

Membranbiophysik

Lipide und Membranmechanik als aktive Regulatoren der Virusreplikation

KATHARINA C. SCHERER, JOCHEN S. HUB
THEORETISCHE PHYSIK UND ZENTRUM FÜR BIOPHYSIK, UNIVERSITÄT DES
SAARLANDES, SAARBRÜCKEN

Biological membranes display remarkable compositional diversity with functional consequences. In viral infections, lipids play active roles beyond forming a structural barrier: they modulate fusion protein binding, and tune membrane mechanics to prime them for efficient fusion, while viruses hijack host lipid metabolism to support replication. This highlights how membrane remodeling is exploited throughout the viral life cycle and points to potential avenues for antiviral intervention.

DOI: 10.1007/s12268-026-2691-1
© The Author(s) 2026

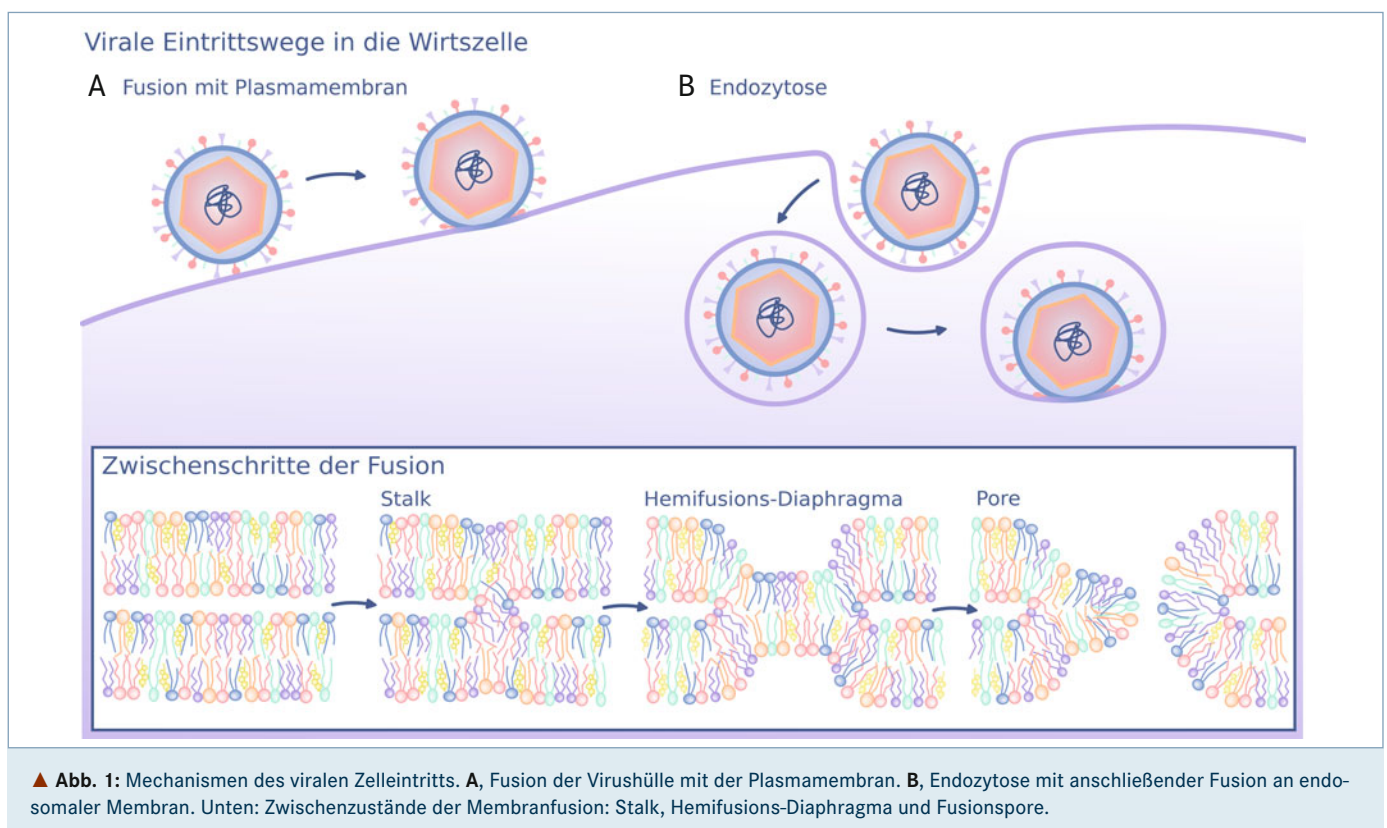
■ Globale Pandemien werden häufig durch behüllte Viren wie Influenza, SARS-CoV-2 oder HIV ausgelöst. Ihre aus Wirtsmembranen stammende lipidische Hülle trägt virale Oberflächenproteine und bietet evolutionäre Vorteile: Sie erleichtert den Eintritt in die

Wirtszelle, erhöht die Anpassungsfähigkeit und hilft, die Immunabwehr durch hohe Variabilität zu umgehen.

Ein zentraler Schritt der Infektion ist die Fusion der viralen Hülle mit zellulären Membranen, wodurch das virale Genom freige-

setzt wird (**Abb. 1**). Der Prozess beginnt mit der Bindung viraler Oberflächen- bzw. Fusionsproteine an spezifische Protein- oder Lipidrezeptoren der Wirtszelle. Je nach Virus und Infektionsweg erfolgt die Membranfusion direkt mit der Plasmamembran oder nach Endozytose mit der endosomalen Membran. Die Fusion verläuft über Zwischenzustände, die von der planaren Struktur der Lipiddoppelschicht abweichen und teils starke lokale Krümmungen zeigen. Konformationsänderungen der Fusionsproteine liefern die erforderliche mechanische Arbeit, um die Energiebarrieren entlang der Fusion zu überwinden.

Lipide fungieren während der Virusinfektion nicht nur als passive Strukturkomponenten. Viren modulieren gezielt die Lipidzusammensetzung und mechanischen Eigenschaften ihrer Hülle sowie der Wirtsmembran, um den Infektionsprozess zu optimieren. Da Lipide somit aktiv den gesamten



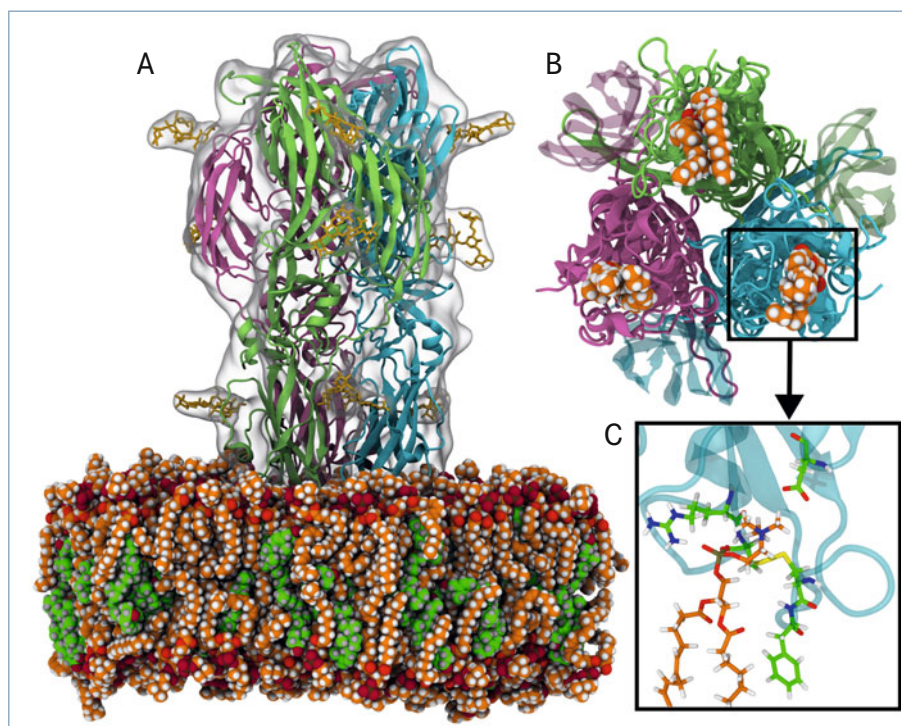
Lebenszyklus des Virus beeinflussen, bieten diese Mechanismen mögliche Angriffspunkte für neue antivirale Strategien.

Lipidabhängige Membranbindung viraler Fusionsproteine

Der Eintritt behüllter Viren beginnt mit der Bindung viraler Fusionsproteine an die Wirtsmembran. Neben Proteinen dienen spezifische Lipide wie Glycosphingolipide, Ganglioside, Ceramide, Cholesterin oder Sphingomyelin als Bindungspartner [1]. Die Bedeutung dieser Interaktion zeigen Mutationen im Alphavirus-Protein E1: Während ein Valin-Austausch an Position 226 beim Chikungunya-Virus die Cholesterinabhängigkeit erhöht, macht eine Substitution zu Serin den Eintritt beim Semliki-Forest-Virus nahezu cholesterinunabhängig [2, 3].

Molekulardynamik-Simulationen von Fusionsproteinen verschiedener Proteinklassen zeigen, dass Hämagglutinin des Influenzavirus (Klasse I), Gc des Rifttalfieber-Virus (Klasse II), gB des Pseudorabies-Virus (Klasse III) eine erhöhte Affinität zu Membranen mit mehrfach ungesättigten Phospholipiden, Cholesterin und Gangliosiden haben [4]. Diese Lipide senken die Bindungsenergie und stabilisieren so den Kontakt. Die Bindungsstärke folgt dabei der Hierarchie: Klasse I > Klasse II > Klasse III. Auf molekularer Ebene fungiert Cholesterin womöglich als „Spacer“ zwischen Phospholipiden, erleichtert das Eindringen aromatischer Fusionsloop-Reste in die Membran und stabilisiert die Bindung durch direkte Protein-Interaktionen, während mehrfach ungesättigte Phospholipide mit ihren flexiblen Acylketten Packungslücken unter dem Protein füllen können. Lipidverteilungsanalysen zeigten zudem, dass die Lage der lipidbindenden Taschen zwischen den Klassen variiert: Klasse-II-Proteine nutzen Monomerspezifische Taschen, die beim Gc-Protein des Rifttalfieber-Virus mit Kristallstrukturen übereinstimmen (**Abb. 2**, [5]), während Klasse-III-Proteine ihre funktionellen Taschen an Monomer-Monomer-Interfaces platzieren.

Die Membranbindung viraler Fusionsproteine wird damit sowohl durch allgemeine membranmechanische Eigenschaften, gesteuert durch das Zusammenspiel von Cholesterin und mehrfach ungesättigten Lipiden, als auch durch spezifische Lipidbindungen bestimmt. Bereits auf der Ebene der frühen Membranbindung könnten Wirtslipide so den weiteren Infektionsverlauf entscheidend beeinflussen.



▲ **Abb. 2:** Simulation des Fusionsproteins Gc des Rifttalfieber-Virus gebunden an eine Membran. **A**, Darstellung mit Membran aus PUFAs (orange, rot) und Cholesterin (grün). **B** und **C**, Darstellung der Lipid-Bindungstasche in verschiedenen Orientierungen.

Wie Lipidvielfalt die energetischen Kosten der frühen Fusion steuert

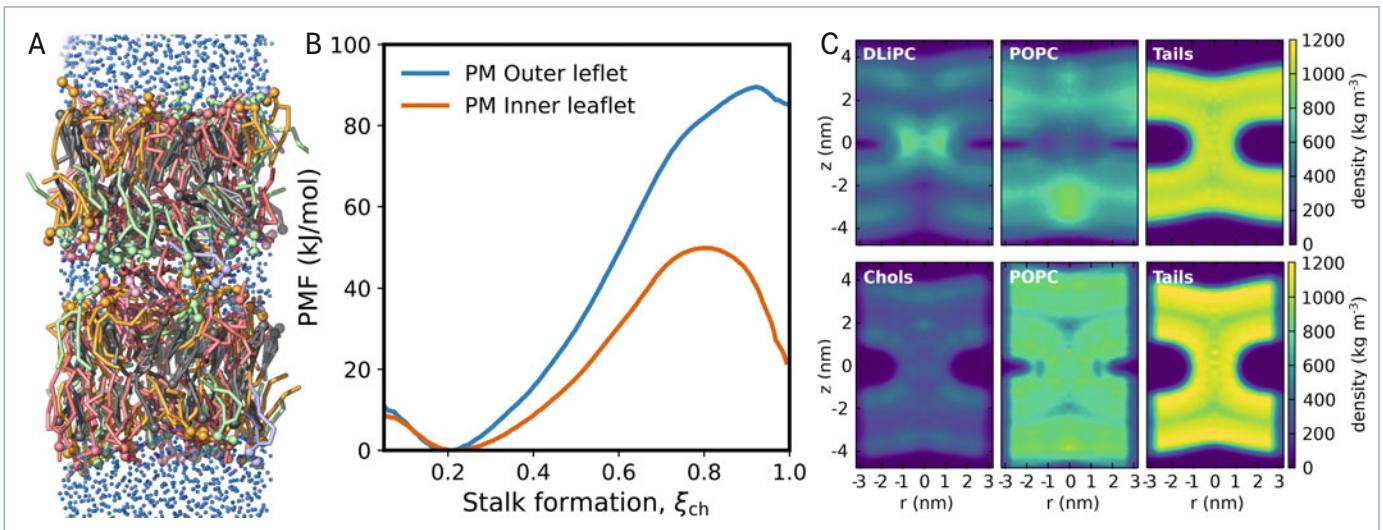
Biologische Membranen zeichnen sich durch ausgeprägte Lipiddiversität und Asymmetrie aus: Unterschiedliche Lipidklassen mit variierenden Kopfgruppen sowie unterschiedlich gesättigten Acylketten sind ungleich auf die zytoplasmatische und extrazelluläre Lipidschicht der Plasmamembran verteilt. Diese chemische Vielfalt beeinflusst maßgeblich die energetische Landschaft der Membranfusion. Unterschiedliche Lipidtypen können, beispielsweise durch ihre intrinsische Krümmung, bereits den ersten strukturellen Schritt der Fusion, die Stalkbildung, beeinflussen.

Mithilfe Molekulardynamik-Simulationen und Freie-Energie-Berechnungen konnten wir quantifizieren, wie die freie Energie der Stalkbildung von der Lipidzusammensetzung abhängt (**Abb. 3**, [6]). Bemerkenswerterweise ist die freie Energie der Stalkbildung mit der zytoplasmatischen Lipidschicht der Plasmamembran um etwa 60 kJ/mol geringer als mit der extrazellulären Lipidschicht. Dies könnte auf eine evolutionäre Anpassung hindeuten, die mechanischen Schutz nach außen mit einer erleichterten Membranfusion für intrazelluläre Transport- und Sekretionsprozesse kombiniert. Durch das systematische Screening zahlreicher Lipidtypen

ließ sich dieser Unterschied mechanistisch erklären: Insbesondere mehrfach ungesättigte Lipide und negativ gekrümmte Phosphatidylethanolamine senken die freie Energie der Stalkbildung deutlich. Häufig korreliert diese erhöhte Fusogenität mit einer Anreicherung der entsprechenden Lipide im Fusionsstalk selbst, was auf eine direkte strukturelle Stabilisierung der negativen Krümmung des Stalks hindeutet. Eine Ausnahme bildet Cholesterin: Obwohl es die freie Energie der Stalkbildung reduziert, reichert es sich kaum im Stalk an. Stattdessen wirkt Cholesterin womöglich, indem es die repulsiven Hydrationskräfte zwischen Lipiddoppelschichten abschwächt und so die Annäherung der Membranen bereits vor der Stalkbildung erleichtert.

Peptid-Membran-Wechselwirkungen als Modulatoren der Fusionsenergie

Die Lipidabhängigkeit der Fusionsenergie legt nahe, dass virale und zelluläre Proteine die lokale Membranorganisation zur Steuerung der Fusion modulieren. Virale Fusionspeptide inserieren in Membranen und beeinflussen Packung, Ordnung und Krümmung. Ähnliche Effekte zeigen transmembrane Peptide, die ihre Lipidumgebung beeinflussen können.



▲ **Abb. 3:** Grobkörnige Simulationen der Stalkbildung. **A,** Stalk mit Lipiden der zytoplasmatischen Lipidschicht der Plasmamembran: Phosphatidylcholin (grün), Phosphatidylethanolamin (gelb), Phosphatidylinositol (rosa), Phosphatidylserin (rot), Sphingomyelin (lila), Cholesterin (grau). **B,** Freie-Energie-Profile der Stalkbildung (Potential of Mean Force, PMF) zwischen Membranen mit Lipidzusammensetzung der extrazellulären (blau) bzw. zytoplasmatischen Lipidschicht (orange). **C,** Dichteprofile des Stalks für POPC:DLiPC 60:40 (oben) und POPC:Cholesterin 80:20 (unten), gezeigt sind die Dichten der Phospholipide, Cholesterin bzw. der Acylketten.

Viele virale Fusionsproteine sind über transmembrane Helices in der Virushülle verankert. Eine aktuelle Studie bestätigt, dass diese Transmembrandomänen (TMDs) nicht nur strukturelle Anker sind, sondern aktiv zur Initiierung der Membranfusion beitragen, indem sie die freie Energie der Fusionsstaks senken [7]. Die fusionsfördernde Wirkung korreliert stärker mit der von TMDs induzierten Lipidunordnung als mit anderen Membraneigenschaften, was auf Membranstukturstörung als zentraler Mechanismus hindeutet. Ungeordnete Membranbereiche fördern zudem die Anreicherung mehrfach ungesättigter Lipide nahe der TMDs und können so die Stalkbildung begünstigen.

Ein gegensätzliches Prinzip nutzt das interferoninduzierte Transmembranprotein IFITM3, das die Fusion behüllter Viren mit der endosomalen Wirtsmembran hemmt. Klein *et al.* schlugen vor, dass IFITM3 lokal die Lipidumgebung reorganisiert. Aufgrund seiner cholesterinabstoßenden Wirkung wird angenommen, dass IFITM3 die Anreicherung geordneter Membranbereiche im Hemifusions-Diaphragma fördert (**Abb. 1**, [8]). Dadurch wird die Bildung einer stabilen Fusionspore energetisch ungünstig, die Fusion im Diaphragma arretiert und die Freisetzung des viralen Genoms ins Zytoplasma verhindert. Ob IFITM3 zusätzlich die starke Membrankrümmung im Hemifusions-Diaphragma stabilisiert und damit nachfolgende Energiebarrieren erhöht, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Beide Beispiele zeigen, dass die gezielte Modulation der lokalen Lipidumgebung, viral wie zellulär, über Erfolg der Membranfusion und Infektion entscheiden kann.

Vireninduzierte Umprogrammierung der Lipidsynthese

Während die zuvor beschriebenen Arbeiten zeigen, wie spezifische Lipide und ihre lokale Sortierung frühe energetische Barrieren der Membranfusion modulieren, greifen Viren in späteren Phasen ihres Lebenszyklus tief in den Lipidstoffwechsel der Wirtszellen ein. Farley *et al.* zeigten mittels Lipidomik, dass SARS-CoV-2 das zelluläre Lipidprofil umfassend umprogrammiert [9]. Besonders auffällig ist der Anstieg von Triacylglyceriden (TAG) und Ceramiden in infizierten Zellen. Gleichzeitig verschiebt sich das Spektrum von TAGs und Phospholipiden zugunsten mehrfach ungesättigter Spezies (PUFAs), während gesättigte und einfach ungesättigte Lipide sowie Diacylglyceride (DAG) und Lysolipide abnehmen. Damit werden fusionsfördernde Lipide (Ceramide, PUFAs) angereichert, während fusionshemmende Lipide (Lysolipide, gesättigte Lipide) reduziert werden [6]. Viren könnten so Membranreorganisationen während Replikation, Vesikelbildung und Freisetzung durch gezielte Erhöhung von Fluidität und Fusogenität erleichtern.

Im Zuge der TAG-Akkumulation wurde auch eine erhöhte Zahl von Lipid Droplets (LDs) beobachtet, die jedoch nicht mit viralen

Replikationszentren kolokalisieren. LDs dienen daher vermutlich nicht primär als Replikationsplattform, sondern als dynamische Lipidreservoirs, die Bausteine für den massiven Umbau intrazellulärer Membranen und die infektionsrelevante Membranmechanik bereitstellen.

Die Hemmung der Glycerolipidsynthese zeigt, dass sowohl die Neusynthese von TAG als auch die Mobilisierung der darin gespeicherten Fettsäuren für die Infektion notwendig sind. Diese über mehrere SARS-CoV-2-Varianten hinweg konservierte Abhängigkeit von der Glycerolipidbiosynthese unterstreicht ihre zentrale Rolle für effiziente Virusreplikation und macht sie zu einem potenziell antiviralen Angriffspunkt.

Fazit

Zusammenfassend fungieren Lipide über den gesamten viralen Replikationszyklus hinweg als essenzielle Interaktionspartner, von der Erkennung und Bindung an die Wirtsmembran über die mechanische Kontrolle der Fusion bis zur Bereitstellung spezialisierter Lipidumgebungen für den Viruszusammenbau. Diese Abhängigkeit von der lipidischen Infrastruktur der Wirtszelle eröffnet neue Perspektiven für breit wirksame Host-Targeting-Antivirals [10]. Da solche Strategien auf konservierte zelluläre Prozesse statt auf mutationsanfällige virale Proteine abzielen, besitzen sie ein hohes Potenzial für Therapeutika mit geringem Resistenzrisiko. Eine zentrale Herausforderung

künftiger Forschung ist es, diese Interaktionsnetzwerke gezielt zu stören, um virale Replikation zu blockieren, ohne die Membranhomöostase des Wirts zu beeinträchtigen.

Literatur

- [1] Nieto-Garai JA, Contreras FX, Arboleya A et al. (2022) Role of Protein–Lipid Interactions in Viral Entry. *Adv. Biology* 6: 2101264
- [2] Tsetsarkin KA, McGee CE, Higgs S (2011) Chikungunya virus adaptation to *Aedes albopictus* mosquitoes does not correlate with acquisition of cholesterol dependence or decreased pH threshold for fusion reaction. *Virology* 438: 376
- [3] Chatterjee PK, Vashishtha M, Kielian M (2000) Biochemical consequences of a mutation that controls the cholesterol dependence of Semliki Forest virus fusion. *J. Virol.* 74: 1623–1631
- [4] Poojari CS, Bommer T, Hub JS (2025) Viral fusion proteins of classes II and III recognize and reorganize complex biological membranes. *Commun Biol* 8: 717
- [5] Guardado-Calvo P, Atkovska K, Jeffers SA et al. (2017) A glycerophospholipid-specific pocket in the RVFV class II fusion protein drives target membrane insertion. *Science* 358: 663–667
- [6] Poojari CS, Scherer KC, Hub JS (2021) Free energies of membrane stalk formation from a lipidomics perspective. *Nat Commun* 12: 6594
- [7] Scherer KC, Poojari CS, Hub JS (2026) Transmembrane domains of fusion proteins promote stalk formation by inducing membrane disorder. *Biophys J*
- [8] Klein S, Golani G, Lolicato F et al. (2023) IFITM3 blocks influenza virus entry by sorting lipids and stabilizing hemifusion. *Cell Host Microbe* 31: 616–633
- [9] Farley SE, Kyle JE, Leier HC et al. (2022) A global lipid map reveals host dependency factors conserved across SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* 13: 3487

[10] Blázquez AB, Mingo-Casas P, Quesada E et al. (2025) Lipid-targeting antiviral strategies: Current state and future perspectives. *Antiviral Res* 236: 106103

Funding: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to

obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jochen S. Hub
 Theoretische Physik
 Universität des Saarlandes
 Campus E2 6
 D-66123 Saarbrücken
jochen.hub@uni-saarland.de

AUTORINNEN UND AUTOREN



Katharina Scherer

2014–2021 Biophysikstudium an der Universität des Saarlandes. Seit 2021 Promotion in der Gruppe von Prof. Dr. J. Hub.



Jochen S. Hub

1998–2004 Physikstudium an den Universitäten Stuttgart und Oregon, USA. 2008 Promotion am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. 2008–2011 PostDoc am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie und in Uppsala, Schweden (Marie-Curie-Stipendiat). 2012–2018 Nachwuchsgruppenleiter im Emmy-Noether- und Heisenberg-Programm der DFG. Seit 2018 Professor für Theoretische Biophysik an der Universität des Saarlandes.