachgewisen werden konnte

# Annahmen der Wissenschaftler 2018

- Ablauf:
  - HIV-Kapsid erreicht Kernpore
  - HIV-Kapsid bindet an FG-haltige Nukleopurine
  - HIV-Kapsid zerfällt (Uncoating)
  - entstehenden Sog zum Transport der viralen RNA in das Innere des Zellkerns genutzt



# Erweiterung des Wissenstandes Stand November 2024

---

- Forschende unter Führung von Martin Beck und Gerhard Hummer vom Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt und Hans-Georg Kräusslich vom Universitätsklinikum Heidelberg veröffentlichten im April 2024 eine Studie die den Wissenstand zum Thema erweiterte
- Grundfeststellung des Forschungsteams:
  - Der HIV-Kapsid wird intakt durch die Kern-Pore mit transportiert

# Errungenschaften der Forschungsteams

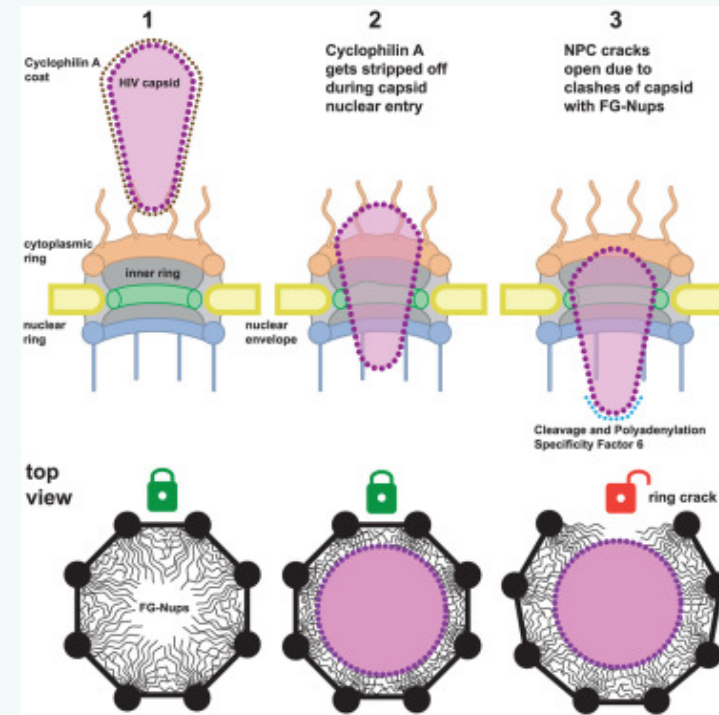
---

- Es gelang den Wissenschaftlern ausgefeilte Computersimulationen mit hochauflösender Bildgebung zu kombinieren um so einen genaueren Einblick auf den RNA-transport durch die Kernpore zu erhalten
- Erkenntnisse:
  - Forschungsgruppe konnte feststellen das der HIV-Kapsid sich während des Transportes weder Verformte noch zerbrach
  - Stattdessen konnte aber ein Aufbrechen der Kernporenringstrukturen bei einigen Kernporen nachgewiesen werden

# Annahmen des Forschungsteams 2024

- **Ablauf:**

- HIV-Kapsid erreicht Kernpore
- HIV-Kapsid bindet mit schmalerem Ende an FG-haltige Nukleopore
- HIV-Kapsid nutzt Hopping-mechanismus als treibende Kraft aufgrund der Wechselwirkungen der Kapsidproteinen mit den FG haltigen Nukleoporen
- Generierte mechanische Kraft sowie die Keilform des Kapsids erweitern die Ringstruktur der Kernpore (ca. 40nm breit) so stark ,dass ein Durchdringen des Kapsids(ca. 60nm breit) des Kapsids möglich ist
- Ein Aufbruch der Ringstruktur der Pore ist hierbei möglich
- Kapsid löst sich im Kerninneren auf (Uncoating) und setzt virale RNA frei

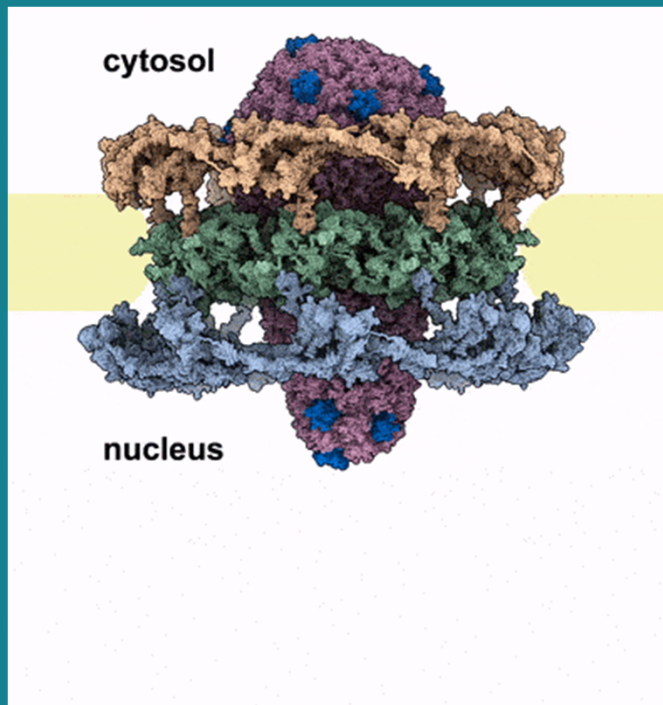


# Mechanismus: Wie das Kapsid den Kernpore passiert



# Ablaufsdarstellung

---



# Offene Fragen

---

- Wie sind Reverse Transkription und Kernimport gekoppelt?
- Wie intakt bleibt das Kapsid beim Kernimport?
- Wie flexibel ist die Kernpore tatsächlich?
- Werden bestimmte Komponenten der Kernpore umorganisiert?
- Verformt sich das Kapsid während des Imports?
- Therapeutisches Potenzial: Gibt es für die Behandlung nutzbare Schwachstellen ?
- Weitere offene Frage: Protein-Design für lösliche Kernporenrekonstruktion in vitro
- Preisgeld soll für In-vitro-Kernporenrekonstruktion aus definierten Komponenten genutzt werden

# Zusammenfassung

1. HIV-Kapsid (120×60 nm) passiert aktiv den ~60 nm-Kernporenkomplex
2. Kapsid verhält sich wie ein Kernimportrezeptor: direkte FG-Phasen-Bindung
3. NPC wird beim Durchtritt strukturell deformiert („geknackt“) – Cell 2024
4. Das Virusgenom bleibt während der gesamten Passage geschützt und unsichtbar
5. Eröffnet neue therapeutische Strategien gegen HIV durch Blockade des Kerneintritts
6. Grundlegende Entdeckung für Verständnis von NPC-Biophysik und Virusbiologie

# Quellen & Literatur

---

[1] Passage of the HIV capsid cracks the nuclear pore. Cell (2025). DOI: 10.1016/j.cell.2024.12.008

---

[2] Fu L. et al. HIV-1 capsids enter the FG phase of nuclear pores like a transport receptor. Nature 626:843–851 (2024). DOI: 10.1038/s41586-023-06966-w

---

[3] Görlich D. & Kutay U. Transport between the cell nucleus and the cytoplasm. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 15:607–660 (1999)

---

[4] MPI Göttingen Pressemitteilung: ‚Exotische Materie und invasive Viren‘ (25.03.2024). Bettina Dupont

---

[5] Görlich D. et al. Barrier properties of Nup98 FG phases. J. Mol. Biol. (2018). Cell 174(1):202–17

---

[6] Schwartz T.U. et al. The HIV capsid mimics karyopherin engagement of FG-nucleoporins. Nature 626:836–842 (2024)

# Bild Quellen

---

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https%3A%2F%2Fwww.the-scientist.com%2Finfographic-the-nuclear-pore-complex-32456&ved=0CBYQjRxqFwoTCMCTh7Tig5UDFQAAAAAdAAAAABAh&opi=89978449>

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https%3A%2F%2Flivlife.com%2Fde-de%2Fdie-hiv-broschure%2Fhiv-verstehen%2F&ved=0CBYQjRxqGAoTCKCSudj5g5UDFQAAAAAdAAAAABCKAg&opi=89978449>

<https://livlife.com/de-de/die-hiv-broschure/hiv-verstehen/>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8046902\\_fmichb-12-652486-g004.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8046902_fmichb-12-652486-g004.jpg)

[https://www.cell.com/cms/10.1016/j.cell.2024.12.008/asset/0bd86ac8-106a-4b29-a048-2cd0d9474347/main.assets/fx1\\_lrg.jpg](https://www.cell.com/cms/10.1016/j.cell.2024.12.008/asset/0bd86ac8-106a-4b29-a048-2cd0d9474347/main.assets/fx1_lrg.jpg)

<https://www.mpg.de/24031723/original-1779370343.webp?t=ZXlKM2FXUjBhQ0k2T0RRNEExDSm1hV3hsWDJWNGRHVnVjMmx2YmIJNkluZGxZbkFpTENKeGRXRnNhWFI1SWpvNE5pd2liMkpxWDJsa0lqb3lOREF6TVRjeU0zMD0tLTcxMWE5YmEyZmU5NDlkMzlkZWU3ZTI0YWJjZDU0ZGVlYzkwYzc2Nzl>

---

# Vielen Dank!

*Fragen & Diskussion*