

Unverkäufliche Leseprobe aus:

Doerfler, Walter

Viren

Alle Rechte vorbehalten. Die Verwendung von Text und Bildern, auch auszugsweise, ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlags urheberrechtswidrig und strafbar. Dies gilt insbesondere für die Vervielfältigung, Übersetzung oder die Verwendung in elektronischen Systemen.

© S. Fischer Verlag GmbH, Frankfurt am Main

VIREN

GRUNDRISS

Bedeutung der Viren	3
Viren als Krankheitserreger	3
Viren in der Grundlagenforschung	8
Strategien von Viren	8
Grundlegendes zur Zellbiologie	14
Grundzüge der molekularen Genetik	24
Zur Struktur von Nukleinsäuren und Proteinen	28
Nukleinsäuren	28
Proteine	32
Der genetische Code	35
Grundbegriffe der Immunologie	37
Unspezifische Abwehrmechanismen	37
Die Immunabwehr	39
Impfung	42
Antivirale Medikamente	44
Die Einteilung der Viren	46
Einteilungskriterien	46
Zur Charakterisierung von RNA-Virusklassen	48
Infektionszyklen von Viren	52
Ablauf einer produktiven Virusinfektion	52
Nicht produktive Virusinfektionen	60

VERTIEFUNGEN

Retroviren und Humanes Immundefizienz Virus (HIV)	64
Endogene retrovirale Genome	75
Newly emerging viruses: neu auftkommende Viren	76

Influenzavirus	80
Poliomyelitisvirus (Poliovirus)	86
Masernvirus	89
Adenovirus	90
Langsame Virusinfektionen und Prionen	99
Hepatitisviren	103
Epstein-Barr-Virus und andere Herpesviren	108
Papillomviren	111
Bakteriophage Lambda	114
Baculovirus	118

ANHANG

Glossar	120
Literaturhinweise	127

Der Ausdruck Virus kommt vom lateinischen Wort *virus*, *-i* = *Schleim, Gift, Geifer* und ist im Lateinischen Neutrum. Entgegen weit verbreitetem Gebrauch muss es deshalb heißen: *das* Virus.

Einem Vorschlag des französischen Virologen André Lwoff folgend bezeichnet man ein einzelnes Virusteilchen als *Virion*: Diese terminologische Regelung, bei der einem lateinischen Wort eine griechische Endung angehängt wurde, hat sich in der Wissenschaftssprache durchgesetzt.

BEDEUTUNG DER VIREN

Im 20. Jahrhundert sind die bakteriellen Infektionskrankheiten durch die Behandlung mit Antibiotika unterschiedlichster Wirkungsweise weitgehend beherrschbar geworden. Diese Erfolge der medizinischen Grundlagenforschung haben wesentlich dazu beigetragen, dass die Lebenserwartung der Menschen um Jahrzehnte verlängert wurde. Bei den Infektionen mit nicht-bakteriellen Mikroorganismen sind manche zwar behandelbar, dennoch fordern einige wie die *Malaria* jährlich immer noch Millionen von Opfern mit vielen Todesfällen. Dennoch bleibt der Kampf gegen tödliche, durch Bakterien verursachte Infektionskrankheiten eine dauernde Herausforderung. Über Jahrzehnte glaubte man etwa die Tuberkulose durch antimikrobielle Therapie besiegt. Heute sterben wieder Hunderttausende an dieser Krankheit, deren Erreger, die säurefesten Stäbchen *Mycobacterium tuberculosis* gegen viele der bisher verwendeten Antibiotika resistent geworden sind.

Viren als Krankheitserreger

Ein noch viel schwerwiegenderes medizinisches Problem stellen die Infektionskrankheiten von Menschen, Tieren und Pflanzen dar, die durch Viren verursacht werden. Viren führen ein merkwürdiges, für den Laien zunächst schwer verständliches Doppeldasein: Als isolierte Strukturen sind Viren leblos wie andere chemische Verbindungen; kommen die Viren aber in Kontakt mit Zellen oder Lebewesen, erwachen sie zum Leben und entfalten listenreiche Strategien, die zu ihrer Vermehrung oder zum permanenten Einbau der Virusgene in die Gene der Wirtszellen führen. Viren sind obligatorische Parasiten; sie brauchen lebende Zellen und Organismen für ihre Vermehrung.

Dabei sind die nach einer Klassifizierung von 1995 bekannten 4000 verschiedenen Virusarten hoch spezialisiert: Jede Virusart kann nur in ganz bestimmte Zellen eindringen und sich in ihnen vermehren. Was Viren eindeutig als Lebewesen identifiziert, ist der Besitz eines raffiniert ausgeklügelten Genoms, das wie das Erbgut aller anderen Organismen aufgebaut ist, häufig allerdings mit einer sehr geringen Anzahl von Genen auskommt. Schließlich benützen Viren für ihre Vermehrung viele Genprodukte und Strukturen ihrer Wirtszellen. Dadurch kann es zur Umwandlung von Zellen mit reguliertem Wachstum zu tumorähnlichen Zellen kommen, die sich ungehemmt vermehren und zur Tumorbildung führen können.

Jeder von uns hat seit Kindertagen Erfahrungen mit Infektionen durch Viren am eigenen Leibe gemacht. Die Luftwege des Menschen – Nase, Mund, Rachen, Luftröhre und Lungen – sind bevorzugte Zielorgane vieler verschiedener Viren. Infektionen mit Rhinoviren oder **Adenoviren** (etwa fünfzig auf den Menschen spezialisierte Typen) beginnen früh in der Kindheit. Die Rhinoviren gehören zur Familie der Picornaviren – kleine (=pico) Viren mit einem RNA-Genom. Zu den Picornaviren rechnet man sieben Arten von Aphthoviren (darunter der Erreger der Maul- und Klauenseuche), zwei Arten von Cardioviren, hundert Arten von Enteroviren (darunter drei Typen von Polioviren), zwei Arten von Hepatoviren, zwei Arten von Parechoviren und hundertdrei Typen von Rhinoviren. Wegen der Vielfalt der Rhinovirustypen können sich Infektionen mit diesen Erregern von Erkältungskrankheiten das ganze Leben lang wiederholen. Diese Erkältungskrankheiten, die meist nicht länger als eine Woche anhalten, verschaffen uns Immunität gegen bestimmte Virustypen, die zumindest einige Jahre andauert. Da es von den Erkältungskrankheiten verursachenden Virusarten sehr viele verschiedene Typen gibt, kann der Erwerb von Antikörpern gegen einen Typ nicht unbedingt gegen die Infektion mit einem anderen Typ der gleichen Virusgruppe schützen.

Viel gefährlicher für den Menschen verlaufen Infektionen mit dem **Influenzavirus**, dem echten Grippevirus, das im Gegensatz zu den häufig auch als Grippe bezeichneten harmlosen Erkältungskrankheiten schwere, vor allem bei Älteren oder an anderen Krankheiten Leidenden lebensbedrohende Erkrankungen verursacht. Aufgrund ihrer besonderen genetischen Struktur sind Influenzaviren äußerst wandlungsfähig und haben in der menschlichen Bevölkerung in der Vergangenheit immer wieder Epidemien zum Teil ungeheuren Ausmaßes hervorgerufen. An den Folgen einer Influenza-Pandemie, einer die ganze Weltbevölkerung erfassenden Epidemie, sind 1918/1919 schätzungsweise über 20 Millionen Menschen gestorben, andere haben lebenslange Schäden insbesondere ihres Nervensystems davongetragen.

S. 80

Seit den frühen 1980er Jahren haben das **Humane Immundefizienzvirus (HIV)** und die Krankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) die Welt in Angst und Schrecken versetzt. (**Newly emerging viruses**: neu auftretende Viren) Ende 2001 waren schätzungsweise 40 Millionen Menschen, darunter 2,7 Millionen Kinder unter 15 Jahren mit diesem Virus infiziert, von denen die meisten in Afrika leben. Anfang 2001 waren 21,8 Millionen Menschen an AIDS bereits verstorben. Im Jahr 2001 gab es insgesamt fünf Millionen Neuinfektionen mit dem HIV, darunter 0,8 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Im selben Jahr sind drei Millionen Menschen, davon 2,3 Millionen in Afrika, an AIDS verstorben. Bis Ende 2001 sind in Deutschland etwa 23500 Menschen an AIDS erkrankt, davon waren 88 Prozent Männer und 12 Prozent Frauen. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie beträgt etwa 60000. An AIDS gestorben sind in Deutschland seitdem etwa 19000 Menschen. Derzeit leben in Deutschland ungefähr 38000 mit HIV infizierte Menschen.

S. 64

S. 76

Das HIV ist auf eine bestimmte Abwehrzellart, nämlich bestimmte T-Lymphozyten des Menschen spezialisiert, vernichtet diese für die Abwehr essentiellen Zellen und setzt die Infizierten damit wehrlos

einer Vielzahl bakterieller und viraler Krankheitserreger aus. Praktisch alle Infizierten erkranken nach längerer, manchmal kürzerer Inkubationszeit, worunter man die Zeitspanne zwischen Infektion und Ausbruch von Krankheitserscheinungen versteht. Ohne eine sehr kostspielige Behandlung verläuft AIDS immer tödlich. Die Behandlung muss nach dem heutigem Kenntnisstand lebenslang fortgesetzt werden, da das HIV aus dem Körper der Infizierten nicht eliminiert werden kann und sofort beginnt, sich wieder zu vermehren, sobald die Behandlung abgesetzt wird. An der Entwicklung eines Impfstoffes gegen das HIV wird intensiv gearbeitet.

S. 86

Das Pockenvirus und das **Poliomyelitisvirus** und die durch sie verursachten Krankheiten sind zwei sehr unterschiedliche Beispiele aus der Virologie. Die Pocken waren eine der Geißeln der Menschheit bis in die neuere Zeit. Durch die früher überall durchgeführte Impfung sind die Pocken als Krankheit seit 1977 weltweit ausgerottet worden. Kürzlich kamen Befürchtungen auf, dass Bioterroristen sich dieses gefährliche Virus für verbrecherische Handlungen nutzbar machen könnten. Zurzeit versucht man daher besonders in den USA, vorsorglich wieder ausreichende Mengen eines Impfstoffes gegen Pockenviren herzustellen und zu lagern.

Auch die durch das Polio(myelitis)virus verursachte spinale Kinderlähmung (Poliomyelitis) war bis zur Einführung einer Impfung in den 1950er Jahren eine gefürchtete Krankheit, die bei einigen der Infizierten zur Zerstörung von Nervenzellen im Vorderhorn des Rückenmarkes und damit zu schlaffen Lähmungen von Körperteilen oder des gesamten Körpers geführt hat. Die weltweite Beherrschung der Pocken, hoffentlich in wenigen Jahren auch der Kinderlähmung – Letztere kommt nur noch in Teilen Afrikas und Asiens vor – beweist die derzeit einzig zuverlässige Abwehr gegen Virusinfektionen, nämlich die Impfungen. Deren Prinzip war in China und Indien seit dem 11. Jahrhundert bekannt und wurde 1794–1796 von dem englischen Arzt Edward Jenner auch in Europa eingeführt. Diese Entwicklung ist

von der Erkenntnis der Volksmedizin ausgegangen, dass Melkerinnen, die sich mit den für Menschen harmlosen Kuhpocken infiziert hatten, gegen die menschlichen Pocken weitgehend immun waren.

Eine Passage in Goethes *Dichtung und Wahrheit* belegt, dass das Verfahren im 18. Jahrhundert auch auf dem Kontinent bekannt wurde:

»Wie eine Familienspazierfahrt im Sommer durch ein plötzliches Gewitter auf eine höchst verdrießliche Weise gestört wird (...), so fallen auch die Kinderkrankheiten unerwartet in die schönste Jahreszeit des Frühlebens. Ich hatte mir eben den Fortunatus mit seinem Säckel und Wunschhütlein gekauft, als mich ein Missbehagen und ein Fieber überfiel, wodurch die Pocken sich ankündigten. Die Einimpfung derselben ward bei uns noch immer für sehr problematisch angesehen, und ob sie gleich populäre Schriftsteller schon fasslich und eindringlich empfohlen, so zauderten doch die deutschen Ärzte mit der Operation, welche der Natur vorzugreifen schien. Spekulierende Engländer kamen daher aufs feste Land und impften, gegen ein ansehnliches Honorar, die Kinder solcher Personen, die sie wohlhabend und frei von Vorurteil fanden. Die Mehrzahl jedoch war noch immer dem alten Vorurteil ausgesetzt; die Krankheit wütete durch die Familien, tötete und entstellte viele Kinder, und wenige Eltern wagten es, nach einem Mittel zu greifen, dessen wahrscheinliche Hilfe doch schon durch den Erfolg mannigfaltig bestätigt war. Das Übel betraf nun auch unser Haus und überfiel mich mit ganz besonderer Heftigkeit. Der ganze Körper war mit Blattern übersät, das Gesicht zugedeckt, und ich lag mehrere Tage blind und in großen Leiden (...). Endlich, nach traurig verflussener Zeit, fiel es mir wie eine Maske vom Gesicht, ohne dass die Blattern eine sichtbare Spur auf der Haut zurückgelassen (...). Weder von Masern, noch Windpocken und wie die Quälgeister der Jugend heißen mögen, blieb ich verschont, und jedes Mal versicherte man mir, es wäre ein Glück, dass dieses Übel nun für immer

vorbei sei (...). Bei Gelegenheit dieses Familienleidens will ich auch noch eines Bruders gedenken, welcher, um drei Jahre jünger als ich, gleichfalls von jener Ansteckung ergriffen wurde und nicht wenig davon litt (...). Auch überlebte er kaum die Kinderjahre. Unter mehreren nachgeborenen Geschwistern, die gleichfalls nicht lange am Leben blieben, erinnere ich mich noch eines sehr schönen und angenehmen Mädchens, die aber auch bald verschwand (...)

Viren in der Grundlagenforschung

Viruskrankheiten kommen nicht nur beim Menschen vor; Viren können auch auf Tiere, Pflanzen, Bakterien oder andere Organismen spezialisiert sein und bei ihnen Krankheiten hervorrufen. Die große Vielfalt von Viren als Parasiten der unterschiedlichsten Lebewesen hat dem Grundlagenfach der Molekularen Virologie die Möglichkeit eröffnet, Probleme zu bearbeiten, die weit über das Interesse medizinischer Fragestellungen hinausgehen (**Baculoviren**). Einer der großen Erfolge der Molekularen Virologie besteht in ihren wesentlichen Beiträgen zum Verständnis der Biologie aller Lebewesen. Seit den 1940er und 1950er Jahren hat man mittels der Viren viel über Zellen von Bakterien, Pflanzen und Säugetieren in Erfahrung gebracht: Da Viren sich wichtiger Mechanismen von Zellen bedienen, konnte man mit ihrer Hilfe Aufschlüsse über zelluläre Mechanismen gewinnen. Virologen, Zellbiologen und Molekularbiologen haben daher Viren nicht vorwiegend als Krankheitserreger, sondern auch als wichtige Helfer in der molekularbiologischen Grundlagenforschung betrachtet.

S. 118

STRATEGIEN VON VIREN

Zunächst muss man sich klarmachen, dass es Tausende verschiedener Viren mit unterschiedlichem Aufbau und verschiedenen Ver-

mehrungsstrategien gibt. Viren unterscheiden sich auch grundsätzlich voneinander durch die Art der Wirtszellen, die sie befallen können. Viele wichtige Grundprinzipien gelten aber für die strukturelle Organisation aller im Einzelnen auch noch so verschiedenen Viren. Virusteilchen, auch Virionen genannt, bestehen aus dem genetischen Material – Ribonukleinsäure (RNA) oder Desoxyribonukleinsäure (DNA) – und verschiedenen Eiweißmolekülen (Proteinen), die als Kapsid die Virusgene umgeben. Manche Viren haben zusätzlich eine äußere Hülle, die aus der Membran der Zellen stammt, in denen sich das Virus vermehrt hat. In dieser ursprünglich von der Zytoplasma-Membran abgeleiteten Hülle des Virions werden zunächst die zelleigenen Proteine nach erfolgreicher Infektion durch virusspezifische Proteine ersetzt.

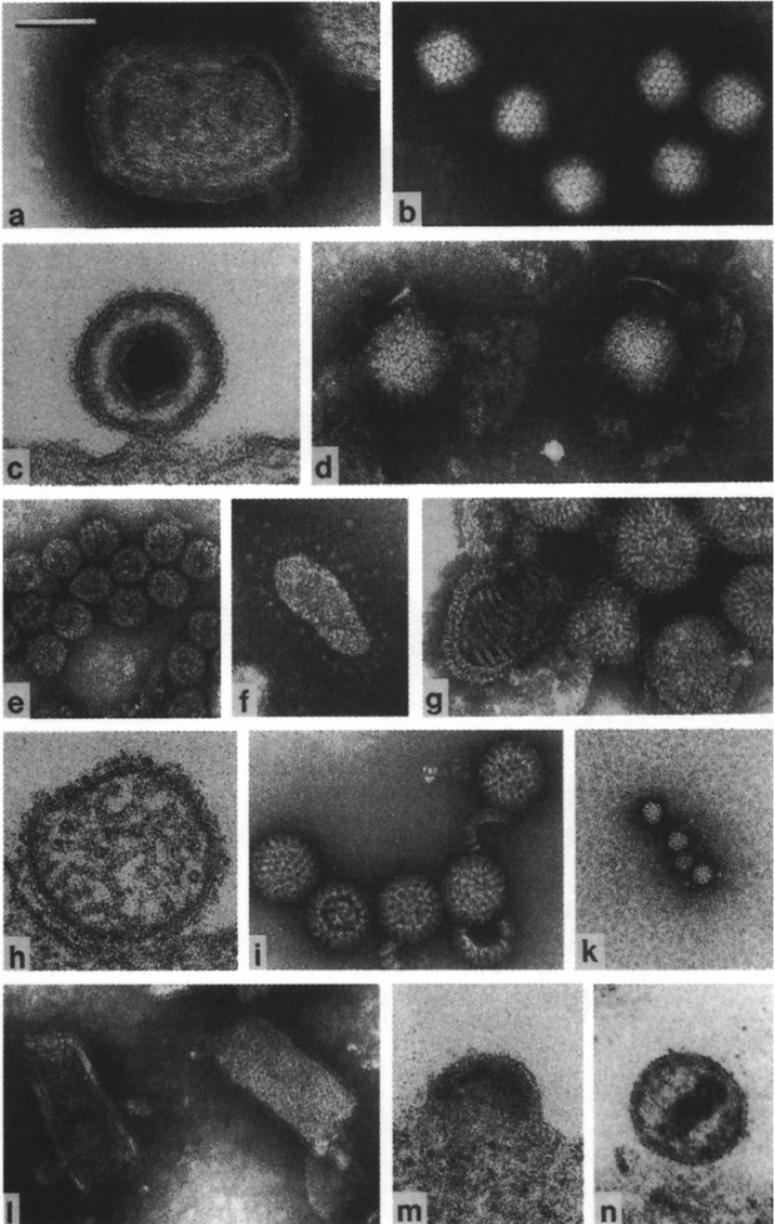
Alle Viren sind für ihre Vermehrung vollständig abhängig von den Strukturen und insbesondere von den Mechanismen für Vermehrung und Genexpression ihrer Wirtszellen. Man sagt, Viren sind obligatorisch parasitär; ohne Wirtszelle sind sie leblose Nukleoprotein-komplexe, d. h. chemische Verbindungen, die aus Nukleinsäure und Protein bestehen. Viren sind hochspezialisierte Parasiten. Das Influenzavirus, das den Menschen todkrank zu machen vermag, kann eine Pflanze oder Bakterium nicht befallen. Umgekehrt kann das Bakterienvirus (der Bakteriophage = Bakterienfresser) T1, das alle Zellen einer Bakterienkultur in Minuten zerstört, menschliche Zellen nicht infizieren. Im Kapsid der nicht-umhüllten Viren oder in der Hülle der von einer Membran umhüllten Viren befinden sich hochspezialisierte Virusproteine, die in der Zellmembran bestimmter Zellen ausgewählter Organismen ein oder wenige Proteine erkennen und sie als Rezeptoren (Andockstationen) verwenden, um durch die Zellmembran in das Innere dieser Zellen einzudringen. Dabei passen die spezifischen Proteine der Virushülle an nur einen oder wenige spezifische Rezeptoren einer ganz bestimmten Zellart. Das **Influenzavirus** zum Beispiel dringt mit Hilfe seines Proteins Hämagglutinin, das

sich im Mantel des Virus befindet, in bestimmte Zellen des Menschen, aber auch von Vögeln oder von Schweinen, ein.

Für die Erzeugung von Energie sind die Viren vollständig von ihren Wirtszellen abhängig, die in ihren Kraftwerken, den so genannten Mitochondrien, aus Zuckern Energie gewinnen und damit auch die Energiebedürfnisse für die Vermehrung der Viren abdecken. Manche Viren bringen eine Reihe von Wirkstoffen (Enzymen), die für die Vermehrung der Viren wichtig sind oder die die Abwehrmechanismen der Wirtszellen ausschalten können, im Virion verpackt mit in die Zelle, um sich dort sofort möglichst effizient vermehren und die Wirtszelle hemmen zu können.

Aus der absoluten Abhängigkeit des Virus von seiner Wirtszelle ergeben sich einige interessante Folgerungen. Ein Virus hätte keine Vermehrungschancen, wenn es sofort alle verfügbaren Wirtszellen zerstören würde; es würde vielmehr sein eigenes Ende herbeiführen. Viren entwickeln raffiniertere Strategien, wie etwa das HIV, das sein Genom (= Gesamtheit seines Genmaterials) mit Hilfe von den im Virion mitgebrachten Enzymen reverse Transkriptase und Integrase in das Genom der Wirtszelle, in diesem Fall der T-Lymphozyten des Menschen, direkt einbaut. Diese Wirtszellen sind für die Abwehr gegen Virusinfektionen von entscheidender Bedeutung. So bleiben die Virusgene für die weitere Lebensdauer des infizierten Menschen in den Genen seiner Abwehrzellen und anderer Zellen. Die Betroffenen werden das Virus nie wieder los. Man kann seit einigen Jahren mit teuren Medikamenten die Virusvermehrung blockieren, vom Virus befreien kann man die Infizierten bisher aber nicht, sodass sie

Abbildung 1: Viren in elektronenmikroskopischer Aufnahme. a: Molluscum contagiosum-Virus b: Adenovirus, neg. Kontrast c: Herpes simplex-Virus, Schnitt d: Herpes simplex-Virus, neg. Kontrast e: Menschliches Warzenvirus, neg. Kontrast f: Coronavirus, neg. Kontrast g: Influenza A2, neg. Kontrast h: Mumps-Virus, Schnitt i: menschl. Rotavirus k: Hepatitis A-Virus, neg. Kontrast l: Rabies-Virus, neg. Kontrast m/n: HIV Typ 1. Alle Aufnahmen sind im Maßstab 135000:1 vergrößert.



für ihr weiteres Leben immer antiretrovirale Medikamente einnehmen müssen.

Die Behandlung von Virusinfektionen mit Medikamenten ist auch deshalb so schwierig, weil immer dann, wenn die Funktionen der Zelle gehemmt werden, die zur Vermehrung der Viren notwendig sind, gleichzeitig lebenswichtige Funktionen von Zellen betroffen werden und damit für die Behandelten schwere Nebenwirkungen hingenommen werden müssen. So ist es auch bei der Behandlung von AIDS und der Bekämpfung des HIV: die Behandlung bewirkt zum Teil schwerste Nebenwirkungen, die man bisher nicht zu vermeiden vermag. Um antivirale Therapien überhaupt entwickeln zu können, muss man die Infektions- und Vermehrungsmechanismen von allen zu bekämpfenden Viren genauestens auf molekularer Grundlage studieren. Die Molekulare Virologie hat auch dazu in den vergangenen Jahrzehnten wichtige Beiträge geleistet. Die Möglichkeit zur Behandlung von HIV-, Herpesvirus- oder Influenzavirus-Infektionen sind Teilerfolge. Andererseits sind wir weit davon entfernt, Virusinfektionen so sicher behandeln zu können wie Infektionen mit Bakterien durch die hochentwickelte Vielfalt der Antibiotika. Diese greifen Bakterienmechanismen an, die grundsätzlich anders als die der Zellen beispielsweise des Menschen sind, sodass bei einer antibiotischen Therapie nicht grundsätzlich mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Die größten Erfolge in der Auseinandersetzung mit Viren als Krankheitserregern sind den Virologen seit dem Ende des 18. Jahrhunderts und auch heute noch durch vorbeugende Impfungen möglich geworden: Der Ausbruch und die verheerenden, weltweiten Epidemien von Krankheiten wie Pocken (Pockenvirus), Kinderlähmung (Polio-

Abbildung 2: Die wichtigsten bei Wirbeltieren vorkommenden Virustypen sind in Gruppen nach der Art ihres Genoms eingeteilt: dsDNA ist ein doppelsträngiges und ssDNA ein einzelsträngiges DNA-Genom; ssRNA ist ein einzelsträngiges und dsRNA ein doppelsträngiges RNA-Genom. Der Maßstab gibt die Länge von 100 Nanometern (nm) an, das sind 0,1 Mikrometer oder 0,0001 Millimeter.