

## Viren – Der Stoffwechsel macht den Unterschied

Kaum ein Thema betrifft die Öffentlichkeit momentan mehr als die weltweite Verbreitung des neuartigen Coronavirus SARS-CoVid-2. Doch was macht ein Virus zu einem Virus? Was fehlt ihm zu einem Lebewesen? Wie können sich Viren vermehren und warum ist es schwierig effiziente Wirkstoffe gegen (neuartige) Viren zu entwickeln?

Erstmals 1883 wurden durch Adolf Mayer, einem deutschen Wissenschaftler, das Vorhandensein von Viren, in diesem Fall das Tabak-Mosaik-Virus, postuliert. Dieser Virus befällt Tabakpflanzen und lässt diese erkranken. In den folgenden Jahrzehnten wurden die Nachweismethoden genauer, effizienter und die Versuchsmethoden ausgereifter. Erst 1935 konnte das TMV kristallisiert und damit abschließend nachgewiesen werden. [1]

### Ein Virus ist ein Genom in einer schützenden Proteinhülle

Die kleinsten Viren haben lediglich einen Durchmesser von 20 nm (Nanometer). Zum Vergleich, ein menschliches Haar ist 0,1 mm (Millimeter) stark, das sind 100.000 nm! Bakterien sind ebenfalls um einiges größer als Viren. Während man Bakterien hervorragend im Lichtmikroskop sehen kann, kann man selbst die größten Viren nicht oder nur mit einiger Mühe im Lichtmikroskop erkennen. Diese Größe bedeutet für den Virus einen enormen Unterschied zu Bakterien. Zwar gehören beide in die Welt der Mikroben, doch unterscheiden sie sich gravierend. Bakterien sind voll funktionsfähige einzellige Lebewesen. Sie charakterisiert, wie auch die menschliche Zelle (Eukaryotenzelle), eine Vielzahl an Organellen, wie z.B. die Mitochondrien (Kraftwerke der Zellen), Ribosomen (Ort der Proteinsynthese) und vor allem ein eigener Stoffwechselapparat. Des Weiteren sind Bakterien in der Lage sich zu reproduzieren, durch Zellteilung. Bakterien sind also im Gegensatz zu Viren Lebewesen, da für ein Lebewesen ein Stoffwechselapparat und ein Fortpflanzungsapparat notwendig ist.

Viren bestehen lediglich aus einem Genom (Gesamtheit der genetischen Informationen) und einer schützenden Hülle aus Proteinen. Das Genom liegt im Gegensatz zum menschlichen (hier doppelsträngige DNA), nicht immer als DNA vor. Man unterscheidet DNA (Desoxyribonukleinsäure) und RNA (Ribonukleinsäure) Viren und vor allem auch einzelsträngige (ss, single strand = engl. einzelsträngig) und doppelsträngige (ds, double strand = engl. doppelsträngig). DNA und RNA unterscheiden sich minimal im Feinaufbau und sowohl DNA als auch RNA kommt auch im menschlichen Organismus vor. Die Bandbreite an genetischen Informationen im viralen Genom ist enorm. Die kleinsten bisher entschlüsselten Viren besitzen lediglich 4 Gene, während die komplexesten mehrere hundert Gene aufweisen. Zum Vergleich: das menschliche Genom besteht aus gut 100.000 Genen [2]. Um dieses Genom zu schützen, in der Eukaryotenzelle und in der Bakterienzelle (Prokaryotenzelle) befindet sich das Genom im Zellkern, bzw. bei Bakterien als sogenannten Plasmid (ringförmige DNA) innerhalb der Zelle. Da Viren einen Wirt benötigen um sich zu vermehren, sind sie grundsätzlich der Gefahr ausgesetzt durch den Wirt erkannt und abgebaut zu werden. Freie DNA und RNA Moleküle werden in höheren Organismen durch verschiedene Enzyme verstoffwechselt. Um dieser Gefahr entgegen zu wirken, besitzen Viren eine schützende Hülle aus Protein, das sogenannte Capsid. Diese Capsid kann die verschiedensten Formen annehmen.

Zum Beispiel ist das Tabak-Mosaik-Virus ein helikales Capsid mit der Gestalt eines Stäbchens.

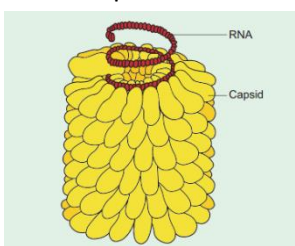
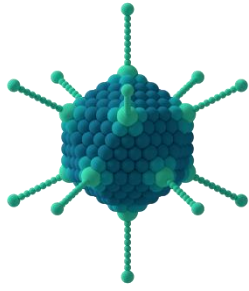


Abb. 1: <https://www.brainkart.com/media/article/article-Tobacco-Mosaic-Virus-3c0.png>



Adenoviren, die vor allem Erkrankungen der Atemwege auslösen, haben eine Polyedrische Struktur mit einem Glykoproteinstift an jedem Ende.

Abb. 2: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6a/Adenovirus\\_3D\\_schematic.png/525px-Adenovirus\\_3D\\_schematic.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6a/Adenovirus_3D_schematic.png/525px-Adenovirus_3D_schematic.png)

Einige Viren haben zusätzlich eine Membranhülle, die das Viruscapsid zusätzlich einschließt. Diese Membranhülle entsteht aus der Membran des Wirtsorganismus. Influenzaviren beispielsweise besitzen solche Membranen. Durch den Übertrag von Membranhüllteilen auf das Virus, besitzt dieses eine sehr ähnliche Struktur wie die Wirtszelle und kann diese um einiges leichter durchdringen.

### Viren können sich nur in einer Wirtszelle vermehren

Viren sind obligate intrazelluläre Parasiten, das heißt, sie können sich nur innerhalb einer Wirtszelle vermehren. Jeder Virustyp kann nur eine begrenzte Zahl von Wirtszellen infizieren und parasitieren, das nennt man den Wirtsbereich. Sie sind also sehr Wirtsspezifisch. Diese Eigenschaft beruht auf der Evolution des Erkennungssystems des Virus, auch hier greift das „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ zwischen Proteinen auf der Virushülle und der Wirtszellenmembran. Das Tabak-Mosaik-Virus befällt beispielsweise nur die Tabakpflanze, während Tollwut eine ganze Reihe von Säugern befallen kann und das HI-Virus befällt beispielsweise nur einige Typen weißer Blutkörperchen.

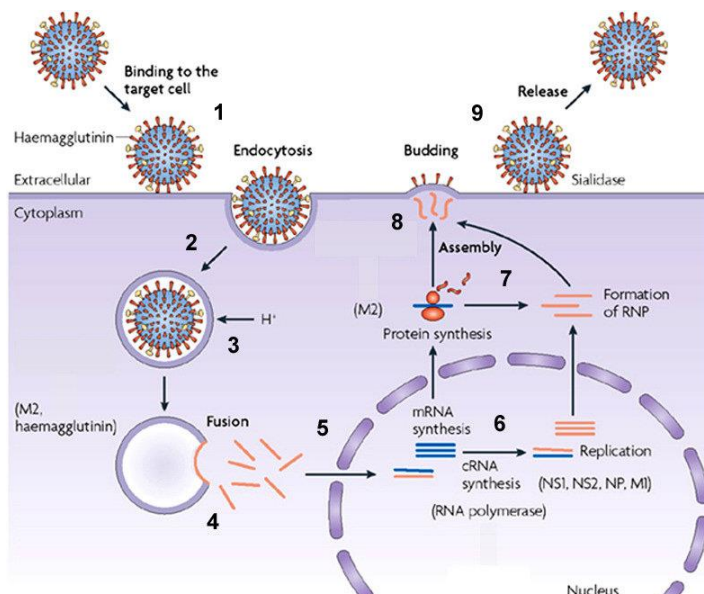


Abb. 3: [https://www.researchgate.net/profile/Silvia\\_Scolari/publication/279828978/figure/fig2/AS:471791522062338@1489495272348/Influenza-virus-replication-The-binding-of-influenza-virus-to-the-host-cell-1-is.png](https://www.researchgate.net/profile/Silvia_Scolari/publication/279828978/figure/fig2/AS:471791522062338@1489495272348/Influenza-virus-replication-The-binding-of-influenza-virus-to-the-host-cell-1-is.png)

Der generelle Ablauf, Ausnahmen gibt es auch hier, einer Virusinfektion läuft wie folgt ab. Nachdem der Wirt dem Virus ausgesetzt war und das Virus in den Organismus eindringen konnte sucht es sich den Weg zu seiner Zielstruktur, z.B. ACE2-Rezeptoren beim neuartigen SARS-CoVid-2 [3]. **In Schritt 1**

bindet das Virus durch Interaktion mit den Membranproteinen mit der Wirtszelle und es kommt zur Exocytose, der Aufnahme des Virus in die Wirtszelle. Daraufhin wird in **Schritt 2** das Virus von einem zelleigenen Membranvesikel umhüllt und kann seinen Weg durch die Zelle fortsetzen. Durch Auflösen des Vesikel in **Schritt 3** wird das virale Genom freigesetzt und interagiert mit Strukturen innerhalb der Zelle, **Schritt 4**. In **Schritt 5** permeiert das Virus in den Zellkern, wo es in **Schritt 6** repliziert und dupliziert wird. Der Stoffwechsel der Wirtszelle stellt sich um und produziert nun Virus-DNA. Diese wird durch in **Schritt 7** im Zellplasma gebildete Virusbestandteile ergänzt und in **Schritt 8** durch Endocytose aus der Wirtszelle entlassen. Beim Verlassen der Wirtszelle werden Bestandteile der Membran an das Viruscapsid angehängt. Der Kreislauf beginnt von vorne.

Jedes Jahr tauchen neue Stämme von eigentlich bekannten Viren auf. So fordert das Influenza-Virus jedes Jahr wieder die Arbeit der Wissenschaft, um einen effektiven Wirkstoff entwickeln zu können. Doch gibt es grundsätzlich 3 Möglichkeiten wie neue Viren in Erscheinung treten können. Zum einen können Viren mutieren. Bei jedem Vervielfältigungsschritt von Viren können sich in der Sequenz (Abfolge) der Basen in der DNA und RNA Fehler einschleichen, die letztendlich eine Veränderung des viralen Genoms bewirken. Diese veränderten Genome können oft nicht durch das Immunsystem des Wirtes erkannt werden und er verliert somit seine Immunität. Zweitens können sich Viren von einer Wirtsspezies auf eine andere übertragen. So gilt als ein möglicher Auslöser der aktuellen Virus-Pandemie die Übertragung eines mutierten Erregers von Fledermäusen auf den Menschen. Drittens gilt die Verbreitung eines Virus von einer kleinen, isolierten Population zu einer weit verbreiteten Pandemie als Ursache für das Erscheinen neuer Erkrankungen. Das HI-Virus blieb viele Jahre lang unentdeckt, bis es sich auf Welt immer weiter verbreitete. Auch im aktuellen Fall wurde das Auftreten eines neuen Erregers erst bekannt, als sich in der Region Wuhan in China mehrere Patienten mit schweren pulmonalen Störungen im Krankenhaus präsentierten. Diese wurden auf Erreger laborchemisch getestet und man fand einen Zusammenhang mit einem bis dahin unbekanntem viralen Erreger.

Durch die hohe Spezifität des Virus, seine enorme Bandbreite an möglichen Mutationen und seine möglicherweise rasche Möglichkeit zur Reproduktion kann es unter bestimmten Bedingungen schwierig sein einen effizienten Wirkstoff innerhalb kurzer Zeit zu entwickeln. Beispielweise ist das HI-Virus sehr mutagen. Als das Virus Anfang der 80er Jahre näher erforscht wurde, wurden zeitnah Wirkstoffe entwickelt, die eine gute Wirkung entfalten konnten, z.B. Azidothymidin. 1993 wurde festgestellt, dass die Behandlung mit Azidothymidin keine Vorteile gegenüber einer Nicht-Therapie des HI-Virus darstellt. Daraufhin wurde Wirkstoffe wie Indinavir und Ritonavir entwickelt, die auch heute noch ihre Wirkung entfalten können. Viren sind also scheinbar, ebenso wie Bakterien, in der Lage sich dem antiviralen Wirkstoff anzupassen und eine Resistenz gegen diesen zu entwickeln. Ein weiteres häufiges Problem ist, dass durch den fehlenden Stoffwechselapparat des Virus und der Inanspruchnahme des Wirtes, der neu entwickelte Wirkstoff den Virus schaden soll, aber natürlich keinesfalls der Wirtszelle. Darum haben antivirale Wirkstoffe häufig ein hohes Nebenwirkungsspektrum.

[1] Campbell Biologie 6. Auflage, Spektrum Verlag, Neil A. Campbell / Jane B. Reece

[2] N.A. 2000, Nachgehakt: Wieviel Gene hat der Mensch?, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, viewed 20.03.2020, <https://www.spektrum.de/magazin/nachgehakt-wieviel-gene-hat-der-mensch/826537>, Zugriff 20.03.2020

[3] Dr. Balint Földesi 13.02.2020, ACE2 - Der SARS-CoV-2 Rezeptor, viewed 20.03.2020, <https://www.biomol.com/de/ressourcen/biomol-blog/ace2-der-sars-cov-2-rezeptor>