

Naturgeschichte der Viren

Aus dem Leben der Viren und über ihre Eigenheiten

- Skript zur Vorlesung „Virologie“ an der Universität Bremen -

Andreas Dotzauer

Bremen, im September 2022

Einleitung und Licht im Nebel der Vorstellungen	3-6
Das Virus - Erläuterung eines Begriffes	7-13
Virusspezifische Charakteristika	14-27
Virusvermehrung durch Replikation	28-37
Viren in ihrem Habitat	38-53
Pathogenese viraler Infektionen	54-67
Maßnahmen der Viren gegen Abwehrreaktionen der Wirte	68-75
Ursprung und Evolution der Viren	76-87
Zusammenfassende Darstellung der Merkmale und Eigenschaften der Viren	88
Zusammenfassung: Die fünf Schritte des viralen Vermehrungszyklus	89-92
Zusammenfassung: Unsere Immunantwort - Wie sie gegenüber Viren funktioniert	93-95
Abbildungen	96-125

Einleitung und Licht im Nebel der Vorstellungen

Man könnte versucht sein, den Beginn virologischer Forschung auf das Jahr 1796 zu datieren (Abbildung 1). Im Europa des 18. Jahrhunderts war bei 10% der Todesfälle die Todesursache eine Infektion mit Variola-Virus, dem Verursacher der Pocken. 95% aller Erwachsenen hatten die Krankheit durchlitten und es war bekannt, dass nach überstandener Krankheit eine erneute Infektion nicht auftrat. In China und den arabischen Ländern war es bereits Praxis, Kinder mit der Lymphe aus den Pockenpusteln schwach erkrankter Personen durch Einritzen in den Oberarm zu inokulieren. Durch das Hervorrufen einer nur milden Erkrankung sollte so eine spätere schwere Erkrankung, die dann tödlich verlief oder, da vor Allem Gesicht, Arme und Beine von Pockenpusteln übersät waren, zur massiven Gesichtsentstellung durch starke Narbenbildungen führte, verhindert werden. Dieses als Variolation bezeichnete Verfahren wurde auch im England des 18. Jahrhunderts durchgeführt. Eine von dreihundert so behandelten Personen starben jedoch an der sich entwickelnden Krankheit. Inzwischen hatte man beobachtet, dass eine Infektion von Stallarbeitern, vor allem Milchmägde, mit Kuhpocken zu einer milden Krankheit mit Pustelbildungen an den Händen führt, und dass diese Personen in der Folge nicht mehr an den „wirklichen“ Pocken erkrankten. Der Mediziner Edward Jenner führte nun systematisch ab dem Jahr 1796 Inokulationen mit der Lymphe aus den Pusteln von mit Kuhpocken infizierten Personen durch. Ohne die wirklichen Zusammenhänge zu kennen oder zu erforschen, konnte er zeigen, dass durch diese Impfung mit dem für Menschen ungefährlichen Vaccinia-Virus (Kuhpocken-Virus), das Verfahren wird Vaccination genannt, eine schützende Wirkung vor der Infektion mit dem verwandten Variola-Virus erreicht wird. Es ist inzwischen gebräuchlich eine Impfung, unabhängig davon gegen welchen Erreger sie gerichtet ist, als Vakzination und entsprechend einen Impfstoff allgemein als Vakzin zu bezeichnen.

Die wirklichen Anfänge der Virologie jedoch, der Disziplin, die sich mit der wissenschaftlichen Erforschung von Viren und den Auswirkungen von Virusinfektionen beschäftigt, sind eng mit der Entwicklung der experimentellen Mikrobiologie verwoben und liegen in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts. Louis Pasteur zeigte mit Arbeiten, die er zwischen 1850 und 1860 durchführte, dass alkoholische Gärungsvorgänge und Fäulnisprozesse auf der Tätigkeit von Mikroorganismen beruhen und insbesondere, dass die verschiedenen Arten der Gärungsabläufe durch bestimmte, spezifische Gärungserreger hervorgerufen werden. Er zog hieraus die Schlußfolgerung, dass auch bestimmte Krankheiten, die wie Entzündungen mit Zersetzungsprozessen einhergehen, durch spezifische Erreger

verursacht werden könnten und postulierte, dass bestimmte, spezifische Mikroorganismen spezifische pathogene Wirkungen zeigen, also bestimmte Bakterien ein bestimmtes Krankheitsbild mit spezifischen Symptomen hervorrufen können. Auch Rudolf Virchow vermutete 1874 spezifische, mikrobielle Krankheitserreger. Er nahm an, dass das Wesen der verursachten Krankheit hauptsächlich durch die Reaktion der infizierten Zellen auf den Erreger, die in einer Funktionsstörung der Zellen resultiert, bestimmt wird. Mit seiner im Jahr 1876 erschienenen Schrift „Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*“ bewies dann Robert Koch, dass Bakterien die Ursache für einige Infektionskrankheiten sind und für die Identifizierung eines bestimmten Bakteriums als verantwortlichen Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit wurden Regeln formuliert, die als Koch'sche Postulate bekannt sind. Die Vorstellung der Postulate erfolgte 1878 in Koch's Publikation „Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten“. Hiernach muss das entsprechende Bakterium in allen Fällen der Krankheit anzutreffen sein. Es muss in Reinkultur auf künstlichen, nichtlebenden Nährböden anzuzüchten sein, eine Infektion mit der Reinkultur musste in einem empfänglichen Tier die selbige Krankheit hervorrufen und zudem, muss das Bakterium wieder in dem erkrankten Tier aufzufinden sein. Bei einigen Infektionskrankheiten ließen sich jedoch trotz aller Anstrengungen keinerlei spezifische Erreger auf den künstlichen Nährböden nachweisen und Koch äußerte 1890 die Vermutung, dass es organisierte Erreger geben müsste, die nicht den Gruppen der Bakterien angehören. Im Jahr 1892 demonstrierte Dimitri Ivanovski, dass die Tabakmosaikkrankheit, deren infektiöser Charakter von Adolf Mayer schon 1879 erkannt worden war, durch den Preßsaft mosaikkranker Tabakblätter, der zuvor durch einen bakteriendichten Chamberland-Filter geleitet wurde, auf andere Tabakpflanzen übertragen werden kann. Unabhängig hiervon führte Martinus Beijerinck ähnliche Experimente durch, die er 1899 veröffentlichte. Er kam zu dem Schluss, dass es sich hier um einen *filtrierbaren, submikroskopischen und auf einem künstlichen Nährboden nicht kultivierbaren Erreger* handelt, der *nur im befallenen lebenden Organismus vermehrungsfähig* ist. Er war der Erste, der den Begriff Virus, der bis dahin für Infektionserreger allgemein benutzt wurde, nur für solche filtrierbaren, das bedeutet *äußerst kleinen, infektiösen Agenzien* anwandte, die zudem keine unabhängige, autonome Existenz führen, sondern offenbar als *obligate Parasiten* leben und damit gleichzeitig spezifische Merkmale von Viren benannte. In den Jahren 1897/1898 wiesen Friedrich Löffler und Paul Frosch ein ebensolches filtrierbares, infektiöses Agens für eine tierische Infektionskrankheit, der Maul- und Klauenseuche der Rinder, nach. Ihre Arbeiten führten zur Errichtung des weltweit ersten virologischen Fachinstitutes auf der

Ostseeinsel Riems, in der Nähe von Greifswald, das 1910 seine Arbeit aufnahm und das sich noch heute als Friedrich-Löffler-Institut der Identifizierung tierpathogener Viren, der Erforschung ihrer Merkmale und Lebensweisen, der Untersuchung der zugrundeliegenden Pathogenesemechanismen sowie der Therapie- und Impfstoffentwicklung widmet. 1915 beschrieb Frederick Twort die Lyse von Bakterien durch ein den tier- und pflanzenpathogenen Agenzien vergleichbares filtrierbares Virus. 1922 gab Felix d'Herelle diesen bakterienauflösenden Viren den Namen Bakteriophagen (Bakterienfresser). Erst die Entwicklung neuer, technischer Verfahren und Methoden nach 1930, wie der Elektronenmikroskopie, der Zellkulturtechnik und in der Biochemie, der Molekularbiologie sowie der Immunologie ermöglichte eine immer schärfere und präziser werdende Vorstellung was ein Virus ist.

Die Beantwortung der Frage was Viren sind, ist komplex, und eine kurze Erklärung reicht nicht aus, wenn man ihr Wesen und ihre Eigentümlichkeiten darstellen will. Für die Beschreibung viraler Funktionen stehen keine allgemein bekannten geometrischen, figürlichen Strukturen, die eine Anschaulichkeit durch eine körperliche Form vermitteln, zur Verfügung. Das „Leben“ von Viren spielt sich auf molekularer Ebene ab, die für uns nicht ohne besondere Hilfsmittel sinnlich erfassbar ist, und sie geben Anlass zur intellektuellen, akademischen Spekulation, ob sie überhaupt lebende Organismen sind oder nicht. Phantasievolle Erklärungen schildern Viren als Zombies, als apathische, zu keinen Gefühlsregungen oder Reaktionen fähige, lebende Tode, die erst durch den Verzehr anderer Organismen zu einem halblebigen Zustand erweckt werden und die Opfer durch den dabei stattfindenden Kontakt ebenfalls zu Zombies umwandeln können. Einige dieser Aspekte sind gar nicht so falsch. Sie vernachlässigen jedoch durch zu extreme Reduktion zugunsten einer vermeintlichen Anschaulichkeit auf unzulässige Weise das Wesen des Parasitismus. Manche Wissenschaftler, wie der Evolutionsbiologe Patrick Forterre, nehmen sogar an, dass Viren der Ursprung der Evolution lebender Organismen sind. Nach seiner Meinung waren die ersten Lebewesen Mikroorganismen mit einem aus RNA bestehenden Genom. Auch Viren mit RNA-Genom, die diese Mikroorganismen mit autonomer Proteinsynthese als ihre Wirte befielen, sollen vorhanden gewesen sein. Um ihr Genom zu stabilisieren, wandelten nach Forterre einige dieser Viren ihr Erbgut in doppelsträngige DNA um, die während der Infektion in die RNA-Wirtszelle eingeschleust wurde. Durch eine völlig im Dunkeln liegende Wechselwirkung des viralen DNA-Genoms mit dem RNA-Wirtsgenom passten die Wirtszellen auch ihr Erbgut an die DNA-Form an und es entwickelten sich die Gruppen der

Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Viren haben außerdem nicht nur krankmachende, zerstörerische Effekte auf andere Organismen, sondern können durchaus auch mutualistische Effekte zeigen. In bestimmten mikrobiellen Gemeinschaften beispielsweise können Viren durch den Austausch und das zur Verfügungstellen genetischer Informationen, insbesondere für die Synthese von Proteinen, die dann bestimmte Stoffwechselprozesse positiv unterstützen können, zur Fitness bestimmter Bakterien und somit zu deren Vorteil gegenüber Konkurrenten direkt oder indirekt beitragen. Weiterhin können stille, latent vorliegende, chronische Virusinfektionen in sämtlichen von Viren befallenen Organismen deren Abwehrfähigkeiten gegenüber anderen Infektionen steigern. Die Lebewesen aller Organismenreiche dienen Viren als Wirtsorganismen. Selbst Viren werden von anderen Viren als Wirte genutzt. Dieser ubiquitäre, virale Parasitismus ist in der Lage, die belebte Umwelt zu verändern und zu formen.

Lehrbücher der Virologie behandeln Viren detailliert, jedoch nur selektiv mit Bezug auf ihr Vorkommen, das heißt im Zusammenhang mit bestimmten Wirtsgruppen. Es gibt Abhandlungen über Bakteriophagen, Pflanzenviren und besonders über tier- und humanpathogene Viren sowie über besondere Wechselwirkungen mit den Wirtsorganismen, wie z.B. ihre Immunologie oder ihre Auswirkung auf bestimmte Ökosysteme. Eine umfassende biologische Betrachtung von Viren erfolgt nicht. Eine Naturgeschichte der Viren hat demgegenüber die Aufgabe, allgemeine und allgemeingültige Aspekte der Viren unabhängig vom Wirtsorganismus und dem Virustyp zu beschreiben und damit Zugang zum grundlegenden Wesen von Viren zu schaffen. Um ein allgemeines Charakterbild von Viren zu erstellen, ist eine alle Aspekte der Virologie integrierende Analyse notwendig. Nur so können die für Viren typischen und essentiellen Eigenschaften sowie ihre spezifischen und abgrenzenden Charakteristika identifiziert werden. Zu keinem Zeitpunkt darf jedoch vergessen werden, dass trotz prototypischer Gemeinsamkeiten, jedes Virus seine ihm eigentümlichen Merkmale und Eigenschaften hat. Zu jeder allgemeinen Aussage über Viren, kann mindestens ein Virus benannt werden, das im Detail eine Ausnahme von dem allgemeinen Typus darstellt.

Eine naturgeschichtliche Betrachtung der Viren ermöglicht den Zugang zum Verständnis dieser obskuren Nische der Biologie und stellt die Grundlage für eine detaillierte Beschäftigung mit selektiven Aspekten der Virologie dar.

Das Virus - Erläuterung eines Begriffes

Um die Frage was Viren sind, beantworten zu können, müssen virusspezifische Charakteristika und essentielle Eigenschaften der Viren identifiziert werden. Dass Viren existieren, bemerkt man üblicherweise daran, dass sie seuchenhafte Massenerkrankungen in Lebewesen verursachen, also *Krankheitserreger* sind. Das ist ein Umstand, der, wenn auch mehr auf metaphysische Art, seit vielen Jahrhunderten bekannt ist. Was die stoffliche Ursache der Seuche sein könnte war völlig unklar und entzog sich dem Erkenntnisvermögen. Es wurden Begriffe verwendet, die auch noch heute, allerdings mit klar definierter Bedeutung, benutzt werden, die damals aber nebulös bleibende Vorgänge bezeichneten. Die Erkenntnis, dass diese Krankheiten von einem Individuum *auf weitere Individuen übertragen* werden konnten, wurde mit dem Begriff Infektion beschrieben, und wir bezeichnen solche übertragbaren Krankheiten heute als Infektionskrankheiten. Das lateinische „infectio“ bezeichnet einen Vorgang, der einer Substanz oder einem Stoff durch die Einwirkung einer zweiten Substanz ein anderes Erscheinungsbild verleiht, wie beispielsweise die Einfärbung von Webstoffen. Das durch die Krankheitssymptome veränderte Erscheinungsbild eines Lebewesens wurde also auf die Einwirkung einer bestimmten Substanz zurückgeführt und mit dem gleichen Wort, das ursprünglich für den Vorgang der Einfärbung von Stoffgewebe verwendet wurde, bezeichnet. Der stofflichen Ursache für diese Krankheiten näherte man sich durch weitere Naturbeobachtungen, jedoch ohne, dass experimentelle Überprüfungen vorgenommen wurden. Die Römer verfügten über ein differenziertes Begriffssystem, das eine weitere Spezifizierung der krankmachenden Substanz, des Krankheitserregers oder Infektionserregers, erlaubte. Im Gegensatz zu den Griechen, die mit „pharmakon“ Heilmittel, Gifte und Zaubermittel bezeichneten, unterschieden die Römer Heilmittel (medicamentum) von zwei Sorten von Giften. Zum einen mineralisches oder aus Pflanzen gewonnenes Gift (venenum) und zum anderen flüssiges, tierisches Gift (virus), zum Beispiel Schlangengift. Die Vorstellung, dass bei Infektionskrankheiten Menschen durch eine unbekannte Ursache zu Erzeugern von Giftstoffen geworden waren, die durch Kontakt und Körperflüssigkeiten übertragen werden konnten, führte zur Zuordnung des giftigen Wirkstoffs bei Seuchen zu den flüssigen, tierischen Giften (virus). Nachdem, wie in der kurz vor Christus Geburt verfassten Schrift „Über die Landwirtschaft (rerum rusticarum)“ von Terentio Varro belegt, die Vermutung aufgekommen war, dass es sich bei den Infektionserregern um *winzige, vermehrungsfähige Tierchen* handeln könnte, erfolgte durch die Bezeichnung Kontagien (contagium) eine weitere Präzisierung. Man verstand darunter unbestimmte, im Körper durch

Urzeugung, d.h. aus unbelebter Materie infolge von Gärungs- und Fäulnisvorgängen, entstandene belebte, vermehrungsfähige Wirkstoffe, die durch direkten Kontakt oder Körperflüssigkeiten weitergegeben werden konnten. Gleichzeitig wurde eine zweite Klasse von belebten oder auch chemisch definierten Giftstoffen als Ursache von Infektionskrankheiten postuliert - Miasmen. Diese sollten aus Zersetzungsmaterie, vor allem in Sümpfen, entstehen und sich in der Luft verteilen, so dass es sich um eine an einem bestimmten Ort auftretende Vergiftung handelte, die nicht durch Kontakt mit einem Erkrankten, in dem im Falle eines belebten Stoffes durchaus auch eine Vermehrung desselben stattfinden konnte, oder dessen Körperflüssigkeiten übertragen wurde. Nach dieser Vorstellung, die bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts herrschte, sind Viren *krankheitserregende (pathogene) Mikroorganismen*, deren Nachweis bis dahin jedoch nicht möglich war und die nicht von anderen Pathogenen in ihrer Art unterschieden wurden.

Die darauffolgende, weitere Begriffsdefinition des Wortes Virus ist mehr eine Geschichte von neuen Techniken und Methoden als von Vorstellungsänderungen, Heureka-Momenten und Entdeckungen. Die jeweils bestehenden Vorstellungen wurden nicht durch neues Wissen ersetzt, sondern das vorhandene Wissen wurde erweitert und der Begriff weiter konkretisiert. Die Vorstellung von einem Virus war also im Gegensatz zu vielen anderen Vorstellungen in der Naturgeschichte, wie beispielsweise die Vorstellungen vom Aufbau eines Atoms oder vom Blutkreislauf, niemals wirklich falsch, sondern beschrieb bestimmte Teilaspekte, und neue Erkenntnisse wurden wie die Teile eines Puzzles Patchwork-artig hinzugefügt.

Zunächst handelte es sich um eine Definition in dem Sinne was Viren tun, nämlich Krankheiten verursachen, und nicht was sie sind. Dann wurden mit Beginn der experimentellen Erforschung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts dem Stoff, der mit dem Begriff Virus bezeichnet wurde, bestimmte Eigenschaften zugeschrieben, die dieser hat oder auch nicht hat. Ein Virus war zusätzlich zu seiner Eigenschaft, Krankheiten verursachen zu können, und im Gegensatz zu Bakterien ein *vermehrungsfähiger Organismus, der nicht autonom in Nährlösung kultivierbar und als Reinkultur anzüchtbar war, der mit den zur Verfügung stehenden Mitteln wie Mikroskop und Färbetechniken nicht sichtbar gemacht werden konnte* und es konnte offensichtlich aufgrund seiner geringen Größe nicht durch Bakterienfilter aus Lösungen und Suspensionen entfernt werden, war also *filtrierbar*. Im 20. Jahrhundert schließlich wurden neue Methoden und Analyseverfahren entwickelt, die auch weiteren Aufschluss darüber gaben, was Viren sind (Abbildung 2). Hierzu zählen besonders die Elektronenmikroskopie, biochemische Trennungs- und Analyseverfahren und die

Zellkulturtechniken. Viren, oder genauer Viruspartikel, wurden mit Hilfe des Elektronenmikroskops sichtbar und bekamen eine Gestalt (Körper mit helikaler (Stäbchen) oder ikosaedrischer (Kugeln) Symmetrie sowie komplexere Strukturen), physikalische Charakteristika wie Dichte (bei Ultrazentrifugation im Cäsiumchloridgradienten 1.2-1,4 g/cm³) und Größe (durchschnittlich 100 nm) wurden ermittelt, ihre chemische Komposition wurde bestimmt (Abbildung 3), nämlich dass es sich um einen *Nukleoproteinkomplex* (*Nukleinsäure und Proteine*) handelt, der noch zusätzlich von einer Membran umgeben sein kann, die von der Wirtszelle gestohlen wird, und ihre unbedingte Abhängigkeit von lebenden Zellen, um sich selbst zu vermehren, wurde geklärt. Die heutige Virusforschung erfolgt vorwiegend mit molekularbiologischen Methoden und wir wissen ganz gut wie Viren funktionieren, auf welche Art und Weise sie ihr aus *DNA oder RNA* bestehendes Genom kopieren, d.h. wie sie sich durch den Vorgang der Replikation vermehren, über welche Fähigkeiten sie verfügen müssen, um neue Wirte und ihre Zielzellen zu finden, und wie sie mit ihren Wirtszellen und Wirtsorganismen interagieren, einschließlich wie sie den Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus Paroli bieten. Dennoch sind Viren nach wie vor unzureichend erforscht. Unsere Unkenntnis spiegelt sich besonders in fehlenden Therapeutika gegen sie wider sowie in den immer wieder auftretenden epidemiologischen Überraschungen, die sie mit neuen, unerwarteten Seuchenausbrüchen bieten.

Und immer noch ist die Antwort auf die Frage, was denn ein Virus sei, weniger auf Daten basiert, als auf der relativen Bedeutung, die die jeweiligen Wissenschaftler den spezifischen Daten zumessen. Aus der Perspektive der Biochemie stellt ein Virus eine Einheit aus *zwei Erscheinungsformen* dar (Abbildung 4): dem *Viruspartikel* als strukturelle, extrazelluläre Erscheinungsform und alle seine *während der Infektion auftretenden aktiven molekularen Bestandteile*, die keine geometrische Gesamtfigur ausbilden, aber in ihrer Gesamtheit die physiologische, intrazelluläre Erscheinungsform repräsentiert.

Das *Viruspartikel oder Virion* ist ein quasi-autonomes Aggregat aus biologischen Makromolekülen, das keinerlei metabolische Erscheinungen zeigt. Der Virionprototyp besteht aus dem viralen Genom, das aus einem Molekül DNA oder RNA oder mehreren unterschiedlichen Molekülen RNA besteht und welches von viralen Proteinen umgeben oder mit diesen assoziiert ist. Die umgebende Proteinhülle wird als Kapsid bezeichnet. Bei einigen Viren wird dieses Nukleokapsid zusätzlich von einer Membran umhüllt, die einem bestimmten Kompartiment der Wirtszelle, zum Beispiel der Membran des Nukleus, des Endoplasmatischen Retikulums, des Golgi-Apparates oder der zellulären Plasmamembran

entstammt, und in die virale Glykoproteine eingelagert sind, zelluläre Membranproteine aber in der Regel während des Zusammenbaus dieser Viruspartikel ausgeschlossen werden. Das Viruspartikel erscheint kugelförmig mit ikosaedrischen Symmetrieeigenschaften oder stabförmig mit helikalen Symmetrieeigenschaften. Einige membranumhüllte Viren sind komplexer strukturiert und sind teilweise sehr pleomorph mit einem filamentösen Erscheinungsbild. Hierzu gehören die Pockenviren oder die Filoviren mit dem Ebolavirus als einem Vertreter. Der Durchmesser ikosaedrischer Viren liegt zwischen 20 nm (Parvoviren) und 150 nm (Herpesviren). Helikale Viren erreichen eine Länge von bis zu 950 nm (Filoviren). Komplexe Viren, wie die Pandoraviren, deren Wirte Amöben sind, können einen Partikeldurchmesser von 1.000 nm aufweisen und damit Größen von Zellen erreichen. Das Viruspartikel dient der Transmission, d.h. der Übertragung der Viren von Wirtszelle zu Wirtszelle und von Wirtsorganismus zu Wirtsorganismus. Dabei bietet es auch dem viralen Genom Schutz vor der Vernichtung durch physikalische Ereignisse. Man kann Viruspartikel als chemische Summenformeln darstellen, wie das Eckhard Wimmer für das die Kinderlähmung verursachende Poliovirus getan hat. Das Virion des Poliovirus, eines membranlosen zur Familie der Picornaviren gehörenden RNA-Virus mit einem aus ca. 7.500 Ribonukleotiden bestehendem Genom, besteht insgesamt aus 332.652 Kohlenstoffatomen, 492.388 Wasserstoffatomen, 98.245 Stickstoffatomen, 131.196 Sauerstoffatomen, 7.501 Phosphoratomen und 2.340 Schwefelatomen. Aus der Kenntnis dieser atomaren Struktur und auch wenn wir die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Molekülaggregates bestimmen, kann man zwar einige Aussagen über mögliche Wechselwirkungen mit anderen Molekülen machen, wie beispielsweise durch Ermittlung des isoelektrischen Punktes des Viruspartikels über dessen Anheftungsfähigkeit an bestimmte Oberflächen, man wird aber nichts über das Infektionsgeschehen erfahren, wie den Replikationsmechanismus oder die dem Krankheitsbild zugrunde liegenden Mechanismen. Wir können nicht aus den Regeln und Gesetzen der einfachen Struktur-Funktionsbeziehungen auf die Ereignisse schließen, die nach der Anheftung des Viruspartikels an die Wirtszelle stattfinden und wodurch die *physiologischen, intrazellulären Prozesse* in Gang gesetzt werden, nämlich dass es sich bei dem Viruspartikel um eine *selbstreproduzierende, obligat intrazellulär parasitäre Struktur* handelt. Durch die vielfältigen, molekularen Interaktionen und Verknüpfungen der viralen Moleküle untereinander und mit den Molekülen der infizierten Zelle treten zusätzliche Eigenschaften der Virusmoleküle in die Erscheinung, die auf einem nicht vorhersagbaren, höherem Niveau auftauchen. Das intrazelluläre, aktive, aber nicht an eine einheitliche geometrische Struktur gebundene Virus definiert sich nun durch die Gesamtheit aller

virusspezifischen Moleküleinheiten, nämlich der einzelnen Virusproteine und der verschiedenen viralen Nukleinsäuren, die man nach dem Zerfallen des Viruspartikels in der infizierten Wirtszelle vorfindet und die dort im Sinne des Virus agieren. Das Resultat dieser Aktivitäten ist die Produktion von Genomkopien, ein Prozess, der als Replikation bezeichnet wird und die eigentliche Virusvermehrung darstellt - Viruspartikel teilen sich nicht. Die neu synthetisierten Genomkopien werden zusammen mit den neu hergestellten, viralen Strukturproteinen zu neuen Viruspartikeln verpackt und stehen für fortlaufende Infektionen von weiteren Wirtszellen oder weiteren Wirtsorganismen zur Verfügung. Viren führen somit ihr Leben auf einer für uns schwer vorstellbaren Molekülebene. Ihr eigentlicher Lebensraum, das Innere einer lebenden Zelle, ist für uns eine völlig fremde Welt, für die wir über keine sinnliche Erfahrbarkeit verfügen. Hier bestimmen die emotionslosen Eigenschaften biochemischer Moleküle und insbesondere deren Wechselwirkungen untereinander über Leben und Tod. Hier selektiert die Evolution auf bestimmte Eigenschaften von Molekülen. Letztendlich wird eine Virusinfektion und deren Ausgang durch den Kampf zweier Genome, dem Genom des Virus und dem Genom der Wirtszelle oder weiter gefasst des Wirtsorganismus, gegeneinander bestimmt. Beide Genome konkurrieren mittels der auf ihnen kodierten Proteine um die in der Wirtszelle zur Verfügung stehenden Rohstoffquellen und um die Synthesemaschinerie der Zelle. Parallel hierzu attackieren zelluläre Proteine die viralen Moleküle, die sich wiederum dagegen zur Wehr setzen. Kurz gefasst ist ein Virus eine spezifische Nukleinsäure, DNA oder RNA, die sich parasitär in Wirtszellen vervielfältigt. Weil dabei einerseits die Wirtszelle und damit der Wirtsorganismus stark geschädigt wird und andererseits die Abwehrreaktionen des Wirtes für das Virus bedrohlich intensiviert werden, muss diese Nukleinsäure für ihren Fortbestand auf andere Wirte übertragen werden.

Die grundsätzliche Überlebensstrategie von Viren ist die Sicherstellung der Übertragung von einem infizierten Organismus auf möglichst viele weitere und damit die Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen, sich vervielfältigenden Infektionskette. Hierfür pendelt das Virus alternierend zwischen seiner extrazellulären und seiner intrazellulären Erscheinungsform hin und her und muss über bestimmte Fähigkeiten und Leistungen verfügen, die essenziell sind und sich in seinem Lebens- und den in diesen eingeschlossenen Replikationszyklus widerspiegeln. Das Virus muss extrazellulär unverseht überleben, es muss, da sich Viren auf bestimmte Wirtsorganismen spezialisiert haben, was als Wirtstropismus bezeichnet wird, einen empfänglichen, nämlich seinen Wirt finden, sich Zugang zu ihm verschaffen und die Zielzellen bzw. das Zielgewebe erreichen und identifizieren (die selektive Infektion

bestimmter Zelltypen bezeichnet man als Gewebs- oder Zelltropismus), es muss in der Lage sein Virusnachkommen zu produzieren, indem es die Rohstoffe und Synthesemaschinerien der Wirtszelle nutzt, und die neu gebildeten Viren wieder in den Übertragungsweg zwischen dem Produktionswirt und neuen, potentiellen Wirten einschleusen. Die Spezialisierung eines Virus auf einen spezifischen Wirt erfordert eine enorme Menge an Nachkommen, die gewährleisten, dass wenigstens einige mit „ihrem“ Wirt in Kontakt kommen. Auch Charles Darwin erkannte die Spezialisierung der Viren auf bestimmte Wirtsorganismen und nutzte sie als Beleg für die Verwandtschaftsbeziehungen von Arten. In „Die Abstammung des Menschen“ schrieb er: „Die Verwandtschaft des Menschen mit Säugetieren ergibt sich daraus, dass gewisse Krankheiten wie Tollwut oder Pocken wechselseitig übertragen werden können (1. Band, 1. Teil, 1. Kapitel)“. Für sein Überleben muss ein Virus zusätzlich in der Lage sein, den Abwehrreaktionen des Wirtes zumindest so lange Stand zu halten, bis die Übertragung auf weitere Wirte gesichert ist. Der *virale Infektionszyklus* lässt sich nach den soeben beschriebenen Leistungen eines Virus in verschiedene, klar unterscheidbare Abschnitte bzw. Stadien unterteilen (Abbildung 5). Nach der Übertragung von einem Wirt zum nächsten (*Transmission*) erfolgt zuerst die Anheftung des Virion an die identifizierte, spezifische Wirtszelle (*Attachment*). Anschließend muss das im Viruspartikel enthaltene virale Genom im Innern der Wirtszelle aus dem Partikel freigesetzt werden. Dies geschieht entweder direkt nach der Anheftung des Partikels an die Zelle oder aber nach der Aufnahme des Virions in das Innere der Zelle (*Entry und Uncoating*). Danach erfolgt die *Replikation*, d.h. das freigesetzte Virusgenom wird mehrfach kopiert. Die Genomkopien sind bis auf einige Kopierfehler mit dem ursprünglichen Genom identisch. Zusammen mit den inzwischen translatierten, viralen Strukturproteinen werden sie dann zu neuen Viruspartikeln zusammengebaut (*Assembly*) und aus der Zelle frei gesetzt (*Release*). Die enorme Anzahl an entstehenden Virusnachkommen gewährleistet, dass weitere, spezifische Wirte erreicht werden. Dieser Lebenszyklus entspricht in verblüffender Weise dem Grundprinzip eines zirkulierenden Kettenbriefes (Abbildung 6). Auch dieser muss an den richtigen Adressaten zugestellt werden, der Kuvert muss geöffnet und der Brief entnommen und gelesen werden. Durch seinen Inhalt muss der Brief den Leser dazu animieren, möglichst viele Kopien anzufertigen, wobei sich auch Schreibfehler einschleichen, die Kopien müssen wieder in Kuverts verpackt und mit neuen Adressen versehen abgeschickt werden.

Die einzelnen Stadien des Replikationszyklus lassen sich gut am Verlauf einer experimentell erstellten Wachstumskurve des Virus ablesen, die wertvolle, wenn auch nur grobe

Informationen über das Wachstumsverhalten oder die Anpassungsfähigkeit eines Virus in einem bestimmten bzw. an ein bestimmtes Zellkultursystem liefert. Einige Bedingungen müssen für dieses Experiment jedoch erfüllt sein. Zunächst muss ein bestimmter Zelltyp zur Verfügung stehen, der sich in einem Nährmedium künstlich kultivieren lässt und in dem sich das Virus vermehrt. Diese Voraussetzung ist oft nicht gegeben, da für viele Viren bisher kein Zellkultursystem etabliert werden konnte. Die meisten Viren wachsen einfach nicht in solchen künstlichen Systemen. Weiterhin muss Sorge getragen werden, dass so viele Viren zu der Zellkultur gegeben werden, dass die einzelnen Zellen gleich zu Beginn des Versuchs, gewissermaßen gleichzeitig, infiziert werden und die Replikation ohne Verschiebungen im Befall der einzelnen Zellen in allen Zellen synchron abläuft. Dann werden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion die Mengen an infektiösen Viruspartikeln sowohl innerhalb der Zellen als auch außerhalb der Zellen bestimmt. Gleich nach der Zugabe von Viren zu der Zellkultur wird das Elternvirus detektiert, das sich an die Zelloberfläche angeheftet hat. Im weiteren Verlauf nimmt die Anzahl an nachgewiesenen Viren schnell durch die mit dem Zerfall des Virions einhergehenden Freisetzung des Virusgenoms in das Cytoplasma der Zellen kontinuierlich ab, bis eine Zeitperiode erreicht wird, während der kein infektiöses Viruspartikel weder intrazellulär noch extrazellulär mehr vorhanden ist. Während dieser sogenannten Eklipse-Phase findet die Synthese der Genomkopien und der viralen Proteine statt. Dies verdeutlicht, dass in der Phase, in der Viren intrazellulär sehr aktiv sind und ihre Lebenserscheinungen zeigen, kein durch seine Struktur definiertes, infektiöses Viruspartikel vorhanden ist. Erst zu einem bestimmten Zeitpunkt während des weiteren Verlaufs der Kurve werden durch den Zusammenbau von Genomkopien und viralen Strukturproteinen neue Viruspartikel, die Virusnachkommen, als neue Virusgeneration gebildet und können nun nachgewiesen werden. Bei einigen nichtumhüllten Viren können bereits vor der Detektion von aus der Zelle freigesetzten Virionen außerhalb der Zellen solche auch intrazellulär vorhanden sein. Bei membranumhüllten Viren findet man meist keine oder nur wenige zellassoziierten Virusnachkommen, da die virale Membran meist erst während der Freisetzung aus der Zelle erworben wird. Am Ende des Replikationszyklus wird ein konstanter Virustiter, das heißt eine konstante Menge an neugebildeten Virionen, erreicht.

Virusspezifische Charakteristika

Die in diesem Kapitel beschriebenen virustypischen Merkmale sind zum schnellen Überblick in Abbildung 7 zusammengefasst. Viren sind mit einem durchschnittlichen Durchmesser der Viruspartikel von 100 nm *Nanopartikel*, wobei die Größen der einzelnen, spezifischen Viren jedoch beträchtlich von dieser Durchschnittsgröße abweichen und besonders einen Bereich von 20 bis 200 nm abdecken. Die Virionen einiger Virusgruppen besitzen eine Membranhülle und gehören damit im Gegensatz zu den *nicht-umhüllten Viren* zu den *umhüllten Viren*. Das in den Viruspartikeln enthaltene Virusgenom besteht entweder aus DNA oder RNA und Viren werden danach in *DNA-Viren* oder *RNA-Viren* unterteilt. Bei den RNA-Viren wird zu keinem Zeitpunkt ihres Replikationszykluses DNA gebildet. Eine Besonderheit, die hier erwähnt werden muss, stellen die Retroviren dar. Sie enthalten in den Viruspartikeln zwei identische RNA-Moleküle als Genom. Dieses wird jedoch durch die ebenfalls im Virion enthaltene virale Polymerase in ein doppelsträngiges DNA-Molekül umgeschrieben, welches anschließend in das Genom der Wirtszelle integriert und dann als Provirus bezeichnet wird. Die genomische Nukleinsäure kann sowohl bei den DNA-Viren als auch bei den RNA-Viren entweder *einzelsträngig* (ss = single stranded) oder *doppelsträngig* (ds = double stranded) sein. Bei RNA-Viren ist das Genom immer *linear*, wohingegen bei DNA-Viren das Genom bei bestimmten Viren auch *zirkulär* vorliegen kann. Während das Genom bei DNA-Viren stets ein einziges Molekül ist, ist das Genom einiger RNA-Viren segmentiert, das heißt es besteht aus mehreren Molekülen. So besteht beispielsweise das Genom der Influenza A-Viren aus acht einzelsträngigen RNA-Molekülen. Bei einigen Virusfamilien mit einzelsträngigem RNA-Genom dient das Genom direkt nach der Aufnahme und Freisetzung im Cytoplasma der Wirtszelle als messenger RNA (mRNA), die durch die zellulären Ribosomen, oder umfassender ausgedrückt durch die zelluläre Proteinsynthesemaschinerie, sofort als Vorlage zur Translation von Virusproteinen verwendet wird. Solche Genome werden als *Plusstrang-orientiert* (+) bezeichnet. RNA-Genome mit *Minusstrang-Polarität* (-) zeigen keine mRNA-Qualität. Aufgrund der geringen Größe der Viruspartikel ist deren Verpackungskapazität für die genomische Nukleinsäure limitiert und virale Genome sind daher klein. RNA-Viren weisen Genome aus 4.000 bis 30.000 Basen oder bei Doppelsträngigkeit Basenpaaren auf. Die Kodierkapazität reicht hier für 3 bis 12 Proteine. Bei DNA-Viren findet man bei den einzelsträngigen Genomen eine Größe zwischen 1.800 bis 5.000 Basen und bei den doppelsträngigen Genomen zwischen 3.200 und 280.000 Basenpaaren. Die Anzahl der Gene liegt bei DNA-Viren zwischen 3 und zweihundert. Die aquatischen, sogenannten

Gigantenviren, deren Wirtstiere Amöben sind, haben doppelsträngige DNA-Genome, die im Falle der Pandoraviren aus 2,5 Millionen Basenpaaren bestehen und potentielle Gene für mehr als 2.500 Proteine enthalten. Im Vergleich zu diesen Riesenviren ist das menschliche Genom eintausendmal größer. Durch die Notwendigkeit, das Genom wegen seiner Verpackbarkeit klein halten zu müssen, hat sich ein weiteres Merkmal viraler Genome herausgebildet. Viele Viren sparen Nukleotidbereiche für die Regulation der Expression der viralen Proteine, also für die zeitlich an die Stadien des Replikationszyklus angepasste Steuerung der Transkription, auf ihrem Genom ein und nutzen sie stattdessen als für Proteine kodierende Bereiche, indem Gene für Proteine, die gemeinsam und koordiniert aktiv an bestimmten Vorgängen beteiligt sind, blockartig auf dem Genom angeordnet sind. Besonders die kleinen viralen Genome zeigen eine solche *modulare Organisation des Genoms* (Abbildung 8). In diesen Fällen findet man einen Strukturprotein-kodierenden Block, einen Block, der für die an der Replikation beteiligten Proteine kodiert und einen Block, der für Proteine kodiert, die bestimmte Abläufe im Replikationszyklus unterstützen.

Das *ökonomische Grundprinzip* der Viren spiegelt sich ebenfalls in ihren *Expressionsstrategien* und in ihren Möglichkeiten, die *Kodierkapazität* ihrer Genome zu erhöhen, wider. Sämtliche Abläufe im viralen Lebenszyklus sind unter den jeweiligen, spezifischen Umständen, mit denen sich ein bestimmtes Virus aufgrund seines Lebensstils auseinander setzen muss, extrem effektiv und effizient. Besonders vielfältig sind die bei RNA-Viren vorgefundenen Fähigkeiten, die deutlich alternativ zu den normalen Aktivitäten ihrer Wirtszellen sein können, während DNA-Viren nur wenig Variabilität zeigen und sich in den beobachteten Prozessen sehr ähnlich zu ihren Wirtszellen verhalten. Die Transkription bei DNA-Viren resultiert in *subgenomischen mRNAs* für die einzelnen viralen Proteine. Manche dieser mRNAs durchlaufen zu einem gewissen Prozentanteil einen Splice-Prozess, der dann durch das Herausschneiden eines bestimmten Bereiches der RNA in einem im Vergleich zum ursprünglichen Transkript kürzerem Molekül resultiert und die Vorlage für ein anderes, zusätzliches Protein liefert. Diese Prozessierung der mRNA erhöht die Kodierkapazität und wird von zellulären Enzymen im Nukleus der Wirtszelle durchgeführt. Da alle DNA-Viren mit eukaryotischen Wirtszellen ihr Genom in den Zellkern translozieren, stellt das *Splicing* der viralen mRNA ein allgemeines Expressionsprinzip dieser Viren dar. Demgegenüber werden die Primärtranskripte von RNA-Viren, deren Genom mit der bemerkenswerten Ausnahme von Influenza A-Viren im Cytoplasma verbleibt, keinem Splicing unterzogen. Als hervortretende Besonderheit der doppelsträngigen DNA-Viren kann die *konvergente*

Transkription angesehen werden, bei der nicht nur ein DNA-Strang sondern beide DNA-Stränge codogen sind und wobei beide Stränge kapazitätserhöhend als Template für die mRNA-Synthese dienen. Codogene Bereiche werden generell nicht durch ihre Position auf bestimmten Nukleinsäuremolekülen definiert, sondern durch die Anwesenheit von Signalsequenzen für die Transkription. Es sei bereits hier darauf hingewiesen, dass diese konvergente Transkriptionsstrategie zu einander komplementären RNAs führen, die von sich gegenüberliegenden DNA-Bereichen auf den beiden Strängen transkribiert wurden. Diese RNAs können zu doppelsträngigen RNA-Molekülen (dsRNA) hybridisieren, die, da von der Wirtszelle nur ein DNA-Strang für die Expression genutzt wird (codogener Strang) und keine zueinander komplementäre RNAs entstehen, eine virusspezifische Molekülstruktur darstellen und als Signal für die Einleitung antiviraler Maßnahmen durch die Wirtszelle fungieren. Einige DNA- als auch einige RNA-Viren verfügen über die Fähigkeit, innerhalb kodierender Genombereiche die Transkription an unterschiedlichen Stellen unter Beibehaltung oder auch unter Verschiebung des Leserasters zu initiieren. Diese *überlappenden Gene* resultieren im ersten Fall in zwei unterschiedlich großen Proteinen, wobei das kleinere mit einem Bereich des größeren eine identische Primärstruktur auf Aminosäureebene aufweist, jedoch durch unterschiedliche Sekundär- und Tertiärstrukturen auch unterschiedliche Aktivitäten und Funktionen hat. Im zweiten Fall ergeben sich zwei unterschiedliche Proteine. Innerhalb der Gruppe der RNA-Viren exprimieren einige Viren ihre Proteine ebenfalls mittels subgenomischen mRNAs, während andere über ein monocystronisches Genom verfügen und nur ein, die gesamte kodierende Region umspannendes Transkript bilden, das anschließend in ein *Polyprotein* translatiert wird, aus welchem dann die einzelnen Virusproteine proteolytisch durch virale Proteasen freigesetzt werden. Ähnlich zu der konvergenten Transkription einiger dsDNA-Viren, bei der man den beiden DNA-Strängen keine eindeutig definierte Polarität zuweisen kann, zeigen einige (-)ssRNA-Viren eine *ambisense Strategie* bei der Transkription. Bei dieser Strategie (Abbildung 9) dient das (-)RNA-Genom als Template sowohl zur Transkription subgenomischer mRNAs (RNA mit Plusstrang-Orientierung) als auch zur Synthese eines vollständigen (+)ssRNA-Gegenstranges mit voller Genomlänge, dem Antigenom, das als Replikationsintermediat dann als Vorlage zur Synthese neuer (-)ssRNA-Genome für die nächste Virengeneration dient. Zusätzlich werden jedoch bestimmte Bereiche dieses (+)RNA-Antigenoms auch in subantigenomische RNAs transkribiert, die als mRNAs, die nach der Konvention unserer Nomenklatur hier als Minusstrang-orientiert gelten, jedoch mit dieser als Translationsvorlage dienenden Funktion (+)RNA-Qualität haben, in Proteine translatiert werden. Alle viralen mRNA-Transkripte müssen über die Fähigkeit verfügen, die

Komponenten der zellulären Translationmaschinerie, die aus einer kanonischen Reihe von Translationfaktoren und den ribosomalen Untereinheiten besteht, zunächst im Umfeld einer großen Anzahl mit ihnen konkurrierender zellulärer mRNAs für die eigene Proteinsynthese zu rekrutieren. Die mRNAs mancher Viren tun dies genauso wie ihre zellulären Konkurrenten mithilfe einer 5'-terminalen cap-Struktur. Einige RNA-Virusfamilien jedoch können ihre Transkripte nicht mit einer solchen Endstruktur versehen, da ihre Polymerasen diese Synthesefunktion nicht besitzen. Der Polymerasekomplex mancher Virusgruppen verfügt in diesen Fällen über die Fähigkeit, die cap-Struktur von zellulären mRNAs zu stehlen. Dieser *cap-snatching Mechanismus* setzt voraus, dass diese viralen Polymerasen sowohl die eigene virale RNA, die als Matrize für das mRNA-Transkript fungiert, als auch zelluläre mRNAs binden, den cap-terminalen Bereich der zellulären mRNA durch eine Endonukleasefunktion abtrennen und an dem so entstehenden cap-Oligonukleotid die Synthese der eigenen mRNA starten und weiterführen. Die übrigbleibende zelluläre mRNA kann nun nicht mehr translatiert werden. Im langfristigen Verlauf der viralen Replikation führt dies zur Verarmung an funktionalen zellulären mRNAs und die Synthese zellulärer Proteine wird stark gedrosselt. Der dadurch allgemein hervorgerufene *Shut-down der Synthese* von zellulären Makromolekülen, macht die von den Viren für ihre eigenen Synthesen benötigten zellulären Rohstoffe verfügbarer. Gleichzeitig wird die Wirtszelle dadurch in ihren Funktionen massiv geschädigt und das Endresultat ist oft der Zelltod. Bis dahin hat jedoch eine starke Virusvermehrung stattgefunden und die neue Virusgeneration verlässt die sterbende oder tote Wirtszelle. Eine weitere von manchen RNA-Viren verfolgte Möglichkeit ist, die Translation an der eigenen mRNA cap-unabhängig zu initiieren. Diese Viren bilden eine besondere RNA-Sekundärstruktur im inneren 5'-terminalen Bereich ihrer Transkripte aus, an der sich der zelluläre Translationkomplex bilden kann und mit der Translation beginnt. An dieser Stelle muss man sich klar machen, dass Viren nur Mechanismen und Prozesse, die von der Wirtszelle zur Verfügung gestellt werden müssen, nutzen und für ihre eigenen Zwecke verwenden können, wenn die Wirtszelle über diese Funktionen inhärent verfügt. Das heißt, die Zelle muss grundsätzlich zu dieser Aktivität in der Lage sein, auch wenn sie unter normalen Umständen, bei nicht vorliegender Infektion, diese Aktivität nicht zeigt und durchführt und erst durch das Virus dazu angeregt wird. Viele zellbiologische und biochemische Mechanismen wurden erst durch virologische Untersuchungen erkannt, da diese Vorgänge nur unter der besonderen Bedingung einer Virusinfektion zu Tage treten. Auch die soeben beschriebene *cap-unabhängige, IRES (internal ribosomal entry site)-vermittelte Initiation der Translation* gehört zu diesen, normalerweise versteckten, oder sogar

gar nicht genutzten, potentiellen, zellulären Fähigkeiten. Nach der Identifizierung der IRES-Strukturen in viralen mRNAs fand man auch entsprechende Strukturen in zellulären mRNAs für zelluläre Proteine, die ebenfalls cap-unabhängig translatiert werden. Es handelt sich dabei vorwiegend um Proteine, die eine Funktion während translationaler Ruhephasen der Zelle haben, wie während der Mitose, während des Wachstumsarrestes oder unter Hitzeschockbedingungen. Aber auch der eukaryotische Translationsinitiationsfaktor 4G (eIF4G) gehört zu den Proteinen, deren Translation cap-unabhängig über eine IRES-Struktur initiiert wird. Viren, die über den IRES-Mechanismus translatieren, nutzen somit einen kaum von der Zelle genutzten Prozess und erhöhen damit ihre Konkurrenzfähigkeit gegenüber zellulären mRNAs bei der Konkurrenz um die verfügbaren Komponenten des Translationskomplexes. Oft wird dieser Effekt noch dadurch unterstützt, dass die Proteasen solcher Viren Translationsfaktoren wie den eIF4G, der für die cap-abhängige Translation essentiell ist, proteolytisch inaktivieren. Auch Transkriptionsfaktoren der Zelle, von denen die Viren durch die Aktivitäten der viralen Polymerasen unabhängig sind, werden proteolytisch gespalten. Das Resultat ist ähnlich, wie bei dem cap-snatching-Mechanismus, eine Drosselung der zellulären Makromolekülsynthese, wodurch die zellulären Ressourcen dem Virus zur Verfügung stehen. Unabhängig vom Wirtsorganismus und vom Typ der Wirtszelle können Viren auch den Translationsprozess dahingehend modifizieren und steuern, dass sie die Initiation der Translation an einem präferierten Startkodon unterdrücken können und den Translationsstart damit auf das nächste Startkodon, das sich in einer geeigneten Umgebung mit Consensussequenz befindet, verschieben (*leaky scanning-Mechanismus*), dass sie den Abbruch der Translation an einem Terminationskodon unterdrücken können (*termination suppression-Mechanismus*), sodass die Proteinsynthese bis zum nächstfolgenden Stoppsignal erfolgt, oder dass an einem Translationsstoppsignal der Ribosomenkomplex seine Positionierung auf der mRNA so verändert, dass eine Leserasterverschiebung stattfindet und das Stoppsignal seine Gültigkeit verliert und die Proteinsynthese mit verändertem Leseraster weiter bis zu einem unterhalb liegenden Stopkodon vonstatten geht (*frame shifting-Mechanismus*). Das Resultat dieser mit einer gewissen statistischen Häufigkeit erfolgenden Modifikationen, die in eukaryotischen Zellen an zellulären mRNAs nicht stattfinden, ist, dass von einer gegebenen mRNA mehrere, unterschiedliche Proteine mit unterschiedlichen Aktivitäten und Funktionen translatiert werden können und die Kodierkapazität beträchtlich erhöht wird. Charakteristisch für Viren ist auch, dass sie für die Kodierung ihrer mRNAs alternative Aminosäurekodons verwenden, die nur selten, zelltypspezifisch in ihren Wirtszellen genutzt werden (*rare codon usage*). Die Basis hierfür ist die Redundanz des

genetischen Kodes, die Variationen der dritten Base im Kodon-Triplet für eine bestimmte Aminosäure erlaubt. Zum einen erhöhen Viren damit ihre Kompetitionsfähigkeit mit zellulären mRNAs für die zellulären tRNAs, die mit diesen Kodons interagieren. Andererseits wird die Translationsgeschwindigkeit verlangsamt. Dies stellt jedoch sicher, dass sich die bildende Proteinkette korrekt faltet und das Protein seine von der Faltung abhängige Funktion präzise ausführt. Für Viren ist dies von immenser Bedeutung. Virale Proteine sind vor dem Hintergrund, dass Viren bestrebt sind, Ausgleich für ihre geringe Kodierkapazität zu schaffen, multifunktional. Als nur ein Beispiel für die *Multifunktionalität viraler Proteine* kann die Polymerase der Retroviren herangezogen werden. Dieses auch als „Reverse Transkriptase“ bezeichnete Enzym führt unter anderem folgende Funktionen aus: RNA-abhängige DNA-Synthese, DNA-abhängige DNA-Synthese und Ribonukleotidabbau (RNase). Alle viralen Proteine erfahren durch die vielfältigen Interaktionen mit anderen viralen Proteinen und zellulären Molekülen induzierte Konformationsänderungen, mit welchen ganz spezifische Funktionen und Aktivitäten der Proteine verbunden sind und damit freigelegt werden. Oft müssen diese unterschiedlichen Funktionen zeitlich koordiniert in die Erscheinung treten, was zeigt, dass die virale Replikation ein hoch komplexer, stark regulationsbedürftiger Ablauf ist, der von dem viralen System durch vielfältige, exakt stattfindende, molekulare Wechselwirkungen sichergestellt werden muss.

Die stringente Regulation des viralen Replikationsstadiums ist experimentell durch ein *temporales Synthesemuster* der viralen Proteine und Nukleinsäuren nachgewiesen. Vereinfacht man die Abläufe sehr stark, erkennt man zwei voneinander *separate Phasen*. Zuerst eine *transkriptive Phase*, während der die viralen Proteine synthetisiert werden und daran anschließend die *replikative Phase*, während der das virale Genom amplifiziert wird. Dies heißt aber nicht, dass während der Genomreplikation keine viralen mRNA-Transkripte und Proteine synthetisiert werden. Die Proteinsynthese während der transkriptiven Phase leitet gewissermaßen die Genomamplifikation ein, da durch die Aktivitäten der viralen Proteine erst die Voraussetzungen für die erfolgreiche Replikation des Virus geschaffen werden. Die Zelle wird praktisch sukzessive für die Replikation vorbereitet. Als Beispiel sollen an dieser Stelle die Abläufe bei einer Infektion mit einem Herpesvirus (dsDNA-Virus) geschildert werden. Die mRNA-Transkripte werden von der zellulären Polymerase II (DNA-abhängige RNA Polymerase) synthetisiert, die durch die Interaktion mit sowohl zellulären als auch viralen Transkriptionsfaktoren an die entsprechenden Kontrollregionen der zu transkribierenden viralen Gene auf dem im Zellkern befindlichen, jedoch nicht ins zelluläre Genom integrierten

dsDNA-Virusgenom dirigiert werden. In der frühen Phase werden unter Beteiligung zellulärer Transkriptionsfaktoren nur wenige virale Proteine gebildet. Die Aufgabe dieser Proteine ist es, zum einen, die zelluläre Proteinsynthese zu drosseln, um Rohstoffe für die virale Proteinsynthese bereit zu halten, und zum anderen, die Abwehrsysteme der Wirtszelle gegen das Virus auszuschalten. Ein ebenfalls gebildeter viraler Transkriptionsfaktor dirigiert die zelluläre Polymerase II nun an die viralen Gene der mittleren Expressionsphase. Die viralen Proteine der mittleren Phase sind hauptsächlich Proteine mit enzymatischen Funktionen, die dafür sorgen, dass in den ruhenden, nicht proliferierenden Wirtszellen ein ausreichend großer Nukleotidpool für die virale Genomamplifikation aufgebaut wird. Unter anderem befinden sich unter den Proteinen der mittleren Phase Ribonukleotid-Reduktasen und eine Thymidin-Kinase. Auch die für die Genomamplifikation zuständige virale Polymerase (DNA-abhängige DNA-Polymerase) wird nun gebildet, zusammen mit einem weiteren viralen Transkriptionsfaktor, der die Polymerase II an die Gene dirigiert, die in der späten Phase exprimiert werden. Bei diesen handelt es sich um die viralen Strukturproteine, die die nun ebenfalls durch die vorhandene virale Polymerase gebildeten neuen viralen Genomen zu neuen Viruspartikeln verpacken. In dieser letzten Phase überschneiden sich die virale Proteinsynthese mit der viralen, genomischen DNA-Replikation. Ein Teil der neu gebildeten Genomreplikate wird dabei vor ihrer Verpackung in die neu entstehenden Viruspartikel als weitere Vorlage zur Synthese viraler mRNA-Transkripte genutzt als auch als Vorlage zur Bildung weiterer Genomamplifikate. Es versteht sich von selbst, dass das gerade für die Herpesvirusgruppe und zur Illustration des Prinzips geschilderte Replikationsstadium, in dieser Form nicht für andere Virusgruppen zutrifft. Nur das Grundprinzip „transkriptive/replikative Phase“ entspricht sich. Die jeweils eingeschlagenen Wege und beobachtbaren Abläufe unterscheiden sich im Detail in der Regel erheblich voneinander.

Um überleben zu können, müssen Viren die Qualität ihrer Nachkommen auch unter wechselnden Bedingungen, die durch die wechselnden physiologischen Zustände ihrer Wirte und Wirtszellen vorgegeben werden, sicherstellen. Damit sie unter wechselnden und schwankenden Bedingungen, wie beispielsweise die Präsenz gegen sie gerichteter Antikörper oder wechselnde physiologische Prozesse in ihren Wirtszellen des gleichen aber auch weiterer Wirtsorganismen, funktionieren, müssen Viren anpassungsfähig sein. Dies gewährleisten sie dadurch, dass sie häufig und schnell mutieren (Abbildung 10). Erreicht wird die *hohe Mutationsrate* dadurch, dass die virale Polymerase während der Replikation ebenso wie alle Polymerasen falsche, nicht zur Matrize komplementäre Basen in den neu entstehenden

Nukleinsäurestrang einbaut. Dies geschieht bei Viren in etwa alle 10.000 Basen, wobei die Fehlerrate bei RNA-Viren höher ist als bei DNA-Viren. Da aber virale Polymerasen diese Basen-Falschpaarungen wegen eines fehlenden proof-reading-Mechanismus (Korrekturmechanismus) nicht beseitigen können (sie sind *error-prone*) häufen sich die dabei entstehenden Mutationen in der nach der Infektion im neu befallenen Wirt sich etablierenden Viruspopulation an. Die Hälfte bis jeder der Virusnachkommen unterscheiden sich damit genetisch von seinem Stammvirus und jede Viruspopulation, die sich in einem Wirt nach der Infektion ausbildet, zeigt eine eigene Dynamik und entwickelt sich zu einer eigenen *Quasispezies*. Diese entwickelt sich ausgehend von der initialen Infektion einer einzelnen Zelle des Zielgewebes oder Zielorgans über die sich durch die aus dieser Zelle freigesetzten Virusnachkommen lawinenartig stattfindenden weiteren Infektionsereignisse in den benachbarten, umliegenden Zellen. Sie ist dadurch charakterisiert, dass die durch die Mutationen entstehenden einzelnen Virusgenomsequenzen einen bestimmten Sequenzraum einnehmen, in dem bestimmte Sequenzen durch die spezifischen, im Wirt vorhandenen Bedingungen und durch das Virus stattfindende Qualitätskontrollen akkumulieren (Abbildung 11). Das bedeutet, dass nicht alle möglichen Sequenzvarianten vorhanden und die vorhandenen nicht gleichmäßig verteilt sind. Es bildet sich also eine wirtsspezifische Sequenzwolke aus, deren einzelne Sequenzen zu Viren gehören, die sich an die Bedingungen, die in dem gegebenen Wirt herrschen, angepasst haben. Durch die große Varianz in den Sequenzen wird jedoch sichergestellt, dass nach der Übertragung auf einen neuen Wirtsorganismus, Viren vorhanden sind, die durch ihre genetische Ausstattung in die Lage versetzt werden, auch unter den neuen Bedingungen im neuen Wirt zu replizieren und eine Infektion zu etablieren. Würde man alle in einem Wirt neu entstandenen Viren sequenzieren und eine Durchschnittssequenz ermitteln, würde man eine *Konsensussequenz* erhalten, die für die analysierte Viruspopulation beziehungsweise Virusvariante charakteristisch ist. Diese Virusvariante wird sich im Verlauf weiterer Infektionsereignisse in den aufeinanderfolgenden Wirten weiter mutationell verändern und zu geringen Abweichungen in der Konsensussequenz führen. Gleichzeitig werden aber bestimmte für diese Variante typische Sequenzabschnitte konserviert und erhalten bleiben. Dies ist ähnlich zu den Veränderungen, die eine Satzkonstruktion hinsichtlich der Weitergabe von Worten und Inhalten im Spiel „Stille Post“ erfährt. Dieses Prinzip erlaubt durch die Analyse von konservierten und veränderten Sequenzbereichen im Genom von Virusvarianten die Rückverfolgung von Infektionsketten während einer Epidemie oder Pandemie und kann dazu dienen, den Ursprungswirt der Infektionskette zu ermitteln. Genomsequenzen, die den für ein Virus

vorgegebenen Sequenzraum, der nur Sequenzen zulässt, welche die Identität eines Virus mit seinen spezifischen Eigenschaften bewahren, verlassen, sind entweder nicht mehr replikationsfähig oder repräsentieren ein Virus mit Eigenschaften, die nicht mehr typisch für dieses Virus sind und damit ein neues Virus mit eigenen, spezifischen Eigenschaften darstellen. Eine neue Virusspezies wäre entstanden. So lässt sich beispielsweise darüber spekulieren, ob sich Coxsackieviren auf diese Weise aus Polioviren entwickelt haben könnten. Das auf Replikationskompetenz ausgerichtete Qualitätskriterium von Viren wird unter der gerade beschriebenen Konstellation durch ein *hypercyclisches Verfahren* gewährleistet. Bei diesem Verfahren interagieren Ausgangssubstanz und Produkt der Synthese cyclisch miteinander, und nach den Gesetzen der Enzymkinetik handelt es sich bei einer Virusreplikation um eine *autokatalytische Reaktion größer/gleich 2. Ordnung*. Beispielfähig lässt sich das an den Wechselwirkungen zwischen viralem Genom und viraler Polymerase sowie zwischen Genom und Strukturproteinen von (+)ssRNA-Viren illustrieren. Das Genom kodiert für die Polymerase und nach der Freisetzung des Genoms in das Cytoplasma der Wirtszelle wird mit dem Genom als mRNA-Matrize das Polymeraseenzym als Produkt translatiert. Die Polymerase nutzt nun ihrerseits ihr Substrat, das Genom, als Vorlage für die Herstellung von Kopien dieses Genoms. Nur wenn die für das Enzym kodierende Sequenz auf dem Stammgenom garantiert, dass ein Protein entsteht, das alle Leistungen zeigt, die die Polymerase zu erfüllen hat, wie die Erkennung des viralen Genoms, die Bindung daran und die Initiierung und Durchführung der Nukleinsäurepolymerisation, wird ein neuer Genomstrang gebildet werden. Im Falle vorliegender Mutationen auf dem Stammgenom, die die Leistungen der Polymerase an irgendeiner Stelle unterbinden oder beeinträchtigen, wird die Neusynthese von Genomen für die Virusnachkommen nicht mehr oder nicht ausreichend erfolgen und das Genom wird aus dem Genompool der sich ausbildenden Viruspopulation eliminiert werden. Beim zweiten Beispiel kodiert das Genom für die Strukturproteine. Nur wenn die Strukturproteine aufgrund korrekter Sequenzen auf dem Stammgenom in der Lage sind, die neuen, amplifizierten Genome in neue Viruspartikel zu verpacken und durch die funktionierenden Interaktionen mit dem spezifischen Rezeptor der Wirtszellen die Infektion neuer Zellen zu ermöglichen, wird diese Sequenz in der Quasispezies erhalten bleiben. Dieser Rückkopplungsmechanismus gilt für sämtliche viralen Proteine und gewährleistet eine hohe Qualität und Anpassungsfähigkeit des viralen Systems. Die reale Situation ist natürlich noch viel komplexer, da auch die neu synthetisierten Genomreplikate nicht ausschließlich in die neu assemblierten Viruspartikel verpackt werden, sondern auch als weitere Vorlagen zur Transkription und Genomreplikation dienen. Der Genompool einer Quasispezies mit seiner

enormen Anzahl an unterschiedlichen Genomvarietäten, die jedoch durch die Qualitätskontrollen festgelegt und limitiert sind, stellt das Material dar, mit dem Viren auf Anpassungszwänge durch wechselnde Milieubedingungen reagieren können. Je nach den metabolischen und physiologischen Konditionen in den Wirtszellen werden bestimmte Genomvarietäten, die bereits eine Anpassung an die vorliegenden Bedingungen bereitstellen, aus dem Pool selektiert. Die so selektierten Viren vermehren sich bereits ohne einen zusätzlichen Anpassungsprozess, der aber natürlich auch noch zur verfeinerten Anpassung stattfindet, gut unter den gegebenen Bedingungen. Die Quasispezies sichert das Überleben eines Virus als Spezies und stellt dadurch, dass bestimmte Mutationen erhalten bleiben, die eine frühere Anpassung an bestimmte Einflüsse reflektieren, auch eine Art Gedächtnis der Virusspezies dar. Nicht alle Genomvarianten einer Quasispezies sind also optimal an die gerade herrschenden Milieubedingungen des Virus angepasst, aber sie funktionieren gut und bleiben erhalten. Mit anderen Worten, das Virus muss sich nicht erst an neue Wachstumsbedingungen anpassen, sondern das ist es bereits. So fand man, dass die entscheidenden, der für das Wachstum unter Zellkulturbedingungen notwendigen Mutationen des Hepatitis A-Virus nicht erst unter den in Zellkulturen vorliegenden Bedingungen entstehen, sondern bereits, allerdings unterrepräsentiert, in der Wildtypviruspopulation vorhanden sind und in Zellkultur durch Selektion akkumulieren und die sich herausbildende Quasispezies dann dominieren.

Die eigentümlichste und charakteristischste Struktur, die man bei Viren vorfindet ist das *Kapsid*, das bei den sphärischen und stabförmigen Viren anzutreffen ist. Das Kapsid ist die aus den viralen Strukturproteinen bestehende Eiweißhülle, die das virale Genom im Viruspartikel umgibt. Das Viruspartikel, mit oder ohne Membranhülle, ist für den effektiven Transfer von Nukleinsäure, dem viralen Genom, von Zelle zu Zelle sowie zwischen den Wirtsorganismen entworfen. Das Virion und besonders das Kapsid schützt durch seine Stabilität das Virusgenom vor physikalischen und chemischen Einflüssen während der Transmission. Die Strukturproteine erkennen durch spezifische Wechselwirkungen mit dem Virusrezeptor, einem bestimmten zellulären Molekül auf der Oberfläche der Wirtszelle, die Zielzellen und sorgen für die Anheftung des Virus an diese Zelle. Die Strukturproteine sind damit die Hauptdeterminanten des Wirtszelltropismus der Viren. Durch die Bindung an den Rezeptor wird die Aufnahme des Virus in das Innere der Zielzelle induziert. Ebenfalls durch die Bindung ausgelöste, stattfindende Konformationsänderungen in den Strukturproteinen und somit des gesamten Kapsids führen zur Destabilisierung der Kapsidstruktur und schließlich

zur Entlassung des Virusgenoms in das Innere der Wirtszelle. Bei manchen Viren, sind die viralen Strukturproteine auch als akzessorische Komponenten im Replikationskomplex zu finden. Besonders augenfällig ist diese Funktion bei Viren mit doppelsträngigem RNA-Genom. Hier schirmen sie das Genom, das als dsRNA besonders stark als molekulares Muster zur Erkennung der Anwesenheit von Viren durch zelluläre Wächterproteine dient, gegenüber diesen Wächterproteinen ab. Sowohl die stabförmigen als auch die sphärischen Kapsidstrukturen sind symmetrische Gebilde mit charakteristischen Symmetrieeigenschaften, die jedoch aus asymmetrischen Proteinen geformt werden. Nach dem Prinzip der genetischen Ökonomie, die durch die limitierte Kodierkapazität viraler Genome notwendig ist, bestehen alle Kapsidstrukturen aus nur wenigen unterschiedlichen Proteinen, die jedoch in vielen Kopien vorhanden sind und beim Zusammenbau des Kapsids auf komplexe Weise miteinander interagieren müssen. Zwischen den einzelnen Kapsidproteinen des reifen, infektiösen Viruspartikels bestehen keine kovalenten Verknüpfungen. Vielfältige, nicht-kovalente Interaktionen wie Ionenbindungen, hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und die besonders stabilisierend wirkenden London-van der Waals Dispersionskräfte, die durch die während des Assembly auftretenden temporalen Dipole in den Proteinmolekülen induziert werden und sich schließlich verstetigen, sind die treibenden Kräfte des Kapsidaufbaus und sorgen für die rigide Endstruktur. Dadurch, dass nur wenige, immer gleiche Proteintypen am Aufbau der Kapside beteiligt sind, folgen auch die mit- und untereinander stattfindenden Interaktionen der asymmetrischen Proteine immer wieder sich wiederholenden Mustern, was in einer symmetrischen Endstruktur resultiert. Während des Kapsidassembly interagieren so zwar äquivalente Strukturelemente miteinander, aber die Kontakte der Strukturproteine untereinander ändern sich während des Konstruktionsprozesses in einer durch die Struktur der Proteine vorgegebenen und kontrollierten Reihenfolge bis die Endstruktur erreicht ist. Man kann die Kontakte zwischen den Kapsidproteinen als quasi-äquivalenten ansehen. Durch das inhärente Potential dieser Proteine zu Ausbildung alternativer, quasi-äquivalenter Bindungsmuster behält das Kapsid eine gewisse Flexibilität, die beispielweise bei den Anfangsstadien des Infektionsvorgangs, nämlich Anheftung an den Rezeptor, Einschleusung und Freisetzung des Genoms in das Innere der Zelle, notwendig ist. Die Endstruktur der stabförmigen, zylindrischen Kapside, weist eine helikale Symmetrie um eine durch die Mitte des Zylinders verlaufende Achse auf. Ein Beispiel für ein solches Kapsid liefert das Partikel des Tabakmosaikvirus. Dessen Kapsid wird lediglich durch einen einzigen Proteintyp gebildet. Beim Zusammenbau der aus 2100 Kopien des Strukturproteins bestehenden Kapside werden vorgebildete Federring-artige

Blöcke gewissermaßen übereinandergestapelt. Ein Federring-artiger Block besteht entlang der Symmetrieachse aus 16,33 einzelnen, gleichen Strukturproteinen. Die axiale Steigung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Strukturproteinen beträgt 2,3 nm. Der Einbau des viralen einzelsträngigen RNA-Genoms erfolgt gleichzeitig und sukzessive mit der Stapelung der Federringblöcke. Die sphärischen, globulären Kapside weisen eine ikosaedrische Symmetrie auf. Das mathematische Modell des Ikosaeders besteht aus 20 identischen, gleichseitigen Dreiecken und die strukturellen Verhältnisse lassen sich durch drei unterschiedliche, mehrfach rotationssymmetrische Achsen beschreiben. Das sind zwanzig 3-fach Symmetrieachsen, die durch die Mittelpunkte der Dreiecke verlaufen, dreißig 2-fach Symmetrieachsen, die durch die Mittelpunkte der Kanten zweier aufeinanderstoßender Dreiecke verlaufen und zwölf 5-fach Symmetrieachsen, die durch die Spitzen von fünf aneinander liegenden Dreiecken gebildet werden. Die minimale Anzahl an identischen Proteinen ergibt sich aus den Symmetrieverhältnissen. Jedes Dreieck, das durch eine 3-fach Rotationsachse charakterisiert ist, muss danach mindestens aus drei identischen Proteinen, beziehungsweise aus drei identischen, asymmetrischen Untereinheiten, gebildet werden. Da zwanzig Dreiecke einen Ikosaeder bilden, werden 60 dieser Proteine benötigt. In fast allen Fällen ikosaedrischer Viren werden die einzelnen asymmetrischen Untereinheiten jedoch nicht nur durch ein identisches Protein gebildet, wie beim Satelliten-Tabakmosaikvirus, sondern sind aus drei, vier, oder sieben unterschiedlichen Proteinen zusammengesetzt, von denen jedes dann in 60-facher Kopie für das Gesamtkapsid benötigt wird. Der Aufbau der sechzig asymmetrischen Untereinheiten aus mehreren unterschiedlichen Proteinen statt nur einem ist wieder ein Resultat der nötigen genetischen Ökonomie. Das virale Genom muss in das innere Volumen der sphärischen Kapside passen und die mögliche Größe der aufnehmbaren Nukleinsäure wird durch die Größe der Strukturproteine limitiert. Das zugrundeliegende Prinzip lässt sich am Beispiel des gerade erwähnten Satelliten-Tabakmosaikvirus erläutern. Das Satellitenvirus tritt in Vergesellschaftung mit dem Tabakmosaikvirus auf und verstärkt dessen Symptomatik. Es hat ein ikosaedrisches Kapsid mit einem Durchmesser von 18 nm, das aus 60 Kopien eines Strukturproteins, das sich aus 195 Aminosäuren zusammensetzt, besteht. Dieses Kapsid fasst ein einzelsträngiges RNA-Genom mit einer Größe von ca. 1100 Nukleotiden. Um ein größeres Genom aufnehmen zu können, müsste das Innenvolumen des Kapsids vergrößert werden. Dies könnte durch ein größeres Strukturprotein passieren. Dabei wäre jedoch der Gewinn an Innenvolumen durch eine gleichzeitig erfolgende Verdickung der Kapsidwand nicht optimal. Besser wäre es drei kleinere Proteine zu verwenden, die insgesamt die gleiche Kodierkapazität benötigen wie ein

größeres Protein. Die Wanddicke des Kapsids wäre dünn und die dadurch erreichte Vergrößerung des Innenvolumens optimal. Und genau dieser ökonomisch günstigere Weg wird von Viren in ihren Kapsidstrukturen verfolgt. Interessanterweise haben die Kapsidproteine sämtlicher ikosaedrischer Viruspartikel trotz unterschiedlicher Aminosäuresequenzen eine ähnliche Struktur. Die Kernstruktur dieser Proteine besteht aus acht konservierten, antiparallel verlaufenden β -Faltblattstrukturen, die in Form zweier Blätter oder Wände arrangiert sind, und in ihrem Erscheinungsbild einer Biskuitrolle sehr ähnlich sieht. Die β -Stränge werden durch nach außen ragende Loop-Strukturen verbunden, die nur wenig konserviert sind. Bei den nicht Membran-umhüllten Viren enthalten die Loops die Epitope, die von den Antikörpern, die gegen das Virus gebildet werden, erkannt werden. Die Loop-Bereiche unterliegen jedoch einer hohen Mutationsrate, die es dem Virus erlauben, der Antikörperattacke zu entgehen. Der konservierte Kernbereich der Strukturproteine ist an der Ausbildung der Rezeptorbindestelle, die ja erhalten werden muss, beteiligt und liegt geschützt vor Antikörpern im Innern der Proteinstruktur. Es ist wichtig, dass einem bewusst ist, dass das Ikosaeder-Modell ein mathematisches Modell ist, das die vorliegenden Symmetrieeigenschaften der Kapside beschreibt und nicht die wirkliche Struktur der sphärischen viralen Kapside ist. So stellen die Kapsid der zur Picornavirusfamilie gehörenden Viren ein nicht-konvexes Pentakisdodekaeder dar. Diese geometrische Struktur aus gleichseitigen Dreiecken besitzt zwölf pentagonale Spitzen auf der Kugelform und zwanzig hexagonale Ecken in den Tälern. Im Schattenwurf dieser Kapside und damit auch im Bild eines Elektronenmikroskops wird allerdings ein Ikosaeder sichtbar. Nicht nur die Proteine der ikosaedrischen Kapside weisen gemeinsame Strukturmerkmale auf, auch die viralen Proteine, die in den Membranen umhüllter Viruspartikel vorhanden sind, zeigen bei völlig unterschiedlichen primären Sequenzen gemeinsame Merkmale. Es handelt sich um integrale Glykoproteine mit einer einzigen Membran-umspannenden Domäne. Das virale Membranprotein wird nach seiner Translation proteolytisch gespalten, wobei die dabei entstehenden zwei Domänen über Disulfidbrücken verbunden bleiben. Die eine Domäne fungiert dann als Rezeptorbindestelle und die zweite Domäne, die mit der Membran verankert ist, enthält eine Region mit Membranfusionseigenschaft. Diese Fusionspeptid-Region liegt im Protein verborgen und wird nach der Bindung der Rezeptorbindungsdomäne an den Rezeptor auf der Wirtszelle durch Konformationsänderungen exponiert. Sie kommt in Kontakt mit zellulären Membranen und vermittelt die Fusion der viralen Membran mit zellulären Membranen und in der Folge den Eintritt des Virus in das Innere der Wirtszelle. Das Assembly-Stadium während des Replikationszyklus, bei dem die infektiösen Viruspartikel der

nächsten Virengeneration gebildet werden, ist durch hochgradig exakt verlaufende molekulare Interaktionen zwischen Proteinen sowie zwischen Proteinen und Nukleinsäuren gekennzeichnet. Auf Proteinebene finden feinabgestimmte Wechselwirkungen zwischen den Kapsidproteinen und bei umhüllten Viren noch zusätzlich zwischen Kapsidproteinen und den viralen Membranproteinen statt. In den viralen Membranen, die ja bestimmten Membrankompartimenten der Wirtszelle entstammten und die von den viralen Glykoproteinen als Zielmembran erkannt werden müssen, befinden sich keine zellulären Membranproteine. Das bedeutet, dass die viralen Proteine in der Region, die als virale Membran fungieren soll, bestimmte Cluster unter gleichzeitigem Ausschluss zellulärer Membranproteine aus dieser Region ausbilden. Um diese Membranregion für die Viruspartikel zu rekrutieren, müssen die viralen Membranproteine dann mit den Kapsidproteinen in Wechselwirkung treten. Für den Einbau des Virusgenoms in das Kapsid kommt es zu komplexen Wechselwirkungen zwischen den Kapsidproteinen und der viralen, genomischen Nukleinsäure. An diesen Wechselwirkungen sind bestimmte Abschnitte des viralen Genoms, die man als Verpackungssignale bezeichnet, beteiligt. Mit welcher Genauigkeit diese Verpackung des Virusgenoms erfolgt erkennt man am Beispiel der Influenza A-Viren. Das Genom dieser Viren besteht aus acht unterschiedlichen einzelsträngigen RNA-Molekülen. Es muss sichergestellt sein, dass genau diese acht und nicht nur irgendwelche viralen Nukleinsäuren in das neu entstehende Virion eingelagert werden. Der thermodynamisch kritischste Schritt beim Zusammenbau neuer Viruspartikel ist die Initiation der Aggregation, die dann durch quasi-äquivalente Reaktionsmuster bis zum fertigen Viruspartikel leichter abläuft. Wahrscheinlich wird die Initiation des Assembly durch definierte, vorgebildete, strukturelle Intermediärstrukturen, wie die Federring-ähnlichen Scheiben des Kapsids beim Tabakmosaikvirus, erleichtert.

Virusvermehrung durch Replikation

Viruspartikel haben eine, je nachdem um welches Virus es sich handelt, definierte, konstante Größe. Virionen wachsen nicht durch Volumenzunahme und die Vermehrung von Viren erfolgt weder durch Teilung noch durch Sprossung. In den Wirtszellen werden nach der Infektion *Replikate* des originalen Viruspartikels hergestellt, also Nachbildungen angefertigt. Die Produktion von Kopien des viralen Genoms, welches dem Virus seine Identität verleiht, aber manchmal auch der Gesamtprozeß der Herstellung neuer Viruspartikel werden daher als *Replikation* bezeichnet. Zur besseren Unterscheidung kann man in dem einen Fall von Genomreplikation und im anderen Fall von Virusreplikation sprechen. Noch besser ist es, die Virusreplikation, das heißt die Vorgänge zwischen Anheftung des originalen Viruspartikels an den spezifischen, zellulären Rezeptor und der aus der Zelle erfolgenden Freisetzung der Partikelreplikate, die die nachfolgende Virengeneration darstellt, als *Replikationszyklus* zusammenzufassen. Mit Viruswachstum ist somit, eigentlich nicht korrekt im Umgangverständnis, die Geschwindigkeit, mit der Virusreplikate nach der Infektion der Zelle nachgewiesen werden können, sowie die entstehende Anzahl an Repliken gemeint - also die Populationsdynamik. Gutes Viruswachstum bedeutet somit die Produktion einer möglichst großen Anzahl an Virusreplikaten in möglichst kurzer Zeit und Wachstumsbedingungen beschreiben das intrazelluläre Milieu, das während der Replikation vorherrscht.

Ein Virus, auch wenn es auf seinem Genom alle die für seine Vermehrung nötigen Informationen mit in die Zelle einbringt, kann seine Vermehrungsstrategie durch Replikation des Mutterpartikels, oder genauer des infizierenden Originalpartikels, nicht eigenständig vollbringen, sondern braucht hierfür eine lebende Zelle mit allen ihren Ressourcen, Strukturen und Leistungen. Alles was eine Zelle tut wird durch ihr Genom mit Hilfe regulatorischer Faktoren und sowohl konstitutiv als auch temporal exprimierter Proteine gesteuert. Die Ausgangssituation für die Replikation eines Virus ist die, dass nach den Schritten des Erkennens der Zielzelle durch die Bindung an den spezifischen Rezeptor mittels der viralen Strukturproteine und der Freisetzung des viralen Genoms aus dem Virion, das Virusgenom in der Wirtszelle vorliegt. Die infizierte Zelle enthält somit zwei Genome, das virale und das zelluläre, die nun über die auf den beiden Genomen kodierten Proteine kompetitiv miteinander interagieren. Manche Virologen sprechen von einem *Kampf der Genome*. Das virale Genom muss es nun schaffen, auf die in der Zelle in konzentrierter Form vorliegenden Rohstoffspeicher für die eigene Makromolekülsynthese zuzugreifen, die zelluläre Synthesemaschinerie für die eigenen Synthesen zu rekrutieren und die zellulären

Abwehrreaktionen manipulativ zu entschärfen. Die Konkurrenz mit den zelleigenen Leistungen ist während dieser Phase der Etablierung der Virusinfektion enorm hoch. Erst nach der Neusynthese weiterer Virusgenome, die als zusätzliche Vorlagen für die virale Protein- und Genomsynthese fungieren, verschiebt sich allmählich der Wettstreit um die verfügbaren zellulären Ressourcen zugunsten des Virus. Das zelluläre Genom versucht gleichzeitig, das virale Genom zu eliminieren. Dies geschieht durch automatisierte, evolutionär alte Reaktionen, die jedoch durch bestimmte Modifikationen an die vorliegende Situation angepasst werden können. Eine infizierte Zelle wird durch das virale Genom letztendlich in ihrer Funktion so verändert, dass ein signifikanter Anteil der zellulären Leistungen der Herstellung von Virusreplikaten dient.

Zunächst werden in der transkriptiven Phase des Replikationszykluses virale Proteine synthetisiert, die die virale Genomreplikation vorbereiten und einleiten. Manche Viren starten ihre Viruspartikel bereits beim Zusammenbau mit einigen dieser Proteine aus, wie bereits weiter oben für die Herpesviren geschildert wurde, so dass sie das virale Genom von Anfang an unterstützen können. Obwohl die Replikation der einzelnen Virusarten einzigartig erfolgt, lassen die vorliegenden Kenntnisse über die viralen Replikationsabläufe einige wenige, *prototypische Replikationsmuster* erkennen, die mit den Genomtypen korrelieren. Zunächst lassen sich vier, sehr vereinfachte Grundmuster auf der Basis der Aktivitäten der Polymeraseenzyme identifizieren (Abbildung 12), obwohl sie komplexe und für jedes Virus im Detail eigentümliche Syntheseaktivitäten zeigen. So replizieren DNA-Viren ihr Genom entweder (1) mit *zellulären DNA-abhängigen DNA-Polymerasen* oder (2) mit *viralen DNA-abhängigen DNA-Polymerasen*. RNA-Viren stellen ihre Genomrepliken (3) mit Hilfe der *viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerasen* her und Viren, die wie die Retroviren und Hepadnaviren (4) eine *virale RNA-abhängige DNA-Polymerase (reverse Transkriptase)* zur Replikation verwenden, nutzen eine Genom-umspannende (ss)RNA als Template zur Synthese eines doppelsträngigen viralen DNA-Genoms. Um jedoch einen besseren, das Verständnis fördernden Überblick über die Grundstrategien der viralen Replikation zu erhalten, reichen diese vier minimalen Grundmuster nicht aus, und eine präzisere Fassung der prototypischen Replikationsmuster ist nötig.

Da sind zunächst die *DNA-Viren* mit ihrem DNA-Genom (Abbildung 13), das entweder einzelsträngig oder doppelsträngig ist. Im Falle eukaryotischer Wirte wird das Genom dieser Viren nach seiner Freisetzung in die Wirtszelle in den Kern transportiert. So können viele Enzymaktivitäten, die im Zellkern lokalisiert sind, genutzt werden. Die *einzelsträngigen*

DNA-Genome, wie die von Ringelröteln verursachende Parvoviren, kodieren nicht für eine eigene, virale DNA-abhängige DNA-Polymerase (Abbildung 14). Diese Viren verwenden zur Genomreplikation die zelluläre DNA-abhängige DNA-Polymerase. Zuerst wird durch dieses Enzym an der einzelsträngigen DNA als Template ein doppelsträngiges DNA-Intermediat gebildet, das zunächst für die zelluläre DNA-abhängige RNA-Polymerase als Template für die Synthese von mRNA dient, wodurch einige für die Genomreplikation wichtige, virale Proteine exprimiert werden und durch die Umschaltung von Transkription auf Replikation eingeleitet wird. Dabei wird nun durch virale Proteine wieder die zelluläre DNA-abhängige DNA-Polymerase, diesmal zur Synthese neuer einzelsträngiger DNA-Genome, rekrutiert. Das doppelsträngige DNA-Genomintermediat liegt entweder zirkulär mit einem Bruch (Nick) an einem der beiden Stränge, der durch eine virale Nickase erzeugt wird, oder durch bestimmte Haarnadelstrukturen quasi-zirkulär vor. Beginnend am 3'-Ende des Nicks oder der Haarnadelstruktur, die als Replikationsursprung dienen, wird der neue Einzelstrang kontinuierlich mit dem Gegenstrang als Matrize synthetisiert, wobei sich das 5'-Ende ebenso kontinuierlich vom Matrizenstrang ablöst. Dieser Mechanismus wird als *rolling circle-Mechanismus* bezeichnet und gleicht dem Abrollen einer Papierrolle. Das Produkt des rolling circle-Mechanismus ist ein concatemeres Produkt, in dem die neuen einzelsträngigen DNA-Genome kettenartig miteinander verbunden sind und erst durch virale Endonukleasen an den Genomenden (bei der Papierrolle wären das die vorhandenen Perforationen zum Abreißen der Einzelblätter) voneinander in die Einzelgenome getrennt werden. Um für die virale Replikation benötigten Mengen an Nukleotiden und zellulären Enzymen vorzusorgen, regen virale Proteine die Proliferation der infizierten Zelle an, die dadurch das Material für die Replikation in ausreichenden Mengen zur Verfügung stellt. Ähnlich wie die (ss)DNA-Viren kodieren auch die Viren mit *kleinen doppelsträngigen DNA-Genomen* nicht für eine eigene DNA-abhängige DNA-Polymerase, sondern modifizieren mit Hilfe einiger, während der transkriptiven Phase (die viralen mRNAs werden von der zellulären DNA-abhängigen RNA-Polymerase synthetisiert) gebildeten viraler Proteine, die Funktion der DNA-abhängigen DNA-Polymerase der Wirtszelle so, dass bevorzugt das virale (ds)DNA-Genom repliziert wird. Ebenso induzieren diese Viren mittels weiterer viraler Proteine die Proliferation ihrer Wirtszellen, um genügend Materialien für die virale Replikation zur Verfügung zu haben. Gerade diese Eigenschaft, ruhende Zellen in den Proliferationsmodus zu versetzen, birgt die Gefahr, dass sich diese so modifizierten Zellen unkontrolliert teilen und zu Krebszellen transformieren. Ein Beispiel hierfür sind Papillomaviren, von denen einige nicht nur Warzenbildung, sondern auch Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Die virale

Genomreplikation beginnt an einer besonderen Signalsequenz auf dem viralen (ds)DNA-Genom und verläuft *bidirektional und semikonservativ*, das heißt, an jedem der beiden DNA-Stränge wird ein neuer, komplementärer zweiter Strang gebildet und ein alter Strang bleibt jeweils im Replikat erhalten. Die *großen doppelsträngigen DNA-Genome*, wie die der Herpesviren, kodieren für eine eigene, virale DNA-abhängige DNA-Polymerase, die im Verlauf der streng regulierten, zeitlich koordinierten Phasen der viralen Proteinexpression, in einer mittleren Phase in Erscheinung tritt (Abbildung 15). Auch diese Viren nutzen die zelluläre DNA-abhängige RNA-Polymerase zur Transkription ihrer mRNAs. Frühe und einige mittlere mRNAs sorgen dafür, dass virale Proteine mit regulatorischen und enzymatischen Funktionen gebildet werden, die den Nukleotidpool der Zelle vergrößern und so eine quantitativ hohe, virale Replikation ermöglichen, ohne, wie die bisher besprochenen DNA-Viren, die zelluläre Proliferation anzuregen. Die aus den Viruspartikeln freigesetzten (ds)DNA-Genome sind linear. Einige der Viren, wie die Adenoviren, replizieren nach der Bildung ihrer DNA-Polymerasen diese linearen (ds)DNAs ausgehend von einem Replikationsursprung an den beiden Enden des Genoms in einem semikonservativen Modus, bei dem ein Elternstrang als Template verwendet wird und im Replikat verbleibt. Beim anderen Teil dieser Viren, wie den Herpesviren und vielen Bakteriophagen, wird das lineare (ds)DNA-Genom aufgrund sogenannter kohäsiver Enden, die zueinander komplementäre Sequenzen aufweisen, in der Wirtszelle zirkularisiert. Die Replikation durch die virale DNA-abhängige DNA-Polymerase erfolgt dann nach einem enzymatischen Einzelstrangsschnitt am Replikationsursprung durch einen rolling circle-Mechanismus wie er oben für die Replikation von einzelsträngigen DNA-Genomen beschrieben wurde. Der dabei entstehende DNA-Einzelstrang wird mittels Okazaki-Fragmente zum genomischen Doppelstrang vervollständigt. Die komplexen Viren mit ihren großen (ds)DNA-Genomen weichen in eukaryotischen Wirten von der Strategie, im Zellkern zu replizieren, ab. Wie die Pockenviren vollbringen diese Viren ihre Syntheseleistungen, auch die Genomreplikation, im Cytoplasma ihrer Wirtszellen mit eigenen, viralen Enzymen. Die virale Proteinsynthese erfordert jedoch auch hier, ebenso wie bei der Genexpression der Riesenviren der Amöben, die ribosomale Translationsmaschinerie der Wirtszelle, obwohl im Genom der Riesenviren durchaus eigene Aminosäure-tRNA-Ligasen kodiert sind.

Das RNA-Genom der *RNA-Viren* kann ebenso wie das der DNA-Viren sowohl einzelsträngig als auch doppelsträngig vorliegen. Im Falle eukaryotischer Wirte verbleibt das Genom nach seiner Freisetzung in die Wirtszelle im Cytoplasma der Zelle, wo dann der gesamte

Replikationszyklus abläuft (Abbildung 16). Die Replikation des Genoms erfolgt mit Hilfe der viruseigenen RNA-abhängigen RNA-Polymerasen, ohne dass ein DNA-haltiges Zwischenprodukt gebildet wird. Die *einzelsträngigen RNA-Genome* eines Teils dieser Viren, wie der Picorna- oder Flaviviren, liegen in *(+)-Strang-Orientierung* vor, das heißt, dass sie die Polarität bzw. Qualität einer mRNA besitzen. Diese Genome werden direkt nach ihrer Freisetzung aus dem Virion unter Verwendung der zellulären Translationsmaschinerie in Proteine übersetzt (Abbildung 17). Dabei entstehen je nach Virustyp ein, zwei oder auch mehrere Vorläuferpolyproteine, die dann noch während aber auch nach der Beendigung der Translation ko- und post-translational durch viruseigene Proteasen in die viralen Einzelproteine sowohl autokatalytisch in cis-Reaktionen als auch nach Freilegung der Proteasen in trans-Reaktionen proteolytisch gespalten werden. Eines der dabei entstehenden viralen Proteine ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase, ein Enzym, das in den Wirtszellen normalerweise nicht vorkommt. Diese Polymerase katalysiert nun unter Verwendung des einzelsträngigen Genoms als Template die Synthese eines komplementären (-)RNA-Stranges. Bevor dieser als Template für die Produktion einer Vielzahl von neuen, genomischen (+)ssRNA-Genomen dient, liegt er zusammen mit dem komplementären (+)RNA-Strang als langes, doppelsträngiges RNA-Intermediat (dsRNA) vor, das von der Zelle als spezifisches, virus-assoziiertes, molekulares Muster eines Parasiten erkannt wird und zur Einleitung von zellulären Abwehrmaßnahmen Anlass gibt. Die einzelsträngigen Genome des anderen Teils dieser Viren, wie das des Influenza A-Virus oder der Bunyaviren, liegen in *(-)-Strang-Orientierung* vor, das heißt, dass diese Genome nicht die Qualität einer mRNA besitzen und damit nicht direkt nach ihrer Freisetzung in die Wirtszelle in Proteine translatiert werden. Der erste Schritt ist die Transkription der Virusgene, die auf dem (-)ssRNA-Genom kodiert sind (Abbildung 18). Sie wird ebenso wie die spätere Genomreplikation durch die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase durchgeführt. Damit die Transkription der einzelnen viralen Gene erfolgen kann, muss diese Polymerase als Bestandteil des Viruspartikels beim Assembly der Virusnachkommen mit verpackt werden und dann bei der Infektion mit in die Zelle eingebracht werden. Dieses Virion-assoziierte Enzym synthetisiert zunächst zum Genom komplementäre mRNAs der einzelnen Gene, wobei die Transkription jedes Gens durch eigene Signalsequenzen induziert wird. Bei der Transkription fällt die virale Polymerase am Ende jedes Gens vom (-)RNA-Matrizenstrang ab und die Transkription des nachfolgenden Gens muss neu initiiert werden. Durch immer größer werdende Abstände zwischen den einzelnen Protein-kodierenden Regionen auf dem Virusgenom, erfolgt die erneute, notwendige Bindung der Polymerase immer seltener und es entsteht in Richtung auf das 5'-

Ende des Templates ein mRNA-Konzentrationsgefälle. Dieses resultiert in einem Proteingradienten, wobei die 3'-kodierte Strukturproteine in größeren Mengen als die 5'-kodierte Enzyme gebildet werden. Zu diesen Enzymen gehört auch die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase, die damit für die spätere Verpackung in die neuen Virionen zur Verfügung steht. Zusammen mit der bei der Infektion eingeschleusten Polymerase sind die neu translatierten Enzyme auch für die nun einsetzende Genomreplikation nutzbar. Die sich während der transkriptiven Phase anhäufenden Strukturproteine interagieren mit der Polymerase in einer Weise, dass die Polymerase am Ende der Protein-kodierenden Regionen nicht mehr von der (-)RNA-Matrize abfällt und ein durchgehender, komplementärer (+)RNA-Gegenstrang von Genomlänge synthetisiert wird. Auch hier entsteht ein dsRNA-Intermediat bevor am (+)RNA-Antigenom-Strang als Template eine Vielzahl von neuen, genomischen (-)ssRNA-Genomen gebildet werden. An dieser Stelle sei nochmals auf die bereits weiter oben beschriebene Ambisense-Strategie einiger (-)ssRNA-Virustypen hingewiesen, die sowohl (-)RNA-Genom als auch (+)RNA-Antigenom als Matrize für die Transkription von mRNAs verwenden (Abbildung 9). Eine Ausnahme von dem Grundprinzip, dass RNA-Viren ihre Genomreplikation im Cytoplasma der Wirtszellen durchführen, beobachtet man bei den Orthomyxoviren, zu denen das Influenza A-Virus gehört. Deren (-)ssRNA-Genom transloziert nach seiner Freisetzung ins Cytoplasma in den Zellkern. Sie können somit auf die hohe Nukleotiddichte und auf bestimmte zelluläre Enzyme des eukaryotischen Zellkerns zugreifen und Influenza A-Viren nutzen die zelluläre, Nukleus-lokalisierte Splicing-Maschinerie, um einige ihrer mRNAs posttranskriptional zu modifizieren. Auch für die Verwendung der 5'-terminalen cap-Strukturregionen zellulärer mRNAs durch cap-snatching für die viralen mRNAs bietet der Zellkern den Vorteil, dass hier zelluläre mRNAs in hoher Konzentration zur Verfügung stehen. Schließlich verfügen einige Virustypen, wie die Rotaviren, über *doppelsträngige RNA-Genome*, die je nach Virustyp aus bis zu zwölf Segmenten bestehen können und wobei jedes dieser dsRNA-Makromoleküle für ein virales Protein kodiert. Wie bei den (-)ssRNA-Viren ist auch bei diesen dsRNA-Viren die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase Bestandteil des Virions und gelangt bei der Infektion mit in die Zelle (Abbildung 19). Da dsRNA als Signalmolekül für die Induktion der zellulären, angeborenen, antiviralen Abwehrmechanismen dient, wird, als virale Schutzmaßnahme, das Genom der dsRNA-Viren nicht nach der Aufnahme des Virions in das Cytoplasma der Zelle ins Cytoplasma freigesetzt, sondern bleibt mit einem Teil der Strukturproteine, die im infektiösen Partikel mehrere, übereinanderliegende Schalen ausbilden, jetzt aber nur noch als subvirales Partikel mit nur noch einer von Poren durchsetzten zweischaligen Struktur vorliegt, assoziiert. Die Virion-

assoziierte Polymerase transkribiert nun mit dem (-)RNA-Strang als Matrize gecappte mRNAs, die die gesamte Segmentlänge umfassen und die durch die Poren des Restpartikels ins Cytoplasma gelangen, wo sie in die viralen Proteine translatiert werden. Die viralen Strukturproteine akkumulieren und bilden ein subvirales Partikel aus, wobei auch die neu synthetisierte, virale RNA-abhängige RNA-Polymerase in das Partikel mit eingeschlossen wird. Doch nicht nur die virale Polymerase wird durch Interaktionen mit den viralen Strukturproteinen in das subvirale Partikel mit integriert, sondern auch die mRNAs der einzelnen Segmente. Diese mRNAs, die den vollständigen (+)RNA-Strang des Genoms darstellen, dienen jetzt als Templates für die ebenfalls anwesende Polymerase zur Synthese des (-)RNA-Strangs der dsRNA-Genomsegmente. Doppelsträngige RNA-Viren stellen mit dieser Strategie ihre Genomreplikate nach dem Prinzip einer *konservativen Replikation* her, bei der keiner der Elternstränge in den neusynthetisierten Genomen erhalten bleibt. Anschließend werden die noch fehlenden Kapsidschalen des Virions ergänzt. Dadurch, dass die genomische dsRNA dieser Viren während des gesamten Replikationszykluses in *subvirale Partikel* eingeschlossen bleibt und nicht frei im Cytoplasma der Wirtszelle vorliegt, replizieren die dsRNA-Viren gewissermaßen „undercover“ und sind nur schwer, für die befallenen Zellen zu erkennen. Die Genomreplikation in subviralen Partikeln hat neben der Schutzfunktion gegenüber der Erkennung der viralen dsRNA durch zelluläre Rezeptoren, die der Zelle die Anwesenheit des Virus signalisieren, möglicherweise noch eine weitere wichtige Funktion. Doppelsträngige RNA ist sehr stabil und eine Strangtrennung, die ja für die Transkription nötig ist, schwierig. Durch das besondere Milieu im Innern der subviralen Partikel während der Replikationsphase, könnten die Bedingungen so sein, dass die Strangtrennung erleichtert ist.

Wie gerade dargestellt erfolgt die Genomreplikation doppelsträngiger RNA-Viren nicht frei im Cytoplasma der Wirtszellen, sondern in subviralen Partikeln, die von den viralen Strukturproteinen gebildet werden. Auch die einzelsträngigen RNA-Viren replizieren ihr Genom nicht frei im Cytoplasma. Mit Hilfe der in der Zelle synthetisierten, viralen Proteine werden Fragmente von bestimmten, intrazellulären Membransystemen rekrutiert, in ihren Proteinbestandteilen modifiziert, architektonisch neu umstrukturiert und zu Miniorganellen umfunktioniert, in und an denen die Genomreplikation stattfindet. Man ist versucht, diese neu induzierten Strukturen als Organelloide zu bezeichnen. Meist handelt es sich um Invaginationen oder Ausstülpungen bestimmter Membransysteme. Diese von den Viren neu gebildeten Membranstrukturen werden als *virale Replikationskomplexe* oder als *virale*

Replikationsfabriken bezeichnet. Welche zellulären Membranen genutzt werden, ist vom jeweiligen Virustyp abhängig. Rubellaviren nutzen Membranfragmente der Endosomen, Hepatitis C-Viren des Endoplasmatischen Retikulums, Polioviren des Golgi-Systems und der Autophagosomen und Hepatitis A-Viren nach bisherigen Untersuchungen Membranstrukturen der Lysosomen, Autophagosomen und Mitochondrien. Über die bei der Ausbildung und der Funktion dieser Replikationskomplexe stattfindenden molekularen Prozesse und Mechanismen ist bisher allerdings nur wenig bekannt. Sie bieten auf jeden Fall einen Raum, wo alle an der Replikation beteiligten viralen und zellulären Akteure zusammengeführt und konzentriert werden können und wo eine Abschirmung der dsRNA-Replikationszwischenprodukte von den zellulären Abwehrmolekülen möglich ist.

Ein letzter zu besprechender viraler Replikationsprototyp, ist die Replikation unter Beteiligung einer *viralen RNA-abhängigen DNA-Polymerase*, die auch als *reverse Transkriptase* bezeichnet wird. Prominent ist dieses Replikationsprinzip besonders bei den Retroviren (Abbildung 20), aber auch einige dsDNA-Viren mit kleinen Genomen, wie die Hepadnaviren (Abbildung 21), verwenden eine solche auf ihrem Genom kodierte Polymerase. Als Substrat für dieses Enzym fungiert eine einzelsträngige RNA mit mRNA-Qualität und als Produkt entsteht eine doppelsträngige DNA. Mit der einzelsträngigen RNA als Vorlage synthetisiert die reverse Transkriptase einen komplementären DNA-Strang, wobei sie bereits während der Synthese des DNA-Einzelstranges das dazugehörige ssRNA-Template abbaut. Die Polymerase fungiert hierbei als RNA-abhängige DNA-Polymerase und Ribonuklease. Der neu synthetisierte DNA-Einzelstrang wird anschließend als Matrize von dem Enzym, das nun die Funktion einer DNA-abhängigen DNA-Polymerase zeigt, für die Synthese des komplementären, zweiten DNA-Strangs verwendet und die Umschreibung der einzelsträngigen RNA in eine doppelsträngige DNA wird nach einigen noch notwendigen Auffüllreaktionen abgeschlossen. Die Herkunft der für die reverse Transkription als RNA-Template dienenden mRNA, die von der zellulären DNA-abhängigen RNA-Polymerase synthetisiert wird, kann je nach Virustyp unterschiedlich sein. Diejenigen dsDNA-Viren, deren Polymerase eine reverse Transkriptase ist, translozieren, wie die anderen eukaryotischen DNA-Viren auch, ihr im Viruspartikel vorhandenes dsDNA-Genom nach dessen Freisetzung im Cytoplasma der Wirtszelle in den Zellkern, wo es dann episomal vorliegt. Die auf diesem Genom kodierten viralen Proteine werden durch die zelluläre DNA-abhängige RNA-Polymerase in mRNAs transkribiert und nach deren Ausschleusung ins Cytoplasma in die viralen Proteine translatiert. Eines dieser mRNA-Transkripte umspannt das

gesamte virale Genom und wird von der Translationsmaschinerie der Zelle als Vorlage für die Synthese der viralen Kapsidproteine verwendet. Eine der viralen, subgenomischen mRNAs sorgt für die Translation der viralen reversen Transkriptase. Nach der Akkumulation einer bestimmten Menge an Kapsidproteinen, erfolgt die Induktion der viralen Genomreplikation im Cytoplasma, wobei die ebenfalls akkumulierte reverse Transkriptase die das vollständige Genom umfassende, virale mRNA als Template für die Synthese der neuen, viralen dsDNA-Genome verwendet. Diese mRNA wird daher auch als *Prägenom* bezeichnet. Diese im Cytoplasma synthetisierten dsDNA-Genomrepliken werden dann beim Assembly der neuen Viruspartikel verwendet und in den Transmissionsweg eingeschleust. Ganz anders ist der Ablauf der Replikation bei den Retroviren. Das Genom dieser Viren, also die im Viruspartikel enthaltene und bei der Infektion ins Cytoplasma der Wirtszelle freigesetzte Nukleinsäure, ist einzelsträngige RNA mit mRNA-Qualität. Obwohl diese ssRNA gecapped und polyadenyliert ist, dient sie nicht zur Translation viraler Proteine. Sie wird stattdessen von der ebenfalls im Virion verpackten und damit mitgebrachten, viralen reversen Transkriptase als Template für die noch im Cytoplasma stattfindende Umschreibung in dsDNA verwendet. Auch hierbei wird zunächst unter gleichzeitigem Abbau dieser RNA ein zur RNA komplementärer DNA-Strang synthetisiert und an diesem dann der zweite Strang, so dass nun ein doppelsträngiges DNA-Genom vorliegt, das in den Zellkern transloziert wird. Im Zellkern wird diese retrovirale dsDNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Dieser Einbau erfolgt an nicht definierten Stellen, die aber transkriptionell aktiv sind, durch eine Integrasefunktion der viralen Polymerase (Schneiden des dsDNA-Wirtsgenoms, Einfügung der viralen dsDNA und Ligation der Verbindungsstellen der beiden Genome). Die ins Wirtsgenom integrierte virale dsDNA wird als *Provirus* bezeichnet. Zur Translation der viralen Proteine werden von der ins Wirtsgenom integrierten viralen DNA durch die zelluläre DNA-abhängige RNA-Polymerase sowohl subgenomische als auch die das gesamte Provirus umfassende mRNAs transkribiert. Die mit dem Provirus korrespondierende mRNA dient zur Synthese einiger viraler Proteine und wird nach der Akkumulation der viralen Kapsidproteine zusammen mit der ebenfalls gebildeten reversen Transkriptase als virales Genom in die neuen Viruspartikel der nächsten Virengeneration verpackt. Man kann sich nun fragen, warum diese Viren eine solche, auch im Detail, bizarre Strategie entwickelt haben. Eine befriedigende Antwort darauf, genauso wie überhaupt auf viele Fragen warum Viren bestimmte Prozesse so tun wie sie sie tun, kann nicht gegeben werden. Man muss sich damit zufrieden geben, dass es in diesen Fällen so ist, weil es eben funktioniert, und dass es in der Biologie verschiedene, mögliche Wege gibt, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen.

Ein Grund für die schon bei extremer Vereinfachung deutlich werdende Komplexität der Genomreplikation liegt in der Notwendigkeit, dass bei der Herstellung der Genomrepliken, bei der ja das Originalgenom als Matrize für die Genomamplifikate genutzt wird, keine Basen, hier insbesondere die Sequenzen, die sich an den 5'- und 3'-Termini befinden, verloren gehen. Das Genom der Virusnachkommen muss in seiner Länge vollständig, bis auf adaptive Mutationen, mit dem Elterngenom identisch sein. Viren haben hierfür verschiedene Vorgehensweisen entwickelt, die auch kombiniert werden können. Die jeweilig genutzte Replikase benötigt für die Polymerisation der Amplifikate von 5'-in-3'-Richtung ein Startermolekül. Dies kann, wie auch bei Zellen üblich, ein Oligonukleotid sein. Bei den Retroviren werden beispielsweise für das *Oligonukleotid-Priming* zwei unterschiedliche Formen an Primeroligonukleotiden verwendet. Für die Synthese des ersten DNA-Strangs dient eine bestimmte, zelluläre tRNA (transfer RNA) als Primer, die schon im Viruspartikel mit dem ssRNA-Genom der Viren assoziiert ist und in die neu infizierte Zelle mit eingebracht wird. Als Primer für die Synthese des zweiten DNA-Stranges fungiert eine spezifische, kurze, interne Sequenz des RNA-Genoms, die vom Abbau durch die RNase-Funktion der reversen Transkriptase verschont wurde. Durch die interne Position beider Primer, erreicht die Polymerase nach einer kurzen Synthesestrecke das Ende der Matrize und kann nur durch einen *Sprung an das andere Ende der Matrize* mit der Synthese fortfahren. Auch die Strategie der *rolling circle-Replikation* an zirkulären oder quasi-zirkulären Genomen gewährleistet durch die um den Template-Strang laufende Endlosreplikation die Erhaltung der ursprünglichen Genomlänge. Die Initiation der Replikation erfolgt hierbei an einem freien 3'-OH-Ende, das durch einen enzymatischen Einzelstrangsschnitt an einer bestimmten Stelle generiert wird. Ein weiterer Primingmechanismus, der für Viren sehr eigentümlich ist, ist das *Protein-Priming*. Hierzu wird ein virales, in der Regel kleines Protein durch die virale Polymerase so modifiziert, dass eine kurze Oligonukleotidsequenz, die komplementär zu einem bestimmten Bereich des Matrizenstranges ist, das ist oft dessen 3'-Terminus, an einem Tyrosinrest des Proteins ansynthetisiert. Dieser Proteinprimer hybridisiert mit dem Matrizenstrang und dient der Polymerase als Starter für die Replikation. Virale Genome weisen häufig *repetitive Sequenzen*, die auch invertiert vorliegen können, auf. Auch diese Sequenzen dienen der exakten Genomreplikation. Zum einen vermitteln diese Sequenzen die Zirkularisierung linearer viraler Genome für die Replikation nach dem rolling circle-Mechanismus und zum anderen dirigieren sie während der Replikation auftretende Sprünge der Polymerase durch Hybridisierung an die richtigen Positionen.

Viren in ihrem Habitat

Viren halten sich geographisch dort auf, wo ihre Wirtsorganismen leben. Von diesen Orten können wir uns sinnlich, wie zum Beispiel über die klimatischen Verhältnisse, eine Vorstellung machen. Viren erfahren jedoch diese äußere Umwelt aufgrund ihrer Größe und als Makromolekülkomplexe allein physikalisch völlig anders als wir. Die Schwerkraft spielt für sie keine große Rolle, jedoch intermolekulare Adhäsionskräfte, durch die sie mit anderen Molekülen interagieren und die einen beträchtlichen Einfluss auf Viren ausüben. Diese äußere Umwelt ist geprägt durch Wechselwirkungen von Wasser- und Staubpartikeln mit den Viruspartikeln, die sich in dieser Umgebung aufhalten und auf der Suche nach Wirtsorganismen sind. Weiterhin beeinflussen Feuchtigkeit und Temperatur der Luft die Stabilität der Virionen. Der eigentliche Lebensraum von Viren ist aber der Wirtsorganismus und vor allem die Wirtszelle, in welchen allein das Virus seine Aktivitäten entfaltet. Die Wechselwirkungen von Viren mit ihrer Umwelt sind molekulare Interaktionen.

Viren nutzen die Ressourcen der Wirtszellen und konkurrieren mit diesen um die in der Zelle verfügbaren Rohstoffe. Viele Viren verfügen über potente Mechanismen, um sich durch Drosselung der zellulären Makromolekülsynthesen leichterem und reichhaltigen Zugriff auf die benötigten Zellinhaltsstoffe zu verschaffen. Die für die Virusreplikation benötigten Rohstoffe, wie Nukleotide und Aminosäuren, sind besonders reichlich in proliferierenden, sich teilenden Zellen vorhanden. Daher bevorzugen Viren im Allgemeinen embryonale Zellen, Zellen mit Stammzellcharakter oder Organe mit einer hohen Erneuerungsrate der Zellen. Wie bereits geschildert, verfügen einige Viren auch über die Fähigkeit, das Wachstum beziehungsweise die Proliferation ihrer Wirtszellen anzuregen, und damit ihre Rohstoffversorgung aufzubessern. Auch für die Virusanzucht in Zellkulturen ist das von Bedeutung. Viren vermehren sich besonders gut in proliferierenden Zellkultursystemen. Um die Ausbeutung der infizierten Wirtszelle optimieren zu können, was nicht heißt, dass die Wirtszelle abgetötet wird, spezialisieren sich Viren auf ein Wachstum in spezifischen Zelltypen und spezifischen Wirtsorganismen. Es handelt sich hierbei um ein allgemeines Anpassungsverhalten von Viren, das mit dem Begriff „*viraler Tropismus*“ bezeichnet wird. Diese Spezialisierung auf einen speziellen oder einige wenige Wirtszelltypen eines bestimmten Wirtsorganismus erschwert die Haltung von Viren in Zellkultursystemen enorm. Zu stark weichen permanente Zelllinien in ihren Funktionen und StoffwechsellLeistungen von den ursprünglichen Zellen im natürlichen Gewebeverband, ja sogar von primären Zellkulturen, ab und Viren müssen sich an die nun herrschenden Bedingungen anpassen, um

sich zu replizieren. Vielen Viren gelingt dies nicht und nur wenige können daher in Zellkultursystemen untersucht werden. Die bei solchen Experimenten erhaltenen Ergebnisse, sind aufgrund der künstlichen Bedingungen in diesem System jeweils hinsichtlich ihrer Relevanz für das ungezähmte Wildtypvirus in seiner natürlichen Umgebung zu hinterfragen und zu überprüfen. Das zu wählende Motto in der experimentellen, molekularen Virologie lautet somit „in vivo veritas“.

Wie jede Spezialisierung ist auch die Anpassung der Viren an einen speziellen Lebensraum mit einem Verlust an Flexibilität erkauft. Bakteriophagen sind nicht in der Lage, sich in eukaryotischen Zellen zu replizieren. Generell ist für Viren ein Wirtswechsel eine sehr hohe Hürde, die sie nur selten überwinden können. Diese *Speziesbarriere* sorgt dafür, dass Viren auf ihre durch Anpassung gewählten Nischen, das sind die Wirtsorganismen, begrenzt bleiben. Im Prinzip gilt diese Einschränkung auch für das spezifische Wirtsgewebe in einem vielzelligen Wirtsorganismus. Ein gutes Beispiel hierfür liefert das humane Hepatitis A-Virus. Nach dem Stand der Forschung sieht es so aus, dass dieses Virus ausschließlich die Leber befällt, obwohl dieses Gewebe für das Virus durch seinen fäkal-oralen Übertragungsweg nicht so ohne weiteres zu erreichen ist. Verwunderlich ist hierbei, dass gerade dieses Virus, wenn auch nach einem notwendigen Anpassungsprozess, in einer ganzen Reihe verschiedener Zelltypen aus verschiedenen Spezies gezüchtet werden kann. Natürlich bildet die virale Quasispezies die genetische Voraussetzung für die Flexibilität bei der Auswahl der Wirtszellen. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass der Quasispezies-Genpool einer Virusart ein Gedächtnis für bereits erfahrene, schwankende Bedingungen im Lebensraum des Virus darstellt, sich an diesem Habitat orientiert und somit selbstverständlich auch die Grenzen des Möglichen vorgibt. Gerade die Spezialisierung auf einen spezifischen Wirt erfordert enorme Mengen an Nachkommen, um die Transmission von einem Wirt auf den nächsten der gleichen Art abzusichern.

Sind viele empfängliche Wirte vorhanden ist die Wirt zu Wirt Übertragung signifikant erleichtert und das Virus breitet sich rasend schnell aus. Es kommt zum Auftreten einer *Epidemie*. So sorgen Algenblüten, extreme Vermehrungsereignisse von Algen, für eine ebenfalls vermehrte virulente Replikation von Algenviren, wodurch die Algen lysiert werden. So tragen Viren zur Eindämmung einer Übervölkerung des Wirtes bei. Die Abhängigkeit der Viren von der komplexen Dynamik in der Dichte der Wirtspopulation lässt sich gut an den Kinderkrankheiten des Menschen, die normalerweise in Epidemien auftreten und durch Kontakt und Tröpfcheninfektion übertragen werden, demonstrieren.

Die Ausgangssituation der Betrachtung ist eine gerade beendete Epidemiewelle, seien es Masern oder Windpocken gewesen, in einer bestimmten geographischen Region. In der Bevölkerung gab es unter den Kindern in der Altersgruppe zwischen 2 und 8 Jahren viele Krankheitsfälle, wobei bei manchen Fällen schwere Symptome auftraten und einige Kinder starben. Auch einige Erwachsene waren betroffen und besonders bei diesen war es ein schwerer Krankheitsverlauf. Alle Personen, die die Krankheit durchstanden hatten, entfernten durch ihr Immunsystem das Virus aus ihrem Körper und entwickelten einen Immunschutz gegenüber zukünftigen Infektionen durch das Virus. Im Verlauf der Epidemie wurde damit die Zahl der vorher nicht immunen und damit für das Virus empfänglichen Kindern immer geringer, bis das Virus keine neuen Wirte mehr vorfand und die Infektionskette unterbrochen war. Der Zustand der *Herdenimmunität* ist erreicht, das heißt, ein bestimmter Prozentsatz der Bevölkerung in der betroffenen Region sind gegenüber dem Virus immun und das Virus kann keine kontinuierlichen, sich vervielfältigenden Infektionsketten mehr aufrecht erhalten. Die nun folgende Epidemie-freie Zeitphase kann drei unterschiedliche Anwesenheitsgrade des Virus vorweisen. Der Erreger kann in dieser Region aus Mangel an erreichbaren empfänglichen Wirten völlig verschwunden sein. Es kann jedoch auch aus unterschiedlichen Gründen vorkommen, dass in dem einen oder anderen Patienten das Virus nicht schnell eliminiert wird, sondern über einen längeren Zeitraum, der durchaus Monate dauern kann, im Wirtsorganismus verbleibt, sich vermehrt und in den Übertragungsweg abgegeben wird. Ein solcher Wirtsorganismus wird als *Virus-Träger* (engl. Carrier) bezeichnet. Je größer die Bevölkerung ist, desto größer ist dann natürlich auch die Anzahl an Trägern. Treffen nun Viren, die von solchen Trägern abgegeben werden, zufällig auf ein Kind, das warum auch immer, von der Epidemie verschont geblieben war, wird es infiziert und erkrankt. Die von diesem Krankheitsfall stammenden Viren finden bei kleinen Populationsdichten keinen neuen, empfänglichen Wirt. Bei großen Populationsdichten, und dies ist der dritte Anwesenheitsgrad des Virus, wird sich immer irgendwo ein empfänglicher Wirt für das Virus finden und es kommt immer wieder zu sporadischen, normal verlaufenen Krankheitsfällen. Das Virus ist in dieser Situation sowie beim Vorhandensein von Trägern, auch wenn dann nur selten Krankheitsfälle auftreten, in dieser Region immer anwesend. Man bezeichnet diesen Zustand als *Endemie*. In dieser nun Epidemie-freien Zeit werden Kinder geboren und es sammeln sich für das Virus wieder empfängliche Individuen an. Nach Erreichen einer kritischen Anzahl an empfänglichen Kindern, findet das Virus wieder leichter neue Wirte und die nächste Epidemiewelle tritt auf. Dies geschieht ebenfalls, wenn die Region virusfrei war und nach Aufbau einer genügend großen, nicht-immunen Wirtspopulation das Virus von

außen, zum Beispiel durch ein einreisendes, krankes Kind, in diese Region eingeführt wird. Neben der Populationsgröße spielt auch die Inkubationszeit und die Infektionsperiode eine wichtige Rolle für die Präsenz eines Virus nach dem Abflauen einer Epidemie. Eine kurze Inkubationszeit, das ist die Zeitspanne zwischen Infektionsereignis und Ausbruch der Krankheit, sowie eine kurze Infektionsperiode, das ist die Zeit zwischen Infektionsereignis und immunologischer Eliminierung des Virus aus dem Patienten, fördern die völlige Beseitigung eines Virus aus einer bestimmten Region.

Betrachtet man den Schweregrad der Krankheitsfälle hinsichtlich des Verhältnisses von klinischen zu subklinischen Fällen, können Aussagen über die Aggressivität der anwesenden Virusvariante, das heißt über die *Virulenz* des Virus, getroffen werden. Je größer das Verhältnis ist, desto virulenter ist das anwesende Virus. Durch die Ermittlung des Verhältnisses lassen sich zum Beispiel Veränderungen in der Aggressivität einer endemischen Viruspopulation ermitteln.

Für den Replikationserfolg eines Virus ist es nicht unerheblich welches Alter sein Wirtsorganismus, in den er zufällig eingedrungen ist, hat. Die Schwere der Krankheit korreliert bis zu einem gewissen Grad mit der produzierten und ausgeschiedenen Virusmenge. Eine Analyse des relativen Schweregrades einer Viruserkrankung in Bezug auf das Alter zeigt bei Viruskrankheiten des Menschen das folgende, natürlich stark vereinfachte Bild. Die relative Schwere der Krankheit ist zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr hoch, fällt dann anschließend bis zum 10. Lebensjahr stark ab, um dann wieder langsam anzusteigen, bis ab dem 60. Lebensjahr dann wieder schwere Verlaufsformen auftreten. Diese Kurve zeigt bei der Altersgruppe zwischen 15 und 35 Jahren häufig einen Zwischenpeak, der darauf hinweist, dass in der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen relativ schwere Krankheitsverläufe auftreten können. Dem entspricht auch die Erfahrung, dass bei endemischen, viralen Kinderkrankheiten nicht immune, junge Erwachsene mehr leiden als nicht immune Kinder. Die Ursache für den Verlauf dieser Schweregradkurve in Abhängigkeit vom Alter des Wirtes liegt in dessen altersabhängige Immunkompetenz und lässt sich wiederum gut bei den endemischen Kinderkrankheiten zeigen. Kinder bis zum 2. Lebensjahr sind durch beim Stillen von der Mutter auf das Kind übertragene Antikörper ganz gut vor einer Infektion geschützt. Das setzt natürlich voraus, dass die Mutter Immunität gegenüber der Krankheit besitzt. Da sich das Immunsystem in Kindern erst noch entwickeln muss, bis es seine höchste Kompetenz und Abwehrkraft gegen Infektionskrankheiten während der Pubertät erreicht, sind bei den zwei bis fünf Jährigen relativ schwere Krankheitsverläufe zu sehen. Das

zeigt an, dass sich das Virus gut vermehrt, aber auch, dass das Immunsystem stark genug ist, das Virus letztendlich erfolgreich zu bekämpfen. Hierbei könnte es sich um eine Anpassung zwischen den humanen Viren und dem Menschen handeln, die im Verlauf der langen Koevolution der beiden entstanden ist. Das Virus kann sich in Kindern dieser Altersgruppe stark vermehren und entsprechend erfolgreich auf neue Wirte übertragen. Gleichzeitig wird aber das Immunsystem des Kindes gegen das Virus aktiviert. Die hohe Viruslast sorgt dafür, dass zum einen eine genügend starke Abwehrreaktion hervorgerufen wird, die ausreicht um das Virus am Ende zu vernichten und zum anderen, was noch wichtiger ist, dass durch den starken Stimulus, der durch die großen Virusmengen auf das Immunsystem einwirkt, ein lange anhaltender, vielleicht lebenslanger Schutz durch die Bildung einer großen Zahl an Gedächtniszellen des Immunsystems gegen Neuinfektionen gegen das endemische Virus aufgebaut wird. Die schwereren Krankheitsverläufe im Alter liegen an der Immunseneszenz, denn mit zunehmendem Lebensalter altert, ebenso wie die anderen Organe auch, das Immunsystem und beginnt in seinen Abwehrreaktionen zu schwächeln. Viren können sich wieder stärker vermehren und dies äußert sich dann ab dem 60. Lebensjahr in schwerer verlaufenden Viruserkrankungen. Eine völlig andere Ursache haben die relativ schweren Symptome bei jungen Erwachsenen. Bei ihnen ist das Immunsystem auf der Höhe seiner Leistungsfähigkeit. Eine sehr starke, möglicherweise überschießende Abwehrreaktion gegen die Infektion führt zur Bildung eines potenten Arsenal von antiviralen Molekülen, die nicht nur für das Virus schädlich sind, sondern auch Zell- und Organfunktionen stark beeinträchtigen können, wodurch sich die Krankheit drastisch verschlimmern kann. Es darf nicht vergessen werden, dass Viren durch ihre perfekte Vernetzung mit zellulären Funktionen nur wenige virusspezifische Angriffsstellen für das Immunsystem bieten und dieses daher zum Schutz des Gesamtorganismus bis zur Abtötung der infizierten Zellen geht.

Es ist nicht nur das Alter des Wirtsorganismus, das durch seinen Einfluss auf die Abwehrkräfte gegenüber Viren sowie auf die metabolische Leistungsfähigkeit der Wirtszellen, auf die Möglichkeit von Viren sich in den Zielzellen zu etablieren und zu replizieren einwirkt. Es ist insgesamt der *physiologische Status des Wirtes* zum Zeitpunkt der Infektion, der von vielen Faktoren abhängig ist. Zellmetabolismus und antivirales Abwehrpotential werden durch den Ernährungszustand, die Stresssituation, Krankheitszustände oder eine Schwangerschaft bei Säugetieren erheblich beeinflusst. Mangelernährung, langanhaltender physischer oder psychischer Stress, andere Erkrankungen sowie eine Schwangerschaft sind Konditionen, die eine virale Infektion besonders durch

Schwächung der Wirtsabwehrsysteme begünstigen. Ebenso kann sich das Geschlecht auf den Verlauf einer Virusinfektion auswirken. So verläuft eine Mumpsinfektion beim Menschen, hervorgerufen durch Morbilliviren, bei Jungen zwei- bis dreimal häufiger mit neurologischen Komplikationen als bei Mädchen. So kommt es auch, dass die individuelle Kondition und Konstitution der Wirte dazu führen, dass nach einer Infektion das eine Wirtsindividuum erkrankt und das andere nicht und sich unterschiedliche Schweregrade der Krankheit herausbilden. Die diesbezügliche Herausforderung an die Viren ist enorm und sie begegnen ihr mithilfe des Genpools ihrer Quasispezies, die wahrscheinlich virale Genome enthält, die bereits eine Voranpassung an die gegebene Situation darstellen.

Wie sich eine Viruskrankheit in einer Wirtspopulation langfristig entwickeln wird, ist kaum vorauszusagen. Das Verhalten der Viren wird von zufälligen Verschiebungen im Genpool der Quasispezies bestimmt und ist daher nicht konstant. Viren und ihre Wirte müssen sich immer wieder in ihren Aktionen und Reaktionen aufeinander einpendeln. Eine geschichtliche Betrachtung der Verlaufsformen der Pocken, verursacht durch das Variola-Virus, kann dies illustrieren. Bis zur ersten Hälfte des siebzehnten Jahrhunderts, scheinen Pocken rar gewesen zu sein. Dann traten die ersten erheblichen Epidemien in Europa auf. Eine Besonderheit war dabei die Anzahl der Fälle bei jungen Erwachsenen sowie die Anzahl der Fälle mit Todesfolge bei betroffenen jungen Erwachsenen. In Kindern verlief die Krankheit weiterhin mild und kaum fatal. Im achtzehnten Jahrhundert dann präsentieren sich die Pocken als eine Krankheit des Kindesalters und 90 % der Toten aufgrund der Pocken waren Kinder unter 5 Jahren.

Neben der Übertragung der Viren durch direkten Kontakt zwischen infizierten und nicht infizierten Wirten, durch mit Viren kontaminierte Gegenstände, Kleidung, Nahrungsmittel und Trinkwasser oder durch Viren, die an Aerosolen der Luft angeheftet sind, haben sich einige Viren darauf spezialisiert, Insekten mit Saugwerkzeugen, die zielgerichtet bestimmte Organismen auswählen, als Überträger zwischen den Wirten zu nutzen. Mit Hilfe dieser *Vektoren* erhöhen sie zum einen die Wahrscheinlichkeit ihren Wirt zu erreichen und zum anderen durchdringen sie passiv mit den Saugwerkzeugen die äußere Hülle, wie die Haut oder die Pflanzenepidermis, ihres Wirtes und erlangen auf diese Weise direkten Zugang in das Innere des Wirtsorganismus. Besonders beliebt bei Animalviren sind Moskitos. Pflanzenviren sind unter natürlichen Verhältnissen sogar großteils abhängig von solchen Vektoren, hauptsächlich Blattläuse, um die physikalische und räumliche Distanz zwischen den immobilen Pflanzen bei der Übertragung auf neue Wirte zu überwinden. Eine Replikation der

Viren im Vektor ist nicht generell erforderlich, kann aber stattfinden. In diesem Fall muss sich das Virus auf zwei verschiedene Wirtsorganismen einstellen und verfolgt in den beiden Wirten eine unterschiedliche Strategie für die Replikation des Genoms und das Genexpressionsmuster ist in den unterschiedlichen Wirtsspezies verschieden. So zeigt das Virus der Reisstreifenkrankheit unterschiedliche Replikationsmechanismen in der Reispflanze und in Grashüpfern, die ihm als Vektoren dienen. Das Virus der Weizenstrichelmosaikkrankheit, das von Weizen-Curl-Milben zwischen den Weizenpflanzen übertragen wird, sorgt durch bestimmte virale Proteine, die in der Milbe zur Expression gelangen, für eine verstärkte Milbenentwicklung. Viren, die durch Vektoren übertragen werden, neigen mehr dazu, ungewöhnliche Wirte zu infizieren. Bei diesen Viren ist die bestehende Speziesbarriere im Vergleich zu den anderen Viren deutlich herabgesetzt. Ihr Genompool erlaubt ihnen aufgrund seiner Ausrichtung auf unterschiedliche Wirtsorganismen eine größere Flexibilität in der Wirtswahl und ihr Tropismus ist nicht strikt. Durch Vektoren übertragene Animalviren haben ein hohes zoonotisches Potential. Sie können mit einiger Wahrscheinlichkeit von ihren Tierwirten auf den Menschen übertragen werden und sich in diesem dann auch replizieren.

Bei den durch hämatophage Arthropoden übertragenen Vertebratenviren handelt es sich, ebenso wie bei den reinen Insektenviren, hauptsächlich um Viren mit einem RNA-Genom, das meist einzelsträngig und von positiver Polarität ist. Viele dieser Viren replizieren in mehreren Wirtsspezies und werden zwischen diesen durch die Insekten übertragen, wobei auch in den Insekten eine Replikation der Viren erfolgt. Man bezeichnet solche Viren als Arboviren. Ein Beispiel ist das Gelbfiebervirus. Um von Stechmücken von einem Vertebratenwirt auf einen weiteren erfolgreich übertragen zu werden, muss ein Arbovirus folgende sequenzielle Leistungen erbringen. Der Vertebratenwirt muss virämisch sein, das Virus muss sich also im Blut befinden. Von da aus gelangt das Virus, während das Insekt Blut saugt, zusammen mit dem aufgenommenen Blut in den hinteren Teil des mittleren Insektendarms, wo es die mesenteronalen Epithelzellen infiziert und die durch die Replikation gebildeten Virusnachkommen in die Hämolymphe des Hämocoels eindringen. Ausgehend vom Hämocoel kommt es durch sekundäre Infektionen anderer Gewebe zu einer generalisierten Infektion des Insektes. Bevorzugt sind dabei Zellen des Fettgewebes, Ganglienzellen des neuronalen Gewebes, die Zellen des Reproduktionsgewebes (Testikel und Ovarien) und Speicheldrüsenzellen. Die Infektion der Speicheldrüsenzellen des Insekts ist für das Virus essentiell. Nur von hier aus kann es wieder bei einem Blutsaugvorgang durch orale

Transmission in einen neuen Vertebratenwirt gelangen. Die in den Speicheldrüsenzellen replizierten Viren dringen nämlich in den Speichelduktus ein und werden mit der Speichelabgabe während des Bisses in das Blut des Vertebratenwirt injiziert. Die Replikationsvorgänge im Insekt sind stark von der Umgebungstemperatur abhängig und nur geographische Regionen mit entsprechenden Temperaturen über einen genügend langen Zeitraum bieten den Viren die Möglichkeit, den gerade geschilderten Zyklus zu durchlaufen. Durch die Infektion der Reproduktionsorgane der Insekten können die Viren über einen längeren Zeitraum im Insektenwirt persistieren und eine horizontale, venerale Transmission des Virus von Insekt zu Insekt als auch eine vertikale, transovariale Transmission von der weiblichen Stechmücke auf ihre Nachkommen findet statt.

Bei den reinen Insektenviren, die ebenfalls eine generalisierte Infektion mit der gleichen Präferenz für die bei den Arboviren genannten Geweben im Insekt hervorrufen, erfolgt die zwischen Insekt zu Insekt stattfindende Transmission der Viren über den transovarialen sowie den veneralen Weg. Durch die Persistenz der Viren in den Insekten liegen häufig Mehrfachinfektionen mit unterschiedlichen Viren in Insekten vor. Auch für Insekten spezifische Viren können über Zwischenwirte oder Vektoren übertragen werden. So dient die Varroamilbe als Vektor für das normalerweise direkt zwischen Bienen übertragene Flügeldeformationsvirus der Honigbiene. Die Milben saugen Hämolymphe der Bienen und deren Brut, nehmen das Virus dabei auf und es erfolgt die Replikation des Virus in der Milbe, von der aus es wieder in die Lymphe der Bienen gelangt. Obwohl kontrovers diskutiert, gibt es interessante Hinweise darauf, dass während der Replikation des Virus in der Milbe, die ja einen gegenüber der Biene veränderten Lebensraum darstellt, auf ein Virus selektiert wird, das nach der Rückübertragung in die Biene eine erhöhte Virulenz für diese aufweist. So sollen die Virusnachkommen aus der Milbe einen starken Neurotropismus in der Honigbiene zeigen.

Bei den Pflanzenviren, die meist unterschiedliche Pflanzenspezies infizieren können, erfolgt die natürliche Transmission prinzipiell über Arthropodenvektoren, die mit Saugwerkzeugen für das Phloem, dem Zuckersaft-leitenden Röhrensystem der Pflanze, ausgestattet sind. Obgleich die Viren meist in der Speicheldrüse der Sauginsekten akkumulieren, replizieren die meisten nicht in den Insekten. Dies ermöglicht den Viren die Nutzung unterschiedlicher Vektoren, da sie ihre Replikation nicht zusätzlich an einen bestimmten Insektenüberträger anpassen müssen. So heften sich Viren, wie das Blumenkohlmosaikvirus, über eine rezeptorähnliche Bindung spezifisch an die Mundwerkzeuge der saugenden Insekten. Oft ist dabei ein virales Nichtstrukturprotein als Helferkomponente beteiligt, die die Bindung

vermittelt und bereits mit dem Virion assoziiert sein kann. Die Bindung an den Saugapparat muss dann allerdings während des Saugvorgangs an einer anderen Pflanze wieder gelöst werden, damit eine Infektion erfolgen kann. Andere Viren gelangen bei dem Saugvorgang des Insektes in dessen hinteren Mitteldarm und von dort aus durch Zwischenräume im mesenteronalen Darmgewebe in das Hämocoel. Diesen Viren gelingt es, ohne Replikation aus der Hämolymphe heraus in der Speicheldrüse zu akkumulieren und beim nächsten Saugvorgang des Insektes zusammen mit dessen Speichel in das Phloem einer neuen Wirtspflanze injiziert zu werden. Schließlich gibt es auch einige Pflanzenviren, die ähnlich zu den durch Insekten übertragenen Vertebratenwirten in ihren Vektoren replizieren. Die dabei stattfindenden Infektionsvorgänge im Insekt sind analog zu den Vorgängen wie sie bei den animalen Arboviren beschrieben wurden.

Die bei der Transmission in das aus lebenden Zellen bestehende Phloem der Pflanze eingedrungenen Viren können innerhalb der Pflanze in alle Richtungen transportiert werden und gelangen in die Zellen der Blätter oder in die Zellen von Blättern abgeleiteten Pflanzenteilen, wo sie sich replizieren. Die Virusnachkommen, welche wieder ins Phloem gelangen, können weiter entfernte Pflanzenteile infizieren und sorgen für die Ausbreitung der Infektion innerhalb der Pflanze. Die Ausbreitung der Pflanzenviren im Blattgewebe ist durch das Vorhandensein der pflanzlichen Zellwand aber nicht ohne weiteres möglich und Pflanzenviren benötigen eine besondere Strategie, um von einer Wirtszelle zur nächsten zu gelangen. Die Viren nutzen hierzu die Plasmodesmata, eine kanalbildende ER(endoplasmatisches Retikulum)-Aktin-Netzwerkstruktur, das die Pflanzenzellen unter- und miteinander verbindet. Besondere virale Proteine, die sogenannten Movement-Proteine, sind dabei für den Transport der Viren durch die Öffnungen der Plasmodesmen erforderlich. Das virusspezifische Movementprotein sorgt dafür, dass der Plasmodesmus für die Translokation der Viren von einer Zelle in die nächste durch den Abbau von Callose erweitert wird und dient als architektonische Komponente zur Anheftung von entweder neu entstandenen Virusreplikaten, wie im Falle des Blumenkohlmosaikvirus, oder auch nur von bestimmten viralen Komponenten, wie im Falle des Tabakmosaikvirus, an die als Transportstrukturen genutzten zellulären Bestandteile. Das Movementprotein des Blumenkohlmosaikvirus sorgt für den Abbau des ER im Plasmodesmus und ersetzt es durch die Ausbildung von aus Movementproteinen bestehenden Röhrchen, durch die mittels der Movementproteine die bei der Replikation entstandenen Virusnachkommen in die Nachbarzellen transportiert werden. Bei anderen Viren, wie dem Tabakmosaikvirus, werden keine Viruspartikelreplikate

durch die Plasmodesmen geschleust, sondern die viralen Genomreplikate, also die genomische Nukleinsäure. Vermutlich sind es nicht Nukleinsäuremoleküle allein, die dabei transloziert werden, sondern durch die Vermittlung der Movementproteine am ER der Zelle gebildete virale Replikationskomplexe, bestehend aus viralem Nukleinsäuregenom als Template für die Genomreplikation, aus viraler Polymerase, aus für die Genomreplikation benötigte Wirtsfaktoren und virale Kapsidproteine. Nach der Translokation in die Nachbarzelle kann sofort mittels des bereits vorgebildeten Replikationskomplexes die virale Replikation beschleunigt aufgenommen werden. An den Transportvorgängen durch die Plasmodesmen sind vielfältige molekulare Interaktionen beteiligt. Zusätzlich zu den beschriebenen sind weitere zelluläre Komponenten wie Mikrotubuli, Aktin und Myosine beteiligt. Die vielfältigen und notwendigen Interaktionen der Movementproteine mit zellulären Proteinen für die Transmission der Viren von Zelle zu Zelle, bedingt eine gewisse Ungenauigkeit in der Spezifität der molekularen Wechselwirkungen und Movementproteine interagieren auch unspezifisch mit zellulären Proteinen, die nichts mit den Transportvorgängen zu tun haben, und verursachen dadurch physiologische Störungen im Zellmetabolismus, was zu Krankheitserscheinungen der Pflanzen führt.

Bei der Besiedlung von Vertebratenwirten durch Animalviren stellt die äußere Hautschicht, außer bei Verletzungen, eine wirkungsvolle Barriere dar. Beim Menschen besteht das äußere stratum corneum der Haut aus toten Epithelzellen, in denen keine Virusreplikation möglich ist. Jede Virusart hat sich auf eine bestimmte Transmissionsroute festgelegt, die es den Viren erlaubt mit lebendem Gewebe des Wirtstieres in Kontakt zu kommen und sich in diesem auszubreiten. Eine Strategie ist die bereits besprochene Übertragung vermittelt blutsaugender Insekten als Vektoren. Hierbei erreichen Viren direkt die Blutgefäße, in denen eine Infektion der die Blutgefäße auskleidenden endothelialen Zellen und eine weitere Ausbreitung im Körper des Wirtes möglich ist. Eine weitere Möglichkeit über die Haut einzudringen, ist dann gegeben, wenn Verletzungen vorhanden sind und Viren durch Kontakt mit den Wunden in tiefere, aus lebenden Zellen bestehende Schichten der Haut vordringen können, wie dies bei den Warzen-bildenden Papillomviren der Fall ist. Viren, die über die Fähigkeit verfügen, sich an solchen Stellen zu replizieren und einen Brückenkopf zu bilden, können sich anschließend weiter in subcutanes Gewebe, in die Skelettmuskulatur, ins lymphatische Gewebe, ins Blutgefäßsystem oder auch in das Nervensystem ausbreiten. Das Epithelium der Haut ist als Eintrittspforte für die humanpathogenen Viren jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Manchmal gelingt dies einigen Vertretern der Herpesfamilie. Ebenso gilt dies für die

Conjunktiva des Auges, über die sich hin und wieder einige Adenoviren und Enteroviren Zutritt verschaffen können. Einen besonderen Transmissionsweg stellt die Übertragung von Blut zu Blut dar. Dieser Weg kann bei Kampfhandlungen durch blutende Wunden und ebenso während des Geburtsvorganges bei Säugetieren von Viren, wie dem Hepatitis B-Virus, genutzt werden. Der bevorzugte erste Kontakt von Viren mit Vertebratenwirten erfolgt mit den Epithelien, die den Respirationstrakt (Nase, Rachen und Lunge), den Gastrointestinaltrakt (Dünn- und Dickdarm) und den Urogenitaltrakt (Harnleiter, Vagina) auskleiden. Die Übertragung erfolgt jeweils über Einatmung (zum Beispiel von Rhinoviren, Influenzaviren), über Verschlucken (Rotaviren, Reoviren, Polioviren, Hepatitis A-Viren) und beim Geschlechtsverkehr (Papillomviren, Herpes simplex-Viren, AIDS-Viren). Alle diese Wege stellen den Viren bereits physikalische und chemische Hindernisse für eine erfolgreiche Infektion in den Weg. Viren, die sich wie die Rhinoviren, das Nasenepithel als Replikationsort erwählt haben, müssen in der Lage sein, bei Temperaturen von nur 30 bis 33°C die Virusreplikation durchzuführen. Um das Lungenepithel erreichen zu können, dürfen die Durchmesser der eingeatmeten Aerosolpartikel, an die sich die Viren angeheftet haben, nicht größer als 5 µm sein. Das Darmepithel können nach der oralen Aufnahme nur solche Viren erreichen, die dem sauren pH-Wert, den Gallensalzen und den Verdauungsenzymen des Magens widerstehen können. Daher wird dieser Übertragungsweg nicht von den gegenüber diesen Bedingungen empfindlichen, von einer Membran umgebenen Viren genutzt. Auch die Bestandteile des Vaginalsekretes oder des Urins greifen eindringende Viruspartikel an und Viren, die diesen Übertragungsweg nutzen, müssen diesen Bestandteilen gegenüber resistent sein.

Einige Virusarten beschränken sich für ihre Replikation auf das Gewebe an der Eintrittsstelle und verlassen ihren Wirtsorganismus nach der Freisetzung aus der Wirtszelle direkt wieder in den Übertragungsweg. Hierzu gehören die Rhinoviren, die dabei wieder in den Nasenraum gelangen und über die Nasensekrete übertragen werden, was durch Auslösung des Niesreflexes unterstützt wird. Der Niesreflex wird durch Cytokine der Abwehrzellen, z.B. der Makrophagen, mit dem Ziel, die Viren aus dem Körper zu entfernen, ausgelöst. Gleichzeitig unterstützt dieser Abwehrreflex aber auch die Virusübertragung. Ein weiteres Beispiel sind die Polioviren oder Rotaviren, welche nach der Replikation in Epithelzellen des Darmes wieder in das Darmlumen und so auf direktem Wege in den fäkal-oralen Übertragungsweg zurück gelangen. Ähnlich zum Niesreflex wird bei Infektionen mit Rotaviren Diarrhöe induziert. Auch hierbei unterstützt die Bestrebung des Körpers, das Virus zu entfernen, dessen

Übertragung. Andere Virusarten müssen die Eintrittsepithelien überwinden, um in die darunter liegenden, versorgenden Blut-, Lymph- oder Nervenbahnen zu gelangen, über die sie dann ihre Zielgewebe für die Replikation erreichen. Das zielgerichtete Verlassen der Wirtszellen, entweder direkt zurück in den Übertragungsweg oder in die gegensätzliche Richtung in darunter liegende Gewebe, lenkt die Aufmerksamkeit auf eine weitere essentielle Leistung von Viren. Epithelzellen sind wie die meisten Zellen anderer Gewebe polarisierte Zellen mit unterschiedlichen Proteinausstattungen in der dem Blut abgewandten, apikalen Zellmembran und der den Blutgefäßen zugewandten, basolateralen Zellmembran. Auch die Transportvorgänge und Freisetzungsprozesse von Zellbestandteilen durch die Zellen erfolgen gesteuert zu jeweils einer dieser Zellmembranregionen. Um ihre Freisetzung in die richtige Richtung zu erreichen, müssen Viren mit den gerichteten Transportvorgängen in den Wirtszellen spezifisch interagieren oder eine besondere Strategie verfolgen, die es ihnen erlaubt, den richtigen Transmissionsweg zu erreichen und einzuhalten. Vier ganz unterschiedliche Beispiele und Virusstrategien sollen das erläutern.

Herpes simplex-Viren werden durch Wirtskontakte mittels der Läsionsflüssigkeit der bei der Virusreplikation zerstörten Epithelzellen der Haut, besonders im Lippenbereich, übertragen. Bei der initialen Infektion werden die freigesetzten Viren aber nicht nur auf diese Weise auf neue Wirte übertragen, sondern es erfolgt auch eine spezifische Infektion eines weiteren Zelltyps, nämlich von sensorischen Neuronen, die mit der Infektionsstelle in Kontakt stehen. Die Viren dringen über die Axone der Nervenzellen in diese ein und wandern retrograd zum Zellkörper, der sich bei Infektionen des Lippenepithels in den Spinalganglien des Trigemini befindet und wo sie ihr Genom in den Zellkern translozieren. Die Viren replizieren hier nur sehr schwach, lösen hier keine Abwehrreaktionen des Wirtes aus und verursachen keinerlei Symptome. Die Viren halten sich jetzt in Form einer latenten, chronischen Infektion auch nach der durch das Immunsystem des Wirtes erfolgreich durchgeführten Eliminierung des Virus aus den Epithelzellen auf und werden durch das Immunsystem in Schach gehalten. Wird das Immunsystem durch irgendeinen Anlass, wie psychischen Stress, abgeschwächt, kommt es zur Reaktivierung der Viren in den Neuronen. Die Virusreplikation wird hochgefahren und Viruspartikel wandern anterograd durch die Axone zurück zur ursprünglichen Infektionsstelle, infizieren dort die Epithelzellen und durch die starke Replikation kommt es zur Zerstörung des epithelialen Gewebes. Die Symptome werden in Form der typischen, kribbelnden Lippenbläschen sichtbar und das Virus kann wieder über die Läsionsflüssigkeit übertragen werden. Sehr ähnlich verhält sich ein anderes Herpesvirus, das

Varizella zoster-Virus. Infektionen im Kindesalter zeigen sich als Windpocken. Die Viren ziehen sich bei dieser Erstinfektion in die Nervenzellen der Rückenmarksganglien zurück, wo sie ein Leben lang als latente, chronische Infektion erhalten bleiben. Bei älteren Menschen mit einem schwächer werdenden Immunsystem, reicht oft ein weiterer, zusätzlicher das Immunsystem schwächender Stimulus aus, beispielsweise emotionaler Stress, um die bisher in Schach gehaltenen Viren zu reaktivieren. Die resultierende Krankheit bezeichnen wir als Gürtel- oder Gesichtsröse, eine langwierige, äußerst schmerzhaftes Erkrankung.

Masernviren werden nach ihrer Replikation in den Epithelzellen der Atemwege auf dem respiratorischen Transmissionsweg übertragen. Diese Viren können jedoch nach Erreichen eines neuen Wirtes paradoxerweise das respiratorische Epithel nicht infizieren, da in der apikalen Cytoplasmamembran der Epithelzellen der Atemwege der von dem Virus genutzte Rezeptor für die Erkennung und Einschleusung in die Wirtszelle nicht anwesend ist. Die Zellen sind damit von der Eintrittsseite her für das Virus nicht empfänglich. Stattdessen infizieren die Viren dendritische Zellen, Immunzellen, die in den Atemwegen zur Abwehr von Eindringlingen stationiert sind und über einen von dem Virus genutzten Rezeptor auf ihrer Oberfläche verfügen. Das Virus vermehrt sich nach dem Eindringen in diesen Zellen und veranlasst sie in nahegelegene Lymphknoten einzuwandern. Die Lymphknoten sind Orte wo Immunzellen Informationen über die Bedrohungslage durch in den Körper eingedrungene Pathogene miteinander austauschen. Die Viren finden hier somit eine große Anzahl neuer Wirtszellen vor und nutzen die Gelegenheit, diese zu infizieren und große Mengen an Virusreplikaten herzustellen. Diese Virusnachkommen gelangen über die Lymphe in die Blutbahn und werden mit dem Blut im Körper verteilt. Einige Virionen gelangen so wieder in das Gewebe, das den Respirationstrakt umgibt. Das Virus kann erst jetzt von der basolateralen Seite aus die Epithelzellen der Atemwege infizieren, da die Viren nicht nur den Rezeptor auf der Oberfläche dendritischer Zellen nutzen, sondern noch einen weiteren Rezeptor, der in der basolateralen Zellmembran, nicht jedoch in der apikalen, der Atemwegsepithelzellen vorhanden ist. Die in diesen Zellen produzierten Virusnachkommen verlassen ihre Wirtszellen anschließend zielgerichtet über die apikale Zellmembran direkt in den Atemweg, von wo aus sie durch eigentlich der Virusabwehr dienendem Husten und Niesen in den Übertragungsweg zu neuen Wirten gelangen. Während seiner Verteilung im Körper gelangt das Virus nicht nur in das Atemwegsgewebe, sondern auch in das Darmgewebe, die Haut, wo dann durch die Infektion und die damit verbundene Zellerstörung der bekannte Ausschlag entsteht, und in das Gehirn. Während eine Infektion des Darmepithels zu Durchfallerkrankungen führt, ist

eine Infektion des Gehirns, was glücklicherweise nur selten passiert, fatal. Aus den Epithelien der Haut, der Atemwege und des Darms wird das Virus letztendlich durch das Immunsystem eliminiert. Im Gehirn jedoch können Masernviren über viele Jahre persistieren und durch Entzündungsreaktionen, die sich als Antwort auf die Virusinfektion ausbilden, kann es schließlich zu tödlich verlaufenden Gehirnstörungen kommen.

Polioviren, die fäkal-oral übertragen werden, haben sich für ein Leben in Epithelzellen des Dünndarms angepasst. Nach der Infektion der Zellen replizieren sie sich sehr schnell und zerstören schließlich, wie die meisten der schnell replizierenden Viren, ihre Wirtszellen. Die Virusnachkommen werden dabei direkt in das Darmlumen freigesetzt. Bestimmte mutationelle Veränderungen in der Genomregion, mit der die Viren die zelluläre Translationsmaschinerie zur Synthese der viralen Proteine rekrutieren, erlauben ihnen dann zusätzlich die Replikation in Neuronen. Gelingt es solchen Viren Nervenzellen zu befallen, kommt es zu Schädigungen, die Lähmungserscheinungen zur Folge haben. Das resultierende Erscheinungsbild ist das der Poliomyelitis. Dieses Phänomen ist ein Beispiel für eine fehlgeleitete Entwicklung, denn Polioviren, die sich im Nervensystem befinden, haben keine Möglichkeit mehr, in den fäkal-oralen Übertragungsweg zu gelangen und tragen nicht mehr zur Aufrechterhaltung der für Viren überlebenswichtigen Übertragungskette von Wirt zu Wirt bei.

Auch das letzte Beispiel, das Hepatitis A-Virus, wird fäkal-oral übertragen. Das Virus vermehrt sich jedoch nicht, wie man vermuten könnte, im Darmepithel, sondern macht einen Umweg über die Leber. Wie das Virus die Barrieren des Darmepithels überwindet, um ins Blut zu gelangen ist bisher ein Mysterium, denn eine primäre Infektion der Darmzellen konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Mit dem Blut der Pfortader erreicht das Virus dann die Leber, wo es sich in den Leberzellen repliziert. Die Replikation erfolgt langsam und ohne Zerstörung der Wirtszellen. Das Virus aktiviert in den Hepatocyten einen für diese Zellen ungewöhnlichen Ausschleusungsmechanismus über sekretorische Lysosomen und gelangt in den dabei gebildeten Vesikeln zur apikalen Hepatocytenmembran, von wo aus es in die Gallenflüssigkeit freigesetzt wird und über die Gallengänge wieder in das Darmlumen gelangt. Ein Teil der Virusnachkommen umgeben sich mit einer Exosomenmembran und werden in diesen Vesikeln an der basolateralen Seite der Leberzellen in das Blut freigesetzt, von wo aus sie weitere Leberzellen infizieren können. Um die Leber zielgerichtet zu erreichen, nutzt ein Teil der Viren interessanterweise ein Trägermolekül, nämlich das von seinem Wirt zur Abwehr der Infektion gebildete Immunglobulin A (IgA). Der Virus-

Immunglobulin-Komplex wird von den Hepatocyten mittels Rezeptoren für IgA erkannt und zur Entsorgung über die Gallenflüssigkeit aufgenommen. Das Virus wird jedoch in der Zelle freigesetzt und repliziert. Noch ein weiterer Vorteil ergibt sich für das Virus aus diesem Trägermechanismus. Die von den Hepatocyten freigesetzten Virusnachkommen werden in der Gallenflüssigkeit von ebenfalls von den Leberzellen aus dem Blut in die Galle eliminierten Hepatitis A-Virus spezifischen IgA-Molekülen ummantelt und können nach ihrer Wiederaufnahme aus dem Darmlumen in das Pfortaderblut erneut die Leber erreichen und die Infektion der Leber weiterhin aufrecht erhalten. Dieser enterohepatische Kreislauf ist so lange möglich, bis die sich langsam entwickelnde Immunglobulin G-Immunreaktion genügend starke, hoch avide IgG-Moleküle gegen das Virus bildet, die die das Virus umgebenden IgA-Moleküle verdrängen können und ersetzen, wodurch das Virus neutralisiert und eine weitere Infektion der Leber unterbunden wird.

Viren, die nicht hauptsächlich in solchen Geweben replizieren, die direkt in ihrem Transmissionsweg liegen, wie dies Rhino- oder Influenzaviren mit ihrer Replikation in den Epithelien des Respirationstraktes tun, gelangen mit oder ohne primäre Replikation im Gewebe an der Eintrittsstelle zu ihren Zielgeweben, indem sie zunächst in das lymphatische System und danach in den Blutstrom gelangen, von wo aus sie schließlich ihr eigentliches zur Virusreplikation genutzte Gewebe erreichen. Die Zielgewebe oder Zielorgane von Viren, die sich in oder auch abseits der Transmissionsrouten befinden, sind in der Regel große Organe. So sind die in den Transmissionsrouten liegenden Epithelien der mucosalen Oberflächen mit etwa 20 m² in der Lunge oder mit etwa 200 m² im Darm großflächige Zielgewebe. Bevorzugte abseits der Transmissionsrouten liegende Replikationsorte sind über das Blut erreichbare große, reticuloendotheliale Gewebe. Hierzu gehören das Knochenmark, die Milz (beispielsweise Epstein-Barr-Virus), die Leber (z.B. verschiedene Hepatitisviren) und die Endothelien der Blutgefäße (z.B. Cytomegalievirus oder Dengue-Virus). Nach erfolgter Replikation in reticuloendothelialen Organen gelangen die Virusnachkommen wieder in den Blutkreislauf und von hier aus in Gewebe oder Organe, aus denen sie nach auch in diesen Geweben erfolgter Replikation in den Transmissionsweg freigesetzt werden. Diese für die Transmission genutzten Gewebe sind hauptsächlich die Schleimhautbereiche des Respirationstraktes (z.B. Masernvirus) oder die Speicheldrüsen (z.B. Mumpsvirus) für die orale Übertragung sowie die Basalzellen der Haut für die Übertragung durch direkten Kontakt (beispielsweise Windpockenvirus, Rötelnvirus). Wird kein weiteres Gewebe für die Übertragung in den Transmissionsweg genutzt, erfolgt die Übertragung wie im Falle des

Hepatitis B-Virus oder wie bei den durch Insektenvektoren übertragenen Dengue-Viren direkt über das Blut.

Mikrobielle Wirtsorganismen, wie Bakterien, bieten Viren generell einen Lebensraum mit großen Populationsdichten. Bei einer hohen Anzahl an Wirten ist die von Viren verfolgte Strategie sehr einfach und äußerst aggressiv. Sie replizieren nach der Freisetzung des viralen Genoms in das Wirtsbakterium sehr schnell, zerstören ihre Wirtszellen und die dabei freigesetzten Viren infizieren neue Wirte in der Nachbarschaft. Bei geringer Wirtsdichte verhalten sich die Viren allerdings äußerst zurückhaltend. Sie gehen in die Latenz, replizieren dabei nicht und warten auf für sie bessere Zeiten mit vielen verfügbaren Wirten. Dieser Wechsel zwischen einerseits aggressiven (virulenten), lytischen und andererseits abgeschwächten (temperenten), nicht-lytischen Infektionszyklen der Bakteriophagen wird durch komplexe Regulationsmechanismen unter Beteiligung viraler Proteine gesteuert. Für den temperenten Zyklus integrieren dsDNA-Bakteriophagen mittels einer viralen Integrase ihr Genom in das Genom des Wirtsbakteriums. Dieses als Prophage bezeichnete Phagengenom wird durch virale Repressorproteine im integrierten Zustand gehalten und bei der Fortpflanzungsteilung der Bakterien auf die Bakteriennachkommen mit weitergegeben. Diese mit einem Prophagen infizierten Bakterien werden als lysogene Bakterien bezeichnet, da unter bestimmten Umweltbedingungen, wie besondere Stresssituationen für die Bakterien, der virale Repressor inaktiviert wird und in der Folge der Prophage durch ein virales Enzym wieder aus dem Bakteriengenom herausgeschnitten wird, was dazu führt, dass das Virus in den virulenten Zyklus wechselt, sich repliziert und die Wirtszelle lytisch zerstört.

Pathogenese viraler Infektionen

Bedingt durch den extrem ausgeprägten intrazellulären Parasitismus der Viren im Replikationsmodus, kann es nicht ausbleiben, dass die Wirtszelle durch die viralen Aktivitäten in ihren Funktionen negativ beeinflusst wird. Zumindest die Feinregulation der aufeinander abgestimmten Abläufe und metabolischen Prozesse der Zelle werden durch das massiv in die Vorgänge der Makromolekülsynthese der Wirtszelle eingreifende Virus durcheinander gebracht, desynchronisiert und dysreguliert. Die so beeinflusste Zelle reagiert auf diese Störungen auf mehreren Ebenen. Sie versucht, die Schwankungen in ihrer Homöostase auszugleichen und gleichzeitig ist sie bestrebt, die Störung, nämlich das Virus, zu beseitigen beziehungsweise zu entfernen. Dass solche Zellen, die gewissermaßen um ihr Leben kämpfen, weiterhin ihre Funktion in vollem Umfang erfüllen, ist nicht zu erwarten. Die produktive Infektion mit Virusvermehrung von einzelligen Wirtsorganismen endet immer mit der *lytischen Zerstörung* des Organismus. Bei mehrzelligen Wirtsorganismen ist der Ausgang einer viralen Infektion variabler. Eine Infektion kann ohne Krankheitserscheinungen *asymptomatisch*, mit der *Ausbildung von Symptomen* oder *letal* verlaufen. Hier ist nicht das Einzelschicksal einer infizierten Zelle entscheidend, sondern das Ausmaß der Infektion, also wie viele Zellen eines Gewebeverbandes oder Organs von der Infektion betroffen sind und inwieweit die Tätigkeit des Gewebeverbandes eine defektive aber möglicherweise auch exzessive wird und dadurch auf den übrigen Organismus schädigend einwirkt. Viren bevorzugen aufgrund evolutionärer Anpassungsprozesse große Gewebeverbände für ihre Vermehrung, da hier Funktionsverluste von dem nicht infizierten, restlichen Gewebe effizient ausgeglichen werden können und die Leistungsfähigkeit des Wirtsorganismus erhalten bleibt, was auch dem Virus zu Gute kommt. Es versteht sich von selbst, dass dies keine zielgerichtete Strategie von Viren ist, sondern eine Folge der Koevolution von Viren und ihren Wirtsorganismen. Nach anfänglichen, zu Beginn einer Infektion auftretenden *Allgemeinsymptomen*, wie beispielweise Fieber oder Unwohlsein, entwickeln sich im Verlauf der Infektion in Abhängigkeit vom befallenen Gewebe, was wiederum vom Tropismus des Virus abhängig ist, mehr spezifische und für das *Virus typische Symptome*, wie zum Beispiel bei einer Infektion der Leber eine Leberentzündung mit dem symptomatischen Phänotyp der Gelbsucht. Letztendlich sind es die Reaktionen der Wirtszellen, die von dem Virus, das hierfür die Ursache ist, provoziert werden, welche das Wesen der resultierenden Krankheit und das klinische Erscheinungsbild bestimmen. Die Pathogenese viraler Infektionen beschreibt die Interaktionen zwischen Virus und Wirtszelle, die Vorgänge und molekularen

Mechanismen, die der aus der Infektion resultierenden Krankheit zu Grunde liegen. Es handelt sich um eine *Serie bestimmter intermolekularer Interaktionen*, die bei der Infektion mit einem bestimmten Virus *reproduzierbar* auftreten und damit vorhersagbar in einem bestimmten Krankheitsbild münden. Der Verlauf der Krankheit bei einer Infektion mit einem bekannten Virus kann somit prognostiziert werden und umgekehrt kann aufgrund des Krankheitsbildes auf das verursachende Virus zurückgeschlossen und eine Diagnose gestellt werden. Dies ist jedoch nur bis zu einem gewissen Ausmaß möglich, denn die Vorgänge, die das Erscheinungsbild der Krankheit definieren, sind von sehr vielen Variablen abhängig. Zu diesen Variablen gehören die Virusvariante und seine Aggressivität, die aufgenommene Virusmenge und die regionale Eintrittsstelle des Virus in den Organismus sowie die Kondition und Konstitution des Wirtes, also dessen gesundheitlicher Allgemeinzustand und sein Immunstatus. In Abhängigkeit dieser Variablen ist die Pathogenese auch *nicht-linearen, stochastischen* Vorgängen unterworfen, die nicht deterministisch sind und das Krankheitsgeschehen so modulieren, dass es bis zu einem gewissen Grad zufällig verläuft. Zur Erläuterung kann man den Infektionsverlauf in verschiedenen Personen bei einer Epidemie betrachten. Bei einigen Personen treten keinerlei Symptome auf, bei anderen kommt es zur Krankheit, jedoch mit verschiedenen Schweregraden und einige Unglückliche werden sterben.

Ein allgemeiner, grober und oberflächlicher Überblick über die Pathogenesemechanismen lässt sich auf einige wenige durch Viren verursachte Ereignisse reduzieren (Abbildung 22). Hinter diesen Ereignissen verbergen sich selbstverständlich im Einzelfall sehr komplexe und komplizierte Wechselwirkungen zwischen Virus und Wirt, die auch großteils bisher noch nicht im Detail verstanden werden.

Wenn Viren sich replizieren greifen sie für die Synthese der viralen Nukleinsäuren und Proteine, für architektonische Umstrukturierungen der Zelle und für notwendige Transportprozesse auf die Rohstoff- und Energielager der Wirtszelle zurück. Zusätzlich unterbinden viele Viren in unterschiedlichem Ausmaß die zelluläre Makromolekülsynthese, um die zellulären Rohstoffvorräte länger für sich verfügbar zu halten. Selbst wenn die betroffene Wirtszelle nicht zu Grunde geht, liegt es auf der Hand, dass sie ihre normale, physiologische Funktion nicht länger aufrecht erhalten und als krank bezeichnet werden kann. Sind größere Bereiche eines infizierten Gewebes betroffen, wird die Funktion des betreffenden Gewebes oder Organs so beeinträchtigt, dass ein dem entsprechenden Funktionsverlust zugrundeliegendes Krankheitsbild auftritt.

In vielen Fällen ist das Endergebnis solcher Beeinträchtigungen die Auflösung und damit der Tod der Zelle. Viele Viren induzieren mit Hilfe eigener Enzyme, wie die Lysozyme der Bakteriophagen, die Zell Lyse und sorgen so für ihre Freisetzung aus der Wirtszelle und ihre weitere Ausbreitung. Auch die von der Wirtszelle oder vom Wirtsorganismus eingeleiteten Abwehrmaßnahmen können unter Umständen den Tod der infizierten Zelle hervorrufen. Wird der Zelltod durch Immunzellen multizellulärer Organismen als Abwehrreaktion gegen das Virus hervorgerufen und resultiert hieraus eine Symptome generierende Schädigung, handelt es sich um einen immunpathogenen Mechanismus. Die Immunpathogenese bezeichnet also einen Vorgang, bei dem durch die anti-viralen Aktivitäten von Immunzellen des Wirtsorganismus aber auch durch die Abwehrreaktionen der infizierten Wirtszellen, und nicht durch spezifische Aktivitäten des Virus, Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden. Bei multizellulären Wirten ist in den Fällen der Cytolyse, sei sie durch das Virus direkt oder indirekt hervorgerufen, das Erscheinungsbild und die Schwere der resultierenden Krankheit, möglicherweise bis hin zum Tod, vom Ausmaß der Gewebeschädigung abhängig. Folgende Beispiele sollen das veranschaulichen. Die cytolitischen Rhinoviren des Menschen zerstören mehr oder weniger große Bereiche des Flimmerepithels der Nasenschleimhaut, wodurch die Reinigungsfunktion und die Filterfunktion gegenüber anderen Krankheitserregern stark herabgesetzt wird. Andere Krankheitserreger, wie Bakterien, können diese Gelegenheit nutzen und Fuß fassen. Diese Opportunisten verursachen dann sogenannte Sekundärinfektionen. Durch die Bruchstücke der zerstörten Epithelzellen werden Entzündungsreaktionen ausgelöst und die dabei von Makrophagen gebildeten Cytokine sorgen für eine stärkere Durchblutung des betroffenen Bereichs. Gleichzeitig erhöhen sie die Durchlässigkeit der Blutkapillaren für Serum, welches im Gewebe teilweise zurückgehalten wird. Das Resultat ist eine „verstopfte“ und zugleich „laufende“ Nase. Die Entzündungsreaktion kann auf größere Bereiche des Nasen-Rachen-Raums übergreifen und sich durch Heiserkeit, rauhen Hals und Halsschmerzen bemerkbar machen. Besonders starke Entzündungen können sogar asthmatische Anfälle auslösen. Außerdem wird der Niesreflex durch einen Cytokin-gesteuerten, neuronalen Reflexloop ausgelöst, der eigentlich dazu da ist, die Viren aus dem Körper zu entfernen, aber auch gleichzeitig dem Virus bei seiner Übertragung auf andere Wirte hilft. Betrachtet man eine Infektion mit Hepatitisviren ist die Leber, das Zielorgan dieser Viren, betroffen. Größere Gewebereiche werden entweder direkt durch die Viren oder wie im Falle einer Hepatitis A-Virusinfektion durch aktivierte cytolitische T-Lymphocyten zerstört. Wie auch immer die Zerstörung stattfindet, kann die Leber ab einem gewissen Ausmaß an Zerstörung nicht mehr ihrer Funktion der Entfernung

des beim Abbau von Hämoglobin, welches durch absterbende Erythrocyten freigesetzt wird, anfallenden lipophilen Bilirubins aus dem Blut in die Galle nachkommen und es entsteht eine Gelbsucht. Bereits vor diesem Krankheitsbild häufen sich auch andere toxische Abfallprodukte des Zellstoffwechsels, die ebenfalls von der Leber aus dem Blut entfernt werden, im Blut an und der Patient leidet infolgedessen unter den mehr allgemeinen Symptomen, wie Müdigkeit, Schwäche, Appetitverlust und Übelkeit. Interessant ist die Situation bei Infektionen mit Rotaviren, Viren mit einem segmentierten Genom aus doppelsträngigen RNA-Molekülen. Dieses Darmvirus verursacht, besonders bei Kindern, durch hohe Flüssigkeitsverluste lebensbedrohliche Diarrhöen. Rotaviren infizieren die an den Spitzen der Darmzotten / Mikrovilli vorhandenen Columnarzellen cytolytisch. Da diese Zellen für die Resorption von Wasser aus dem Darm in den Blutstrom verantwortlich sind, läge es nahe anzunehmen, dass die Durchfallerkrankung durch eine Störung der Wasseraufnahme verursacht ist. Es hat sich jedoch gezeigt, dass dies nicht der Fall ist. Bestimmte Cytokine, besonders Serotonin und Prostaglandine, die von den durch das zerstörte Columnargewebe aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen sezerniert werden, sorgen durch eine Aktivierung des enterischen Nervensystems für eine starke Sezernierung von Wasser durch die in der Basis der Mikrovilli liegenden kryptischen Zellen. Durch diese Reaktion, es handelt sich um einen neuronalen Reflexloop, sollen die Viren durch Ausspülung aus dem Darm entfernt werden.

Bei einigen lange andauernden, chronischen Virusinfektionen mit ständigem Zellverlust und der Notwendigkeit für das Gewebe, diesen Verlust ständig und über einen langen Zeitraum hinweg durch Zellvermehrung ausgleichen zu müssen, können Krebsgeschwüre entstehen, wie wir das beim Menschen von den durch Hepatitis B-Viren oder Hepatitis C-Viren ausgelösten hepatocellulären Carcinomen kennen. Durch die permanente Proliferation der Hepatocyten, die sich bei Erwachsenen eigentlich in einer Teilungsrufe befinden, kann es zur Akkumulation von bei der Zellteilung auftretenden Mutationen kommen, die zum Verlust der Zellzyklus-Kontrolle und schließlich zum unkontrollierten, entarteten Zellwachstum führen. Viren benötigen für ihr Wachstum die Rohstoffe der Wirtszellen, und diese sind besonders reichlich in sich teilenden, proliferierenden Zellen vorhanden. Da die meisten Zielgewebe von Viren nur langsam oder gar nicht proliferieren, liegt es nahe anzunehmen, dass Viren in der Lage sind, nach erfolgter Infektion die Zellteilung ihrer Zielzellen zu stimulieren, indem sie die Zellzyklus-Kontrolle ausschalten. Erstaunlicherweise tun dies aber nur wenige Viren. Zu diesen Viren gehören die Papillomviren, Onkoviren, die Warzenbildungen hervorrufen und

Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Diese Viren schalten mit Hilfe viraler Proteine die zellulären Kontrollfaktoren für den Zellzyklus aus und koppeln dies oft mit einer zusätzlichen Hemmung der zellulären Selbstzerstörungsmechanismen, so dass sich diese Zellen unnatürlicherweise und unkontrolliert teilen, sich bei Registrierung einer gefährlichen Fehlfunktion nicht selbst zerstören können und damit die Charakteristika von Krebszellen annehmen. Zusätzlich wird im Bereich der infizierten Epithelregion die Ausbildung des Blutkapillarnetzes angeregt, so dass für die verstärkte Proliferationstätigkeit der Zellen eine ausreichende Nährstoffversorgung gewährleistet ist.

Neben den bereits erwähnten immunpathogenetischen Mechanismen, können noch weitere durch die Immunreaktionen ausgelöste Symptome beim Menschen auftreten. Erwähnenswert sind hier die durch eine Anhäufung von Virus-Antikörper-Komplexe auftretenden Symptome. Durch Ablagerung solcher Komplexe in den Kapillaren der Haut können Hautausschläge hervorgerufen werden. Ernster ist eine Verstopfung der Nierenglomeruli durch solche Komplexe, was zu einer lebensbedrohlichen Nierenfehlfunktion führen kann.

Von besonderer und herausragender Bedeutung für das Krankheitsbild einer Virusinfektion sind die mit einer Infektion einhergehenden Entzündungsreaktionen, deren Verlauf besonders gut im Säugetierorganismus untersucht ist. Je nach der Örtlichkeit der Entzündung treten neben den allgemeinen Symptomen noch gewebespezifische Erscheinungen auf. Ausgelöst werden die Entzündungen durch Bestandteile des Virus, Bruchstücke und Zellinhaltsstoffe der bei der Infektion zerstörten Zellen sowie durch Cytokine, die durch die angeborenen Abwehrreaktionen infizierter Zellen sowie von im Gewebe vorhandenen Blutzellen, die hier Wächterfunktionen ausüben, produziert und in das umgebende Gewebe sezerniert werden. Die aktiv beteiligten Zellen des Blutes sind Monocyten, Makrophagen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen, Lymphocyten und Granulocyten. Makros- und mikroskopisch kann man eine Rötung, Schwellung und Eiterbildung am Ausgangspunkt der Infektion feststellen. Der Patient ist fiebrig und hat Schmerzen. Im Mikroskop erkennt man, dass die Rötung durch eine vermehrte Zufuhr von Blut entstanden ist, das sich in erweiterte Blutgefäße ergießt, um die Abwehrzellen des Blutes an die Infektionsstelle heranzuführen. In der Schwellung sieht man eine Anhäufung der Leukocyten und Makrophagen, die sich im Verbund mit Bindegewebszellen um den Infektionsherd herum vermehren und einen eitrigen Wall errichten. Der Schmerz verhindert, dass diese Schutzvorrichtung durch Bewegung oder Bereiben zerstört wird. Man sieht, wie das helle Blutserum durch die Kapillaren in das umgebende Gewebe einsickert und Leukocyten durch die Kapillarwände in das Gebiet

einwandern. Das begleitende Fieber dient als Gegenmaßnahme zur Verlangsamung oder Unterbindung der Virusreplikation, die bei erhöhter Temperatur empfindlich beeinträchtigt ist. Zusätzlich ist es eine Aufforderung an den Kranken mitzuarbeiten und ins Bett zu gehen, damit der hitzeregulierende Mechanismus des Körpers leistungsfähiger arbeiten kann. Ist der Kampf beendet, wandern die überlebenden Abwehrzellen in den Blutstrom zurück. Zur Sicherung bleiben jedoch einige der Zellen am Entzündungsort zurück. Einige Makrophagen arbeiten weiter. Sie kapseln die toten Zellen und deren Bruchstücke ein, phagozytieren und verflüssigen sie unter Eiterbildung. Die verflüssigten Reste werden durch die Wände der Lymphgefäße resorbiert und abgeführt. Danach beginnt unter Ausströmung von Fibrin aus dem Blut die Wiederherstellung des beschädigten Gewebes. Die Instandsetzungsarbeiten führen die Bindegewebszellen aus. Sie proliferieren, bis sie als Narbengewebe Schicht für Schicht das zerstörte Gewebe ersetzt haben. Sie genügen völlig bei wenig spezialisierten Geweben, wie der äußeren Haut, und sind sogar imstande, einige Aufgaben auszuführen, die normalerweise nicht zu ihrer Funktion gehören. Höher spezialisierte Zellen, wie die von Nieren, Leber, Nervengewebe oder Herz, können sie allerdings nicht ersetzen. Nie kann eine beschädigte Leber völlig wiederhergestellt werden. Glücklicherweise werden auch die in Nachbarschaft zur Wunde liegenden spezialisierten Zellen solcher Gewebe, wie die Hepatocyten der Leber, zur Proliferation angeregt und können einen Teil des verlorenen Gewebes ersetzen.

Die einer Entzündung zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind ungeheuer komplex und miteinander vernetzt. Unsere Kenntnisse hierüber sind in Säugetieren bereits sehr detailliert, aber gleichwohl sehr bruchstückhaft. Die stattfindenden Reaktionen sollen skizzenartig in einer zusammenfassenden und nur einen Überblick gebenden Schilderung dargestellt werden (Abbildung 23). Die Ausgangslage ist eine am Infektionsherd lokalisierte Zerstörung infizierter Zellen mit der Freisetzung von zellulärer und viraler Debris sowie von Viren in den interzellulären Raum des betroffenen Gewebes. Hier befinden sich patrouillierende Abwehrzellen, wie Monocyten/Makrophagen und dendritische Zellen, die durch die Aufnahme der Debris und auch durch Infektion durch die vorhandenen Viren mobilisiert und aktiviert werden und daraufhin Cytokine sezernieren, welche das weitere Geschehen steuern und regulieren. Um diesen Ablauf zu initiieren und auch so zu steuern, dass eine der Situation angemessene Reaktion erfolgt, müssen die Abwehrzellen zunächst einmal erkennen, dass eine Störung im System vorliegt, welche Schädigung vorliegt und dass ein Virus eingedrungen ist. Hierfür sind die Abwehrzellen mit einer Vielzahl

unterschiedlicher Sensormoleküle ausgestattet, die aufgrund ihrer Struktur in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Diese Moleküle befinden sich teils eingebettet in zellulären Membransystemen und teils frei im Cytoplasma der Zelle und sind so ausgestattet, dass sie bestimmte Molekülstrukturen, die an dem aktuellen Ort nicht vorkommen sollten, spezifisch binden. Sie werden daher als damage-associated molecular pattern (DAMP)-Rezeptoren oder pathogen-associated molecular pattern (PAMP)-Rezeptoren bezeichnet. Doch nicht nur die professionellen Abwehrzellen sind mit einem reichen Repertoire an Sensormolekülen ausgestattet. Alle Zellen eines Säugerorganismus verfügen über einen bestimmten Satz solcher Moleküle. Die für die Erkennung einer vorliegenden Virusinfektion hauptsächlich verantwortlichen, bisher identifizierten Rezeptoren sind zunächst die Toll-ähnlichen Rezeptoren TLR-3, welcher die bei der viralen Genomreplikation als Intermediärprodukte in großer Anzahl auftretende und normalerweise in der Zelle nicht vorkommende, längere doppelsträngige RNA-Moleküle als Liganden bindet, TLR-7 und 8, deren Liganden virale einzelsträngige RNA-Moleküle sind und der TLR-9, der virale DNA erkennt und bindet. Durch die RIG-I-ähnlichen Rezeptoren RIG-I und MDA-5 werden gleichfalls virusspezifische dsRNA- und ssRNA-Moleküle detektiert. AIM2-ähnliche Rezeptoren binden virale DNA-Moleküle und die besonders diversen NOD-ähnlichen Rezeptoren registrieren durch die Erkennung spezifischer Nukleinsäure- und Proteinstrukturen virale ssRNA- und dsRNA-Moleküle sowie virale Proteine, darunter virale Homologe von zellulären Proteinen. Hierzu zählen insbesondere Proteine von Herpes- und Poxviren. Weiterhin interagieren NOD-ähnliche Rezeptoren mit Wirtsproteinen in bestimmten, nicht für diese Proteine physiologischen Regionen der Zelle, und mit ungewöhnlich modifizierten Wirtszellproteinen. Damit ist besonders diese Rezeptorenklasse für die Erkennung von mit einer Virusinfektion in Zusammenhang stehenden physiologischen Änderungen der Wirtszellen verantwortlich. Die so ausgestatteten Zellen sind in der Lage, unterschiedliche Kategorien an Erregern, wie DNA- oder RNA-Viren, zu erkennen und durch das koordinierte Zusammenspiel der unterschiedlichen, jeweils beteiligten Rezeptoren, die zudem in Abhängigkeit von der erregerspezifischen Struktur und der Menge des Liganden graduell unterschiedlich reagieren, eine der Situation angepasste und angemessene Reaktion in die Wege zu leiten. Das Resultat ist eine auf die Gefährlichkeit der Infektion feinangepasste Antwort durch Expression eines entsprechenden Cytokinmixes. In Nichtabwehrzellen wird in der Regel als Antwort auf die Infektion das Cytokin Interferon gebildet und als letzte Maßnahme in einer ausweglosen Situation der Zelltod durch Apoptose eingeleitet. In Makrophagen kulminiert die Bildung der Liganden-Rezeptorkomplexe im Zusammenbau eines Inflammasom genannten

makromolekularen Multiproteinkomplexes (Abbildung 24), indem nach der Bindung des Liganden an den Rezeptor sogenannte Adaptorproteine angelagert werden. Diese wiederum rekrutieren bestimmte Pro-Caspasen, die daraufhin durch autokatalytische Spaltungen zu enzymatisch aktiven Caspasen werden. Das nun vorliegende, aktive Inflammasom bindet das in den Zellen konstitutiv, noch inaktiv vorliegende Cytokin Interleukin-1beta, das daraufhin durch die Aktivität der Caspasen in das aktive Interleukin-1beta überführt wird. Auch andere Cytokine, wie das Interleukin-6 und der Tumornekrosefaktor, können durch Inflammasomen aktiviert werden. Diese drei Cytokine, die aus der Zelle sezerniert werden, stellen die Mastercytokine dar. Durch sie werden weitere Abwehrzellen chemotaktisch zum Ort der Schädigung gelockt und zur Synthese weiterer Cytokine stimuliert, die als Mediatoren vielfältige Reaktionen, oft synergistisch, hervorrufen können. Um die Einwanderung weiterer Immunzellen zum Ort des Geschehens zu erleichtern, aktivieren die Mastercytokine saure und neutrale katabolische Enzyme der Zellmatrix, wie Proteasen, Metalloproteinasen, Nukleasen, Lipasen, Glykosidasen und Phosphatasen, die das Geflecht der extrazellulären Matrix auflockern und so für die Immunzellen durchlässiger machen, so dass ihre Beweglichkeit im Gewebe stark erhöht wird. Zusätzlich wird in den Zellen, die die Gewebeschädigung umgeben, die Expression der unterschiedlichsten Cytokinrezeptoren induziert, so dass die Mediatorcytokine ihre Wirkungen effektiv entfalten können. Durch besondere Regulationsmechanismen, hieran ist auch das in der Leber gebildete Akutphase-Protein beteiligt, werden die durch die Cytokine ausgelösten Reaktionen lokal auf den Ort der Schädigung begrenzt. Kommt es durch eine Überreaktion zur systemischen Verteilung von Cytokinen und so zur Entfaltung der Cytokinwirkungen in nicht an der Infektion beteiligten Geweben, können durch die dabei dort hervorgerufenen Funktionsstörungen ernsthafte Krankheitserscheinungen verursacht werden.

Die Wirkung der Mediatorcytokine ist vielfältig und vom Ort ihrer Aktivität abhängig (Abbildung 23). Zu diesen Cytokinen zählen eine Vielzahl weiterer unterschiedlicher Interleukine, Leukotriene, Prostaglandine, Catecholamine, Serotonin, Histamin und reaktive Sauerstoffspezies (ROS: H_2O_2 , O_2^- , OH^- , NO). Die wohl prominenteste ausgelöste Reaktion ist Fieber. Der Verlauf der Fieberkurve während der Infektion ist typisch für die vorliegende Viruserkrankung und kann zur Virusdiagnostik verwendet werden. Das verdeutlicht, wie fein die durch den gebildeten Cytokinmix ausgelösten Reaktionen auf ein bestimmtes Virus abgestimmt sind. Fieber entsteht durch die Wirkung verschiedener Interleukine auf den Hypothalamus, der den Muskelzittern erhöht und so für eine für die Virusreplikation

schädliche Erhöhung der Körpertemperatur sorgt, bei der die intrazellulären, molekularen Interaktionen beeinträchtigt sind. Auch das in infizierten Zellen gebildete Interferon wirkt ähnlich auf den Hypothalamus. Aktivierte Makrophagen unterstützen die Erhöhung der Körpertemperatur durch die Ausschüttung von Catecholaminen, besonders Dopamin, welche die Fettsäureoxidation im braunen Fettgewebe, welches auch noch bei Erwachsenen den Thymus umgibt, von der ATP-Synthese entkoppeln und so zur Wärmeproduktion beitragen. Andere Interleukine erhöhen zusammen mit Serotonin die neuronale Empfindlichkeit, indem sie die Nocizeptoren freier Nervenendigungen stimulieren. Das Resultat sind Schmerzen sowie erhöhte Druck- und Temperaturempfindlichkeit an der Entzündungsstelle, Kopfschmerzen und Gelenk- und Muskelschmerzen. Hierdurch wird verhindert, dass durch Bewegungen der von den Immunzellen gebildete Schutzwall um die Entzündungsstelle aufgebrochen wird. Serotonin sorgt weiterhin für die Aktivierung bestimmter neuronaler Reflexschleifen durch die Stimulation des unserem Willen entzogenen enterischen Nervensystems. Zur Entfernung der Viren aus unserem Körper werden dabei im Respirationstrakt Nies- und Hustenreflexe ausgelöst, im oberen Intestinaltrakt durch Stimulation der Medulla Erbrechen und im unteren Intestinaltrakt durch die Induktion der Wasserabsonderung durch die kryptischen Zellen Durchfall. Wiederum andere Interleukine bewirken im Zusammenspiel mit Leukotrienen, Prostaglandinen, ROS, Histamin und Bradykinin an der Entzündungsstelle die Erweiterung der Kapillaren (Vasodilatation) und eine erhöhte Permeabilität des Gefäßendotheliums. Das betroffene Gewebe wird somit mit geringerem Druck (besonders durch Stickstoffmonoxid hervorgerufen) von mehr Blut durchströmt, wodurch sich die lokale Temperatur erhöht und eine Rötung auftritt. Zusätzlich exsudiert Serum in das Gewebe, das dadurch anschwillt. Hierdurch wird die Heranführung weiterer Immunzellen sowie der Abtransport von Abfallprodukten erleichtert. In der Haut bewirken diese Cytokine eine Exanthembildung und in Anwesenheit cytolytischer Viren, beispielsweise Pockenviren, die Ausbildung von Pusteln. Im Fall stärker auftretender Blutungen in bestimmten Regionen, wie bei hämorrhagischen Fiebern, kommen zu diesen auf das Blutgefäßsystem wirkende Mechanismen noch weitere Einflüsse durch Funktionsstörungen bestimmte Organe hinzu. Durch eine infektionsbedingte Schädigung der Leber beispielsweise kann deren Syntheseleistungen für Blotalbumin und für Gerinnungsfaktoren so stark beeinträchtigt sein, dass zum einen der osmotische Druck des Blutplasmas deutlich absinkt und die Blutgerinnung deutlich vermindert ist. In Konsequenz kommt es zum Austritt von Blut. Durch Beeinträchtigung der Nebenniere mit einem damit einhergehenden Abfall an Adrenalin und Angiotensin im Blut kann der Blutdruck bedrohlich

zu einem Schockzustand sinken. Alle diese Wirkungen zusammengenommen führen zur körperlichen Erschöpfung und Schwäche verbunden mit Appetitverlust, Antriebslosigkeit und Schläfrigkeit. Sämtliche körperliche Aktivitäten werden gedrosselt und der Wirtsorganismus konzentriert sich somit auf die Abwehr der Infektion. Je nach dem Grad der Infektion und der Virusbelastung sowie in Abhängigkeit von der Struktur, der Spezifität und Sensitivität der aktivierten DAMP- und PAMP-Rezeptoren werden die beschriebenen Reaktionen durch Zusammenstellung und Konzentrationen der Cytokine im Cytokincocktail graduell angepasst.

Die bei Pflanzen durch Viren hervorgerufenen, sichtbaren Schadsymptome werden nach bisherigem Kenntnisstand besonders durch Viren mit (+)ssRNA-Genomen hervorgerufen. In Pflanzen liegen oft Koinfektionen mit mehreren Viren gleichzeitig vor. Insbesondere die Schäden bei Nutzpflanzen sind von großer ökonomischer Tragweite und Infektionen können sich hier durch die übliche Anbaustrategie als Monokultur leicht ausbreiten. Der pathologische Phänotyp basiert zum einen auf Interaktionen und Kompetitionen des Virus mit einer bestimmten Anzahl an pflanzlichen Genen, Proteinen und Leistungen, die umso größer ist, je schwerer die Symptome sind. Sowohl Induktionen beziehungsweise Aktivierungen als auch Unterdrückung beziehungsweise Inaktivierung der jeweiligen, betroffenen Komponenten sind möglich. Wie in anderen Wirtssystemen auch, werden so in Pflanzen zelluläre Rohstoffe verbraucht und verknappt sowie zelluläre Prozesse negativ beeinflusst. Zum anderen tragen ebenso die pflanzlichen Abwehrreaktionen zum Krankheitsbild bei.

Besonders die für die Transmission der Viren von Zelle zu Zelle verantwortlichen viralen Movementproteine (MPs) interagieren mit zahlreichen zellulären Komponenten und führen zu Störungen von Funktionsabläufen. Besonders Transportprozesse von Zelle zu Zelle werden durch die Movementproteine beeinflusst. Durch MP-induzierte, architektonische Veränderungen der zellverbindenden Plasmodesmata, aber auch durch zelluläre Abwehrmaßnahmen, wie Calloseablagerungen in der die Plasmodesmen umgebenden Zellwand, werden Größenausschlußgrenzen für den Transport von Kohlenhydraten als auch von zellulären Signalmolekülen, verändert und dadurch wichtige Stoffaustauschvorgänge zwischen den pflanzlichen Zellen und Geweben stark beeinträchtigt und die Entwicklung der Pflanze gestört. Durch Schädigungen der Leitbahnen, kann es zu Schwellungen auf Blättern, zur Buntstreifigkeit von Blüten oder auch zu Welken durch Turgorverlust kommen. Virale Proteine können verschiedene, an regulatorischen Prozessen beteiligte zelluläre Kinasen

hemmen oder mit anderen Enzymen, wie solchen der Gibberillinsynthese, welches als Hormon das Wachstum fördert, interagieren. Einige virale Polymerasen interagieren mit wachstumsregulierenden Proteinen der Auxine, wobei ein Vertreter das Indolacetat ist. Diese Interaktionen mit Wachstumshormonen sowie den interzellulären Transportprozessen zeigen sich oft in *Wachstumsstörungen der infizierten Pflanze*, wie zwergenhaften Wuchs oder morphologischen Deformationen. Solche Entwicklungsanomalien treten auch durch Interferenzen viraler Proteine und kleiner Nukleinsäuremoleküle mit Wachstum regulierenden zellulären RNAs, wie mikro RNAs aber auch von mRNAs, auf. Mißbildungssymptome durch Entwicklungsstörungen, sind auch oft in adulten Insekten bei viralen Infektionen der Larven zu beobachten. Zusätzlich zu diesen durch Viren verursachten, anomalen pflanzlichen Entwicklungs- und Wachstumsvorgängen, interagieren virale Proteine mit der Regulation des Zellzykluses in infizierten Zellen. Die Folge sind Zellwucherungen. Als häufiges Krankheitsbild tritt eine gelbe Mosaikstruktur auf Blättern auf. Der Grund für diese *Chlorose*, die eine virale Interferenz mit der pflanzlichen Photosynthese anzeigt, ist eine durch die Infektion verursachte Reduktion in der Anzahl an Chloroplasten oder Veränderungen in der Chloroplastenstruktur. Solche strukturellen Veränderungen, sind als Invaginationen oder Stromulbildungen zu erkennen. Die Photosynthese kann zusätzlich durch eine Virus-induzierte Aktivierung von MAP (Mitogen-aktivierte Proteine)-Kinasen und dadurch durch eine Störung mehrstufiger Signaltransduktionswege inhibiert sein. Grund für die allgemein bekannte Rot-Weiß-Scheckung der Blüten des Weihnachtssternes, der mit dem Weihnachtsstern-Mosaik-Virus infiziert ist, ist allerdings eine virusinduzierte Störung der Anthocyansynthese. Auch die gesteierte Musterung von Tulpenblüten basiert auf Virusinfektionen. Für solche virusinfizierten Tulpen wurden einstmals unglaubliche Geldsummen ausgegeben.

Obwohl Pflanzen nicht wie Säugetiere auf ein virusspezifisches, adaptives Immunsystem mit Antikörpern und Killer-T-Zellen zurückgreifen können, verfügen sie über potente Abwehrmechanismen gegenüber Viren. Pflanzen unterstützen nicht die Ausbreitung von Viren durch eine hohe Mobilität und verfolgen bei der Virenabwehr eine ihnen eigene Strategie, die dennoch einige parallelen zum tierischen Organismus aufweist. Die besondere von Pflanzen verfolgte Strategie zur Abwehr und Überwindung von schädlichen Einflüssen ist, dass nach der durchaus spezifischen Registrierung eines Schadens, sei es durch abiotischen Streß, wie Trockenheit, Kälte oder ein Toxin, oder biotischen Streß, wie Fraßschaden oder eine Virusinfektion, letztendlich die in der Pflanze ausgelösten Signale zu

einer einheitlichen Reaktion integriert werden. Dies bedeutet, dass die durch Wassermangel/Trockenheit ausgelöste Reaktion der Pflanze die gleiche ist, wie die durch eine Virusinfektion ausgelöste. Hieraus resultiert, dass eine Virusinfektion durch die induzierte Abwehrreaktion auch einer Schädigung durch Wassermangel entgegenwirkt. Man spricht hier von Resistenzreaktionen - im Falle einer Virusinfektion von einer durch ein Pathogen verursachten Resistenz (*PDR: pathogen-derived resistance*), die gegenüber verschiedenen Schädigungen schützen und bezeichnet diese Strategie als *cross protection*. Ein besonders interessantes Beispiel ist die Toleranz eines an heißen Quellen wachsenden Grases gegenüber hohen Temperaturen des Erdreichs. Von Marilyn Roossinck wurde gezeigt, dass diese Toleranz durch ein Virus eines parasitären, endophytischen Pilzes des Grases hervorgerufen wird.

In Pflanzenzellen dienen insbesondere die vielfältigen NOD-ähnlichen Rezeptoren (Proteine mit nukleotidbindenden und oligomerisierungsauslösenden Domänen; auch als NLR (nukleotidbindende und leucinreiche-Proteine) bezeichnet) als Sensoren zum Erkennen einer Virusinfektion. Mit ihrer Hilfe erkennen sie sowohl virusspezifische Molekülstrukturen, PAMPs, als auch mit Schädigungen verbundene zelluläre Molekülstrukturen, DAMPs. Ihre Aktivierung erfolgt durch virale dsRNA und ssRNA, durch bestimmte virale Proteine, wie Movementproteine und durch zelluläre Proteine, die aufgrund der Virusinfektion anomale Strukturen, Konzentrationen oder intrazelluläre Lokalisationen vorweisen. Wie in Säugerzellen wird durch die Aktivierung der Rezeptoren ein als Inflammasom bezeichneter Multiproteinkomplex gebildet. Das Resultat der Inflammasomaktivität ist jedoch nicht wie in Säugerzellen, die Produktion von unterschiedlichen Cytokinen, die für die Allgemeinsymptome der angeborenen Immunantwort und die Induktion der adaptiven Immunantwort verantwortlich sind, sondern eine *als hypersensitiv bezeichnete Antwort (HR: hypersensitive reaction)* sowie die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Ähnlich zu der Inflammasom-vermittelten Aktivierung des Mastercytokins Interleukin-1 in Säugerzellen, wird in Pflanzenzellen als Hauptinduktor für weitere Reaktionen *Salicylsäure* gebildet, der die Produktion zusätzlicher ROS stimuliert und über die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren die Expression spezifischer Proteine in die Wege leitet. Zu diesen Proteinen gehören weitere Sensoren, besonders Mitglieder der NOD-ähnlichen Rezeptoren, zur genauen Feststellung des durch das Virus angerichteten Schadens und die als *Resistenzgene (R-Gene)* bezeichnet werden. Weiterhin werden MAP-Kinasen verstärkt exprimiert, um die Signaltransduktion für die Expression bestimmter Abwehrproteine

effizienter zu gestalten und noch weitere ROS über deren hemmenden Einfluss auf die Photosynthese zu produzieren. Die Resultate dieser Reaktionen sind ausgedehnte Ligninvernetzungen der Zellen am Infektionsort, apoptotischer Zelltod infizierter Zellen und nekrotische Läsionen am Infektionsherd. Die Nekrosen, die in ihrer Ausdehnung durch zusätzliche lokale Phenolsynthese erweitert werden, zeigen sich in Form brauner *Mosaikmuster* auf den Blättern. Mittels dieser Abwehrmaßnahmen, versucht die Pflanze den Infektionsherd lokal abzugrenzen und die weitere Virusausbreitung zu verhindern. Salicylsäure wird als Hauptinduktor der soeben beschriebenen Reaktionen am Infektionsort in relativ hohen Konzentrationen gebildet. Seine Aufgabe hier ist nicht nur die Aktivierung der lokalen Reaktionen sondern es entfaltet auch eine direkte Wirkung, indem es zusätzlich an sogenannte low affinity-Rezeptoren der Zellen bindet. In Folge davon werden Repressormoleküle der Apoptose abgebaut und somit der apoptotische Zelltod infizierter Zellen zusätzlich begünstigt. Neben den auf den Infektionsherd konzentrierte Abwehrmaßnahmen erfolgt auch die Signalisierung einer möglichen, bevorstehenden Infektion auf entfernte Pflanzenteile und damit verbunden eine Induktion der Expression von Abwehrproteinen, die im Fall einer tatsächlich stattfindenden Infektion durch sich in der Pflanze ausbreitende Viren eine schnelle Abwehrreaktion ermöglichen. Eines dieser Signalmoleküle ist wiederum Salicylsäure, die sich in der Pflanze ausgehend vom Infektionsherd verteilt. Je weiter die Entfernung zum Infektionsherd ist, desto geringer ist ihre Konzentration. Sie bindet nun an ebenfalls vorhandene high affinity-Rezeptoren der Zellen. Durch die Bindung an diese Rezeptoren werden von diesen ausgehend über bestimmte Signalwege, bestimmte Transkriptionsfaktoren aktiviert und die Expression sogenannter *PR-Proteine (pathogenesis-related proteins)* induziert. Bei den PR-Proteinen handelt es sich um bestimmte Enzyme, wie virale Nukleinsäure abbauende RNasen, oder R-Gene. Unterstützung bei der Induktion von PR-Proteinen in entfernten, nicht-infizierten Pflanzenteilen erfährt die Salicylsäure durch ebenfalls in bereits infizierten Zellen gebildeten und sich von dort aus in der Pflanze verteilenden weiteren Signalmolekülen. Es handelt sich hier um Jasmonsäure, Ethylen und Abscisinsäure. Über die ebenfalls in infizierten Zellen gebildete flüchtige und damit über die Luft übertragbare Methylsalicylsäure werden auch weiter entfernte Pflanzenteile und sogar benachbarte Pflanzen zur Synthese der antiviral wirkenden PR-Proteine angeregt, auf eine mögliche Infektion vorbereitet und erhalten so in gewissem Sinn eine Art „Immunisierung“. Dieser antivirale Zustand in nicht infizierten Pflanzenteilen und benachbarten Pflanzen wird als *systemische, erworbene Resistenz (SAR: systemic acquired resistance)* bezeichnet.

Insgesamt wurden hinsichtlich der Pathogenese viraler Infektionen in Pflanzen folgende Beobachtungen gemacht. Je älter die Pflanze ist, desto größer ist ihre Krankheitstoleranz. Eine mögliche Ursache hierfür könnte das Prinzip des cross protection sein. Hohe Lichtintensitäten, hohe Temperaturen und hohe Kohlendioxid-Konzentrationen am Standort der Pflanze mildern die Symptome. Eine Erklärung hierfür gibt es nicht. Ebenso nicht für die Beobachtung, dass sich Pflanzen, in die das Virus über den Samen eingetragen wurde, öfter und schneller von der Erkrankung erholen.

Maßnahmen der Viren gegen Abwehrreaktionen der Wirte

Viren stehen nach dem Erreichen und Befallen ihrer Wirte einer mächtigen Armada an in diesen sowohl schon bereitstehenden, unspezifischen und als auch im Bedarfsfall sich entwickelnden, maßgeschneiderten Abwehrmolekülen und Abwehrreaktionen gegenüber, die dazu dient, den Eindringling zu entfernen, möglichst bevor eine Schädigung eintritt oder zumindest den durch das Virus angerichteten Schaden bis zur Eliminierung des Virus lokal zu begrenzen. Bei einer normal verlaufenden, akuten Virusinfektion des Menschen ist das Virus einschließlich der virusinfizierten Zellen im Durchschnitt zwei Wochen nach dem Eindringen eliminiert. Der Ablauf der Ereignisse stellt sich folgendermaßen dar. Das angeborene Immunsystem reagiert innerhalb von Minuten nach Eintritt des Virus in seine Wirtszelle. Cytokine werden produziert und freigesetzt. Durch ihre Aktivität werden vielfältige, hauptsächlich automatisierte, aber je nach Infektionsereignis in ihrer Zusammensetzung modifizierbare Abwehrmoleküle gebildet und Abwehrreaktionen in Gang gesetzt. Diese Reaktionen sind nicht besonders spezifisch auf das anwesende Virus zugeschnitten, sondern blockieren durch das Hervorrufen bestimmter physiologischer Zustände bis zu einem gewissen Grad die Replikation sämtlicher Viren, indem sie für Viren ungünstige Bedingungen schaffen, wie hohe Temperaturen durch die Induktion von Fieber (Abbildung 23). Zur Unterstützung dieser Abwehrreaktionen wandern neutrophile Granulocyten in den Infektionsherd ein. Neben der Ausschüttung weiterer Cytokine und Viruspartikel-schädigender Enzyme bilden sie ein extrazelluläres Fasernetzwerk, das aus Proteinen, von denen einige zuvor citrulliniert wurden, und Chromatin dieser Leukocyten ausgebildet wird und bereits neu gebildete Virionen an der Ausbreitung im Gewebe behindert. Auch Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) greifen ein. Indem sie die durch eine Virusinfektion in ihrer Oberflächenstruktur veränderten Zellen erkennen und abtöten, schränken diese Lymphocyten die Virusproduktion deutlich ein. Kann sich das Virus dennoch erfolgreich vermehren, erfolgt in einer nächsten Stufe unter Beteiligung des angeborenen Immunsystems im Verlauf von drei bis fünf Tagen nach Infektionsbeginn die Aktivierung des adaptiven Immunsystems mit seinen auf das jeweilige Virus zugeschnittenen Abwehrreaktionen (Abbildung 24). Zu diesem Zeitpunkt hat sich das Virus im Zielgewebe etabliert und die Menge an Virusnachkommen hat ein Ausmaß erreicht, das für eine starke Aktivierung dieses Systems benötigt wird. Die nun in Aktion tretenden Akteure sind die cytotoxischen T-Lymphocyten (CTL), die die Virusinfizierten Zellen spezifisch erkennen und abtöten, sowie die Antikörper-produzierenden B-Lymphocyten. Die CTL erreichen zwischen dem siebten und zehnten Tag nach

Infektionsbeginn ihre maximale Aktivität und töten äußerst effektiv infizierte Zellen ab. Damit vernichten sie ebenso das Virus und verhindern dessen weitere Vermehrung. Der Infektionsherd ist so in der Regel 14 Tage nach Infektion beseitigt. Die CTL verbleiben noch in immer weiter abnehmender Zahl weitere drei bis vier Wochen am Infektionsort, den sie schließlich verlassen. Einige von ihnen wandern ins Knochenmark und die Milz, um als langlebige Gedächtniszellen bei einer erneuten Infektion mit dem Virus schnell mobilisierbar zu sein. Spezifische Antikörper der B-Lymphocyten sind während der akuten, symptomatischen Phase kaum nachweisbar, aber erhöhen sich über eine Zeit von zwei bis vier Wochen. Sie sorgen für die Beseitigung der noch vorhandenen Viren und unterbinden die Ausbreitung von Viren im Gewebe und im Körper, indem sie die Viruspartikel ummanteln und so verhindern, dass das Virus seine Zielzellen erkennen und sich an diese anheften kann. Einige B-Zellen entwickeln sich zu Hochleistungsproduzenten - sie sezernieren bis zu 10.000 Antikörper pro Sekunde – und wandern als Plasmazellen ins Knochenmark, wo sie durch die Unterstützung der Knochenmarksstromazellen über viele Jahre ihre Produktionsleistung, mit der sie den Zustand der Immunität gegenüber einer Neuinfektion durch dieses Virus gewährleisten, aufrecht erhalten. Weitere B-Zellen entwickeln sich ähnlich wie die cytotoxischen T-Zellen zu langlebigen, schnell aktivierbaren Gedächtniszellen und ziehen sich ebenfalls in das Knochenmark und die Milz zurück, wo sie von den dortigen Gewebszellen bis zu ihrem Einsatz bei einer Infektion mit dem spezifischen Erreger, auf den sie trainiert wurden, versorgt werden.

Die Abwehrstrategie der Pflanzen konzentriert sich darauf, die virale Nukleinsäure durch Abbau zu zerstören und den Infektionsort abzuschotten, indem die Ausbreitung des Virus im Gewebe durch eine Hemmung des Transportes von Viren durch Plasmodesmen unterbunden wird und die Zellen in der näheren Umgebung von infizierten Zellen durch die Induktion von nekrotischen und apoptotischen Reaktionen abgetötet werden und somit nicht mehr für eine Virusreplikation nutzbar sind. Die Zerstörung viraler Nukleinsäure erfolgt durch einen Mechanismus, der als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird. Als Pathogen-spezifische Molekülstruktur (PAMP) zur Erkennung zellfremder Nukleinsäure dienen die bei einer Virusinfektion gebildeten langen, doppelsträngigen, viralen RNAs. Sie werden von einem Enzymkomplex mit RNase-Aktivität, dem Dicer-Komplex, der konstitutiv in den Zellen vorhanden ist, erkannt und durch diesen in kleine, doppelsträngige RNA-Fragmente mit einer Länge von 21-24 Nukleotiden, die siRNAs (small interfering RNAs), zerlegt, welche an sogenannte Argonautproteine weitergegeben werden und die die siRNAs dann zu einem

weiteren Multiproteinkomplex weiterleiten. Dieser RISC (RNA-induced silencing complex)-Komplex trennt die doppelsträngigen siRNAs voneinander und nutzt die dabei entstehenden kurzen, einzelsträngigen RNA-Moleküle viralen Ursprungs als Kescher zum Einfangen dazu komplementärer, einzelsträngiger, viraler mRNAs durch Hybridisierung. RNasen des RISC-Komplexes bauen daraufhin die so eingefangenen, viralen mRNA-Moleküle ab und verhindern damit die Synthese viraler Proteine. Nicht nur Pflanzen verfolgen die Strategie der RNA-Interferenz, um die virale Replikation zu unterbinden, sondern auch Pilze, Würmer und Insekten verwenden dieses Prinzip als zentrale Abwehrreaktion gegenüber Viren.

Bakterien verfügen über erstaunliche und vielfältige Abwehrreaktionen zum Schutz gegenüber Viren. Sie können mit allen Stadien des viralen Replikationszyklus interferieren. Sogar eine Art Gedächtnis für frühere Infektionen, das eine schnelle Abwehr eines viralen Angriffs ermöglicht, ist vorhanden. Einige dieser Reaktionen werden in modifizierter Form als nützliche Werkzeuge zur Bearbeitung von Nukleinsäuren bei der Laborarbeit verwendet. Um die Anheftung von Viren an die bakterielle Zellwand zu erschweren oder zu verhindern maskieren Bakterien ihre Oberfläche mit einer Matrix aus Exopolysacchariden, wie Alginate oder Hyaluronate und sie mutieren ihre als virale Rezeptoren dienende Oberflächenmoleküle. Zudem exprimiert ein bestimmter Anteil der Bakterienpopulation im Vergleich zu dem anderen Anteil eine alternative Ausstattung an Oberflächenmolekülen, was als Phasenvariation bezeichnet wird, und die damit Moleküle enthält, die von den Viren nicht als Rezeptoren genutzt werden können. Die bakterielle Zellwand enthält darüber hinaus Bestandteile, die die Injektion des viralen Genoms in die Bakterienzelle verhindern, indem sie die Aktivität viraler Lysozyme, die für die Genominjektion eine Pore in der Zellwand bilden, inhibieren. Besonders interessant sind die Mechanismen, durch die Bakterien die in ihrem Cytoplasma befindlichen viralen Nukleinsäuren durch Zerstückelung und Abbau zerstören können. Bakterien konzentrieren sich hierbei auf Viren mit doppelsträngigem DNA-Genom. Bakterien exprimieren konstitutiv Endonukleasen, die spezifische Basenabfolgen im dsDNA-Phagengenom, das im Vergleich zum Bakteriengenom nicht methyliert ist, erkennen (und daher als Restriktionsendonukleasen bezeichnet werden) und dann an spezifischen Stellen in Abhängigkeit von der spezifischen Erkennungssequenz das virale Genom schneiden und damit fragmentieren und zerstören. Ein weiteres dsDNA-abbauendes Abwehrsystem ist das CRISPR-Cas-System (clustered, regulatory interspaced short palindromic sequences-CRISPR associated proteins), welches zusätzlich eine Art genetisches Gedächtnis für frühere Infektionen der Bakterienpopulation darstellt. Im Prinzip handelt es sich um bakterielle

Nukleasen (Cas-Proteine), die durch spezifische RNAs, die spezifische Regionen des viralen Genoms markieren, an das Phagenom geleitet werden und dieses zerschneiden und so zerstören. Der Abwehrmechanismus beginnt unmittelbar nach der Injektion von viralen dsDNA-Genomen in die Bakterienzelle. Die unmethylierte DNA wird von konstitutiv in der Zelle vorhandenen Cas1- und Cas2-Desoxyribonukleasen (DNasen) erkannt und in kurze DNA-Fragmente zerschnitten, wodurch dieses Genom zerstört wird. Die viralen DNA-Fragmente werden jedoch nicht abgebaut sondern in eine bestimmte Region des Bakteriengenoms integriert, wo bereits ähnliche virale Genomfragmente früherer Infektionen in den vorhergehenden Bakteriengenerationen vorhanden sind. Diese Cluster aus Phagenom-Fragmenten werden als CRISPR-Arrays bezeichnet. Bakterien transkribieren beständig RNAs von diesen Bruchstücken der verschiedenen Phagenome, die durch weitere Cas-Enzyme (Endonukleasen, besonders Cas6) zu mit Phagenomen interferierenden RNAs (crRNAs) prozessiert werden. Schließlich werden diese crRNAs auf andere Cas-Enzyme, die jetzt wieder über eine DNase-Funktion verfügen, wie beispielsweise Cas3, übertragen. Hat eine Infektion mit einem Virus stattgefunden, das über Genomregionen verfügt, die komplementär zur crRNA sind, hybridisiert die crRNA zusammen mit der Cas-DNase an die entsprechende Region des Phagenoms und das Genom wird durch die DNase zerschnitten und inaktiviert. Durch dieses System sind Bakterien auf mögliche Virusinfektionen vorbereitet und können sofort nach seiner Freisetzung in die Bakterienzelle das Virusgenom degradieren. Auch Selbstmordreaktionen der Bakterien als Antwort auf eine Virusinfektion können zum Schutz vor einer Ausbreitung der Viren in einer Bakterienkolonie oder Bakterienpopulation ausgelöst werden. Bakterien produzieren selbstmörderische Toxine und dazugehörige, diese neutralisierende Antitoxine (TA-System). Durch die Virusreplikation wird die zelluläre Translation heruntergefahren und es werden weniger zelluläre Proteine gebildet. Da das Toxin über eine längere Halbwertszeit als das Antitoxin verfügt, verschiebt sich das Verhältnis der beiden antagonistischen Proteine zugunsten des Toxins, das nun nicht mehr neutralisiert werden kann und die Apoptose des Bakteriums wird induziert. Ebenso werden verschiedene andere Proteine, die inaktiv in der Bakterienzelle vorliegen, durch eine durch Viren induzierte Störung der zellulären Makromolekülsynthese aktiviert und die Selbstmordreaktion wird eingeleitet. Diese antiviral wirkenden Proteine, die die Bakterienzelle in einen permanenten antiviralen Status versetzt, werden als abortives Infektions-System (Abi-System) zusammengefasst. Hierzu gehören porenbildende Proteine, Proteine, die die Translation bakterieller Proteine drosseln oder eine Lyse der Bakterien induzieren.

Sei es ob die Wirtszelle alleine und für sich selbst oder ob ein Wirtsorganismus mittels kooperierender Zellverbände sich gegen Viren zur Wehr setzt, Viren müssen, um zu überleben, über Gegenmaßnahmen gegenüber den Abwehrreaktionen der Wirte verfügen, die ihnen erlauben zumindest so viel Zeit zu gewinnen, bis die Replikation erfolgt und die Übertragung auf andere Wirte sichergestellt ist. Jeder Virustyp verfügt über ihm eigene Möglichkeiten die Abwehrreaktionen seines Wirtes abzuschwächen, zu hemmen und ihnen entgegenzuwirken. Besonders kritisch sind für das Virus zwei Zeitpunkte im Verlauf der Infektion. Zunächst direkt nach der Infektion, wenn sich das Virus gegen eine Überzahl an zellulären Molekülen Zugriff auf zelluläre Leistungen verschaffen muss, um zu replizieren und sich im Wirt zu etablieren. Dann im späten Verlauf der Infektion, wenn besonders starke und auf den Eindringling zugeschnittene Abwehrreaktionen stattfinden. Die von Viren angewandten Techniken sind an ihren Lebensstil und jeweiligen Lebensraum sowie an die Abwehrmöglichkeiten ihrer Wirte angepasst. So interferieren manche Viren des Menschen besonders effizient mit der angeborenen Wirtsabwehr, wie das Hepatitis A-Virus, andere mit der adaptiven Abwehr, wie zum Beispiel die Herpesviren. Die möglichen Angriffspunkte für die Viren sind alle an der Abwehr beteiligten zellulären Moleküle und betroffen sind alle bisher bekannten Induktionswege, die die Abwehrreaktionen auslösen, alle bekannten Signalwege, die die Abwehrreaktionen untereinander koordinieren und alle bekannten antiviralen Aktivitäten, die das Virus direkt oder indirekt attackieren (Abbildung 25). Meist werden von einem Virus mehrere der im Wirtsorganismus vorhandenen antiviralen Mechanismen und Aktivitäten beeinflusst oder unterlaufen. Einige Beispiele sollen das verdeutlichen.

Proteasen der Polioviren inaktivieren dsRNA-bindende PAMP-Rezeptoren der RIG-I-Familie durch deren hydrolytische Spaltung. Die infizierten Zellen können nicht die Anwesenheit der viralen dsRNAs erkennen und die Induktion von die Abwehrmaßnahmen koordinierenden Cytokinen, einschließlich von Interferon, unterbleibt. Die Protease des Hepatitis A-Virus hingegen spaltet und inaktiviert ein in Mitochondrienmembranen befindliches Protein (MAVS, mitochondrial antiviral signaling protein), das an der Weiterleitung des durch die RIG-I-Rezeptoren ausgelösten Signalweges, der zur Synthese von Interferon führt, beteiligt ist. Beide Viren blockieren zusätzlich den Sezernierungsweg von zellulären Proteinen aus der Zelle in den Zwischenzellenraum. So ist nicht nur die Cytokinsynthese gedrosselt, sondern es wird zusätzlich die Ausschüttung von dennoch gebildeten Cytokinen, die für Abwehrmaßnahmen in den benachbarten Zellen notwendig ist, gehemmt. Die Vorwarnung

einer bevorstehenden Virusattacke an die benachbarten Zellen und die damit in diesen ausgelöste, vorsorgliche Herstellung virusangreifender Proteine zur Etablierung eines antiviralen Status unterbleibt. Das Virus kann sich so zunächst relativ ungestört im befallenen Gewebe weiter ausbreiten.

Besonders gut erforscht sind die Maßnahmen, die von den Mitgliedern der Herpesvirusfamilie zum Schutz gegenüber der Wirtsabwehr ergriffen werden. Zahlreiche Proteine aber auch Nukleinsäuremoleküle dieser Viren werden nur zu dem Zweck gebildet, den Abwehrmaßnahmen des Wirtsorganismus standzuhalten. Herpesviren konzentrieren sich hierbei insbesondere auf die Blockade der Bildung der durch Interferon induzierten antiviralen Proteine und auf die Hemmung der Aktivierung dieser Proteine sowie auf eine Unterdrückung der Antigenpräsentation durch die infizierte Zelle. Durch die Hemmung der Interferonwirkungen können sie verhindern, bereits vorgewarnte Zellen, die sich in einem abwehrbereiten Zustand befinden, bei ihrer Ausbreitung im infizierten Gewebe anzutreffen. Neben der Hemmung der Interferonsynthese in bereits infizierten Zellen durch virale Attrappenmoleküle, die bestimmten zellulären Transkriptionsfaktoren ähneln, welche die Interferonbildung einleiten, blockieren sie das durch Interferon ausgelöste Signal zur Bildung von antiviralen Proteinen, indem sie beispielsweise den Interferonrezeptor, die Januskinase, zerstören. Virale Nukleinsäureattrappen binden an bestimmte antivirale Proteine und verhindern deren Aktivierung. Hierzu gehören kurze virale RNA-Transkripte, die an die Proteinkinase R binden, so dass die virale Proteinsynthese nicht gestört wird oder virale Oligoadenylate, die die RNase L, welche nach ihrer Aktivierung virale mRNAs abbaut, blockiert ist. Besonders eindrucksvoll ist die Interferenz der Herpesviren mit der Antigenpräsentation, mittels derer infizierte Zellen virale Proteinbruchstücke auf ihrer Oberfläche zur Schau stellen und damit cytotoxische T-Zellen auf sich aufmerksam machen und für die Zerstörung durch die T-Zellen kennzeichnen. Herpesviren greifen dabei an sämtlichen Stellen der Vorgänge ein, die zur Präsentation viraler Proteine auf der Zelloberfläche führen. Sie machen sich damit für das adaptive Immunsystem praktisch unsichtbar. Für Herpesviren ist das von enormer Wichtigkeit, da sie besonders durch cytotoxischen Zellen attackiert und in Schach gehalten werden. Sie hemmen die Tätigkeit eines Multienzymkomplexes, dem Proteasom, der virale Proteine in kleinere Bruchstücke zerschneidet, sie blockieren das Transportmolekül, welches die viralen Proteinbruchstücke in das Innere des endoplasmatischen Retikulums einschleust, um dort an das zelluläre Protein (MHC-I) gekoppelt zu werden, das sich anschließend in der Zellmembran verankert und das

virale Bruchstück nach Außen zur Schau stellt, sie degradieren auch den MHC-I-Rezeptor und verhindern so, dass die viralen Bruchstücke an diesen gekoppelt zur Zelloberfläche gelangen, sie verhindern den Beladungsvorgang der MHC-I-Moleküle mit viralen Bruchstücken und sie können den Transport von mit Virusbruchstücken beladenen MHC-I-Molekülen vom endoplasmatischen Retikulum zur Zellmembran unterbinden. Schließlich gelingt es Herpesviren noch, durch virale Cytokinattrappen die Aktivierung von cytotoxischen Zellen zu blockieren.

Diese Beispiele für humane Viren sollen genügen, um das gewaltige Potential dieser Viren zur Verteidigung gegen die Abwehrreaktionen ihrer Wirte aufzuzeigen. Hinter der einfachen Beschreibung, stehen natürlich ungeheuer komplexe molekulare Mechanismen und es ließen sich noch viele weitere virale Täuschungsmanöver, Sabotageakte und Tarnmaßnahmen aufführen.

Dadurch, dass Viren in der Lage sind, sehr effektiv die gegen sie gerichteten unspezifischen als auch spezifischen Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus zu hemmen und zu blockieren, können durch die damit hervorgerufene Schwächung der Abwehrleistungen des Wirtes andere Erreger, besonders Bakterien, die Möglichkeit bekommen, sich ebenfalls relativ unbehindert zu vermehren und eine zusätzliche, durch sie hervorgerufene Sekundärinfektion zu verursachen. Da sie als Opportunisten von der viralen Infektion profitieren, wird die durch sie hervorgerufene Krankheit auch als opportunistische Infektion bezeichnet. Um solchen bakteriellen Überinfektionen vorzubeugen, werden oftmals zu deren Vermeidung Antibiotika verabreicht, die ja gegenüber Viren keine Wirkung haben.

Ebenso wie die animalen und humanen Viren verfügen auch die Bakterienviren und die Pflanzenviren über Fähigkeiten den Abwehrmaßnahmen ihrer Wirte zumindest einige Zeit standzuhalten.

Bakteriophagen können sich gegenüber den bakteriellen Restriktionsenzymen und den Cas1- und Cas2-Desoxyribonukleasen (DNasen) des bakteriellen CRISPR-Cas-System unsichtbar machen, indem sie ihr normalerweise unmodifiziertes DNA-Genom mittels eigener, viraler Transferaseenzyme methylieren oder an Cytosin-Nukleotiden glykosylieren. Sie täuschen so Merkmale des zellulären Genoms vor und entgehen der Erkennung und Zerstörung ihres Genoms durch die an der Virusabwehr beteiligten zellulären Nukleasen.

Die meisten Pflanzenviren besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom und sehen sich dem sehr wirkungsvollen RNA-Interferenz (RNAi)-Abwehrsystem der Pflanzenzellen ausgesetzt. Pflanzenviren verfügen daher über ein breites Arsenal an Proteinen, die mit diesem antiviralen System wechselwirken und es unterdrücken. Diese viralen Proteine werden nicht speziell für diese Aufgabe hergestellt, sondern es handelt sich um Virusproteine mit Funktionen bei der Virusreplikation, die in virustypischer multifunktionaler Manier zusätzlich auch Schritte des zellulären RNAi-Systems hemmen. Neben ihrer normalen Funktion binden einige dieser Proteine entweder an lange doppelsträngige virale RNA, die während der Genomreplikation gebildet wird und verhindern deren Erkennung durch den Dicer-Komplex des RNAi-Systems. Andere virale Proteine binden die vom Dicer-Komplex gebildeten kurzen doppelsträngigen siRNAs, die nun nicht mehr an die Argonautproteine und den RISC-Komplex des zellulären Abwehrsystems weitergegeben werden können. Weitere virale Proteine binden direkt an bestimmte Komponenten der RISC-Multiproteinmaschinerie. Auf diese Art und Weise unterdrücken Pflanzenviren äußerst effektiv die Zerstörung ihrer Nukleinsäuren.

Ursprung und Evolution der Viren

Viren sind spezifische genetische Informationen, die aus den Nukleinsäuren DNA oder RNA bestehen. Diese Nukleinsäuren, die für ein gegebenes Virus charakteristisch sind, erhalten sich dadurch, dass sie sich unter Verwendung der auf ihnen enthaltenen Informationen zur Herstellung von subgenomischen Nukleinsäuremolekülen und Proteinen parasitär in lebenden Zellen mit deren Hilfe und indem sie diese Ausbeutung vermehren. Sie tun dies, indem sie sich immer und immer wieder kopieren, also Replikate von sich selbst herstellen (Abbildung 5). Die Konservierung und Verbreitung der für die einzelnen Virustypen eigentümlichen genetischen Information erfolgt mittels einer nichtzellulären Struktur, dem Virion. Der Lebenszyklus ist zweigeteilt und wechselt zwischen extrazellulären und intrazellulären Phasen. Die Vermehrung eines Virus ist das Ergebnis von Wechselwirkungen zwischen zwei Systemen, des viralen und zellulären Systems, wobei das Virus funktionell von der Zelle abhängig ist. Die Fähigkeit des Virus, von einer Zelle zur anderen und von einem Organismus zum nächsten zu wechseln, d. h. seinen aktuellen Wirt zu verlassen und sich einen neuen zu suchen, gewährt dem Virus eine gewisse Eigenständigkeit, die für das Virus überlebenswichtig ist.

Eine Antwort auf die Fragen, wie Viren entstanden sind und wo ihr Ursprung vermutet werden kann, ist rein spekulativ und bisher auf experimentellem Weg nicht zu erbringen. Die Beantwortung ist eng mit der Suche nach ähnlichen Lebensformen und einer Analyse deren Fähigkeiten verbunden. Jeder Versuch, den Ursprung der Viren zu rekonstruieren, muss den Ursprung der Replikationsmechanismen der viralen Genome erklären.

Verschiedene *hypothetische Szenarien* wurden entworfen. Eine Entscheidung, welches Szenario richtig oder falsch ist, kann jedoch nicht getroffen werden.

Eine Hypothese, die *Virus-first-Hypothese*, postuliert, dass Viren Nachkommen von ersten primitiven, nichtzellulären Lebensformen sind, deren genetisches System sich vor der ersten Zelle entwickelt hat. Hiernach könnten sich vor etwa 4 Milliarden Jahren aus organischen Molekülen und deren Verbindungen in der Ursuppe RNA-Moleküle gebildet haben, die in der Lage waren, sich nicht-proteinezymatisch zu kopieren und damit zu vermehren. Der Kopierprozeß müsste durch die Anlagerung komplementärer Basenbausteine an das vorliegende RNA-Molekül und deren anschließenden Verknüpfung zu einem neuen spiegelbildlichen RNA-Molekül und so weiter und so weiter vonstattengegangen sein. Bei diesem Kopiervorgang könnten Fehleinlagerungen, d.h. Mutationen, auftreten, wodurch sich

das neue RNA-Molekül in seinen Eigenschaften verändert und sich von seiner elterlichen Vorlage unterschieden hätte. Durch verschiedene Varianten eines spezifischen Nukleinsäuremoleküls wäre die Möglichkeit der Anpassung an unterschiedliche Umweltbedingungen und die Selektion verschiedener Varianten gegeben gewesen. Zu irgendeinem Zeitpunkt könnten sich diese Nukleinsäuren mit Schutz gewährenden Proteinen umgeben haben, die jedoch während des Kopiervorgangs entfernt werden mussten, zumindest kurzzeitig. Viren, die ja in besonderem Maße an den intrazellulären Parasitismus und den Wechsel von Zelle zu Zelle angepasst sind, hätten sich jedoch erst nach dem Auftreten von Zellen aus solchen Urviren entwickelt. Der immense Vorteil, den solche Urviren durch die Fähigkeit, in Zellen einzudringen und in diesen ihr Genom zu replizieren, gewonnen hätten, wäre gewesen, dass im Vergleich zur Ursuppe, in der die benötigten Rohstoffe für die Herstellung von Genomkopien stark verdünnt und in einem großen Volumen verteilt waren, die benötigten Substanzen hoch konzentriert und auf engstem Raum zur Verfügung gestanden hätten.

Eine weitere Hypothese, die *Flucht-Hypothese*, postuliert, dass sich bestimmte aus dem Genom von Zellen herausgeschnittene Gene oder DNA-Bereiche sowie bestimmte subgenomische RNAs von Zellen mit schützenden Proteinen und unter gewissen Umständen noch mit einer weiteren, Schutz bietenden zellulären Membran umgeben hätten. Diese genetischen Elemente wären für ihre eigene Replikation bereits von Anfang an auf die Rohstoffe und die Leistungen einer Helfierzelle angewiesen gewesen. Solche von Beginn an obligat parasitäre, genetische Einheiten könnten den Urtyp von Viren darstellen, die mit der Erlangung der Fähigkeit, gezielt zwischen verschiedenen Zellen hin und her zu wechseln, ihre Überlebensfähigkeit beträchtlich erhöhten.

Das Ausgangsszenario für die *Reduktions-Hypothese* ist die Annahme, dass die ersten Zellen unter gewaltigem Konkurrenzdruck um die zur Verfügung stehenden Rohstoffressourcen standen. Je kleiner und einfacher gebaut eine Zelle ist, umso schneller kann sie sich bei einer gegebenen Menge an Rohstoffen vermehren. Um diesen Vorteil zu nutzen, könnten einige Zellen immer mehr ihrer Strukturen reduziert und nicht essentielle Gene entfernt haben. Urviren könnten nun auf diese Weise minimalistisch zusammengeschrumpfte Zellen gewesen sein, die sich nur noch parasitär in einer Helfierzelle vermehren konnten und dafür die Fähigkeit erwerben mussten, in diese einzudringen. Eng an dieses Szenario angelehnt ist die Vorstellung, dass sich die ersten Urprotozellen aus denen sich die heutigen Zellen entwickelten, die jedoch auf unbekannte Weise grundverschieden von den heutigen Zellen

waren, in Konkurrenz mit den leistungsfähigeren, deutlich weiterentwickelten, heutigen Zellen standen und nur durch Verringerung ihrer anatomischen Strukturen und ihrer Genomgröße unter gleichzeitiger Ausbildung einer parasitären Lebensweise in den modernen Zellen überleben konnten. Urviren wären nach dieser Vorstellung die Nachkommen von archaischen Zellen.

Als letztes mögliches Szenario für die Entstehung von Viren soll die an die Endosymbionten-Theorie angelehnte *Parasitendegenerations-Hypothese* beschrieben werden. Hiernach könnten frühe tierische, amöbenartige Einzeller Bakterien als Nahrung aufgenommen haben. Warum auch immer, wurden einige so aufgenommene Bakterien nicht verdaut und entwickelten die Fähigkeit, Substanzen des räuberischen Einzellers zu verwerten und sich in dem Räuber zu vermehren. Die parasitäre Lebensweise ermöglichte nun wiederum eine Einsparung an eigenen Strukturen und Urviren entstanden durch den parasitären Lebensstil ermöglichte Degeneration der früheren Nahrungsoffer bis hin zum Verlust der eigenen Ausstattung für einen unabhängigen Stoffwechsel und ließ Organismen entstehen, die nur die genetischen Informationen enthalten, die ihnen ihre Identität und Vermehrungsfähigkeit garantieren.

Alle vorgestellten Hypothesen zur Entstehung von Viren haben einen gewissen Grad an Plausibilität. Man muss sich aber die Frage stellen, ob es Lebensformen gibt, die aufgrund ihrer Merkmale die eine oder andere Vorstellung unterstützen können.

Die Virus-first-Hypothese veranschlagt die Entstehung von Viren auf eine begrenzte Zeitspanne vor der Entwicklung von Zellen. Nach dieser Hypothese könnten pathogene RNA-Moleküle, die unter der Bezeichnung Viroide zusammengefasst werden, lebende Fossilien sein, die ähnliche Eigenschaften wie die hypothetischen RNA-Urviren aufweisen. Viroide unterscheiden sich grundlegend von Viren. Es handelt sich hierbei um in Pflanzenzellen parasitierende, einzelsträngige, ringförmige RNA-Moleküle, die aus 250 bis 400 Basen-Bausteinen bestehen und eine stabähnliche Form ausbilden. Sie stellen damit die einzigen in der Natur vorkommenden ringförmigen RNA-Moleküle dar. Das RNA-Molekül wird von keiner Proteinschale schützend umgeben. Das nackte RNA-Molekül ist aufgrund seiner Struktur - klein und ringförmig - und im Vergleich mit anderen RNA-Molekülen, auch viralen RNA-Genomen, außerordentlich stabil und gegenüber Exonukleasen resistent, die die hauptsächlichsten RNA-abbauenden Enzyme in Zellen repräsentieren. Diese Stabilität könnte vielleicht ein Überleben in einer primitiven Umwelt gewährleisten. Die heute bekannten

intrazellulären Formen hätten sich allerdings erst nach der Evolution der zellulären Organismen ausbilden können. Die RNA der Viroide enthält keine Information zur Herstellung von Proteinen, sondern lediglich Signale, die die Herstellung von Kopien ihrer selbst innerhalb der pflanzlichen Wirtszelle durch die zelluläre Maschinerie bewirken, sowie Signale, die zu einer Spaltung des Moleküls an ganz bestimmten Stellen führt. Diese Spaltung erfolgt eigenständig durch die RNA, also autokatalytisch ohne Mithilfe zellulärer Proteine, eine Fähigkeit die als Ribozymaktivität bezeichnet wird, und spielt während der RNA-Vermehrung eine Rolle. Die Vermehrung erfolgt durch einen Mechanismus, bei dem die RNA des Viroids als Vorlage für zunächst die Herstellung eines Spiegelbilds dieser RNA, dem Antigenom, dient und dann mehrmals hintereinander nach dem rolling circle-Mechanismus kopiert wird. Die entstehenden Kopien hängen kettenförmig aneinander und werden anschließend durch die erwähnte autokatalytische Ribozym-Spaltung voneinander getrennt. Die Replikation des Viroid-Genoms übernimmt die im Zellkern der Pflanzenzelle vorliegende zelluläre Polymerase II, die dort als DNA-abhängige RNA-Polymerase für die Herstellung der mRNA-Transkripte zuständig ist. Außerordentlich erstaunlich ist, dass dieses Enzym bei der Anfertigung der Genomreplika von Viroiden die Funktion einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase ausführt, einer Polymeraseaktivität, die unter sonstigen Umständen von keiner zellulären Polymerase gezeigt wird und somit vom Viroid modifizierend ausgelöst werden muss. Einige DNA-Viren verwenden einen sehr ähnlichen rolling circle-Mechanismus bei der Herstellung neuer Genome, um einen Verlust an Nukleotiden während der Genom-Replikation zu vermeiden. Die Übertragung des Viroid-Genoms auf andere Pflanzen erfolgt vertikal durch Samen und Pollen oder horizontal durch Insekten mit dem Pflanzensaft. Die Ursachen für die auftretenden Krankheiten sind nicht bekannt. Da keine Viroid-Proteine existieren, müssen die Krankheitssymptome durch eine Wechselwirkung der RNA mit Komponenten der Wirtszelle ausgelöst werden. Man vermutet hier einen RNAi-Mechanismus, der durch eine Hybridisierung zwischen Sequenzen des Viroid-Genoms und mRNAs der infizierten Pflanzenzelle zum Abbau bestimmter zellulärer mRNAs führt. Die von diesen mRNAs kodierten Proteine werden nicht mehr oder nicht mehr in ausreichenden Mengen gebildet, so dass Funktionen der Zelle, an denen diese Proteine beteiligt sind, nicht mehr im notwendigen Umfang ausgeführt werden können und entsprechende Krankheitssymptome auftreten. Viroide sind somit parasitierende genetische RNA-Elemente, die lediglich die Signale für die eigene Vermehrung durch die pflanzliche Wirtszelle enthalten. Im Gegensatz zu Viren ist die Vermehrung von Viroiden nicht durch die Abwechslung einer extrazellulären mit einer intrazellulären Phase gekennzeichnet. Durch das

Fehlen eines Kapsids sind sie nicht in der Lage, extrazellulär zu existieren sowie selektiv bestimmte Zellen als Wirtszellen zu erkennen und in diese einzudringen. Ihre Verbreitungschancen sind damit stark eingeschränkt und von zufälligen Ereignissen abhängig. Erst in künstlichen Umgebungen, wie sie pflanzliche Großplantagen darstellen, wo sie durch bestimmte Ereignisse leicht übertragen werden können, z. B. durch Werkzeuge zum Schneiden der Pflanzen, treten sie auffallend in Erscheinung. Als Übergangsformen zwischen Viroiden und Viren könnten Satelliten-RNAs und Satellitenviren angesehen werden. Satelliten-RNAs sind zusammen mit größeren viralen RNAs im Kapsid bestimmter Pflanzenviren enthalten. Sie können nicht selbstständig ihre RNA in Zellen vermehren, sondern benötigen das Virus, mit dessen Genom sie verpackt werden, als Helfer, der eine oder mehrere Funktionen bereitstellt, die für die Vermehrung innerhalb der Wirtszelle benötigt werden. Als Parasiten der Helferviren (!) können sie deren Vermehrung sowie die von dem Virus ausgelösten Krankheitssymptome beeinflussen. Satelliten-RNAs vermehren sich durch den gleichen Mechanismus wie Viroide und enthalten wie diese keine Information zur Herstellung von Proteinen. Ihre Verbreitungsmöglichkeit ist gegenüber den Viroiden wesentlich erhöht, da sie als Beifahrer im Kapsid von Viren mit diesen übertragen werden. Diese RNAs haben also eine extrazelluläre Phase, die jedoch nicht wie bei den Viren durch Eigenständigkeit gekennzeichnet ist, sondern von dem Helfervirus abhängt. Sie sind in ihrer Existenz völlig von zwei Systemen abhängig, dem viralen und dem zellulären. Satellitenviren unterscheiden sich von den Satelliten-RNAs dadurch, dass ihre RNA für ein oder mehrere Proteine kodiert, die eine Kapsel ausbilden, in die ihre genomische RNA verpackt wird. In ihrem Vermehrungszyklus tritt also eine eigenständige extrazelluläre Form auf. Für die Vervielfältigung ihres RNA-Genoms benötigen sie jedoch neben zellulären Funktionen zusätzliche Funktionen, die von einem Virus, ihrem Helfervirus, bereitgestellt werden. Ihre intrazelluläre Phase ist also ebenso wie bei den Satelliten-RNAs von zwei Systemen abhängig. Satellitenviren besitzen aufgrund ihrer extrazellulären Form eine größere Eigenständigkeit als die Satelliten-RNAs. Die Gruppe der Satellitenviren ist ebenso wie Viroide und Satelliten-RNAs auf Pflanzen als Wirtssystem ausgerichtet, wobei jedoch Ausnahmen auftreten. Beim Menschen kommt ein solches bizarres Satellitenvirus/Virus-Paar in Form der Hepatitis D/ Hepatitis B-Infektion vor. Das Hepatitis D-Virus (HDV) ist dabei von Funktionen seines Helfers, dem Hepatitis B-Virus, abhängig und ist in der Lage, die Folgen einer Hepatitis B-Virusinfektion negativ zu beeinflussen. Das Genom von HDV ist Viroid-ähnlich. Es besteht aus einem einzelsträngigen, zirkulären RNA-Molekül, das jedoch mit etwa 1.500 Basen größer als das Genom von Viroiden ist. Das HDV-Genom repliziert

sich ebenso wie Viroide im Zellkern mit Hilfe der zellulären Polymerase II nach dem rolling circle-Prinzip, kodiert jedoch im Gegensatz zu Viroiden für zwei Proteine, die mit dem Genom assoziiert sind. Dieses Nukleokapsid umgibt sich mit einer Membran, in die Membranproteine seines Helfervirus, dem Hepatitis B-Virus, einem Virus mit doppelsträngigem DNA-Genom, eingelagert sind. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass HDV in die gleichen Zielzellen wie sein Helfervirus eindringt, nämlich in humane Leberzellen. Sowohl HDV wie HBV werden durch Blut übertragen.

Bei den soeben vorgestellten Systemen, mit einer Beschreibung ihrer möglichen Entwicklung, die ausgehend von Viroiden über die Zwischenformen bis zu den Viren führt, ist jedoch auch eine umgekehrte Evolutionsrichtung vorstellbar. Danach hätten sich Satellitenviren, Satelliten-RNAs und Viroide durch einen nach und nach erfolgten Verlust an eigener Ausstattung aus Viren durch parasitäre Degeneration entwickeln können und dadurch einen noch höheren Grad des Parasitismus als Viren mit noch größeren Abhängigkeiten erreicht.

Die Flucht-Hypothese erlaubt theoretisch ein ständiges neues Auftreten von Viren aus genetischen Elementen von Zellen in der Vergangenheit, der Gegenwart und in der Zukunft. Bakterien verfügen in Form sogenannter Plasmide über kleine, ringförmige, doppelsträngige DNA-Moleküle, die von der genomischen DNA getrennt sind und unabhängig vom Genom vermehrt werden. Plasmide enthalten sowohl Informationen für die Herstellung von Proteinen, die der Zelle einen besseren Stoffwechsel erlauben, als auch Signale, die die Plasmidvermehrung durch zelluläre Polymerasen steuern. Solche vom Genom unabhängigen zelluläre genetische Elemente könnten durch den Erwerb einer Proteinhülle oder durch selbstkodierte Membranproteine, die eine Umhüllung der plasmidähnlichen DNA bewirken würden, zu Vorstufen von Viren geworden sein.

Retroviren, deren bekanntester Vertreter das AIDS-Virus HIV ist, stellen nicht auf direktem Weg Kopien ihres Genoms her, sondern schreiben ihr RNA-Genom zuvor in DNA um, die dann als Vorlage zur Herstellung neuer RNA-Genome dient. Auch Zellen besitzen die Fähigkeit, RNA-Moleküle in DNA-Moleküle umzuschreiben. Das Genom von Organismen enthält genomweit verteilt eine große Anzahl verschiedener, jeweils identischer sich wiederholender Sequenzen, sogenannte Repeat-Elemente. Diese Sequenzen werden in RNA transkribiert, dann von einer zellulären Polymerase mit RNA-abhängiger DNA-Polymerasefunktion in DNA umgeschrieben und anschließend an einer beliebigen Stelle des Genoms wieder integriert. Die Integration erfolgt mit Hilfe von Signalsequenzen, die retroviralen Integrationssequenzen ähneln. Man könnte sich vorstellen, dass im Laufe der

Evolution eine Verbindung von zellulären RNAs mit Proteinen, die die Fähigkeit haben RNA in DNA umzuschreiben, stattgefunden hat und so ausreichende Bedingungen vorlagen, die eine Verselbständigung dieses Systems erlaubten. Retroviren könnten damit eine Urform der Viren darstellen, aus denen sich die anderen Viren auf zwei verschiedenen Schienen entwickelt haben. Auf der einen Schiene hätte sich die Fähigkeit, RNA in DNA umzuschreiben, dahingehend abgeändert, dass nun RNA in RNA abgeschrieben werden kann, womit der Grundstein für die Entstehung der RNA-Viren gelegt worden wäre. Hier muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass, wie bei den Viroiden und dem Hepatitis D-Virus beschrieben, zelluläre Polymerasen durchaus über die Fähigkeit verfügen, RNA-abhängige RNA-Synthesen durchzuführen. Auf der anderen Schiene, die zu den DNA-Viren führte, wäre die Entwicklung so verlaufen, dass nur DNA in DNA abgeschrieben werden kann. Im Genom aller Säugetiere, sowie des Menschen, finden sich Regionen, die starke Ähnlichkeiten mit dem Genom von Retroviren aufweisen. Diese im Menschen als humane endogene retrovirale Sequenzen (HERVs) bezeichnete Elemente kodieren zum Teil für essentielle Proteine. Hierzu gehören die Proteine Syncitin-1 und Syncitin-2, die Ähnlichkeiten mit retroviralen Glykoproteinen aufweisen und wie diese die Fähigkeit besitzen, Membranfusionen zu veranlassen. Diese beiden Proteine sorgen dafür, dass bei Schwangerschaften Plazenta und Gebärmutter verschmelzen und so die Versorgung des Fötus erst möglich machen. Es bleibt jedoch die Frage, ob diese Regionen möglicherweise Vorläufer von Retroviren darstellen, oder ob es sich um Nachkommen von Retroviren handelt, die in das zelluläre Genom eingebaut wurden. Sind die Syncitin-Gene retroviralen Ursprungs, müsste deren Integration in das Wirtsgenom vor 400 Millionen Jahren in einem Vorfahren der Plazentatiere, zu denen auch der Mensch zählt, stattgefunden haben, da erst die Syncitin-Proteine die Ausbildung der die Ernährung des Fötus gewährleistenden Plazenta ermöglicht. Auch die im Genom von Organismen vagabundierenden genetischen Elemente weisen Ähnlichkeiten mit retroviralen Sequenzen auf. Diese Transposonen wechseln ihre Positionen im Genom, indem sie an einer Stelle herausgeschnitten und an anderen Stellen wieder in das Genom eingefügt werden. Die dafür benötigten Signalsequenzen der Transposone sind mit den Signalsequenzen der retroviralen Genome, die deren Einbau in das Wirtsgenom veranlassen, vergleichbar. Auch diese mobilen Sequenzen, wie auch die Repeat-Elemente, könnten sowohl zum Ursprung von Viren beigetragen haben als auch Restsequenzen von Virusinfektionen sein, die vor langer Zeit stattgefunden haben.

Nach den anderen hypothetischen Ursprungsszenarien stammen Viren von Zellen ab und treten somit nicht vor den ersten primitiven Zellen auf. Doch selbst große Viren (um 0,0003 mm Viriondurchmesser und mehr) verfügen über keine strukturellen Eigenschaften, die auf eine mögliche Abstammung von Zellen hindeuten. Es gibt keine bekannten Formen, die hinsichtlich ihrer Struktureigenschaften eine Stellung zwischen Zellen und Viren einnehmen. Als Ausnahme jedoch könnten die Pockenviren sowie die Riesenviren der Amöben gelten. Riesen-DNA-Viren können sich im Innern einer Amöbe unabhängig von einigen zellulären Funktionen vermehren. Unter den etwa eintausend Genen der Riesenviren kodieren einige für Proteine der zellulären Translationsmaschinerie, wie Aminosäuren-tRNA-Ligasen. Neben dieser für Viren ungewöhnlichen Selbstständigkeit, enthalten ihre Virionen keine der beiden Strukturelemente (Ikosaeder-Form oder helikale Form), die so typisch für die Proteinkapseln der Viren sind, sondern verfügen über eine aus vielen verschiedenen Teilen aufgebaute Hülle. Man bezeichnet solche Viren, zu denen auch die Mitglieder der Pockenvirus-Gruppe zu zählen sind, daher auch als komplexe Viren. Trotz der Ausnahmestellung der großen Viren zeigen sie das virustypische Replikationsverhalten. Nach Eintritt in die Wirtszelle zerfällt die Struktur des Viruspartikels und das virale Genom wird in den Innenraum der befallenen Zelle frei gesetzt. Mikroorganismen, die großen Viren hinsichtlich ihrer Genomgröße und ihres Lebensstils als intrazelluläre Parasiten gleichen, sind zu Viren grundverschieden, wenn man ihre Struktur und biologischen Eigenschaften mit Viren vergleicht. Bakterien sind viel kleiner als menschliche Zellen (die kleinsten Bakterien haben eine Größe von 0,0005 mm; sie sind damit zum Teil kleiner als die Riesenviren der Amöben) und verfügen über weniger diverse, spezialisierte Stoffwechselfunktionen. Im Gegensatz zu einzelligen parasitären Pilzen ist ihr Genom nicht von einer Hülle (Zellkern) umgeben, sondern liegt frei im Zellinnern vor. Rickettsien und Chlamydien, die in einigen Fällen wie Bakterien Krankheiten verursachen, sind wie Bakterien einzellige Organismen, deren Genom nicht von einer Hülle umgeben ist (Abbildung 26). Der fundamentale Unterschied zu Bakterien besteht darin, dass sie wie Viren obligate Parasiten sind. Das bedeutet, dass sie für ihre Vermehrung eine Wirtszelle benötigen. Die Stoffwechselfunktionen, die sie unabhängig von Zellen durchführen können, reichen nicht aus, um sie am Leben zu halten und sie können sich nicht wie die parasitären Protozoen (z.B. Amöben), Pilze und Bakterien getrennt von Zellen vermehren. Mycoplasmen sind die kleinsten lebenden Zellen. Auch sie können Krankheiten verursachen. Im Unterschied zu Rickettsien und Chlamydien können sie sich außerhalb von Zellen vermehren. Die soeben beschriebenen Organismen sind trotz einer entfernten Ähnlichkeit zu Viren eindeutig Zellen und haben während ihrer Entwicklung zu intrazellulären Parasiten ihre zellulären Strukturen

erhalten. Dies deutet darauf hin, dass einmal vorhandene zelluläre Strukturen einen entscheidenden Vorteil für das Überleben eines Organismus darstellen und dass diese Strukturen möglichst erhalten werden.

Zusätzlich zu der Frage, wie das Urogenom der Viren entstanden ist, stellt sich die Frage, wie es zur Entstehung der einheitlichen Virionstrukturen, nämlich der Rohrform bzw. der Kugelform, die ja einzigartige Strukturkonstruktionen in der belebten Natur sind, kam (siehe auch Kapitel „Viruspezifische Charakteristika“). Die Kapside der Viren sind Zusammenlagerungen vieler Kopien eines einzigen oder einiger weniger Proteine. Dieses Prinzip ist auf genetischer Ebene sehr ökonomisch, da dadurch das Genom sehr klein gehalten werden kann. Das Genom muss nur die Information für die Herstellung der wenigen Untereinheiten für die komplexen Kapsidstruktur enthalten, die dann in großer Anzahl produziert werden. Die identischen Untereinheiten lagern sich durch ein sich ständig wiederholendes Muster von Wechselwirkungen in einem von selbst ablaufendem Prozesse aneinander. In der fertiggestellten Struktur liegen damit zwischen den Untereinheiten immer wieder Kontakte der gleichen Art vor. Eine Struktur, die aus identischen Einheiten zusammengesetzt ist, ist nach den Regeln der Mathematik symmetrisch. Das besagt, dass Mittelachsen existieren, die die Struktur so unterteilen, dass sich die resultierenden Teile spiegelbildlich zueinander verhalten. Mit Hilfe mathematischer Modelle kann man ermitteln, auf welche Art und Weise identische Bausteine zueinander angeordnet sein müssen, um eine zylindrische Rohrform oder sphärische Kugelform auszubilden. Es gibt dabei nur eine begrenzte Anzahl an Wegen und die effizienteste Möglichkeit zur Ausbildung der Rohrform ist die helikale Anordnung der Untereinheiten um eine Mittelachse. Die Untereinheiten lagern sich dabei unter Ausbildung einer Scheibe aneinander und die einzelnen Scheiben stapeln sich aufeinander. Die effizienteste Möglichkeit, mit identischen Bausteinen eine Kugelform zu bilden, ist durch die Konstruktion eines Ikosaeders gegeben. Dabei werden 20 identische gleichseitige Dreiecke zu einer Schale angeordnet. Die beiden mathematischen Modelle der Kapsidstrukturen repräsentieren genau die von den Viren verwirklichten Objekte. Unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit haben sich somit in der Welt der Viren Strukturen entwickelt, die einzigartig für Lebewesen sind. Diese Strukturen bieten dem viralen Erbmateriale den Schutz, der eine Voraussetzung für die Übertragung von Organismus zu Organismus darstellt und die Grundlage für eine spezifische Übertragung bilden, da das Kapsid die Strukturen trägt, die für die Erkennung der Zielzellen verantwortlich sind. Erst die Unabhängigkeit von der Zelle, die durch die extrazelluläre Form der Viren gegeben ist,

erlaubte die Ausbildung von krankheitsauslösenden Eigenschaften der Viren mit schwerwiegenden Folgen für den Wirtsorganismus. Ist der Wirt durch das Virus so stark geschwächt oder in seinen Funktionen so stark behindert, dass sich das Virus nicht mehr vermehren kann, ist das Überleben der Virusnachkommen dennoch durch einen Wirtswechsel garantiert. Ebenso wird durch den Wirtswechsel die Flucht vor den äußerst effizienten Abwehrreaktionen des Wirtes, die das Virus vernichten können, auf neue, noch nicht abwehrfähige Wirte möglich.

Unabhängig von der nicht zu klärenden Frage, wie und wann die ersten Viren entstanden sind, lässt ein Vergleich des viralen Erbmaterials der unterschiedlichen existierenden Virustypen die Erstellung eines Stammbaumes der Viren zu. Ähnlichkeiten in der Genomorganisation, d.h. an welcher Position sich die Information für funktionell ähnliche Proteine befindet und von welchen Proteinen sie flankiert werden sowie Ähnlichkeiten der Proteine, die bei den unterschiedlichen Viren gleiche Funktionen im viralen Lebenszyklus haben, lassen den Schluss auf einen gemeinsamen Vorfahren dieser Viren zu. An der weiteren Evolution, dem Zusammenspiel von genetischen Veränderungen und Selektion, beziehungsweise Anpassung an variable Umweltbedingungen, die zu den einzelnen Virusfamilien führte und die weiterhin stattfindet, sind hauptsächlich drei Mechanismen am Werke. Ausgehend vom gemeinsamen Virusvorfahren erfolgte eine *divergente Entwicklung*. *Mutationen* im Genom führten zu strukturellen und funktionellen Änderungen in den viralen Proteinen und stellen die Basis für eine Anpassung der Virusnachkommen an verschiedene ökologische Nischen, die verschiedenen Wirtsorganismen und Wirtszellen entsprechen, dar (sogenannter Virusdrift). Die genetische Diversität der Viruspopulation einer Quasispezies, die sich in jedem infizierten Wirt ausbildet, sorgt auch dafür, dass Viren gut an die individuell unterschiedlichen Umweltbedingungen in jedem Wirt vorbereitet sind. Dadurch kam und kommt es zur fortschreitenden Auseinanderentwicklung der Viren, die schließlich zu neuen Viruseigenschaften und neuen daraus resultierenden Krankheitsbildern führen können. In diesem Fall hat das Virus sich so stark verändert, dass es als neues Virus in Erscheinung tritt und seine Identität mit seinem Vorfahren verloren hat. Einige für das Überleben des Virus unbedingt notwendige Funktionen bleiben jedoch erhalten. Diese Funktionen spiegeln sich in einer strengen Konservierung der dafür verantwortlichen Proteine wider. Dies bedeutet, dass diese Proteine nur leicht verändert werden und Hinweise auf verwandtschaftliche Beziehungen unter den Viren liefern. Einige Viren, die auf dem Stammbaum weit voneinander entfernt angesiedelt sind, können aufgrund eines weiteren Mechanismus in

einigen Proteinen auf der Ebene der Struktur und des Wirkungsmechanismus Ähnlichkeiten untereinander aufweisen. Diese Ähnlichkeiten resultieren nun nicht aus der Erhaltung eines entwicklungsgeschichtlich alten Proteins, sondern ergeben sich durch Anpassung der Viren an ähnliche Lebensstile. Man spricht bei einer solchen Entwicklung von *konvergenter Evolution*. Beispiele aus dem Tierreich wären die Entwicklung von Flügeln bei Vögeln und Fledermäusen oder die Ausbildung von Flossen bei Fischen und Meeressäugetieren. Neben diesen beiden kontinuierlichen Prozessen verfügen Viren über die Fähigkeit, Teile aus dem Genom anderer Viren oder der Wirtszelle in das eigene Genom einzubauen, also ihr Genom mit fremdem Erbmateriale zu rekombinieren (sogenannter Virusshift). Dies basiert auf dem Mechanismus der *homologen Rekombination* während der Genomreplikation. Hierbei lagern sich bis zu einem gewissen Grad homologe Bereiche des viralen Genoms und der fremden Sequenz aneinander und die gerade Genomkopien herstellende virale Polymerase wechselt auf die fremde Sequenz und verwendet diese nun als Vorlage bevor sie wieder auf den eigentlichen viralen Templatestrang zurück wechselt. Dabei wird die Information für einzelne Proteine oder ein größerer Informationskomplex, wie beispielsweise sämtliche Proteine, die bei der Vermehrung der viralen Nukleinsäure beteiligt sind, übernommen. Der Austausch ganzer funktionell zusammenhängender Genomabschnitte kann innerhalb und zwischen Virusgruppen erfolgen. Genetische Sequenzen des Wirtes werden nicht als größere Informationseinheiten übernommen. Dieser Mechanismus, bei dem ganze für eine bestimmte Funktion, wie der Genomreplikation, verantwortliche Genomsequenzeinheiten (Module) neu zusammengestellt werden, wird als modulare Evolution bezeichnet. Die Bedeutung dieses Mechanismus für die Evolution der Viren spiegelt sich in der Organisation der viralen Genome wider. Die Information zur Herstellung von Proteinen, die beim Ablauf bestimmter viraler Funktionen zusammenwirken, sind nicht wie beim Menschen auf dem Genom verstreut, sondern liegen benachbart nebeneinander. Somit sind funktionelle Einheiten auch räumlich zusammengefasst und man kann ein gegebenes virales Genom in einzelne Blöcke einteilen, wobei ein Block dadurch gekennzeichnet ist, dass er die Information für die Herstellung von Proteinen enthält, die bei einer bestimmten Funktion zusammenarbeiten. Beispiele dafür sind der Block, der die Information zur Herstellung der Kapsidproteine enthält oder der Block, der die Information für die Synthese der Proteine trägt, die für die Herstellung der neuen viralen Nukleinsäure verantwortlich sind. Durch Vergleich dieser Blöcke bei unterschiedlichen Viren lassen sich verwandtschaftliche Beziehungen auffindig machen. Man vergleicht dabei die Position der entsprechenden Blöcke auf dem Genom sowie die Zusammensetzung der Blöcke selbst. Viren mit segmentierten Genomen, also mit einem

Genom, das nicht nur aus einem Molekül sondern wie beispielsweise bei den Influenzaviren aus mehreren Molekülen (Segmenten) besteht, erfahren zusätzlich zu den bisher beschriebenen Prozessen eine deutliche Beschleunigung ihrer Evolution dadurch, dass bei einer Infektion einer Zelle mit mehreren Viren, beim Zusammenbau der Virusnachkommen die einzelnen Segmente gemischt werden können, also ein Teil des Genoms von dem einen Elternvirus und der andere Teil von einem anderen Elternvirus abstammt.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Obwohl der Ursprung der Viren völlig im Dunkeln liegt, lassen sich mit Hilfe vergleichender Untersuchungen an den existierenden Viren Wege ihrer Entwicklung aufdecken. So deuten einige Befunde darauf hin, dass Viren einen gemeinsamen Ursprung haben. Von diesem ausgehend entwickelten sich die Viren unter Anpassung an unterschiedliche Wirtssysteme und unter Ausbildung unterschiedlicher Strategien der Wirt-zu-Wirt-Übertragung auseinander, wodurch sich die heute bekannten Virusfamilien herausbildeten. Entfernt verwandte Viren bildeten bei vergleichbaren Lebensstilen in einigen Teilaspekten ihres Lebenszyklus ähnliche Charakteristika aus. Diese sind jedoch nicht von einem gemeinsamen Vorfahren vererbt, sondern ergaben sich durch Anpassung an ähnliche Umweltbedingungen. Durch die Übernahme von Erbinformationen von anderen Viren aber auch von der Wirtszelle können Viren mit neuen Eigenschaften und völlig neue Viren entstehen. Natürlich muss die Evolution von Viren, die ja hervorragend an ihren Wirtsorganismus angepasste Parasiten sind, im Zusammenhang mit der Evolution ihres Wirtes gesehen werden. Beide Systeme, Virus und Wirtsorganismus, haben sich unter gegenseitiger Beeinflussung gemeinsam weiterentwickelt (*Koevolution von Virus und Wirt*). Viren besitzen dabei durch ihre Fähigkeit, durch außergewöhnlich oft stattfindende Mutationen, ihr Erbmaterial zu ändern, sehr gute Voraussetzungen, schnell auf Veränderungen ihrer Umwelt zu reagieren und zusätzlich in neue ökologische Nischen, wie sie ein neues Wirtssystem darstellt, vorzudringen, wie beispielsweise bei einem Spezieswechsel von einem tierischen Wirt auf den Menschen (sogenannter Spill over).

Zusammenfassende Darstellung der Merkmale und Eigenschaften der Viren

1. Viren sind Makromoleküleinheiten bestehend aus Nukleinsäure und Proteinen.
2. Sie sind ubiquitäre, obligate, intrazelluläre Parasiten.
3. Viren haben sich auf bestimmte Wirtsorganismen und bestimmte Wirtszellen spezialisiert (viraler Tropismus).
4. Viren vermehren sich innerhalb ihrer Wirtszellen und müssen außerhalb ihrer Wirtszelle bei der Wirt-zu-Wirt-Übertragung überlebensfähig sein.
5. Ihre extrazelluläre Erscheinungsform ist das Viruspartikel (Virion), ein Makromolekülkomplex aus genomischer Nukleinsäure (DNA oder RNA), welche von einer schützenden Proteinhülle, dem Kapsid, umgeben ist. Manche Viruspartikel sind zusätzlich von einer Membran, in die virale Proteine eingelagert sind, umhüllt.
6. Die intrazelluläre Erscheinungsform sind alle virusspezifischen Moleküleinheiten.
7. Um zu überleben, müssen Viren eine kontinuierliche, sich vervielfältigende Infektionskette aufrecht erhalten.
8. Viren müssen den Abwehrreaktionen ihrer Wirte so lange standhalten, bis ihre Übertragung auf weitere Wirte sichergestellt ist.
9. Viren vermehren sich durch Replikation. Sie stellen mehr oder weniger identische Replikate / Kopien ihrer selbst her.
10. Viren mit RNA-Genom replizieren im Cytoplasma der Wirtszelle
11. Virale Polymerasen sind fehleranfällig und garantieren eine hohe Mutationsrate. Hierdurch wird eine hohe Anpassungsfähigkeit erreicht.
12. Viren nutzen die Rohstoffe der Wirtszellen und rekrutieren zelluläre Strukturen für ihre Replikation, einschließlich der zellulären Translationsmaschinerie.
13. Infizierte Zellen können ihre Funktion nicht mehr in vollem Umfang erfüllen und Krankheitserscheinungen sind die Folge.
14. Die in infizierten Personen durch ein Virus verursachten Krankheitserscheinungen sind heterogen und von mehreren Faktoren abhängig, wie allgemeiner Gesundheitszustand, Alter oder Geschlecht.

Zusammenfassung: Die fünf Schritte des viralen Vermehrungszyklus

Viren sind die kleinsten Mikroorganismen. Sie unterscheiden sich in Allem erheblich von anderen Kleinstlebewesen wie z.B. Bakterien. Sie sind Parasiten, die für sich alleine nicht lebensfähig sind. Viren wachsen nicht, teilen sich nicht und haben keine Geschlechtsform sondern vermehren sich, indem sie vielfache Kopien ihrer selbst herstellen. Hierfür benötigen sie lebende Wirtszellen, in die sie eindringen. Indem sie die Rohstoffe, die Ausstattung und die Fähigkeiten der durch sie infizierten Zellen anzapfen, schwächen sie deren Funktion oder töten sie sogar ab. Sind größere Bereiche eines infizierten Gewebes geschädigt, kann das entsprechende Organ nicht mehr seine Leistungen in vollem Umfang erfüllen. Hierdurch können Krankheiten entstehen. Wir stehen diesen Angriffen der Viren auf unsere Gesundheit jedoch nicht hilflos gegenüber. Unser Körper verfügt über sehr wirkungsvolle Abwehrreaktionen, die nach erfolgter Infektion hochgefahren werden. Dafür ist es aber notwendig, dass das eingedrungene Virus von der Zelle erkannt wird. Als Erkennungsmerkmale dienen für Viren typische Strukturen.

Die Vermehrung von Viren kann man in sechs Schritte einteilen (Abbildung 5).

1. Anheftung an die Wirtszelle

Die unterschiedlichen Viren haben sich normalerweise für ihre Vermehrung auf ganz bestimmte Spezies (z.B. den Menschen) und in diesen auf ganz bestimmte Wirtszellen spezialisiert, das Coronavirus SARS-CoV-2 auf Zellen der Lunge und des oberen Atemtraktes. Nach der Übertragung von einer infizierten Person auf eine weitere, muss das Virus seine Wirtszelle, die seine Vermehrung garantiert, erkennen und sich an die Zelle anheften. Die Übertragung erfolgt durch Viruspartikel. Coronaviruspartikel befinden sich in abgehusteten Tröpfchen. Im Viruspartikel befindet sich das Genom, das aus DNA oder wie bei Coronaviren aus RNA besteht, gut geschützt durch Virusproteine. Zusätzlich kann wie bei den Coronaviren noch eine Membranhülle als Ummantelung vorhanden sein. In dieser Membran befinden sich weitere Virusproteine, mit deren Hilfe das Virus seine Wirtszelle anhand von bestimmten Strukturen auf der Zelloberfläche erkennt und sich über diese an die Zelle anheftet. Das Coronavirus erkennt mit den Spikes auf dem Viruspartikel das ACE-2 (Angiotensin konvertierendes Enzym) auf der Oberfläche von Zellen der Atemwege, welches normalerweise an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt ist.

2. Eindringen und Freisetzung des Virusgenoms in die Wirtszelle

Durch die Bindung des Viruspartikels an die Oberfläche der Zelle wird die Virusstruktur instabil. Nachdem sich die Zellmembran zusammen mit dem Viruspartikel quasi als Bläschen in den Zellinnenraum abgeschnürt hat, wird eine Pore in der zellulären Membran geöffnet. Durch diese Pore gelangt das Virusgenom in den Innenraum der Zelle und das übrige Viruspartikel zerfällt. Nun befindet sich neben dem zellulären Genom ein weiteres Genom, das des Virus, in der Zelle und beide versuchen als Konkurrenten, die Funktionen der Zelle zu steuern.

3. Synthese viraler Proteine und 4. Replikation (Vervielfältigung) des viralen Genoms

Das in der Wirtszelle vorliegende Virusgenom veranlasst zunächst unter Beschlagnehmung der zellulären Produktionsfabriken und unter Verbrauch von zellulären Rohstoffen die Herstellung eigener Proteine (3.). Hierdurch kommt es zur Drosselung der Produktionsleistungen der Zelle. Die produzierten Virusproteine haben vielfältige Funktionen und ermöglichen die Herstellung von Kopien des Virusgenoms. Einige dieser Proteine bauen zelluläre Strukturen um, in denen dann die Kopien des Virusgenoms hergestellt werden, andere versuchen die Abwehrreaktionen der Zelle gegen das eingedrungene Virus auszuschalten und weitere erlauben dem Virus den effektiven Zugriff auf die Rohstoffe der Zelle. Als wichtigstes Virusprotein wird die Viruspolymerase gebildet, die das freigesetzte Virusgenom als Vorlage zur Herstellung zahlreicher Genomkopien nutzt (4.). Bei der Genomvervielfältigung von RNA-Viren, zu denen das Coronavirus gehört, entstehen doppelsträngige RNA-Strukturen, an denen die infizierte Zelle erkennt, dass ein Virus eingedrungen ist. Während der außergewöhnlich schnellen Herstellung von Genomkopien unterlaufen der Viruspolymerase Fehler und in den neuen Virusgenomen entstehen Mutationen (Abänderungen im Informationsgehalt) im Genom. Solche Fehler sind der Grund dafür, dass sich Viren verändern und unterschiedliche Varianten ausbilden, die möglicherweise auch einen Wechsel der Wirtsspezies ermöglichen (Artensprung). Gleichzeitig mit der Herstellung zahlreicher neuer Virusgenome werden die Virusproteine, die das Viruspartikel bilden, hergestellt. Durch die Aktivitäten des Virus ist ein normales Funktionieren der befallenen Zelle nicht mehr möglich und die Zelle versucht, nachdem sie erkannt hat, dass ein Virus anwesend ist, durch vielfältige Abwehrmaßnahmen das Virus an seiner Vermehrung zu hindern.

5. Zusammenbau neuer Viruspartikel

Gesteuert durch das Virusgenom häufen sich im Innern der infizierten Wirtszelle neue Virusgenome und die Strukturproteine des Virus an und schließlich werden in einem sehr komplizierten Vorgang aus ihnen neue Viruspartikel zusammengebaut, die Virusnachkommen. Viren, die wie Coronaviren mit einer Membran umhüllt sind, wählen während des Zusammenbaus ihrer Virusnachkommen noch eine bestimmte Membranstruktur der Wirtszelle, in die sie zuvor noch eigene Virusproteine eingelagert haben, als Virusmembran aus.

6. Freisetzung der Virusnachkommen aus der infizierten Zelle

Die neu zusammenbauten Virusnachkommen, die Kopien des ursprünglich eingedrungenen Viruspartikels sind, müssen nun noch ihre Wirtszelle verlassen, um in den Übertragungsweg zu gelangen, über den sie neue Wirte infizieren können. Nur so überleben sie und halten die Infektionsketten aufrecht. Manche Viren nutzen hierfür Ausschleusungswege der Zelle, andere tun dies, indem sie die Wirtszelle zerstören. Einige Viren nutzen nacheinander beide Möglichkeiten. Ein Teil der aus der Wirtszelle freigesetzten Viren befällt die benachbarten Zellen für einen weiteren Vermehrungszyklus. Diese Ausbreitung der Infektion innerhalb des befallenen Gewebes wird nach Bildung von Antikörpern gegen das Virus sowie von bestimmten aktivierten Killerzellen, die infizierte Zellen angreifen und zerstören, schließlich von diesen gestoppt. Der andere Teil der Virusnachkommen gelangt in den Übertragungsweg und zu neuen Wirten. Coronaviren zerstören letztendlich ihre Wirtszelle oder diese wird durch inzwischen aktivierte, angreifende Zellen des Immunsystems unter Freisetzung von Virusnachkommen zerstört. Dabei entstehende Zellbruchstücke und Flüssigkeitsansammlungen führen zu Entzündungen und Atembeschwerden, welche durch die durch Viren hervorgerufene Funktionsbeeinträchtigung der infizierten Lungenzellen verstärkt werden. Der durch die Schädigung der Lunge ausgelöste Hustenreiz befördert die Virusnachkommen über abgehusteten Schleim und Flüssigkeitströpfchen zu weiteren Personen, in denen dann ein neuer Vermehrungszyklus des Virus beginnt. Beim Coronavirus werden durchschnittlich drei weitere empfängliche (bisher nicht infizierte) Personen von einer bereits infizierten Person neu angesteckt.

Letztendlich ist der Ausgang der Infektion für die betroffene Person davon abhängig, wie erfolgreich die Abwehrreaktionen des Körpers das sich vermehrende Virus bekämpfen. In

jeder Person verlaufen die Abwehrreaktionen etwas unterschiedlich, was sich in den unterschiedlichen Krankheitsverläufen zeigt.

Was ist eigentlich ein Virus?

Kurz gefasst ist ein Virus eine spezifische Nukleinsäure, DNA oder RNA, die sich parasitär in Wirtszellen vervielfältigt. Weil einerseits die Wirtszelle und damit der Wirtsorganismus dabei stark geschädigt wird und andererseits die Immunabwehr Fahrt aufnimmt, muss diese Nukleinsäure für ihren Fortbestand auf andere Wirte übertragen werden.

Zusammenfassung: Unsere Immunantwort - Wie sie gegenüber Viren funktioniert

Tag für Tag sind wir krankmachenden Viren ausgesetzt. Wir sind jedoch gut gewappnet. Unser Körper verfügt über sehr wirkungsvolle Abwehrreaktionen, die nach erfolgter Infektion hochgefahren werden und den Erreger unschädlich machen und beseitigen. Zusätzlich behält unser Körper in Erinnerung, dass genau dieses Virus eingedrungen war und kann bei einem erneuten Angriff dieses sofort erkennen und bekämpfen, so dass eine erneute Infektion verhindert wird.

Die Virusabwehr wird von unserem Immunsystem durchgeführt. Zu ihm gehören verschiedene Zelltypen, die sich im Blut und in den Geweben aufhalten. Im Kampf stimmen sich die Akteure dann zeitlich und im Einsatz der Waffen ab. Auch die infizierte Gewebszelle ist beteiligt und warnt ihre Nachbarzellen vor dem Eindringling, so dass diese vorbeugenden Abwehrmaßnahmen ergreifen können. Oft reichen diese aber nicht aus und das Virus befällt eine größere Anzahl von Zellen im infizierten Gewebe. Die Folge ist eine Zerstörung dieser Zellen. Nun treten die professionellen Abwehrzellen in Aktion und koordinieren ihre Kräfte zu einer auf das anwesende Virus zugeschnittenen Verteidigungsstrategie, die in 4 Stufen abläuft (Abbildung 24).

1. Das Virus wird erkannt

Zuerst müssen die in den Geweben patrouillierenden Immunzellen die Anwesenheit und die Zerstörungsarbeit des in das Gewebe eingedrungenen Virus erkennen. Die dafür zuständigen Aufklärungseinheiten bestehen aus Makrophagen und aus mit langen Fortsätzen versehenen dendritischen Zellen, die zu diesem Zweck mit verschiedenen Sensormolekülen ausgestattet sind. Die bei der Zerstörung der Zelle durch das Virus anfallenden Bruchstücke der Zelle und des Virus sowie die freigesetzten Viruspartikel werden von diesen Zellen verschlungen und durch die Sensoren wird festgestellt, dass ein Virus anwesend ist und welcher Schaden durch dieses angerichtet wurde (Abbildung 23).

2. Eine Entzündung entsteht

Je nach festgestelltem Schaden und identifiziertem Virus geben die Patrouillenzellen Signalmoleküle ab, sogenannte Cytokine, die weitere Immunzellen, zur Unterstützung im Kampf zu Hilfe rufen. Die eingeleiteten Kampfhandlungen führen zu einer Entzündung am Kampfplatz. Zusätzlich wird dem Körper signalisiert, dass der Abwehrkampf begonnen hat

und seine Unterstützung benötigt wird. Eine der vielfältigen Hilfsleistungen ist die für Viren schädliche Erhöhung der Körpertemperatur und Fieber entsteht (Abbildung 22 und 23).

Zusätzlich präsentieren die Makrophagen und dendritischen Zellen Virusbestandteile, die Antigene, so auf ihrer Oberfläche, dass sie von anderen Immunzellen erkannt werden können (Abbildung 27). Anwesende B-Lymphocyten beginnen daraufhin mit der Produktion von Antikörpern, die für das eingedrungene Virus maßgeschneidert werden. Diese Antikörper lagern sich um die vorhandenen Viruspartikel und verhindern, dass weitere Gewebezellen infiziert werden. Die Wirkung auf das Virus ist jedoch nur schwach und nicht langfristig.

3. Spezialeinheiten werden ausgebildet und mobilisiert

Für eine vollständige und auf das anwesende Virus zugeschnittene Immunantwort ist es notwendig, dass Hochleistungs-B-Lymphocyten, sogenannte Plasmazellen, die bis zu 10.000 Antikörper pro Sekunde produzieren, sowie cytotoxische T-Lymphocyten, die infizierten Zellen attackieren und zerstören, mobilisiert werden. Hierzu bedarf es einer ausreichend starken Entzündungsreaktion am Ort der Infektion, durch die die dort anwesenden dendritischen Zellen so stark aktiviert werden, dass sie zu Lymphknoten wandern. Lymphknoten sind spezielle Strukturen des Lymphsystems, in denen sich Immunzellen ansammeln und untereinander Informationen austauschen – sie sind die „dating bars“ des Immunsystems. Hier werden nun die Informationen über die Kampfhandlungen, die die dendritischen Zellen mitbringen, über T-Helferzellen an B-Lymphocyten und cytotoxische T-Lymphocyten weitergegeben. Ein Teil der so aktivierten cytotoxischen T-Lymphocyten wandern zum Kampfplatz im Gewebe, wo sie zusammen mit bereits anwesenden natürlichen Killerzellen infizierte Gewebezellen zerstören. Einige B-Lymphocyten entwickeln sich zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen, die sich ins Knochenmark zurückziehen, wo sie für mehrere Jahrzehnte durch Stromazellen des Knochenmarks am Leben gehalten werden und durch die Produktion von Antikörpern einen langanhaltenden Schutz vor einer erneuten Infektion gewährleisten (Abbildung 24).

Durch das koordinierte Zusammenspiel der Immunzellen ist ein Virus normalerweise innerhalb von 2 Wochen nach Infektionsbeginn erfolgreich bekämpft.

4. Die Spezialeinheiten werden für weitere Angriffe bereit gehalten

Einige der beteiligten Zellen entwickelt sich zu Gedächtnis-B-Zellen, cytotoxischen Gedächtnis-T-Zellen und Gedächtnis-T-Helferzellen. Auch sie begeben sich wie die

Plasmazellen in die schützende und lebenserhaltende Umgebung des Knochenmarks, wo sie als schnell mobilisierbare Truppen für eine erneute Infektion durch den Erreger in Bereitschaft gehalten werden. Immunität liegt nun vor.

Wenn die Abwehrmaßnahmen zur Gefahr werden

Der Ausgang einer Infektion ist von den richtig koordinierten Aktionen der Immunzellen abhängig. In jeder Person verlaufen aufgrund individueller physiologischer Gegebenheiten, die unter anderem vom Alter und dem Geschlecht abhängig sind, die Abwehrreaktionen etwas unterschiedlich, was sich in unterschiedlichen Krankheitsverläufen äußert.

Auch eine Überreaktion durch außer Kontrolle geratene Immunreaktionen kann stattfinden. So kann, wie bei COVID-19, eine anhaltende, übermäßige Freisetzung von Cytokinen, ein sogenannter Cytokin-Sturm, zu Entzündungsreaktionen mit tödlichen Schäden in verschiedenen Geweben führen. Auch die Bildung von Antikörpern, die gegen körpereigene Proteine gerichtet sind, ist möglich.

Impfstoffe

Durch eine Impfung soll Immunität und damit Schutz vor einer Infektion erreicht werden. Hierbei wird eine wirkliche Infektion simuliert, die möglichst realistisch aber ohne Gefahr sein soll (Abbildung 28). Um eine Schutzwirkung durch Bildung von Plasmazellen, die Antikörper produzieren, und der unterschiedlichen Gedächtniszellen, besonders cytotoxische T-Zellen, zu erreichen, ist es notwendig, eine ausreichende Menge an Antigenen zu haben sowie ein entzündliches Umfeld zu erzeugen. Nur so wird die nötige Wanderung von aktivierten dendritischen Zellen von der Impfstelle zu den Lymphknoten ausgelöst. Um dies zu erreichen, werden oft Wirkverstärker, Adjuvantien, verwendet.

Als Impfstoffe verwendet man abgeschwächte oder abgetötete Viren, synthetisch hergestellte Virusbestandteile und Nukleinsäuren, die Virusbestandteile im Impfling produzieren (Abbildung 29). Oft sind Wiederholungsimpfungen nötig.

Abbildung 1: Zeittafel der Virologie

1796	Pockenschutzimpfung mit dem Virus der Kuhpocken (Edward Jenner)
1860-80	Mikroorganismen sind die Ursache von Infektionskrankheiten (Louis Pasteur, Rudolf Virchow, Robert Koch)
1879	Tabakmosaikkrankheit ist infektiös (Adolf Mayer)
um 1890	es gibt Infektionserreger, die nicht zur Gruppe der Bakterien gehören
1892	Bakterien-freier Presssaft mosaikkranker Tabakblätter ist infektiös (Dimitri Ivanowski)
1899	Ursache der Tabakmosaikkrankheit ist ein submikroskopischer Erreger in flüssiger Form, der nur in einem Organismus vermehrungsfähig ist (erste Definition von dem, was wir als Virus bezeichnen durch Martinus Beijerinck)
1897/98	Maul- und Klauenseuche der Rinder wird durch ein filtrierbares infektiöses Agens verursacht (Friedrich Löffler u. Paul Frosch)
1910	erstes virologisches Institut auf der Ostseeinsel Riems bei Greifswald
1915	Lyse von Bakterien durch einen filtrierbaren Erreger (Frederick Twort)
1922	diese Infektionserreger von Bakterien erhalten die Bezeichnung Bakteriophagen (Felix d'Herelle)
ab 1930	Elektronenmikroskopie, Zellkulturtechnik und biochemische sowie molekularbiologische Verfahren ermöglichen eine Definition u. die Klassifizierung von Viren

Abbildung 2: Merkmale der Viren

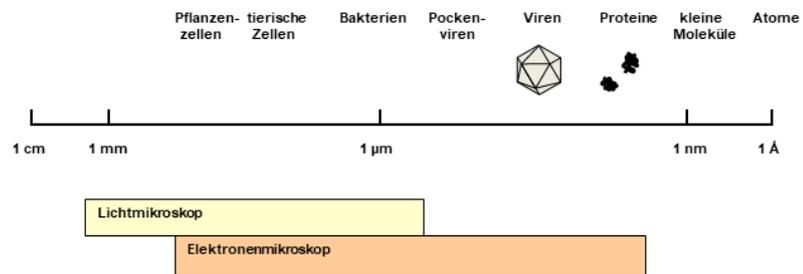
- sie haben keine zelluläre, körperliche Gestalt
- sie sind Biomoleküle und deren Aggregate

Nukleinsäure (DNA oder RNA)
Genom
ca. 10.000 Basen

Proteine, (Membran)
Virion ca. 100 nm
100 nm = 1/10.000 mm



- sie sind Nanopartikel



- sie wachsen und teilen sich nicht, bilden keine Geschlechtsformen, aber vermehren sich
- sie bewegen sich nicht aktiv, sie müssen transportiert werden
- sie sind für sich alleine nicht lebensfähig, sie sind obligate Parasiten
- sie existieren in 2 Lebensphasen:
 1. extrazelluläre Übertragung und
 2. intrazelluläre Vermehrung

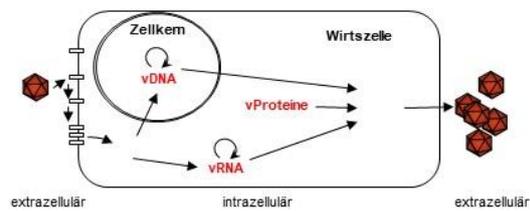


Abbildung 3: Viruspartikel (Virion)-Prototyp

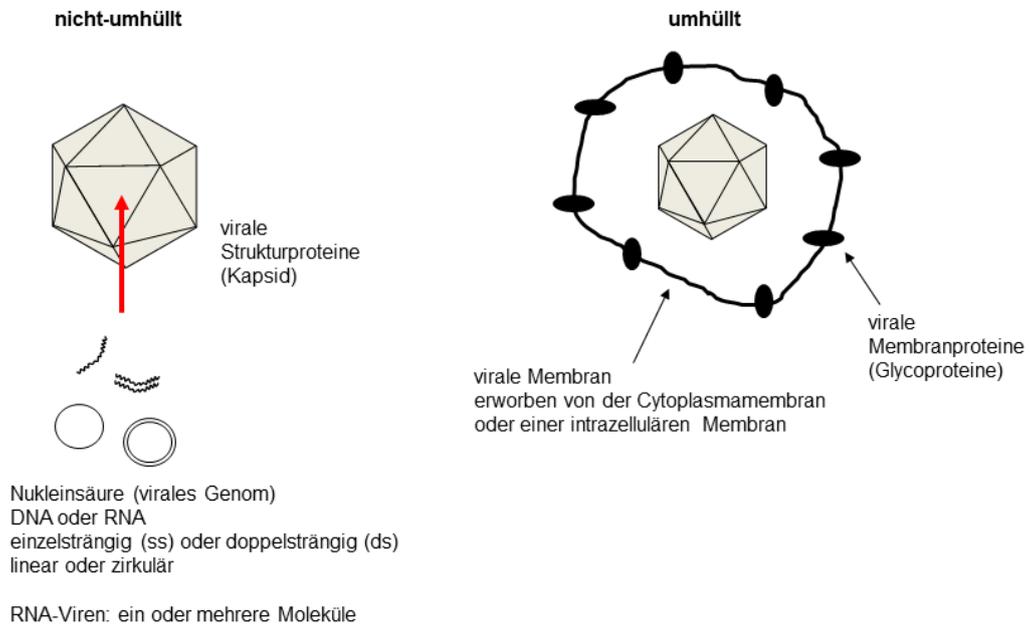


Abbildung 4: Die zwei Facetten des viralen Lebenszyklus

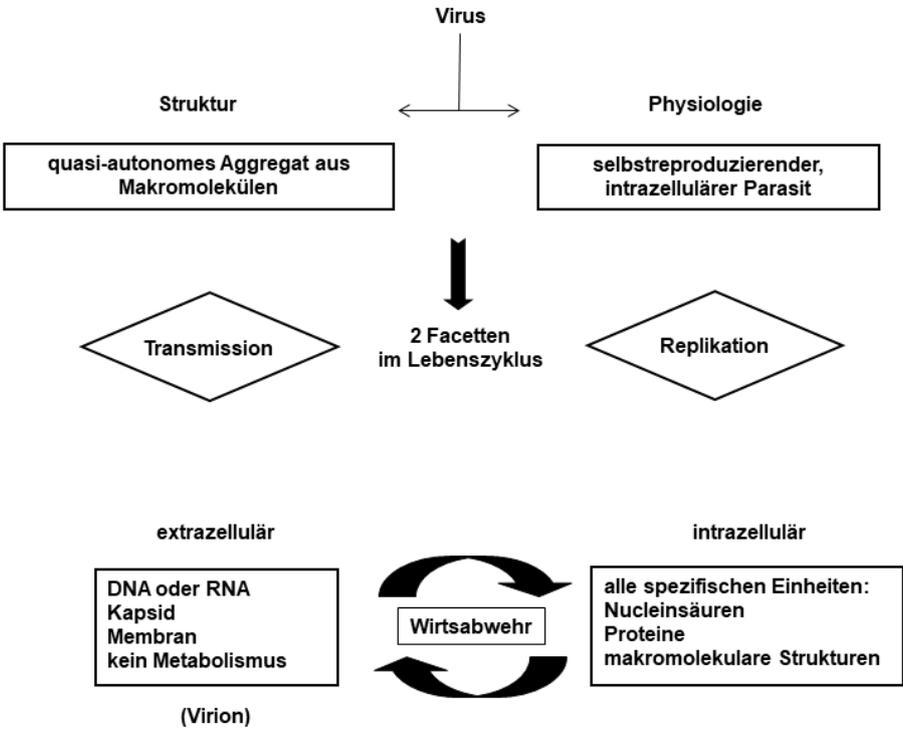


Abbildung 5: Der virale Replikationszyklus

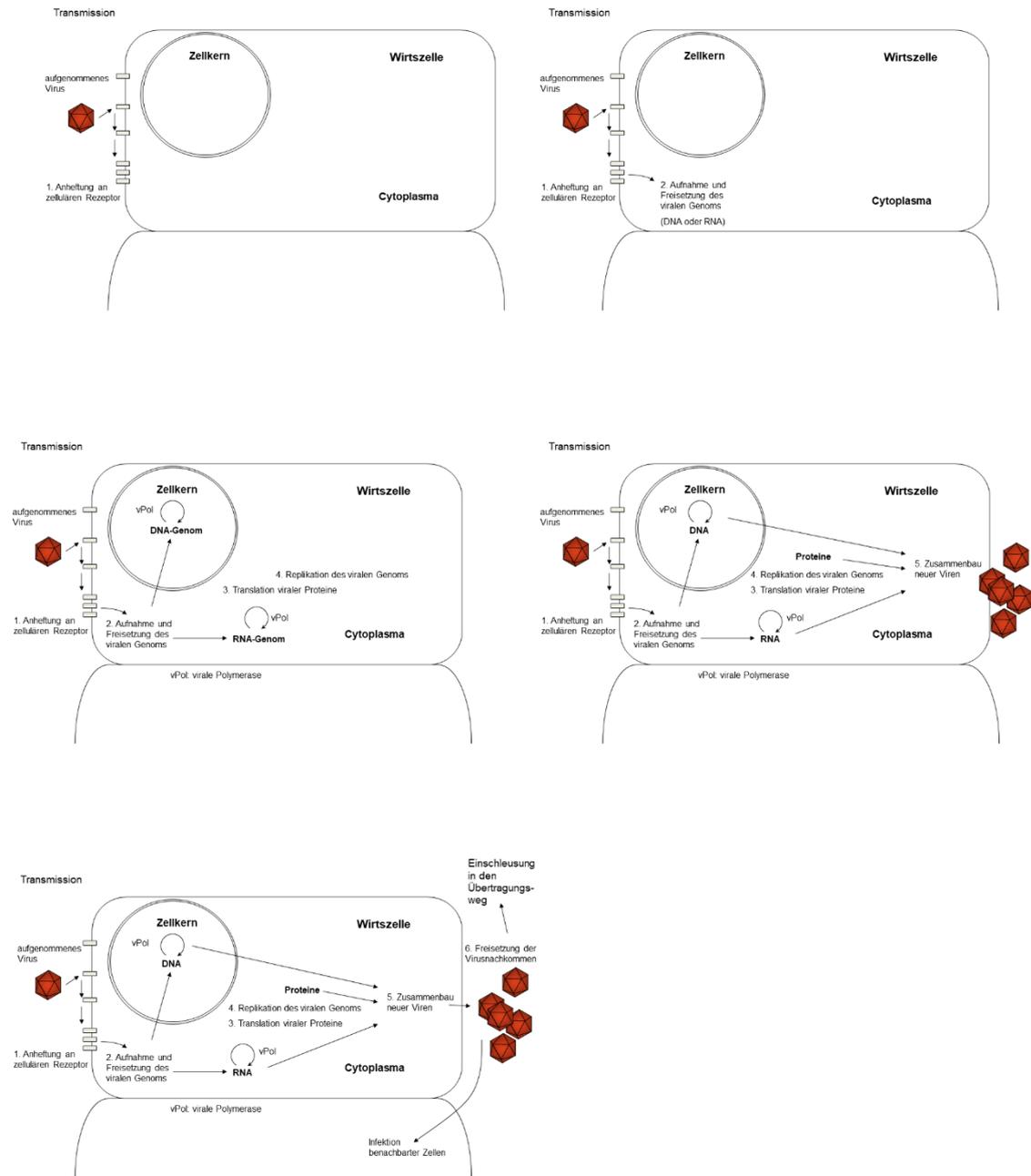


Abbildung 6: Stadien des viralen Replikationszyklus im Vergleich zum Kettenbriefprinzip

Virus	Kettenbrief
1. Übertragung und Anheftung	Zustellung an die richtige Anschrift
2. Genomfreisetzung in der Wirtszelle	Öffnen und Lesen des Briefes
3. Proteinsynthese und Genomreplikation	Kopien des Briefes erstellen
4. Zusammenbau der Virusnachkommen	Brief in Umschlag geben und frankieren
5. Freisetzung für Übertragung	Brief aufgeben

Ziel:

Sicherstellung der Übertragung von einem infizierten Organismus auf mehrere zusätzliche Organismen und damit Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen, sich vervielfältigenden Infektionskette

Abbildung 7: Charakteristika der Viren im Überblick

Durchschnittsgröße Virion:	20 – 200 nm (umhüllt, nicht umhüllt)
Allgemeines:	<p>moduläre Organisation kleiner, viraler Genome</p> <p>separate transkriptive (Transkription Translation viraler Proteine) und replikative Phasen (Amplifikation viraler Genome)</p> <p>temporales Expressionsmuster viraler Proteine</p> <p>multifunktionale Proteine</p> <p>Nutzung unterrepräsentierter Codons</p>

Genome:	<p>DNA</p> <p>ss oder ds</p> <p>linear oder zirkulär</p> <p>ein Molekül</p> <p>ss: 1.8-5 kb; ds: 3.2-280 kbp</p> <p>3-200 Gene</p>	<p><u>oder</u></p>	<p>RNA</p> <p>ss oder ds</p> <p>linear</p> <p>ein oder mehrere Moleküle (segmentiert)</p> <p>(+) / (-)-Strang Polarität</p> <p>4-30 kb / kbp</p> <p>3-12 Gene</p>
Expressionsstrategie:	<p>subgenomische RNA</p>		<p>subgenomische RNA</p> <p>Polyproteine (Spaltung durch virale Protease)</p> <p>leaky scanning (erstes AUG ignoriert)</p> <p>Suppression der Termination (Stop-Kodon ignoriert)</p> <p>Leseraster verschiebung (frame shifting)</p> <p>Nutzung unterrepräsentierter Kodons</p>
Erhöhung der Codierkapazität:	<p>splicing</p> <p>überlappende Gene</p> <p>beide Stränge kodieren (konvergente Transkription)</p>		<p>splicing</p> <p>überlappende Gene</p> <p>ambisense Strategie</p>

Abbildung 8: Beispiel für eine modulare Organisationsstruktur von viralen Genomen

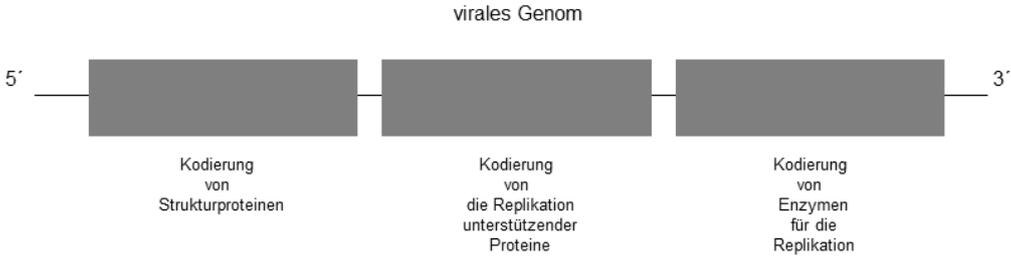


Abbildung 9: Ambisense Strategie von (-)-Strang-RNA-Viren (Schema)

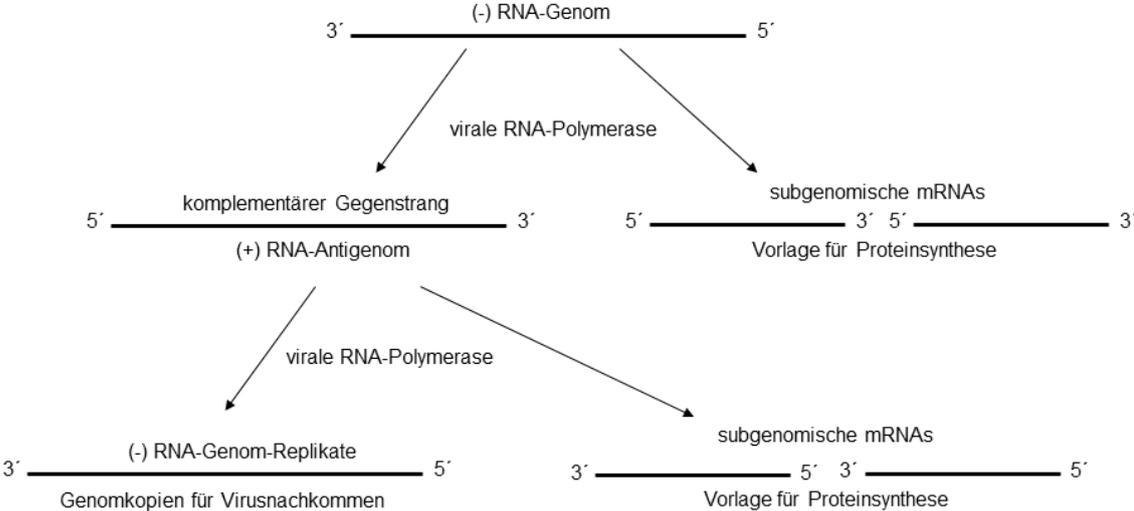


Abbildung 10: Der Nutzen von Mutationen für Viren

- hohes Anpassungspotential an variable Umwelt
- hohe Infektionserfolge
- schnelle Vermehrung
- Standhalten gegenüber Abwehrmaßnahmen des Wirts
- Entkommen der Immunantwort des Wirtes

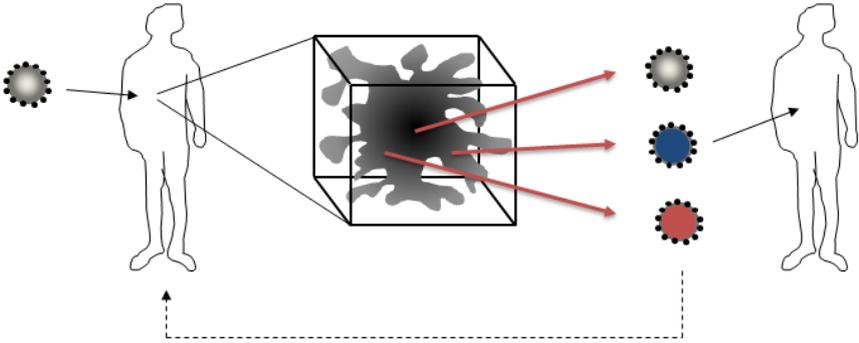
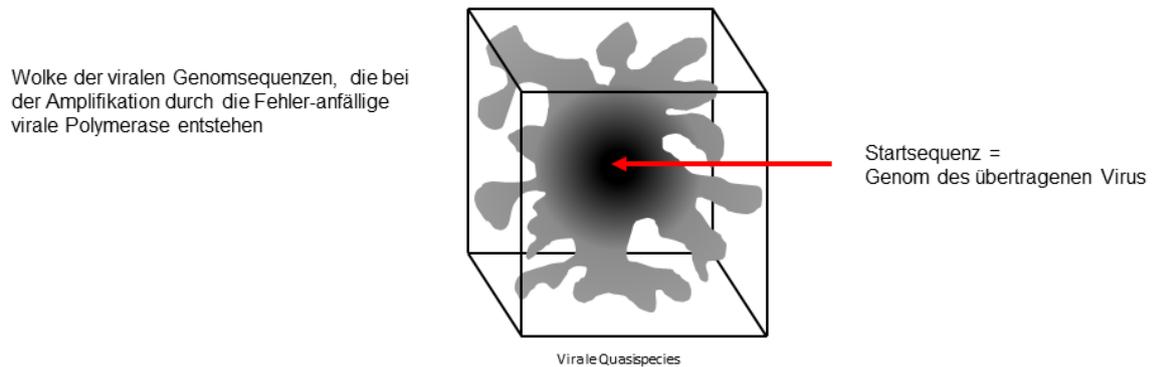


Abbildung 11: Die virale Quasispezies entsteht nach dem Prinzip des Wortspiels „Stille Post“
durch „Tippfehler beim Abschreiben“



je mehr Infektionen, desto häufiger werden Mutationen

Fehlerrate viraler Polymerasen: $\sim 1 / 10.000$ Basen

keine Korrekturfunktion der Polymerase

Abbildung 12: Die Grundprinzipien der viralen Genomamplifikation (Genom-Replikation)

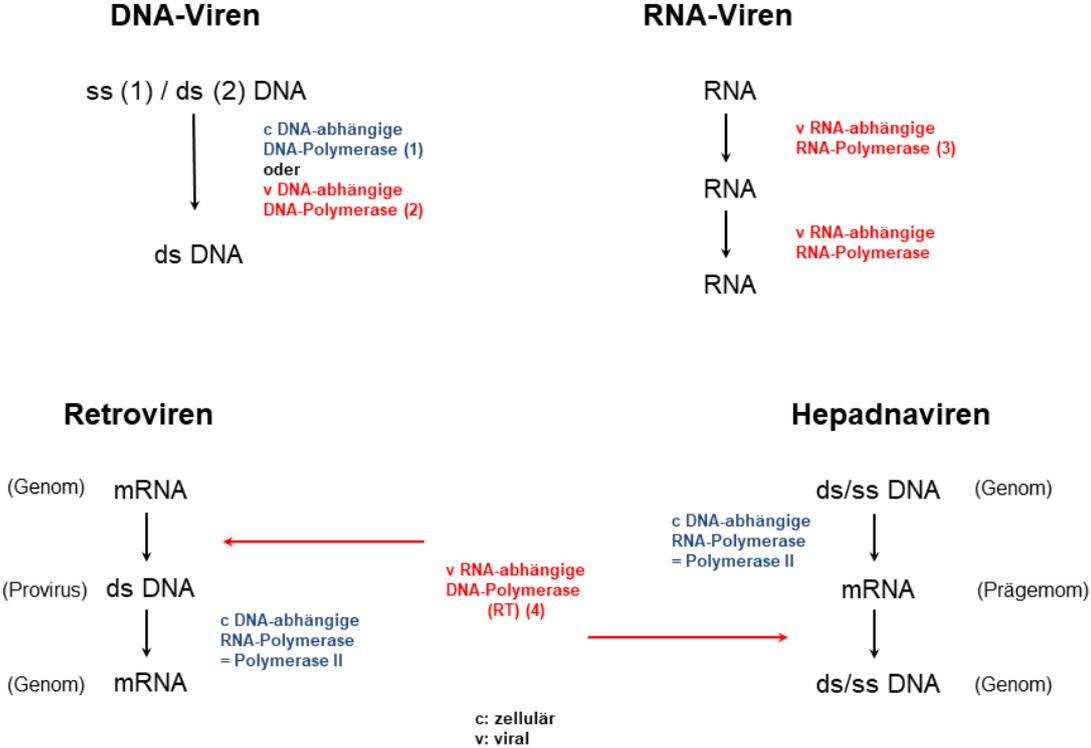


Abbildung 13: Der Replikationszyklus von DNA-Viren

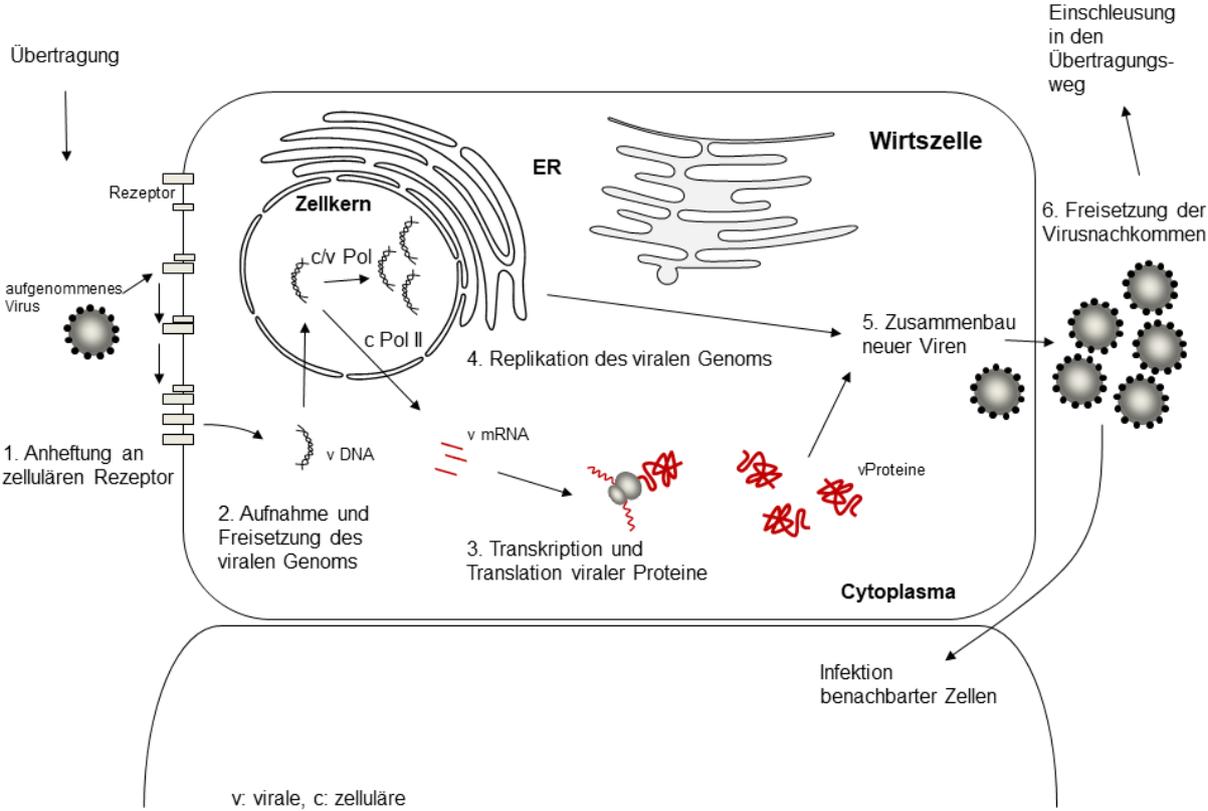


Abbildung 14: Die Replikation von Viren mit einzelsträngigem DNA-Genom (Schema)

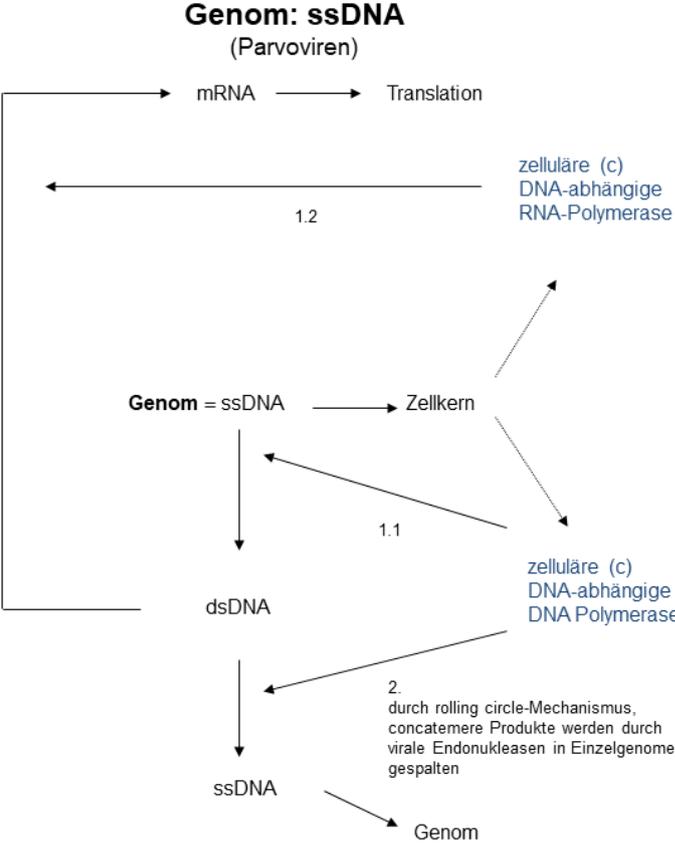


Abbildung 15: Die Replikation von Viren mit doppelsträngigem DNA-Genom (Schema)

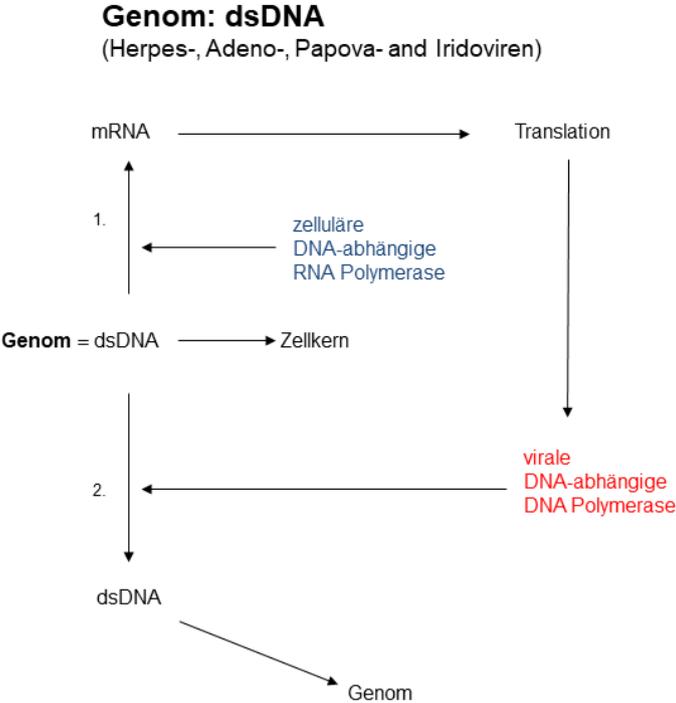


Abbildung 16: Der Replikationszyklus von RNA-Viren

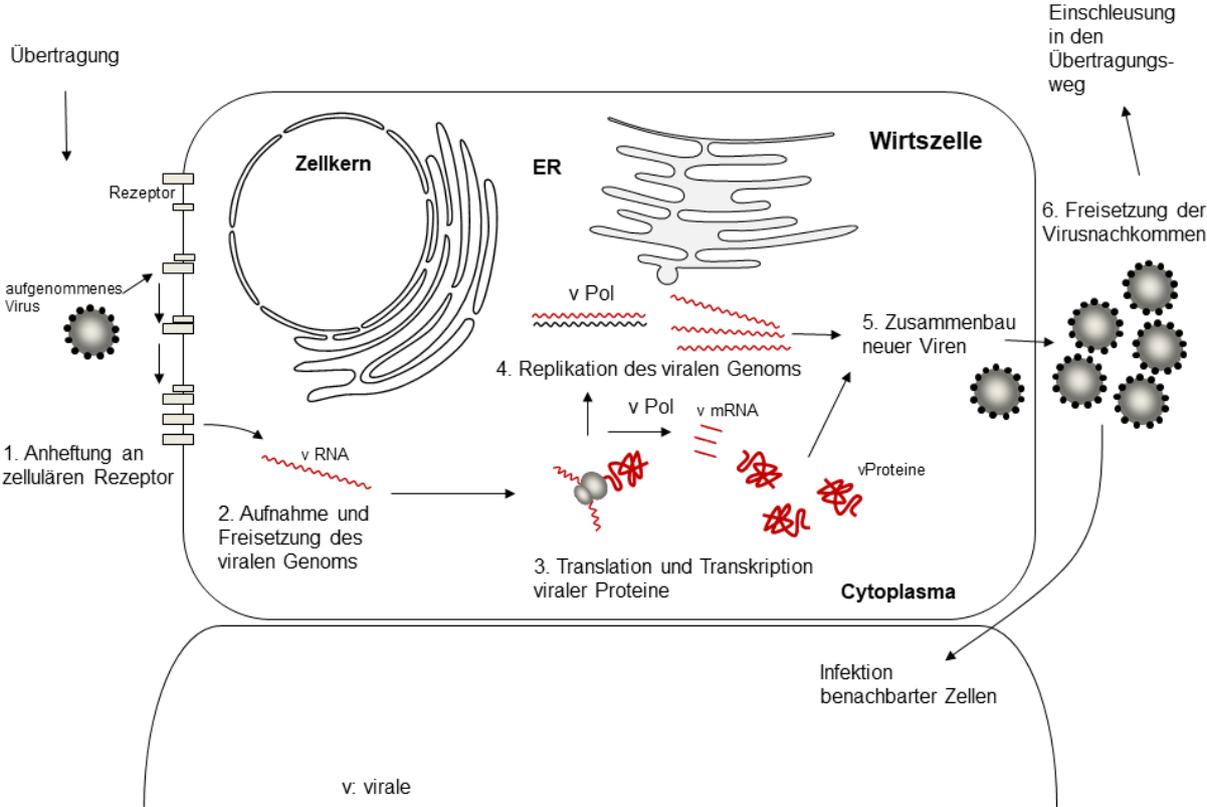


Abbildung 17: Die Replikation von Viren mit (+)-sense einzelsträngigem RNA-Genom

(Schema)

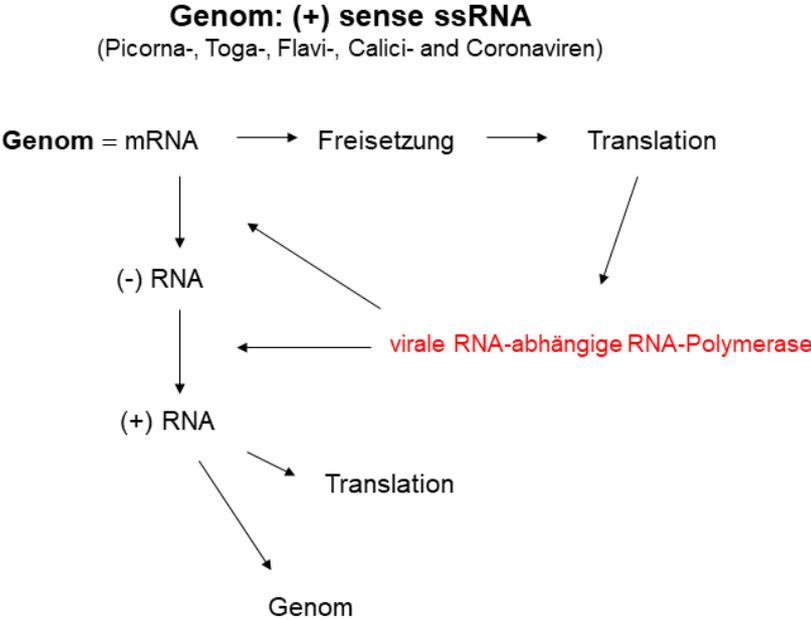


Abbildung 18: Die Replikation von Viren mit (-)-sense einzelsträngigem RNA-Genom

(Schema)

Genom: (-) sense ssRNA
(Paramyxo-, Rhabdo-, Filo-, Orthomyxo-, Bunya- und Arenaviren)

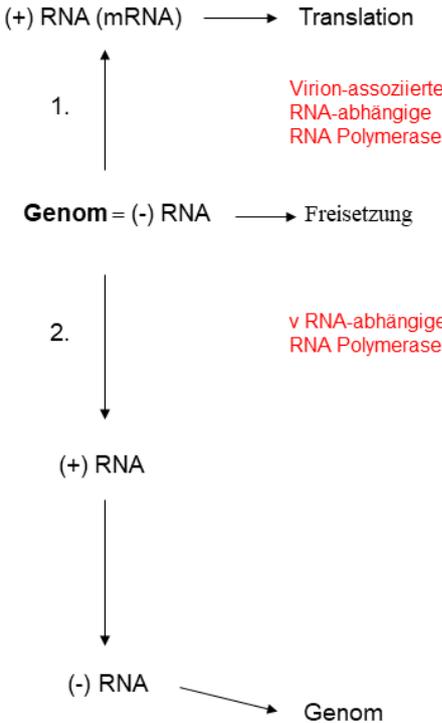


Abbildung 19: Die Replikation von Viren mit doppelsträngigem RNA-Genom (Schema)

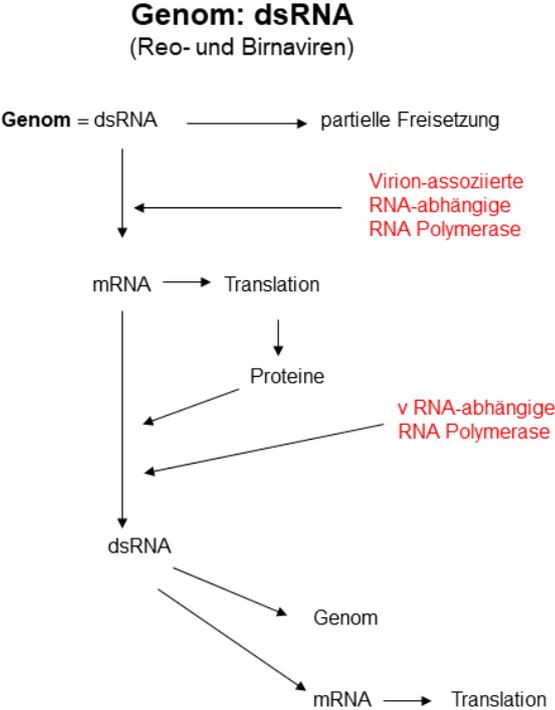


Abbildung 20: Die Replikation von Retroviren (Schema)

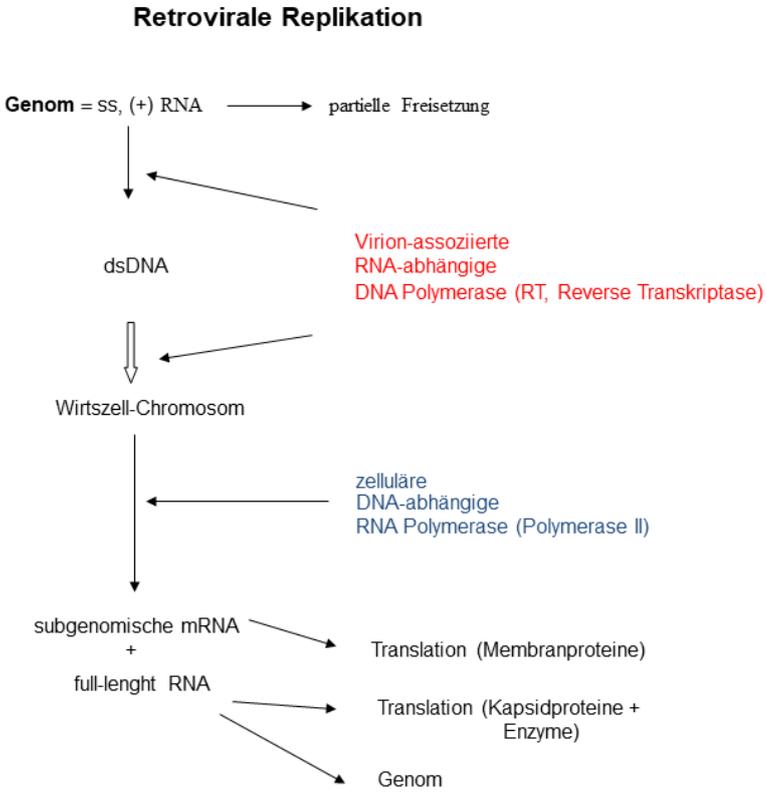


Abbildung 21: Die Replikation von Viren mit partiell doppelsträngigem DNA-Genom
(Schema)

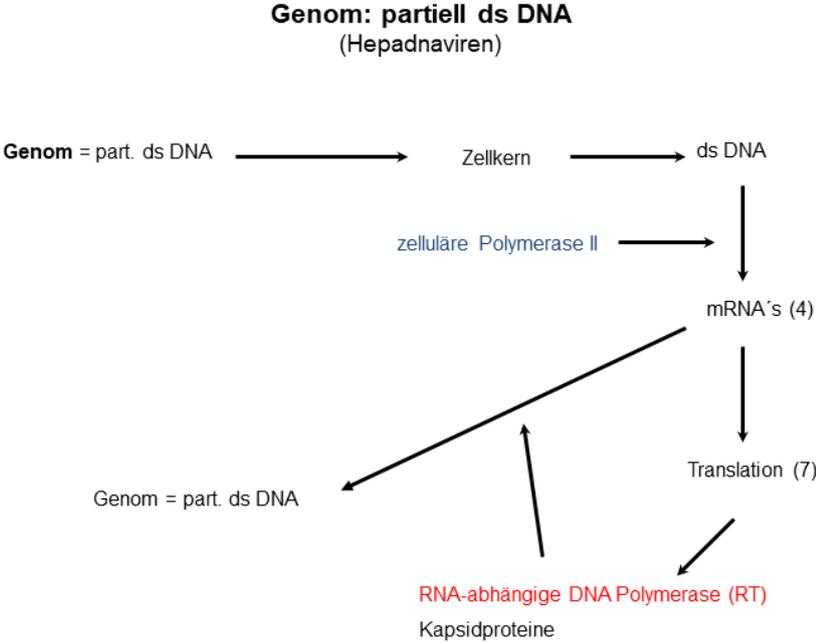


Abbildung 22: Die Pathogenese viraler Infektionen im Überblick

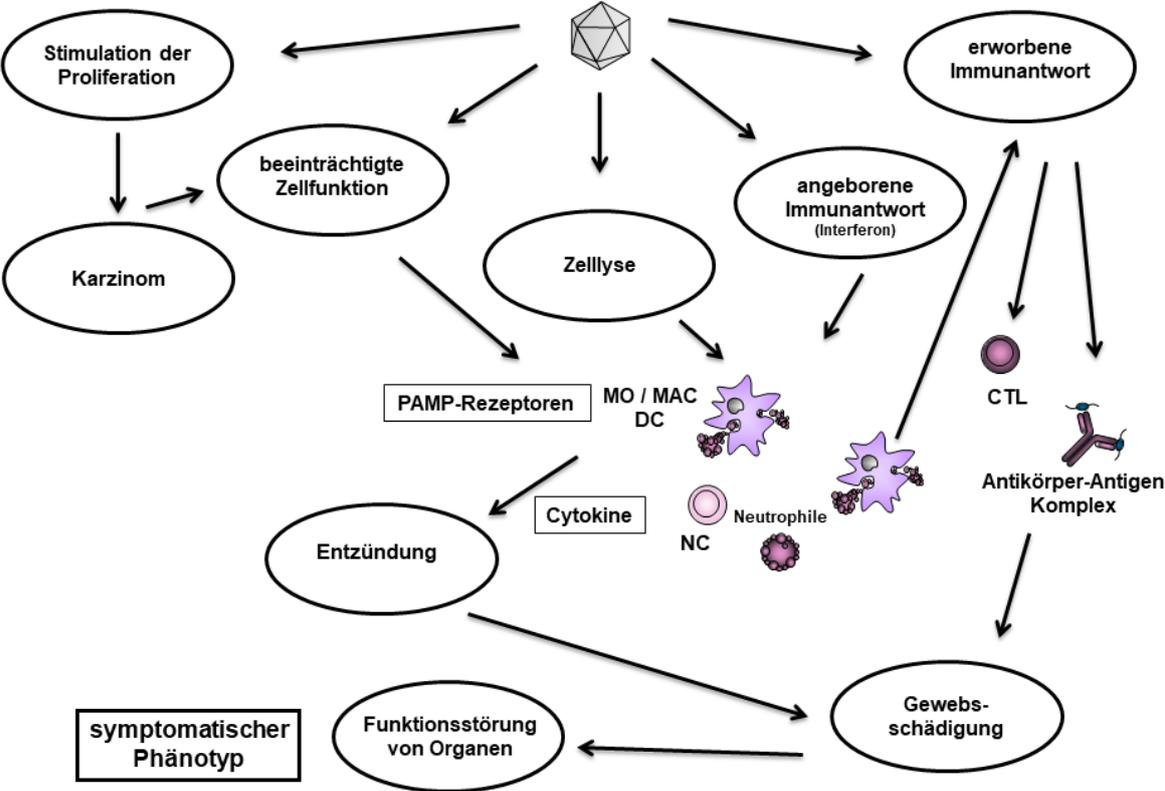


Abbildung 23: Die Entzündung

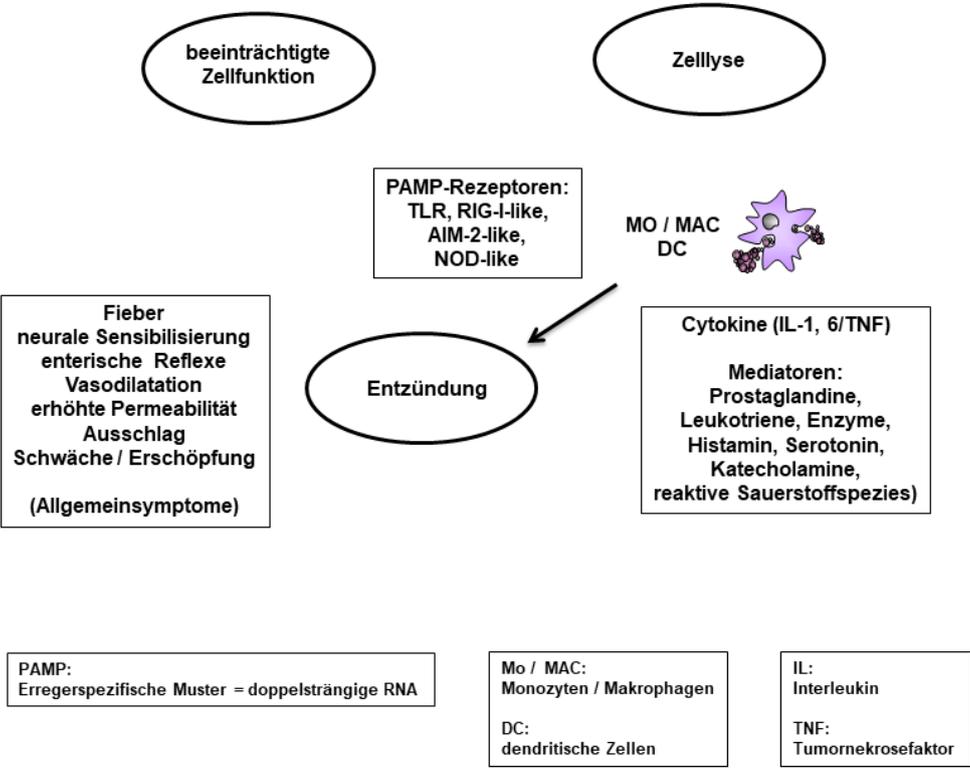


Abbildung 24: Die Einleitung der Entzündungsreaktion

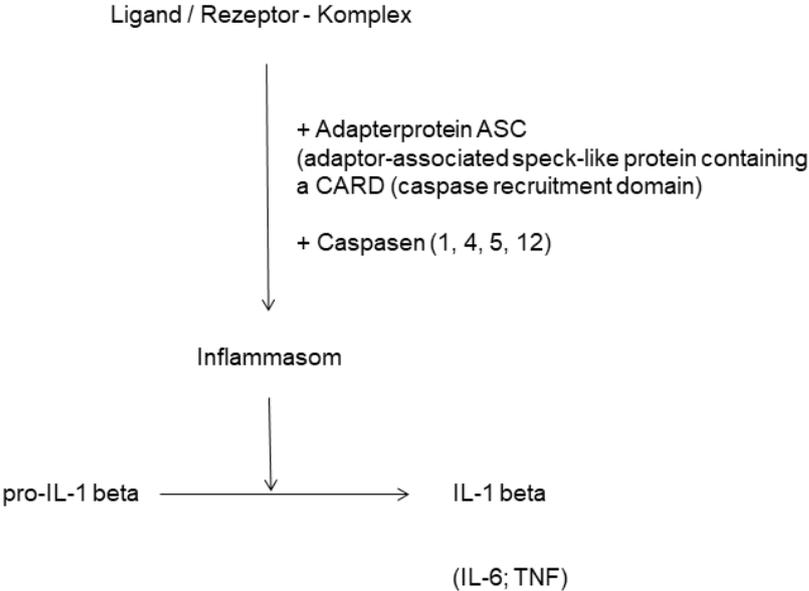


Abbildung 25: Die adaptive Immunreaktion

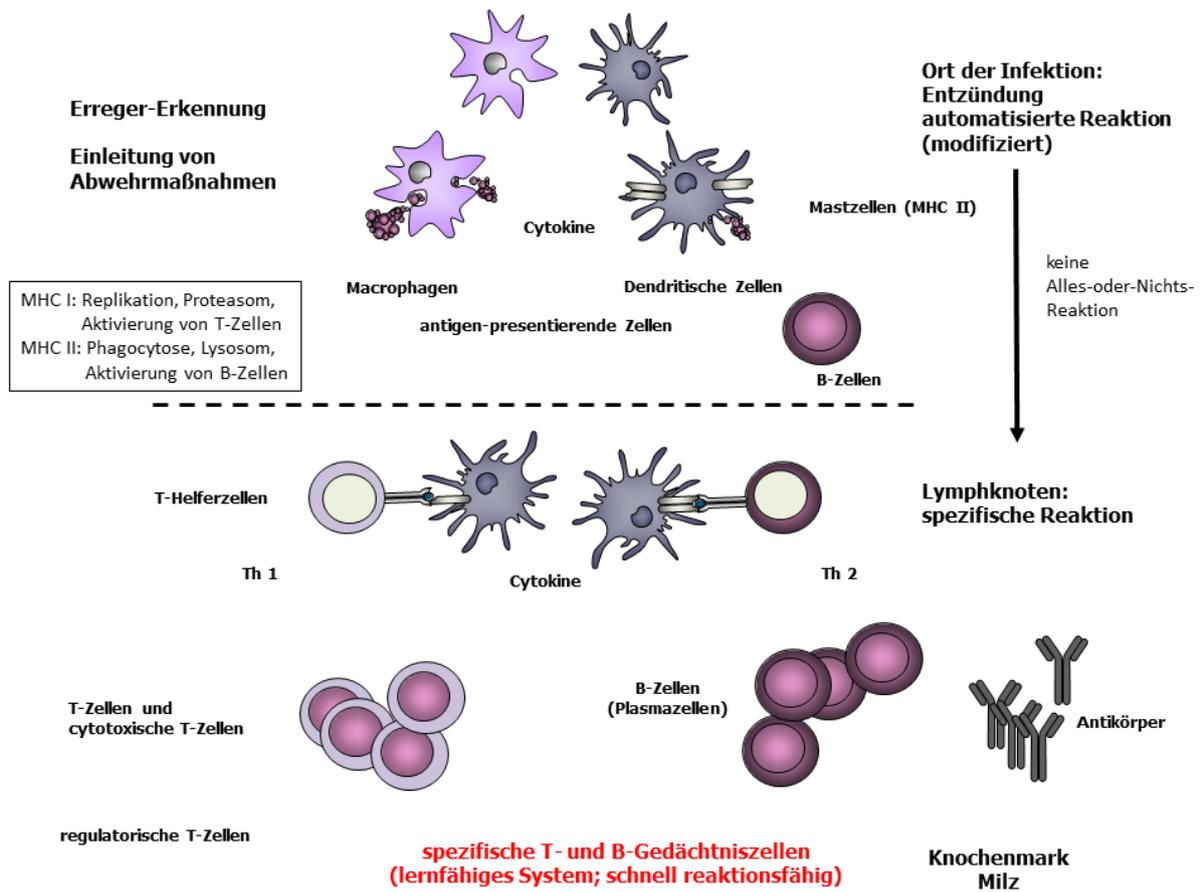


Abbildung 26: Angriffsstellen viraler Gegenmaßnahmen in zellulären Abwehrreaktionen

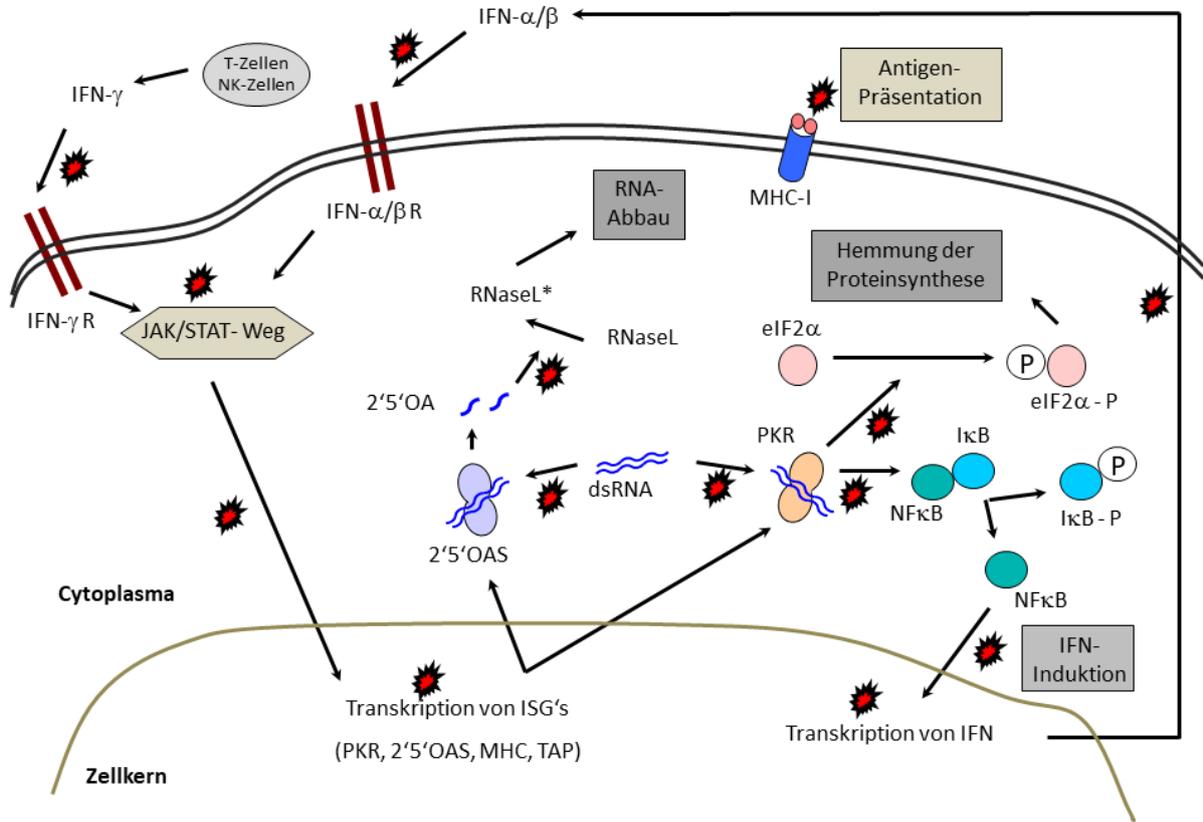


Abbildung 28: Die MHC-Präsentation viraler Antigene

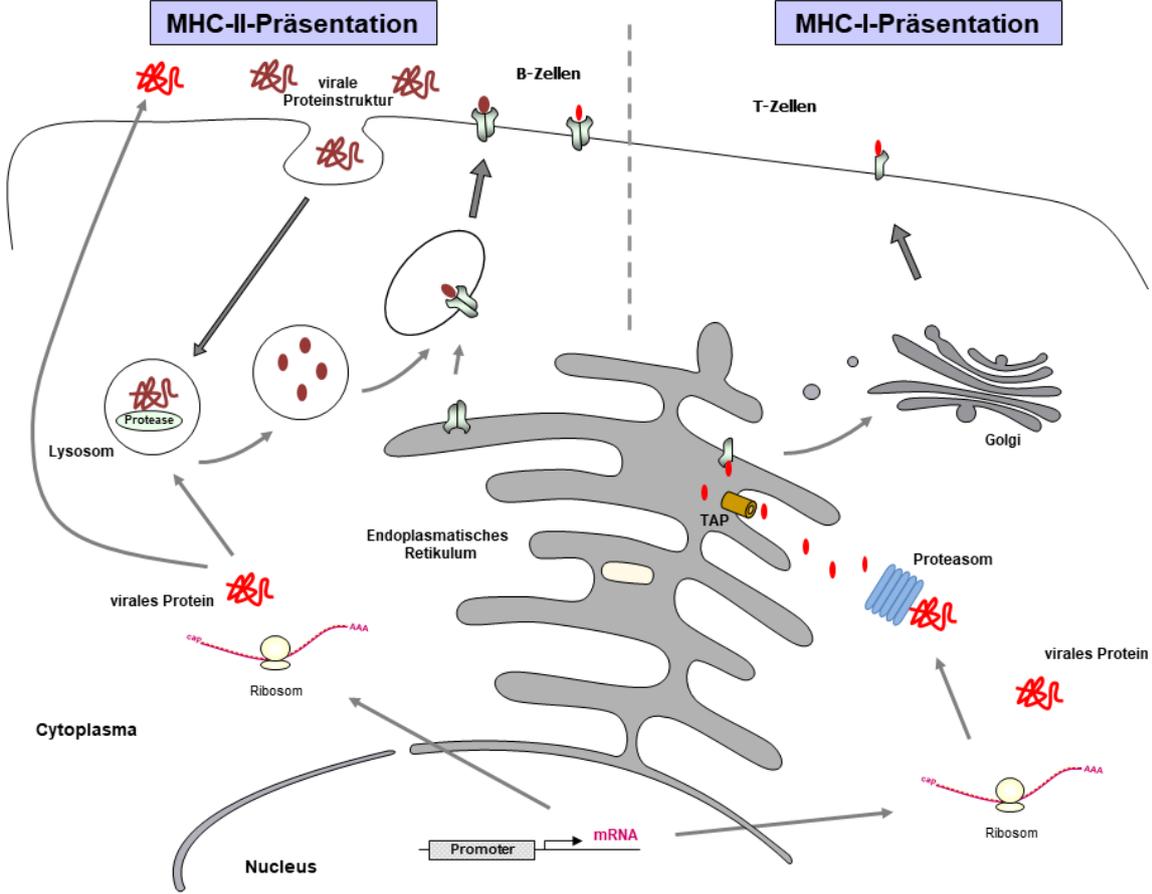


Abbildung 29: Die Impfung ist eine Simulation einer natürlichen Infektion

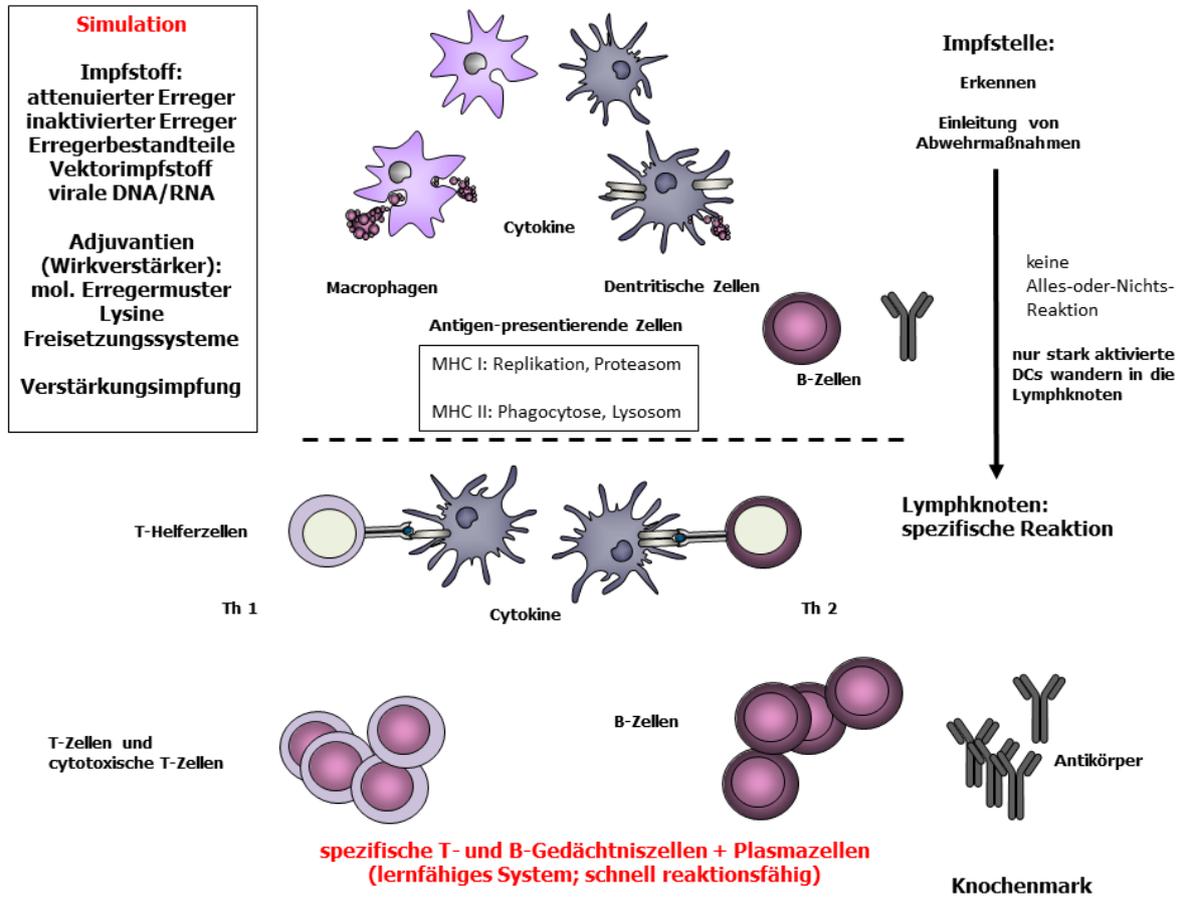


Abbildung 30: Impfstoffe für virale Infektionskrankheiten

Virus-Impfstoffe

- ⊗ Poliomyelitis (inakt.)
- ⊗ Hepatitis B (subunit)
- ⊗ Rotavirus (atten.)
- ⊗ Masern (atten.)
- ⊗ Mumps (atten.)
- ⊗ Röteln (atten.)
- ⊗ Windpocken (atten.)
- ⊗ Gebärmutterhalskrebs (subunit)
- ⊗ Influenza (inakt.)
- ⊗ Hepatitis A (inakt.)
- ⊗ Frühsommer-Meningoenzephalitis (inakt.)
- ⊗ COVID-19 (div., u.a. mRNA)
- ⊗ Tollwut, Gelbfieber, Pocken (inakt., atten., subunit)

220 Viren verursachen Krankheiten im Menschen

Bakterien-Impfstoffe

Tetanus, Haemophilus influenzae, Diphtherie, Keuchhusten / Pertussis, Meningococcus-Meningitis, Pneumococcus, Typhus, Tuberkulose

540 Bakterien verursachen Krankheiten im Menschen

Protozoen-Impfstoffe

Malaria

70 Protozoen verursachen Krankheiten im Menschen

1.500 Krankheitserreger:
310 Pilze
290 Helminthen