



Erst seit gut hundert Jahren wissen wir, dass es sie gibt: Viren. Jene winzigen Gebilde, die sich zwar wie biologische Systeme vermehren, dafür aber unbedingt auf eine Wirtszelle angewiesen sind. Viren verfügen über keinen Mechanismus, der ihre genetische Information abliest und in Proteine umsetzt und müssen sich deshalb der zellulären Übersetzungsmaschinerie bedienen. Seit Jahrzehnten streiten die Forscher daher, ob sie zur belebten oder zur unbelebten Natur zu zählen sind. Biologen pflegen diese Frage

Tabakpflanzen war nach dem Durchgang durch einen Bakterienfilter zwar frei von Bakterien, blieb aber infektiös. Während Ivanovski ein sehr kleines Bakterium für die Krankheitsursache hielt, spekulierte Beijerinck, dass es sich um etwas „zwischen einem lebenden Organismus und chemischen Molekülen“ handeln müsse.

Um der Natur des neuartigen Krankheitserregers auf die Spur zu kommen, musste man ihn isolieren. Wendell M. Stanley von der

Sein oder Nichtsein – wie Viren ihr Überleben sichern

ganz unterschiedlich zu beantworten. Einige zitieren gerne den angesehenen Immunologen und Nobelpreisträger Sir Peter Medawar: Für ihn war ein Virus eine in Eiweiß verpackte schlechte Neuigkeit.

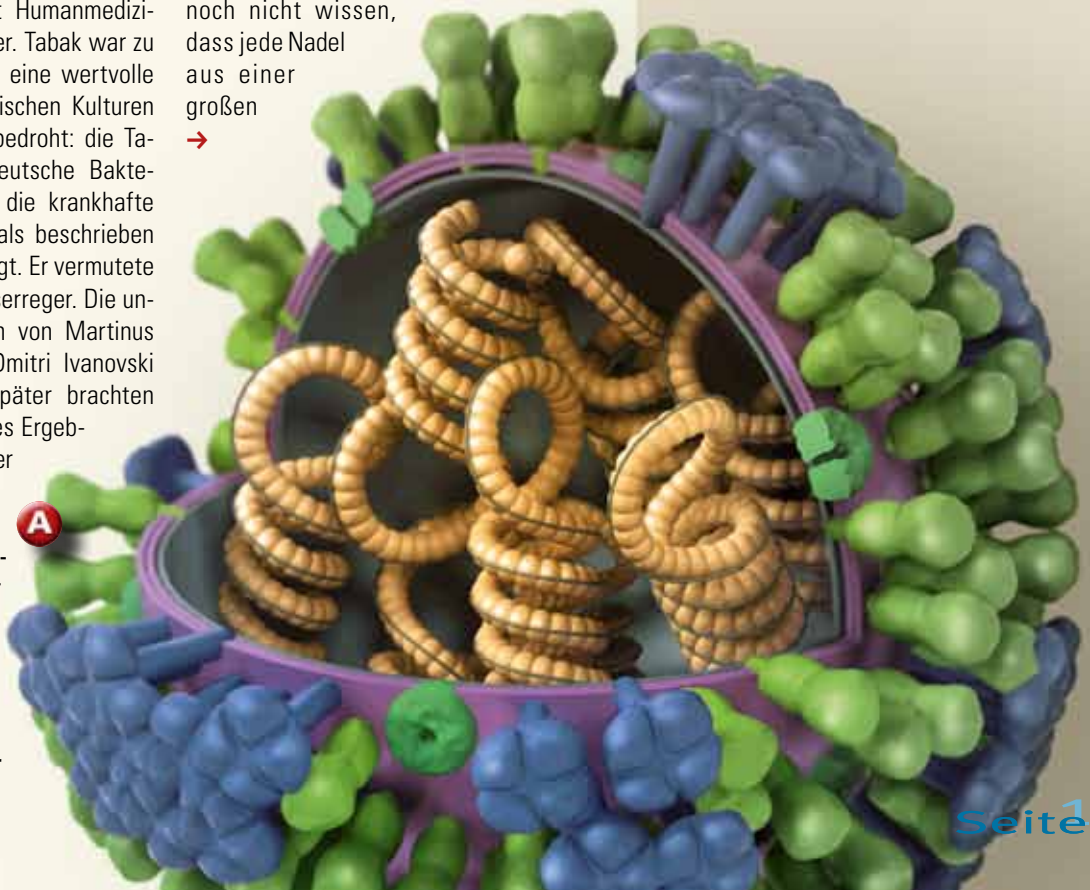
EINE NEUE SORTE KRANKHEITSERREGER

Auf die Spur der Viren kamen gegen Ende des 19. Jahrhunderts nicht Humanmediziner, sondern Pflanzenforscher. Tabak war zu diesem Zeitpunkt in Europa eine wertvolle Einnahmequelle, die europäischen Kulturen aber durch eine Krankheit bedroht: die Tabakmosaikkrankheit. Der deutsche Bakteriologe Adolf Mayer hatte die krankhafte Blattscheckung 1886 erstmals beschrieben und damit den Namen geprägt. Er vermutete ein Bakterium als Krankheitserreger. Die unabhängigen Untersuchungen von Martinus Beijerinck in Holland und Dmitri Ivanovski in Russland zehn Jahre später brachten allerdings ein überraschendes Ergebnis: Der Presssaft erkrankter

heutigen Rockefeller University in New York gelang 1935 die Kristallisation des Erregers: Die feinen Kristallnadeln waren unter dem Lichtmikroskop gerade noch sichtbar (**Abb. B**). Und obwohl die winzigen Nadeln keine Stoffwechselaktivität erkennen ließen, blieben sie hoch infektiös. Stanley benutzte für das Gebilde das lateinische Wort für Gift: **Virus**. Zwar konnte er noch nicht wissen, dass jede Nadel aus einer großen

→

Das Influenza-Virus ist von einer Lipidmembran (lila) umgeben, aus der verschiedene Proteine herausragen. Mithilfe der Membranproteine Hämagglutinin (grün) und Neuraminidase (blau) können die Erreger an ihre Wirtszellen andocken und sie später wieder verlassen.





▲ (a) Kristallnadeln des Tabakmosaikvirus unter dem Lichtmikroskop. (b) Gerhard Schramm (vorne) mit Mitarbeitern der Arbeitsstätte für Virusforschung an der Ultra-Zentrifuge, 1940er-Jahre

→ Anzahl von Viren bestand, doch seine Schlussfolgerung blieb korrekt. Als 1940 das erste Elektronenmikroskop entwickelt wurde, lieferte dieses die Bestätigung für Stanleys Befund: Das Virus besteht in erster Linie aus einer Proteinhülle, die eine Ribonukleinsäure umschließt. Das klang tatsächlich eher nach einem Chemie-Baukasten als nach einem Organismus, und so verwundert es nicht, dass Stanley für seine Forschung 1946 den Nobelpreis für Chemie erhielt – und nicht etwa den für Medizin.

Die Entdeckung erregte weltweit Aufsehen, auch in Berlin. Hier nahm seit 1937 eine zunächst lockere Kooperation allmählich feste Formen an. Es entstand eine Arbeitsstätte für Virusforschung der Kaiser-Wilhelm-Institute für Biochemie und Biologie, die nach dem Zweiten Weltkrieg im Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen aufging. Gemeinsames Modellobjekt der Gruppe war – das Tabakmosaikvirus. Die Berliner Forscher machten sich zunächst daran, den Baustoff Protein näher zu untersuchen (Abb. B). Ihre Versuche deuteten an, dass die infektiöse Wirkung nicht vom Protein auszugehen schien. Doch erst 1956 konnten Gerhard Schramm und Alfred Gierer zeigen, dass die Infektiosität des Virus tatsächlich auf die Ribonukleinsäure zurückzuführen ist. In der Fachzeitschrift NATURE vom 14. April 1956 schrieben die Forscher: „We have now obtained evidence that after complete removal of the protein, the ribonucleic acid itself is still infectious.“

Die Information zur Virusvermehrung ist an die Nukleinsäure (je nach Virus handelt es sich dabei um RNA oder DNA) gebunden. Das Virusgenom kodiert dabei für drei verschiedene Proteintypen: Proteine, die das infektiöse Virus abbauen, damit die virale Nukleinsäure freigesetzt wird; Proteine zum Verpacken des Genoms, damit es zu weiteren Wirtszellen transportiert werden kann und Proteine, die Strukturen oder Funktionen der Wirtszelle an die Bedürfnisse des Virus anpassen. Da entscheidende Schritte bei der Virusvermehrung mit Hilfe der Maschinerie der Wirtszelle erfolgen, ist es ausgesprochen schwierig, wirksame antivirale Medikamente zu entwickeln (Kasten S. 4). Am besten lassen sich Viruserkrankungen durch Vorbeugung unter Kontrolle bringen, indem man ihre potenziellen Wirte impft.

WIE SICHERT DAS VIRUS SEIN ÜBERLEBEN?

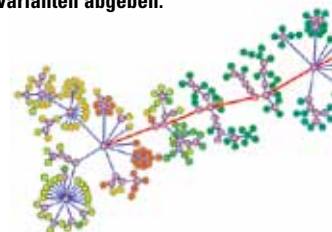
Das Überleben des Virus hängt maßgeblich von seinem Wirt ab: Wird dieser ausgelöscht, so auch das Virus mit ihm. Im Normalfall sorgt deshalb eine ständige wechselseitige Anpassung dafür, dass das Virus seinen Wirt durch die im Zuge der Infektion ausgelöste Krankheit nicht zu sehr schädigt. Nur schlecht angepasste Erreger töten ihre Wirte; erfolgreiche Viren bevorzugen hingegen die sanfte Tour. Wie zum Beispiel das Polyomavirus: Mehr als drei Viertel der Weltbevölkerung tragen dieses Virus, merken aber in der Regel nichts davon. Denn das Virus hat sich im Verlauf der Evolution hervorragend an den Menschen als seinen

Reservoir- oder Hauptwirt angepasst. Wissenschaftler bezeichnen diese Strategie als „infect and persist“.

Wie gelingt eine solche Anpassung? Sie ist das Ergebnis der **genetischen Variabilität** eines Organismus und damit seiner Fähigkeit, veränderte Proteine herzustellen. Genetische Variabilität entsteht durch Mutationen oder den Austausch von genetischem Material zwischen zwei Individuen. Über das Ergebnis einer einzelnen **Mutation** hat der Organismus allerdings keine Kontrolle: Sie kann hilfreich, aber eben auch schädlich sein. Die schädlichen Effekte lassen sich aber durch eine hohe **Reproduktionsrate** kompensieren. Bakterien und Viren nutzen diese Methode. RNA-Viren besitzen die höchsten Mutationsraten, die je gemessen wurden (5×10^{-5} Nukleotid-Änderungen pro Nukleotid und Replikationszyklus). Dabei ist es letztlich unerheblich, dass diese Mutationen im Genom der Viren im Grunde auf Kopierfehlern während der Replikation innerhalb der Wirtszellen beruhen. Was zählt, ist allein der für die Arterhaltung daraus resultierende positive Effekt: die extreme Steigerung der Anpassungsfähigkeit.

Mutationen ermöglichen es Viren auch, auf einen gänzlich neuen Wirt überzuspringen. Der AIDS-Erreger hat vermutlich bereits mindestens zweimal erfolgreich die Artengrenze überwunden. Denn tatsächlich handelt es sich bei HIV um eine veränderte Form des Simianen Immundefizienz-Virus (kurz SIV). 2005 konnten Wissenschaftler erstmals Antikörper gegen SIV bei freilebenden Schimpansen nachweisen. Die Forscher vermuten, dass die Schimpansen sich wiederum im westlichen Zentralafrika mit SIV oder einem Vorläufer dieses Virus bei anderen Affenarten infiziert haben. Dem Ebola-Virus ist ein solcher **Wirtssprung** noch nicht gelungen. Natürlicher Hauptwirt des Erregers sind ver-

► **Evolution des Grippe-Virus H3N2: Stammbaum für die Gensequenz des Oberflächenproteins Hämagglutinin. Die Farbe der Endknoten gibt den Zeitpunkt an, zu dem eine bestimmte Sequenzvariante aufgetreten ist. Damit können Wissenschaftler die Entstehung der verschiedenen Virusstämme verfolgen und Prognosen zu möglichen neuen Varianten abgeben.**



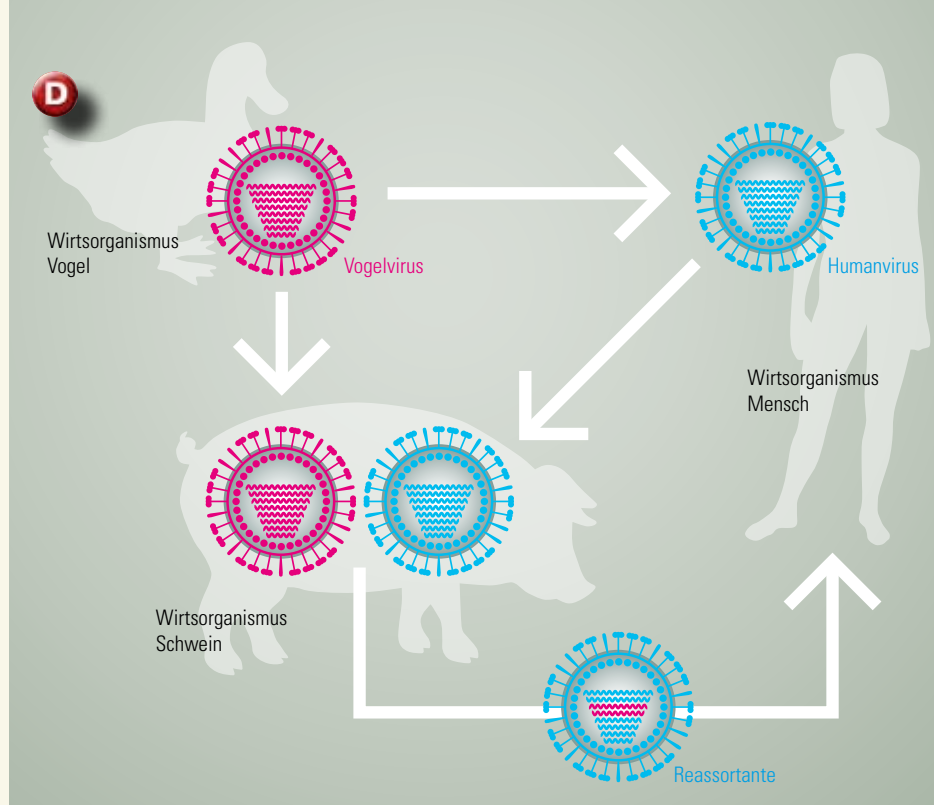
© MPI für Informatik

schiedene Arten von Flughunden in Afrika. Die Übertragung des Virus vom Reservoirwirt auf den Menschen ist bislang ein eher seltener Vorgang, der, wenn er eintritt, allerdings drastische Folgen hat: 2003 starben im Kongo 128 von 143 infizierten Personen, d.h., nahezu 90% der Erkrankten. Diese hohe Sterblichkeit deutet darauf hin, dass das Virus (noch) nicht an den Menschen angepasst und neu in die Population eingedrungen ist. Die Verbreitungsstrategie des Ebola-Virus wird als „hit and run“ bezeichnet. Denn der Wirt scheidet sehr schnell als Basis für eine langfristige Virusvermehrung und als erneutes Ziel einer Infektion aus und steht nur während einer sehr begrenzten Zeit für das Virus zur Verfügung.

ALLE JAHRE WIEDER: DIE GRIPPE KOMMT

Die meisten Viren, die uns befallen, werden von der Immunabwehr gestoppt. Nach einer einmal überstandenen Infektion entwickeln wir ein sogenanntes Immungedächtnis, das eine erneute Infektion mit demselben Erreger verhindert. Auch dieses Problem muss ein Virus umgehen. Denn wenn erst einmal jedes Mitglied einer Population eine Immunität entwickelt hat, findet es keinen Wirt mehr, in dem es sich reproduzieren kann. Die hohe Mutationsrate begünstigt beispielsweise bei Inflenzaviren die ständige Veränderung bestimmter Oberflächenproteine, die für eine erfolgreiche Wirtsinvasion von Bedeutung sind. Sie werden unter dem Druck der in der menschlichen Bevölkerung vorhandenen Immunität selektiert. Dieses Phänomen der **Antigen-Drift** ist die molekulare Erklärung für die jährlich im Winter neu auftretende Grippe-Epidemie.

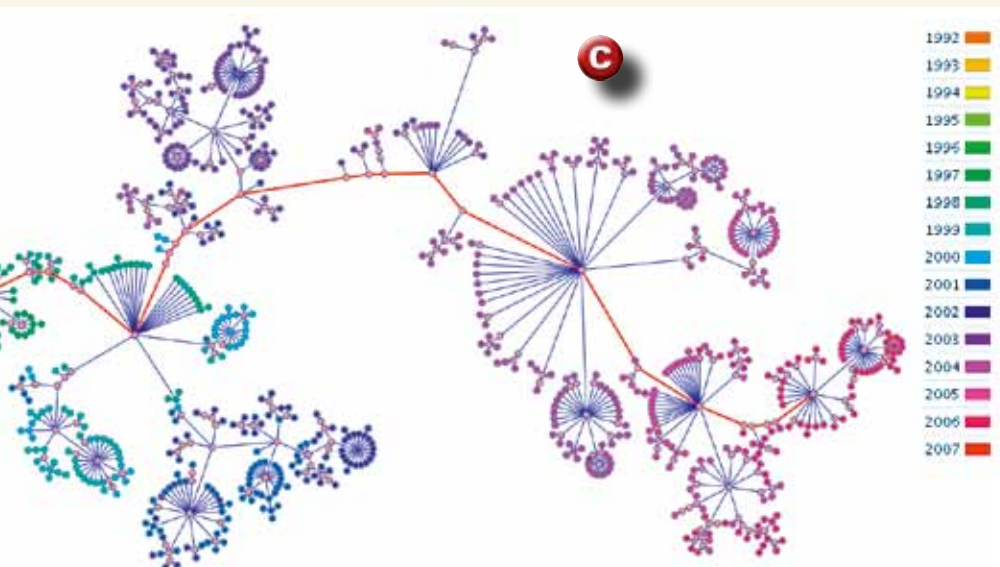
Auf der Grundlage der genomischen Unterschiede werden die Grippeviren in die Typen A, B und C klassifiziert. Typ A ist verantwort-

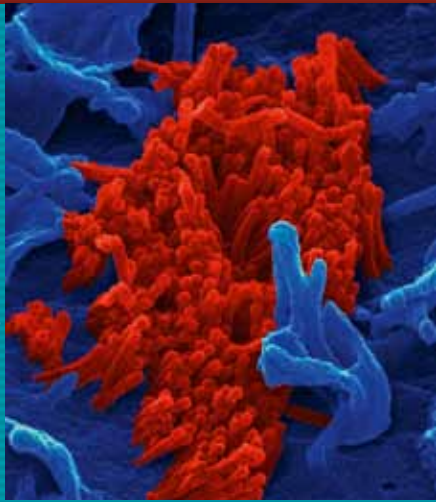


▲ Wenn verschiedene Virus-Varianten in einem Organismus zusammenkommen (Koinfektion) kann es zu einer Vermischung genetischer Information zwischen zwei ähnlichen Viren kommen. Man bezeichnet das als Reassortment oder Reassortierung. Die Wahrscheinlichkeit für ein Reassortment steigt signifikant an, wenn verschiedene Populationen (z.B. Menschen und Schweine oder Hühnervögel) mit verschiedenen Virusvarianten in großer Zahl und Dichte die Möglichkeit zur gegenseitigen Infektion haben.

lich für die meisten menschlichen Grippefälle (Abb. A). Ob das Virus erfolgreich in eine Wirtszelle eindringen kann, hängt vor allem von der Feinstruktur zweier Oberflächenproteine ab: dem **Hämagglutinin**, das die Anheftung des Virus an die Zelle und den Zelleintritt mittels **Endocytose** ermöglicht, und einem Enzym, der **Neuraminidase**, das an der Freisetzung der neuen Viruspartikel beteiligt ist. Die beiden Proteine existieren in diversen Varianten, die mit H1 bis H16 und N1 bis N9 bezeichnet werden. Jedes Jahr treten diese Viren in neuer H-N-Kombination auf. H1N1 und H3N2 sind die derzeit gängigsten Subtypen des menschlichen Grippevirus vom Typ A.

Um im Kampf gegen die Grippe zu bestehen, müssen die Impfstoffe an die neuen Erreger angepasst werden. Das ist ein Wettlauf gegen die Zeit, bei dem die Forscher inzwischen auf den Computer setzen: Er soll verdächtige Strukturen im Virengenom aufspüren, mit denen sich der nächste Auslöser einer weltweiten Grippewelle verrät, noch ehe die Grippesaison begonnen hat. Doch welche Mutation macht das Virus wirklich gefährlich? Zunächst lernt der Rechner die „Täterprofile“ bereits bekannter Viren kennen. Füttern die Forscher den Computer anschließend mit den genetischen Informationen eines Grippevirus, von dem noch niemand weiß, wie gefährlich es ist, so gleicht der Rechner auf der Basis eines statistischen Lernverfahrens die neuen Daten mit dem bekannten Wissen ab. Er ordnet die Information so, dass sich die aktuellen Eingabewerte möglichst stark den erlernten Mustern annähern. Als Antwort liefert er dann einen Zahlenwert, der Aussagen erlaubt zu: Wie stark ähnelt die neue Gensequenz den Strukturen eines erfolgreichen Virus? Wie wahrscheinlich ist es also, dass eine Krankheit ausbricht? Noch können die Forscher keine aktuellen Voraussagen für die neue Grippesaison liefern, denn noch werden die Programme optimiert (siehe auch *MaxPlanckForschung* 4/2009). →





Bislang stehen zur Verhütung und Behandlung einer Grippeinfektion ausschließlich Impfstoffe und antivirale Medikamente zur Verfügung, die gegen das Virus selbst gerichtet sind. Aufgrund seiner hohen Wandlungsfähigkeit müssen Impfstoffe jedoch immer wieder an das aktuell zirkulierende Virus angepasst werden. Gängige Grippemedikamente versagen immer häufiger, weil Inflenzaviren dagegen resistent geworden sind. Forscher vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin konnten mit Hilfe der RNA-Interferenz unter den zirka 24.000 Genen des Menschen insgesamt 287 Gene aufspüren, die für sogenannte Wirtszellfaktoren kodieren. Diese Proteine sind für die Vermehrung des Virus unerlässlich und könnten sich daher als Angriffspunkt für neuartige Virustatika eignen, Medikamente, die diese Wirtszellfaktoren blockieren. In diesem Fall wäre kaum mit einer Resistenzentwicklung zu rechnen. Auch bisher unbekannte Influenza-Subtypen ließen sich damit bekämpfen.

▲ Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt einen pandemischen Virusstamm, der 18 Stunden nach der Infektion eine menschliche Lungenzelle zerstört.

→ Die Daten für derartige Analysen erhalten sie aus der weltgrößten Viren-Gendatenbank GISAID (engl. *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Sie liegt auf den Servern des Max-Planck-Instituts für Informatik in Saarbrücken. Forscher aus aller Welt speisen ihre Ergebnisse aus der Genanalyse von Influenza-Viren seit einigen Jahren hier ein. Die aktuelle Version von GISAID bietet grundlegende Analysemethoden, die helfen, den Ursprung neuartiger viraler Varianten zu ergründen (Abb. C). Im September 2008 und Februar 2009 wurden die Virusstämme, die die Grundlage für die Impfstoffproduktion für die folgende Grippesaison der südlichen bzw. nördlichen Hemisphäre bilden, von der WHO unter Verwendung der GISAID-Daten aus gesucht.

DIE KARTEN WERDEN NEU GEMISCHT

Im April 2009 brach in Mexiko und den USA eine neue, schwere Form der Grippe aus. GISAID ermöglichte es, die Genomsequenzen des neuen Virus mit anderen zirkulierenden Virenstämmen zu vergleichen, und lieferte Hinweise auf dessen Ursprung: Die Sequenz des neuen Virus besitzt große Ähnlichkeit mit Sequenzen, die aus Proben von Schweinegrippe sowohl aus den USA als auch aus China stammen, sowie der Sequenz von einem Truthahn. Das deutet darauf hin, dass hier eine ungewöhnliche **Reassortierung** (Neukombination genetischer Einheiten) von Viren aus mindestens

zwei verschiedenen Stämmen stattgefunden hat. Forscher bezeichnen das als **Antigen-Shift**. Möglich wird dieser Austausch, weil das RNA-Genom des Virus in acht verschiedene Segmente aufgeteilt ist, die unabhängig voneinander repliziert werden. Beim Zusammenbau neuer Viruspartikel in der Wirtszelle kommt es nur darauf an, von jedem Segment ein Exemplar einzubauen – das System kann nach dem Entfernen der Virushülle nicht mehr unterscheiden, welches Segment von welchem Virus-Subtyp stammt, es nimmt schlichtweg das, was gerade „zur Hand“ ist (Abb. D).

In einem einzigen Schritt kann das Virus somit seine Eigenschaften drastisch verändern. Das Immunsystem hat ihm dann kaum etwas entgegenzusetzen. Eine absolute Neuheit hat damit Milliarden Menschen als mögliche Opfer – sie kann zum Auslöser einer **Pandemie** werden, einer Infektion, die sich über die Kontinente hinweg ausbreitet. So wie zwischen 1918 und 1920, als die **Spanische Grippe** weltweit geschätzte 20 Millionen Todesopfer forderte. Auch hierbei handelte es sich um eine Reassortante, ein Mosaik-Virus (H1N1). 1995 gelang es Forschern des *Armed Forces Institute of Pathology* in Washington, das Virus der Spanischen Grippe in der Gewebeprobe-Datenbank des Instituts aufzuspüren. Jeffrey Taubenberger und sein Team konnten es aus der Gewebeprobe eines Soldaten isolieren, der 1918 an der Grippe gestorben war: Es

ähnelte dem Erreger einer herkömmlichen Schweinegrippe, wies in seiner Außenhülle aber Proteine eines Vogelgrippe-Virus auf. Die Außenhülle enthielt allerdings nicht die todbringenden Bestandteile des Virus. Und obwohl Taubenberger und sein Team 2005 erstmals Genfragmente des Erregers aus den Gewebeprobe eines Grippeopfers von 1918, das aus dem Permafrostboden Alaskas geborgen wurde, isolieren und wie ein Puzzle zu einem Virus-Erbgut zusammensetzen konnten, blieben die tödlichen Eigenschaften des Virus im Dunkeln.

Bestätigen konnten die Forscher allerdings die Theorie, dass Wasservögel ein Reservoir für alle Grippestämme der Erde zu bilden scheinen. Beim Auslöser der Spanischen Grippe handelte es sich ganz offensichtlich um ein Vogelgrippe-Virus, das es durch einige wenige genetische Veränderungen geschafft hatte, auf den Menschen überzuspringen. Abweichungen bei nur 25 bis 30 der 4000 Aminosäuren verwandelten das Virus in einen Massenmörder. Einzelne genetische Merkmale dieses Erregers sind inzwischen auch bei H5N1 zu finden – dem Erreger der sogenannten Geflügelpest, der auch für den Menschen tödlich sein kann. H5N1 hat sich inzwischen an Entenvögel angepasst und tötet diese nicht mehr. Es könnte deshalb nicht nur unter Wildvögeln zirkulieren, sondern durch diese – wie durch ein trojanisches Pferd – auch weiter verbreitet werden. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Ornithologie in Radolfzell untersuchen daher die Zugwege von Wasservögeln und ihre Bedeutung als Verbreiter von Krankheitserregern. Viele Fragen sind hier noch offen.

Schlagwörter: Reservoir-/Hauptwirt, genetische Variabilität, Mutation, Reproduktionsrate, Wirtssprung, Antigen-Drift, Epidemie, Hämagglutinin, Endocytose, Neuraminidase, Reassortierung, Antigen-Shift, Pandemie, Spanische Grippe

Lesetipps: Gina Kolata, *Influenza*, Fischer Taschenbuch Verlag 2015; Frank Ryan, *Virovolution*, Spektrum Verlag 2010

Link-Tipp: Rasterfahndung im Reich der Viren, www.mpg.de/800552/W003_Biologie-Medizin_052-058.pdf

WWW.MAXWISSEN.DE

– der Link zur Forschung für Schüler und Lehrer

Hier finden Sie Hintergrundinformationen und didaktisches Material zu den jeweils zweimal im Jahr erscheinenden Ausgaben von BIOMAX, GEOMAX und TECHMAX. Weitere Exemplare können Sie kostenlos bestellen unter: www.maxwissen.de/heftbestellung