

SONDERDRUCK

aus

3 | 2023

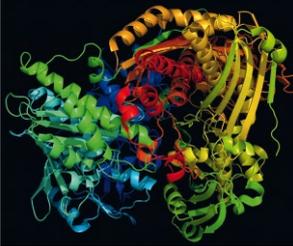
VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



MIKROBIOLOGIE

Geschichte
der Bierhefe



BIOCHEMIE

Kein Leben
ohne Molybdän!



**MOLEKULARE
ZOOLOGIE**

Multitasking in
Epithelmuskelzellen

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT



**Evolution
des Neokortex**

Mit Pralinschachteln und Pfeifenreinigern als Modell anschaulich erklärt

Aufbau von Viren und die Rolle der viralen Proteasen

ANDREAS KORN-MÜLLER



Diskussion mit Schülerinnen einer 10. Klasse über das Humane Immundefizienz-Virus nach einer Show im Deutschen Museum München. Der Kopierer diente als Modell für die Reverse Transkriptase, die Schere für die Protease und eine Tube Klebstoff für die Integrase. Im Anschluss an die Show wurden die Pralinen gemeinsam verkostet. Soweit nicht anders vermerkt, alle Abb.: A. Korn-Müller.

Man nehme: zwei Pralinschachteln, eine Handvoll mehrfarbige Pfeifenreiniger, eine Schere, eine Packung Rettungsfolie und eine Tafel Schokolade. Mit diesen handelsüblichen Utensilien lassen sich die Rolle der Virus-Proteasen und die Wirkung von antiviralen Protease-Inhibitoren leicht verständlich, sehr anschaulich und unterhaltsam im Biologieunterricht erklären.

Bei der antiviralen Therapie, deren Wahrnehmung in der Bevölkerung seit der Corona-Pandemie stetig gestiegen ist, greifen Biologie, Chemie und Medizin nahtlos ineinander. Die Themen „Viren“, „HIV/AIDS“ und „Hemmung von Enzymen“ sind zudem ein fester Bestandteil in den Bildungsplänen für den naturwissenschaftlichen Unterricht [1]. Sowohl für Schüler/-innen als auch für die breite Öffentlichkeit ist eine anschauliche, einfache und durchaus unter-

haltsame Wissensvermittlung essenziell für das generelle Verständnis. Darüber hinaus wird die Erkenntnisgewinnungskompetenz über fachspezifische Modelle gestärkt und die Sachkompetenz der Lernenden erweitert [1b)].

Viren als Pralinschachtel

Der Einstieg in eine Unterrichtsstunde ab der 7. Jahrgangsstufe zum Thema „Aufbau von Viren und die Rolle der viralen Proteasen“ kann wie folgt gestaltet werden: Den Schüler/-innen wird das bekannte Zitat aus dem Kultfilm *Forrest Gump* mit Tom Hanks in der Hauptrolle präsentiert, beispielsweise mit einem Filmausschnitt oder dem Trailer: „Das Leben ist wie eine Schachtel Pralinen – man weiß nie, was man bekommt.“ Anschließend wird die Behauptung aufgestellt: „Viren sind wie eine Schachtel Pralinen – man weiß nie, was man bekommt.“ Mit Hilfe einer handelsüblichen Pralinschachtel aus dem Supermarkt (200 g, ca. 9 €) ist man in der Lage, den generellen Aufbau verschiedener Viren anschaulich zu präsentieren und somit das Unsichtbare sichtbar und verständlich zu machen. Die Pralinschachtel soll als Modell dienen, beispielsweise für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) [2], das Hepatitis C-Virus (HCV) [3] oder das Corona-Virus (SARS-CoV-2) [4]. Die äußere Verpackung symbolisiert die Virushülle, also die Lipiddoppelschicht der Membran (Abbildung 1).

Sie ist stabil und „dicht“; es kommt praktisch nichts herein und es tritt nichts heraus. Die virale Hülle stammt übrigens immer von einer infizierten, menschlichen Zelle. Die „Hände“ der Viren (Spike-Proteine) werden in diesem Modell vernachlässigt und spielen für den inneren Aufbau keine Rolle. Öffnet man nun die Schachtel, kommt als Erstes eine dicke Schutzfolie zum Vorschein (Abbildung 2). Beim HIV entspricht diese Schutzfolie dem Matrixprotein p17. Bei Viren ohne Matrixprotein wie SARS-CoV-2 und HCV muss man die Schutzfolie vor Präsentation der Pralinschachtel entfernen, um in der Analogie korrekt zu bleiben. Die goldene Kunststoffbox, in der sich die Pralinen befinden, symbolisiert das Capsidprotein (Abbildung 3). Beim HIV ist es das p24, beim HCV das C-Protein (Core-Protein) und beim SARS-CoV-2 das N-Protein (Nucleocapsid-Protein). Die Abdeckung und die Kunststoffbox stellen die viralen Strukturproteine dar und dienen hauptsächlich dem Schutz der viralen Erbsubstanz.



ABB. 1 Pralinschachtel als anschauliches Modell für Viren. Die äußere Verpackung symbolisiert die Virushülle, also die Lipiddoppelschicht der Membran.

Die viralen Enzyme als Pralinen

Nach Entfernen der Schutzfolie kommen die einzelnen Pralinen zum Vorschein (Abbildung 4). Diese stellen die Enzyme des Virus dar. Beim HIV sind dies die Reverse Transkriptase (RT, eine RNA-abhängige DNA-Polymerase), die Integrase (IN) und die Protease (PR) [5]. Beim HCV sind u. a. eine Serin-Protease (NS3) sowie eine RNA-abhängige RNA-Polymerase vorhanden [6]. SARS-CoV-2 verfügt u. a. über eine Haupt-Protease (NSP5/3CLpro/Mpro), eine Neben-Protease (NSP3/PLpro) sowie eine RNA-abhängige RNA-Polymerase [7]. Die beiden markanten, in Goldfolie eingepackten Pralinen in der Mitte sollen die Erbsubstanz darstellen. HIV, HCV und SARS-CoV-2 besitzen RNA als Erbsubstanz (Abbildung 4). Eine Übersicht der relevanten Moleküle dieser drei Viren findet sich in Abbildung 5, während Abbildung 6 diese Moleküle in das Analogie-modell der Pralinschachtel überführt.

Die Protease – eine Heckenschere

Da den Virus-Proteasen eine besondere Bedeutung bei der antiviralen Therapie zukommt [5-7], soll es in diesem Beitrag nur um diese „Pralinen“ gehen. Nachdem das Virus seine Wirtszelle befallen und seine Erbsubstanz in die Wirtszelle eingeschleust hat, produziert die infizierte Wirtszelle sämtliche Bauteile (Strukturproteine) und Enzyme für Hunderte neuer Viren. Beim SARS-CoV-2 und HCV wird die RNA direkt vielfach kopiert und durch die zellulären Ribosomen zu Proteinen translatiert [8]. Das HIV geht den Umweg über eine Umschreibung der RNA in DNA, die anschließend fest in das Zellgenom eingebaut wird. Auch beim HIV produziert die infizierte Wirtszelle alle viralen Bausteine [8]. Die Wirtszelle liefert aber nicht die fertigen „Pralinen“ und funktionstüchtigen „Schutzhüllen“, sondern generiert einen langen Vorläufer-Proteinverbund, Polyprotein genannt. Beim HIV sind es drei Polyproteine (Gag, Pol und Env) [2], beim SARS-CoV-2 liegen zwei Proteinstränge vor [4] und beim HCV produziert die Wirtszelle ein einziges, sehr langes Polyprotein [3, 6].

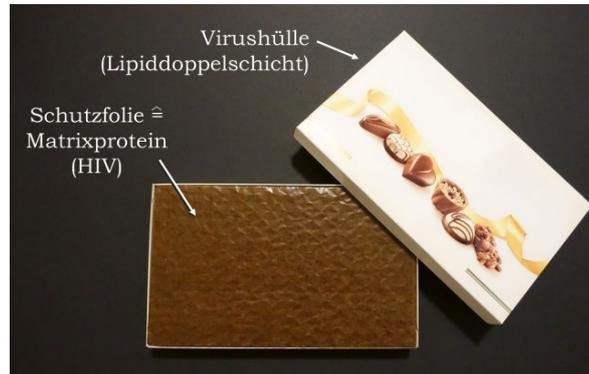


ABB. 2 Geöffnete Schachtel: Die dicke Schutzfolie entspricht dem Matrixprotein p17 beim HIV.



ABB. 3 Geöffnete Schachtel: Die goldene Kunststoffbox stellt das virale Capsidprotein dar.

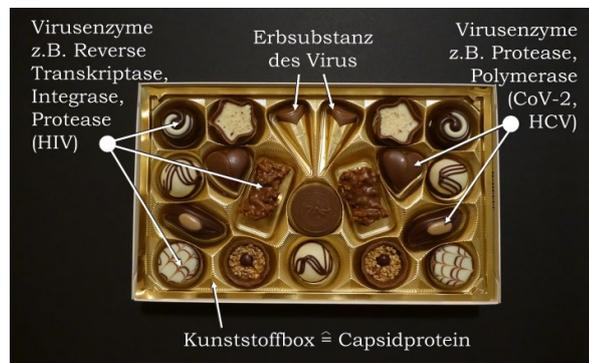


ABB. 4 Geöffnete Schachtel mit Blick in das Virus. Die einzelnen Pralinen repräsentieren die viralen Enzyme wie die Protease, Polymerase oder Integrase. Die beiden in Goldfolie eingewickelten Pralinen in der Mitte sollen die virale Erbsubstanz in Form von RNA analogisieren.

IN KÜRZE

- Mit Hilfe einer Pralinschachtel wird der **prinzipielle Aufbau von Viren** anschaulich erläutert.
- Farbige Pfeifenreiniger und eine Schere machen die **Funktion der viralen Proteasen** leicht verständlich.
- Protease-Inhibitoren sind **erfolgreiche Medikamente** gegen HIV und HCV.
- Protease-Hemmer gegen SARS-CoV-2 sind aktuell in Entwicklung.
- Eine zweite Pralinschachtel, ein Stück Goldfolie und eine Tafel Schokolade erklären die **Wirkung von Protease-Inhibitoren**.

Sämtliche Bauteile des Virus hängen wie die Waggons eines Güterzuges aneinander. In einem ersten Polyprotein befinden sich alle Enzyme (Pralinen), die für die Replikation notwendig sind (z. B. Protease, Reverse Transkriptase,

Polymerase, Integrase). Auf einem zweiten Proteinstrang sind die Strukturproteine (Schutzhüllen) aufgereiht (z. B. Matrix, Capsid, Nucleocapsid, Spike-Protein, Membranproteine). Am Nucleocapsid bindet schließlich die virale

RNA. Als anschauliches Modell kann man ein langes Geflecht aus Pfeifenreinigern basteln und den Schüler/-innen präsentieren. Jeder farbige Pfeifenreiniger steht stellvertretend für ein virales Protein. Für die RNA wird dabei ein besonderer Pfeifenreiniger verwendet. Abbildung 7 zeigt modellhaft die zwei wichtigsten Polyproteine des HIV als zwei Ketten aus farbigen Pfeifenreinigern.

Als Modell für die Protease dient eine Heckenschere aus dem Baumarkt. Üblicherweise sind die viralen Proteasen als Homodimer mit einer C2-Symmetrie aufgebaut [2, 4, 7]. Eine Heckenschere spiegelt deren Aufbau perfekt wider und ist auch von der

letzten Reihe im Klassenraum aus gut zu sehen (Abbildung 8). Man kann aber ebenso eine symmetrische Papierschere verwenden. Die virale Schere trennt sich selbst (autokatalytisch) aus dem Ende des Polyproteins ab [2, 4, 7] und hat nun die Aufgabe, bei der Entstehung neuer Viren aus den langen Proteinsträngen die einzelnen Proteine herauszuschneiden. Während der Reifung neuer Viren, die sich aus der befallenen Zelle ausstülpfen, zerteilt also die Schere im Inneren der Viren die großen Proteinverbindungen in kleine, funktionsfähige Bausteine (Abbildung 9).

Medikamente gegen die Protease: Mit Kette und zweiter Pralinschachtel

Ist die Molekülstruktur der Schere bekannt, kann man gegen sie chemische Wirkstoffe maßschneidern. Protease-Hemmer sind trotz einiger Nebenwirkungen die zurzeit erfolgreichsten HIV-Medikamente. Es gibt bisher zehn zugelassene HIV-Protease-Hemmer [9-11]. Ebenfalls sind neun Protease-Wirkstoffe gegen HCV auf dem Markt zugelassen [12, 13]. Protease-Hemmer fungieren wie eine dicke Metallkette (Baumarkt). Sie blockieren das Gelenk der Schere, so dass sie sich weder öffnen noch schließen kann - sie ist lahmgelegt und kann nicht mehr schneiden (Abbildung 10).

Um die Auswirkungen der Protease-Blockierung anschaulich zu erklären, bereitet man eine zweite Pralinschachtel vor, die von außen genau gleich aussieht wie die erste Pralinschachtel: Man entfernt die Schutzfolie und die Kunststoffbox sowie alle Pralinen und legt stattdessen ein Stück zerknitterte, goldene Rettungsfolie (Baumarkt) und eine Tafel

ABB. 5 | RELEVANTE MOLEKÜLE DER DREI RNA-VIREN IM ÜBERBLICK

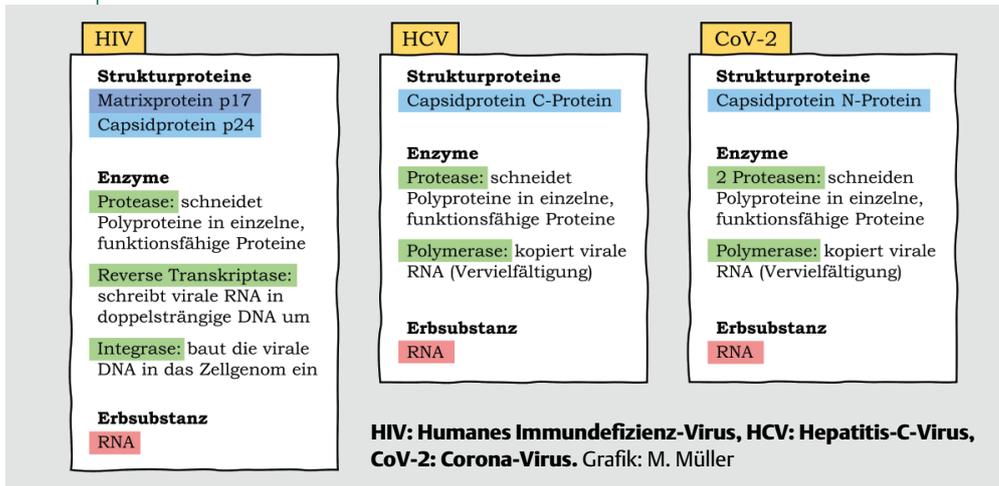
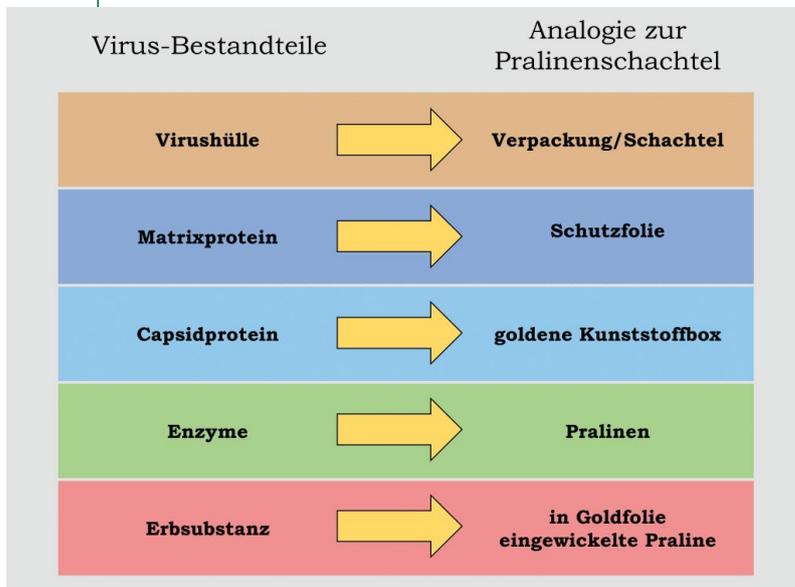


ABB. 6 | VERGLEICH ZWISCHEN VIREN UND PRALINENSCHACHTEL ALS ANALOGIEMODELL



Grafik: M. Müller

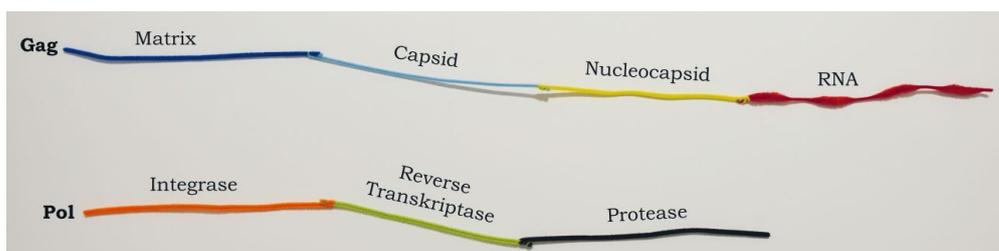


ABB. 7 Verdrillte Pfeifenreiniger als Modell für die zwei HIV-Polyproteine Gag und Pol nach Translation der Virus-RNA in der infizierten Zelle. Jeder farbige Pfeifenreiniger steht für ein Virus-Protein wie beispielsweise Polymerase, Protease, Integrase, Matrix oder Capsid.

Schokolade in die leere Schachtel (Abbildung 11). Mit Hilfe dieser zweiten Pralinschachtel wird die Wirkungsweise der Protease-Hemmer visuell und haptisch vermittelt. Von außen sieht diese Pralinschachtel identisch aus wie die erste und wird nun den Schüler/-innen präsentiert. Die Hülle bleibt unverändert und stammt aus der Zellmembran der infizierten Zelle. Öffnet man jedoch die Schachtel, wird sofort ersichtlich, was mit dem Virus passiert ist: Es existieren weder Schutzfolie noch Kunststoffbox, und es sind keine einzelnen Pralinen mehr zu sehen (Abbildung 11). In der Schachtel befinden sich nur ein Stück Kunststoffolie und eine Tafel Schokolade. Da die Schere blockiert ist, kann sie aus der Schokolade keine fertigen, wohlgeformten Pralinen und aus der goldenen Knitterfolie keine fertige Kunststoffbox schneiden. Durch die Protease-Hemmer werden also die Bestandteile der Viren völlig verändert, die viralen Proteine sind quasi verklumpt und die Viren nicht mehr infektiös und vermehrungsfähig.

Verabreicht man nun eine so hohe Dosis an Protease-Hemmern, dass sämtliche Virus-Proteasen im ganzen Körper eines Patienten blockiert werden, kann sich das Virus nicht mehr zurechtschneiden. Im Modell der Pralinschachtel bedeutet dies Folgendes: Es fehlen die Schutzhüllen (Strukturproteine) und die Enzyme. Das Virus bleibt eine unfertige Baustelle, ist nicht infektiös und kann sich deshalb nicht weiter vermehren. Letztendlich werden die befallenen Zellen von Killerzellen erkannt und abgetötet. Die noch freien aber nicht-infektiösen Viren werden von Antikörpern gebunden und von Fresszellen phagozytiert. Nach dem großen „Aufräumen“ ist der Patient schließlich geheilt und das Virus vollständig verschwunden und ausgelöscht.

Protease-Hemmer gegen SARS-CoV-2

In Rekordzeit wurde die 3D-Molekülstruktur der viralen SARS-CoV-2 Haupt-Protease (3CLpro/Mpro) von chinesi-

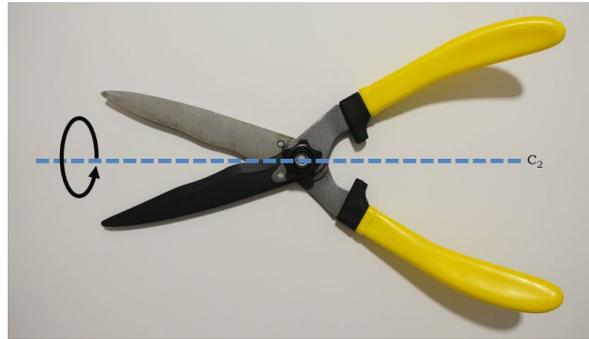


ABB. 8 Heckenschere als Modell für die virale Protease.

schen und deutschen Forschenden mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse entschlüsselt und im Fachmagazin *Science* im April 2020 veröffentlicht [14]. Anschließend wurde die Protease zusammen mit einem Inhibitor kristallisiert, um zu überprüfen, ob und wie gut das Hemm-Molekül in das Reaktionszentrum der Protease passt. Die Protease und die möglichen Wirkstoffe können dabei als 3D-Modelle in alle Richtungen gedreht und von allen Seiten betrachtet und begutachtet werden. Die Virologen testeten daraufhin einige Substanzen als Hemmstoffe gegen diese Protease – mit Erfolg. Allerdings „nur“ *in vitro*, also an im Labor gezüchteten Kulturzellen, die mit dem Virus infiziert wurden.

Chinesischen Wissenschaftler/-innen ist es im Juni 2020 gelungen, auf Grundlage der 3D-Struktur zwei aussichtsreiche chemische Substanzen am Computermodell zu „designen“ [15]. Sie passen in das „Gelenk“ der Protease (= Reaktionszentrum) wie die berühmte „Faust auf's Auge“. Beide Wirkstoffe hemmen die virale Schere höchst effizient und sind außerdem leicht herzustellen. Zudem bestanden beide Kandidaten die ersten vorklinischen Prüfungen. Ein japanisches Forscherteam präsentierte im Januar 2021 einen weiteren Kandidaten als wirksamen Protease-Inhibitor [16].

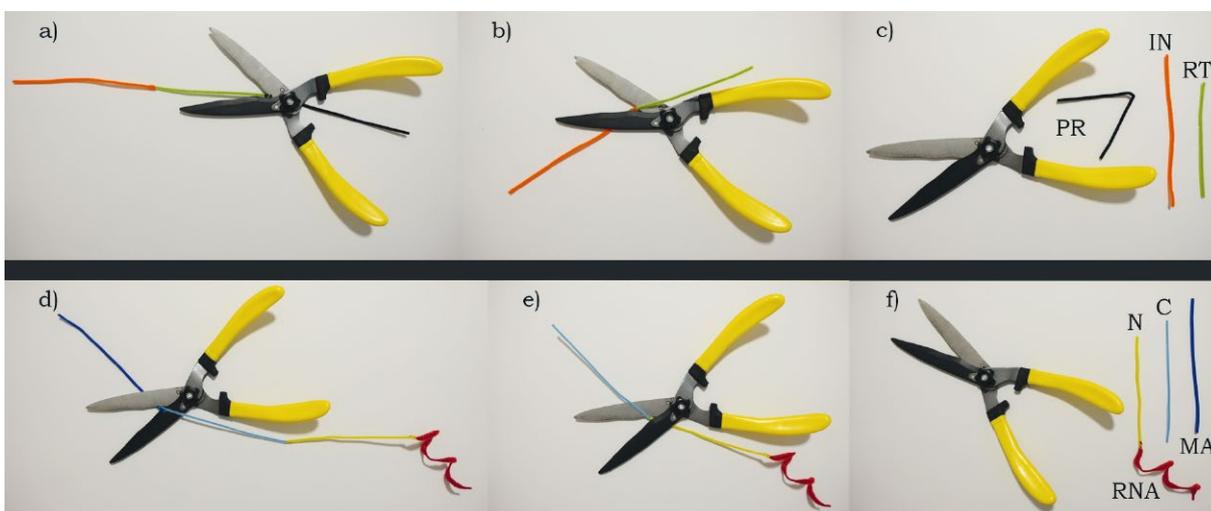


ABB. 9 Spaltung der zwei HIV-Polyproteine Gag und Pol in aktive Proteine: a) autokatalytische Freisetzung der Protease, b) Zerschneidung des Pol-Polyproteins in Reverse Transkriptase und Integrase, c) die drei herausgeschnittenen HIV-Enzyme, d) Spaltung des Gag-Polyproteins in das Matrixprotein p17, e) Spaltung des Gag-Polyproteins in das Capsid- und das Nucleocapsidprotein, an welchem die virale RNA gebunden ist, f) die drei abgetrennten Strukturproteine.

ABB. 10 Protease-Hemmer wirken wie eine Metallkette im Gelenk der viralen Heckenscherre. Bei Papierscheren kann man statt einer Metallkette auch Draht oder Textilklebeband verwenden.

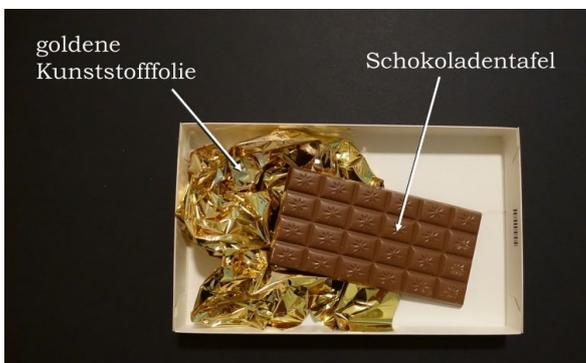


ABB. 11 Auswirkung der Protease-Hemmer: Aufgrund der Blockierung der Schere werden während der Virusreifung weder funktionstüchtige Strukturproteine (Schutzhüllen) noch aktive Enzyme (Pralinen) gebildet.

Forschende der Yale-Universität testeten im Februar 2021 rund 2000 verschiedene gegen andere Krankheiten zugelassene Medikamente virtuell am 3D-Modell der Protease und erhielten 14 potenzielle Kandidaten. Diese wurden an den funktionellen Gruppen weiter chemisch verändert und optimiert, bis vier hochwirksame Substanzen übrig blieben [17]. Im Dezember 2021 wurde in den USA der oral wirksame Protease-Inhibitor Paxlovid (Nirmatrelvir) des Pharmakonzerns Pfizer erstmals zugelassen, nachdem er sehr gute Ergebnisse in einer klinischen Phase-I-Studie gezeigt hat [18]. Im Januar 2022 folgte die EMA (*European Medicines Agency*) mit einer (beschränkten) Zulassung für die EU. Weitere Protease-Hemmer sind in Entwicklung [19, 20]. Eine ausführliche Übersicht zum aktuellen Stand der Protease-Inhibitoren gegen SARS-CoV-2 bietet auch ein Review-Artikel vom März 2021 [21].

Fazit und Ausblick

Anschauliche, kostengünstige und leicht zu beziehende Gegenstände wie Pfeifenreiniger, Schere, Pralinschachteln, Schokolade und Goldfolie kommen als Analogiemodelle sowohl bei Lernenden als auch bei Lehrenden sehr gut an und können im Unterricht ohne großen Aufwand eingesetzt werden. Tipp: Nach dem Unterricht kann man

die Pralinen und die Tafel Schokolade an die Schüler/-innen verteilen, um sie noch möglichst lange daran zu erinnern: „Viren sind wie eine Schachtel Pralinen – man weiß nie, was man bekommt.“

Die Rückmeldungen nach meinen Shows untermauern die Erfahrung, dass mit Hilfe anschaulicher, ungewöhnlicher Modelle neben der Neugier auch das Verständnis signifikant erhöht wird. Ausgewählte Zitate von Schüler/-innen, Lehrkräften und der breiten Öffentlichkeit aus E-Mails an mich nach Aufführungen meiner „HIV-Biochemie-Show“ lauten beispielsweise: „super – die kleinen und großen Besucherinnen waren begeistert“, „megamegamegacool“, „es hat uns allen großen Spaß gemacht“, „Show hat meinen Schülern sehr gut gefallen“, „spannende und informative Show“. Diese Rückmeldungen sind sicherlich nicht streng repräsentativ, spiegeln aber eine allgemeine und altersübergreifende Begeisterung und damit eine positive Sichtweise auf die Naturwissenschaft wider. Selbst auf dem Welt-AIDS-Kongress stieß das Pralinschachtel-Modell auf viel größeres Interesse als meine üblichen Grafiken und Tabellen. Meine Modelle Pralinschachtel, Pfeifenreiniger, Schere, Schokoladentafel und Goldfolie sind sehr anschauliche und sicherlich motivierende Modelle, stellen die wissenschaftliche Realität aber nur verkürzt dar. Sie erfassen nicht alle Eigenschaften des Originalsystems, sondern nur die, die mir relevant erscheinen (Verkürzungsmerkmal) [22].

„Viren sind wie eine Schachtel Pralinen – man weiß nie, was man bekommt.“ Aufgrund der hohen Mutationsrate trifft diese Aussage insbesondere auf das SARS-CoV-2 mit seinen bisherigen Varianten Alpha, Beta, Delta und Omikron zu. Weitere Mutanten sind zu erwarten. Ähnlich schnell auftretende Mutationen sieht man beim HIV und beim Grippevirus. Welche Corona-Virusvarianten oder ganz anderen Virenarten in den nächsten Jahren die Welt in Atem halten, weiß noch niemand. Viren verändern sich und die Forscher/-innen müssen reagieren.

Zusammenfassung

Der Grundaufbau vieler krankheitserregender Viren lässt sich mit einer gewöhnlichen Pralinschachtel aus dem Supermarkt vergleichen: Schachtel, Schutzfolie und Kunststoffbox stehen für die viralen Strukturproteine. Die einzelnen Pralinen spiegeln die viralen Enzyme und das Erbgut wider. Sowohl beim Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis C-Virus (HCV) als auch dem aktuellen Corona-Virus (SARS CoV-2) spielen Proteasen eine zentrale Rolle. Wie eine Protease funktioniert, lässt sich anhand einer Heckenscherre und einiger Pfeifenreiniger veranschaulichen. Zwei Ketten zusammengedrehter, farbiger Pfeifenreiniger fungieren als Modell für virale Polyproteine, wobei jeder farbige Pfeifenreiniger ein Protein darstellt. Protease-Inhibitoren sind die erfolgreichsten antiviralen Medikamente gegen HIV und HCV und werden aktuell auch gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Mit einer zweiten, speziell angefertigten Pralinschachtel, gefüllt mit einem Stück goldener Kunststoffolie und einer Tafel

Schokolade, wird die Wirkung solcher Hemmstoffe sehr eindrücklich und leicht verständlich visualisiert.

Summary

The basic structure of viruses and the role of viral proteases

The basic structure of many pathogenic viruses can be compared to an ordinary box of chocolates from the supermarket: box, protective foil and plastic box stand for the viral structural proteins. The individual chocolates represent the viral enzymes and the genetic material. Proteases play a central role in Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV) and current Corona Virus (SARS-CoV-2). A pair of hedge shears and some pipe cleaners can be used to illustrate how a protease works. Two chains of twisted coloured pipe cleaners serve as model for viral polyproteins, with each coloured pipe cleaner representing a viral protein. Protease inhibitors are the most successful antiviral drugs against HIV and HCV and are currently also being developed against SARS-CoV-2. The effect of such inhibitors is visualized in a most impressive and easily comprehensible way with a second, especially prepared box of chocolates filled with a piece of golden plastic foil and a bar of chocolate.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Melvin Müller für die Erstellung der Grafiken.

Schlagnworte:

Viren, HIV, SARS-CoV-2, Protease, Protease-Inhibitoren, Analogiemodell

Literatur

- [1] a) Biosphäre, Band 7 Gymnasium Sachsen, 1. Aufl. (2019). Cornelsen Verlag, Berlin, 42–47. b) https://www.kmk.org/fileadmin/veroeffentlichungen_beschluesse/2020/2020_06_18-BildungsstandardsAHR_Biologie.pdf (letzter Zugriff: 03.03.2023). c) <https://www.lehrplanplus.bayern.de/fachlehrplan/mittelschule/8/nt/regelklasse> (letzter Zugriff: 03.03.2023). d) http://www.bildungsplaene-bw.de/_Lde/LS/BP2016BW/ALLG/SEK1/BIO (letzter Zugriff: 03.03.2023). e) <https://www.lehrplanplus.bayern.de/fachlehrplan/realschule/8/biologie> (letzter Zugriff: 03.03.2023). f) http://www.bildungsplaene-bw.de/_Lde/LS/BP2016BW/ALLG/GYM/BIO (letzter Zugriff: 03.03.2023). g) <https://kultusministerium.hessen.de/sites/kultusministerium.hessen.de/files/2021-06/g9-biologie.pdf> (letzter Zugriff: 03.03.2023).
- [2] A. D. Frankel, J. A. T. Young (1998). HIV-1: Fifteen proteins and an RNA. *Ann. Rev. Biochem.* 67, 1–25.
- [3] B. D. Lindenbach, C. M. Rice (2005). Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 436, 933–938.
- [4] G. Zhu et al. (2020). Minireview of progress in the structural study of SARS-CoV-2 proteins. *Curr. Res. Microb. Sci.* 1, 53–61.
- [5] M. A. Navia et al. (1989). Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1. *Nature* 337, 615–620.
- [6] J. L. Kim et al. (1996). Crystal Structure of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Domain Complexed with a synthetic NS4A Co-factor Peptide. *Cell* 87, 343–355.
- [7] Z. Jin et al. (2020). Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* 582, 289–293.
- [8] J. M. Berg et al. (2018). *Biochemie*. Springer Spektrum Verlag, Heidelberg, 142–162.

- [9] C. Voshavar (2019). Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS: recent Advances and Future Challenges. *Curr. Top. Med. Chem.* 19, 1571–1598.
- [10] A. K. Ghosh et al. (2016). Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *J. Med. Chem.* 59, 5172–5208.
- [11] Z. Lv et al. (2015). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl.)* 7, 95–104.
- [12] Protease inhibitors show promise against HCV (2009). *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 11.
- [13] V. C. Clark et al. (2013). New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Intern.* 33, 80–84.
- [14] L. Zhang et al. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science* 368, 409–412.
- [15] W. Dai et al. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science* 368, 1331–1335.
- [16] S. Hattori et al. (2021). A small molecule compound with an indole moiety inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication. *Nature Comm.* 12, 1–12.
- [17] C. Zhang et al. (2021). Potent Noncovalent Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 from Molecular Sculpting of the Drug Peramppanel Guided by Free Energy Perturbation Calculations. *ACS Cent. Sci.* 7, 467–475.
- [18] D. R. Owen et al. (2021). An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 374, 1586–1593.
- [19] S. Huff et al. (2022). Discovery and Mechanism of SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.* 65, 2866–2879.
- [20] N. Drayman et al. (2021). Masitinib is a broad coronavirus 3CL inhibitor that blocks replication of SARS-CoV-2. *Science* 373, 931–936.
- [21] H. M. Mengist et al. (2021). Structural Basis of Potential Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease. *Front. Chem.* 9, 1–19.
- [22] H.-D. Barke et al. (2018). *Chemiedidaktik kompakt*. 3. Aufl. Springer Spektrum Verlag, Berlin, 239–280.

Zusatzmaterial

Weitere Details zur Herstellung der zweiten Pralinen-schachtel und der Pfeifenreinigerketten sowie zusätzliche Fotos stehen unter www.biuz.de zum Download für Sie bereit.

Der Autor:



Andreas Korn-Müller studierte in Tübingen Chemie und promovierte 1994 am MPI für Biochemie in Martinsried. Nach einer zweijährigen Post-Doc-Forschung im HIV-Hochsicherheitslabor der LMU München arbeitet er seit 1997 freiberuflich auf dem Gebiet der „Wissenschaftsvermittlung“. Neben diversen Ausstellungen an Museen hat Dr. Korn-Müller bisher acht verschiedene Wissenschaftsshows entwickelt, die er unter dem Künstlernamen „Magic Andy“ weltweit vor allem auf Science Festivals für Jung und Alt erfolgreich aufführt. Bisher hat er vier (Kinder-) Sachbücher geschrieben.

Korrespondenz

Dr. Andreas Korn-Müller
science comedy
Winterbergstr. 6c
01277 Dresden
E-Mail: show@science-comedy.com



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

