

Viren sind eigenartige Gebilde, die Zellen missbrauchen, um ihre Vermehrung sicherzustellen. Unter ihnen sind einige der schlimmsten Krankheitserreger, die die Medizin kennt, etwa das Aids auslösende Virus, das weltweit jährlich mehr als drei Millionen Todesopfer fordert. Hans-Georg Kräusslich schildert, wie die Wissenschaftler vorgehen, um hinter die Tricks der perfiden Zellpiraten zu kommen und Ansatzpunkte für neue Medikamente zu finden.

Die Tricks der Viren

„Viren sind ein Packen schlechter Nachrichten, eingewickelt in Protein.“ So hat der britische Immunologe und Nobelpreisträger Sir Peter Medawar einmal die winzigen Grenzgänger beschrieben, von denen niemand so recht weiß, ob sie mehr den komplexen chemischen Verbindungen oder mehr dem Reich des Lebens zugerechnet werden sollen. Viren tragen in ihrem Innern nur wenige Gene, deren Informationen nicht ausreichen, um komplexe Lebensvorgänge wie Stoffwechsel, Bewegung oder Vermehrung (Replikation) zu steuern. Viren sind deshalb Parasiten: Sie benutzen den Syntheseparat von Zellen, um sich zu vermehren und missbrauchen deren Signal- und Transportwege für ihre Zwecke – ihr Opfer geht daran oft zugrunde. Die Eigenschaften der Viren machen sie zu interessanten wissenschaftlichen Objekten. Von einem detaillierten Verständnis der Beziehung, die ein Virus mit „seiner“ Zelle eingeht, erhofft man sich beispielsweise molekulare Angriffspunkte für neue Wirkstoffe, die geeignet

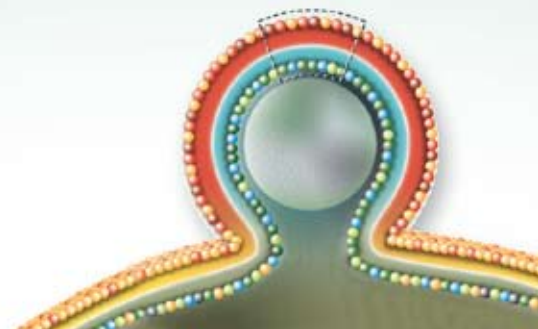
sind, die schlimmsten Krankheitserreger unter den Winzlingen erfolgreich zu bekämpfen, etwa das Aids verursachende humane Immundefizienzvirus (HIV).

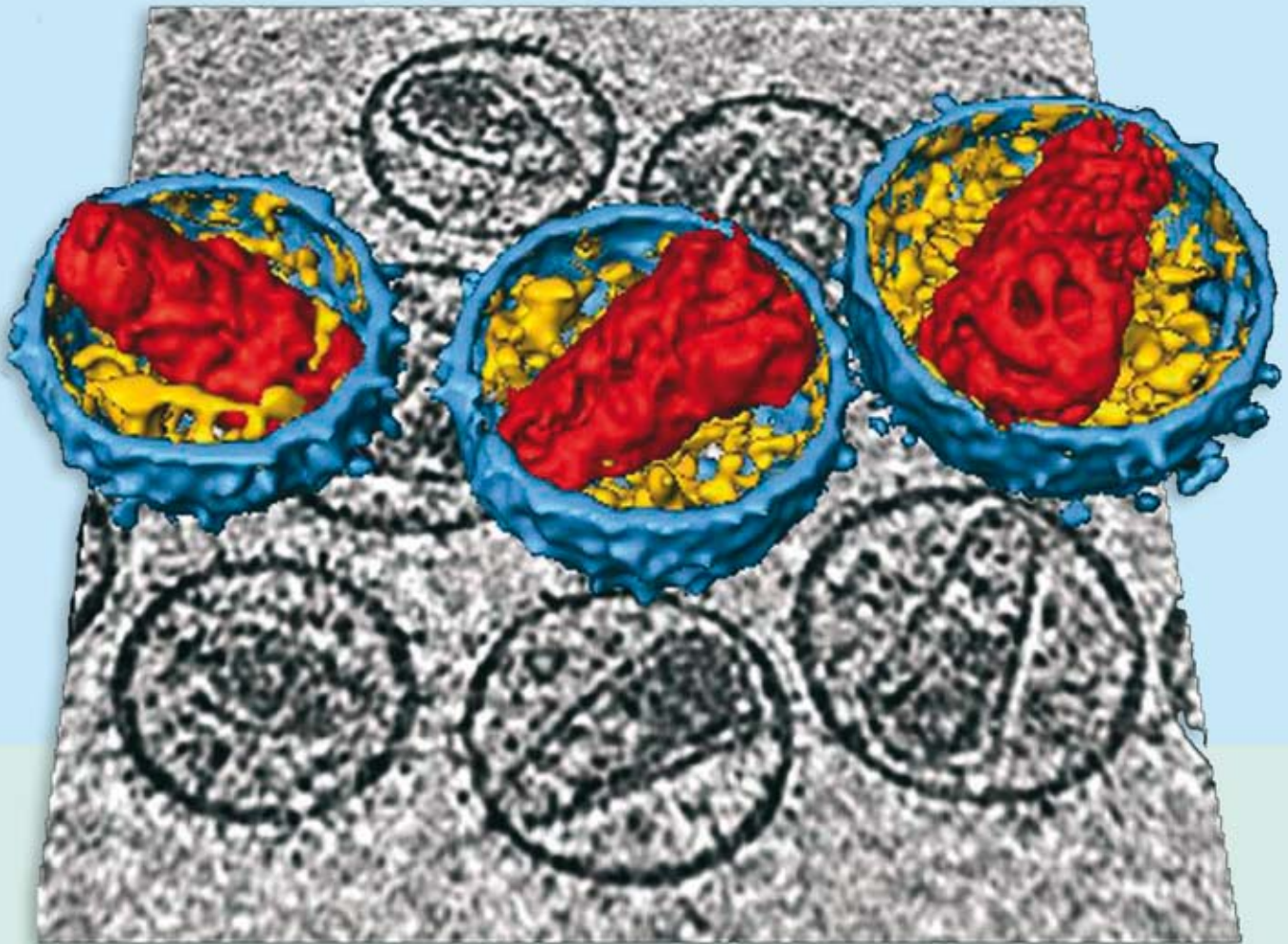
Container mit genetischer Information

Wie sieht ein Virus aus? Im Grunde sind Viren tatsächlich nicht mehr als Container, die genetische Informationen in einer stabilen Umhüllung tragen und fähig sind, eine bestimmte Zelle in einem bestimmten Zielorganismus zu infizieren und zu ihren Zwecken zu gebrauchen – ganz so wie es Medawar umschrieben hat. Die stabile Hülle des Virus wird als Capsid bezeichnet und besteht aus Eiweißen (Proteinen). Bei manchen Virusklassen ist das Capsid zusätzlich von einer Membran aus Fetten (Lipiden) umhüllt. Diese Membran ist keine originäre Bildung des Virus, sondern stammt von der Plasmamembran, die die Wirtszelle umgibt, oder von einer ihrer Membranen im Zellinnern.

Das HIV-1 Lipidom

Das „HIV-Lipidom“: Die molekulare Zusammensetzung der Lipidhülle eines HI-Virus unterscheidet sich von der seiner Wirtszelle. Die Auswahl der Lipide (Fette) als Bausteine für die Hülle ist mitbestimmend für die Eigenschaften des Viruspartikels.





Die von den Wirtszellen übernommene Lipidmembran verschafft den Viren einen wesentlichen Vorteil: Die Viruspartikel können mit ihrer Hilfe durch die Membran ihrer Wirtszellen gelangen, ohne sie dabei zerstören zu müssen – das Virus „fusioniert“ einfach mit der Membran der Zelle. Dieser Vorteil hat jedoch einen Preis: Das sonst so auf karge Ausstattung bedachte Virus braucht einen eigenen Mechanismus, der es ihm erlaubt, sich mit der fremden Membran zu umhüllen.

Dreidimensionale Struktur reifer, Aids auslösender HI-Viren: Mit der Kryo-Elektronenmikroskopie lassen sich kleinste, virustypische Strukturen mit hoher Auflösung bestimmen.

Viele virale und zelluläre Mitspieler, die an diesem Geschehen beteiligt sind, konnten in jüngster Zeit identifiziert werden. Sie sind Teil eines Netzwerks, das in seiner Komplexität jedoch noch nicht verstanden ist. Bekannt ist beispielsweise, dass Proteinkomplexe in diesem Geschehen eine Hauptrolle innehaben – aus welchen Proteinen sich diese Komplexe zusammensetzen, ist zum größten Teil erforscht, in welcher Menge sie auftreten, welche Affinität zwischen den einzelnen Proteinen besteht oder in welchen Einzelschritten dieser Prozess erfolgt, ist dagegen noch fast unbekannt.

Die Reise der Viren durch die menschliche Zelle

Zu einem der am besten untersuchten Viren – auch hinsichtlich seiner Wechselwirkung mit der menschlichen Zelle – zählt das Aids auslösende Virus HIV. Neue Entwicklungen der molekularen Biologie, Chemie und Physik er-

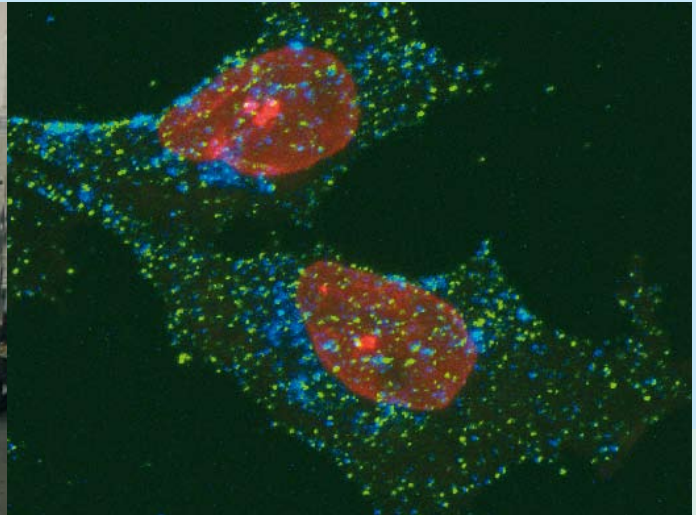
PC PS PE pi-PE SM DHSM Chal



In Echtzeit lassen sich einzelne Viruspartikel, die zuvor mit leuchtenden Farbstoffen (Fluoreszenzfarben) markiert worden sind, unter dem Mikroskop beobachten.



Der Weg der Viren (helle Punkte) in das Innere der Zelle wird auf diese Weise sichtbar.



lauben es, den Weg des Virus in der menschlichen Zelle zu verfolgen. Dazu werden Bestandteile der Viren mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert und ihre Route mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops bestimmt. Markiert man beispielsweise verschiedene Bestandteile des Virus mit verschiedenen fluoreszierenden Farbstoffen, ist unmittelbar zu beobachten, wie das Virus an die menschliche Zelle andockt und wie seine Membran mit der Membran der Zelle fusioniert. Mit einer Zeitauflösung von zehn Millisekunden und hoher räumlicher Auflösung kann anschließend betrachtet werden, wie die Viren in die Zelle eintreten und welchen weiteren Weg sie nehmen.

Die neuen Techniken erlauben es nicht nur, die Reise der Viren durch die Zelle in „Echtzeit“ zu beobachten. Sie liefern auch das Datenmaterial, das in mathematische Modelle integriert werden kann. Mit solchen Modellen ließe sich beispielsweise simulieren, inwieweit die Infektionsfähigkeit eines Virus davon abhängt, wie viele Rezeptoren auf der Oberfläche der menschlichen Zelle vorhanden sind, oder welchen Effekt es hat, wenn die Oberflächenproteine unterschiedlicher Virusvarianten eine unterschiedliche Affinität für die zellulären Rezeptoren haben. Schließlich könnte auf diese Weise simuliert werden, wie Medikamente wirken, die gezielt an Proteinen ansetzen, die an der Fusion des Virus mit der Zelle beteiligt sind.

Wie Viren die Zelle verlassen

Ebenso wichtig ist es zu beobachten, auf welche Weise neu entstandene Viruspartikel nach ihrer Reise durch die Zelle wieder aus ihr austreten. Der Austritt der Viren, im Englischen „budding“ – Ausknospen – genannt, ist ein sehr interessanter Prozess, der vielfältige Ansatzpunkte für neue Medikamente liefern könnte. Bislang weiß man, dass ein vi-

rales Strukturprotein diesen Vorgang steuert. Es fügt die Bestandteile der neuen Virenpartikel in der Nähe der Zellmembran zusammen. Anschließend werden die neuen Viren nach außen entlassen: Die Viruspartikel knospen aus der Zelle aus – und erhalten dadurch ihre Lipidmembran, die es ihnen erleichtert, weitere menschliche Zellen zu befallen.

Damit die vergleichsweise flache Lipidmembran der Zelle aber zur kugeligen Oberfläche des kleinen Viruspartikels passt, muss sie stark gekrümmt werden. Doch wie geschieht das? Nach theoretischen Überlegungen könnte diese Biegung der Umhüllung kolloidaler Partikel entsprechen. Diesen Vorgang kann man mathematisch simulieren. Das entsprechende Modell erlaubt Vorhersagen über das Knospen der Viren, die anschließend experimentell überprüft werden können. Möglicherweise ist es aber so, dass das Virus zelluläre Proteine rekrutiert, die fähig sind, die Membran zu krümmen. Auch diese Alternative kann mittels mathematischer Modelle simuliert werden.

Weitere experimentelle Informationen entstammen neuen bildgebenden Verfahren, etwa der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie (STED-Mikroskopie) in Kombination mit der sogenannten Kryo-Elektronen-Tomografie. Beide Methoden werden im BIOQUANT-Netzwerk zur Verfügung stehen. Sie können sowohl den Eintritt der Viren in die Zelle wie ihr Ausknospen im Detail zwei- und dreidimensional abbilden. Das schrittweise Beobachten dieser komplexen Prozesse wird es erlauben, die Strukturen eindeutig zu identifizieren und in bestehende Modelle des viralen Ein- und Austritts einzubeziehen. Diese Erkenntnisse werden durch eine quantitative Analyse der genauen Zusammensetzung der Viruspartikel ergänzt.

Neue Medikamente gegen Viren

Die Ergebnisse der komplementären Studien werden Informationen liefern, die notwendig sind, um ein integratives Modell der Einzelschritte einer HIV-Infektion und seiner Implikationen experimentell zu prüfen. Nicht nur das Aids auslösende HI-Virus, auch andere krankheitserregende Viren können mit den beschriebenen Methoden untersucht werden. Diese Forschungsvorhaben sind von großer medizinischer Bedeutung: Die genaue Kenntnis der „Tricks der Viren“ ist die Voraussetzung, um Ansatzpunkte für neue Wirkstoffe zu finden, die den Zellparasiten Einhalt gebieten können.

Ausgewählte Literatur

Müller B, Kräusslich HG. 2006. Wettrüsten gegen ein mörderisches Virus. Spektrum der Wissenschaft, Dossier 3/06 „Seuchen“

Brügger B, Glass B, Haberkant P, Leibrecht I, Wieland FT, Kräusslich HG. 2006. The HIV lipidome: a raft with an unusual composition. Proc Natl Acad Sci USA. 103: 2641-6

Briggs JA, Grünewald K, Glass B, Forster F, Kräusslich HG, Fuller SD. 2006. The mechanism of HIV-1 core assembly: insights from three-dimensional reconstructions of authentic virions. Structure. 14: 15-20

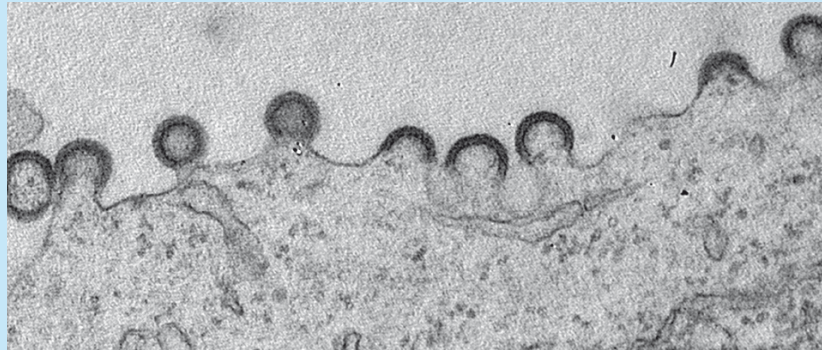
Sticht J, Humbert M, Findlow S, Bodem J, Müller B, Dietrich U, Werner J and Kräusslich HG. 2005. A peptide inhibitor of HIV-1 assembly in vitro. Nat Struct Mol Biol. 12: 671-677

Bartenschlager R. 2006. Hepatitis C virus molecular clones: from cDNA to infectious virus particles in cell culture. Curr Opin Microbiol. Aug; 9: 416-422.

Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Kräusslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. 2005. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med. Jul; 11: 791-796

Damm EM, Pelkmans L. 2006. Systems biology of virus entry in mammalian cells. Cell Microbiol. Aug; 8: 1219-1227

Aus der Oberfläche einer Zelle knospen HI-Viren.



„Von einem detaillierten Verständnis der Beziehung, die ein Virus mit seiner Zelle eingeht, erhoffen wir uns molekulare Angriffspunkte für neue Medikamente.“

Molekularbiologische Methoden erlauben es, leuchtende Proteine (Gag, Vpr, Env) in Viruspartikel einzubauen. Die Interaktion der derart markierten Viren mit ihren zellulären Opfern lässt sich anschließend genau nachvollziehen.

