

Molekularbiologie IV: Strategien der Virusreplikation

Sommersemester 2007

Hans-Georg Kräusslich

Abteilung Virologie, Hygiene Institut, INF324

Ralf Bartenschlager, Stephan Urban

Abteilung Molekulare Virologie, Hygiene Institut, INF345

Elisabeth Schwarz

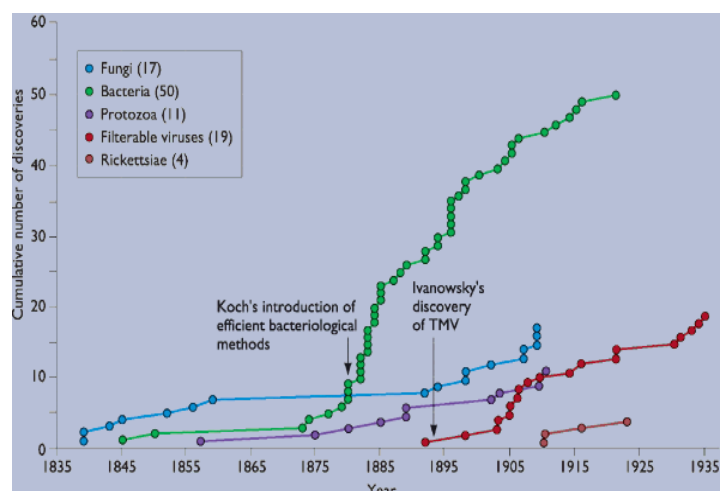
DKFZ, ATV, INF282

<http://virology.hyg.uni-heidelberg.de>

<http://molecular-virology.uni-hd.de>



Virologie als „junge“ Disziplin



Erstes Dokument einer Virusinfektion

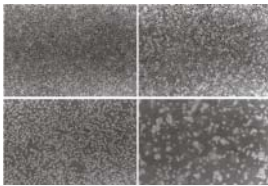


Ruma
1.500 B.C.



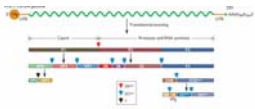
Was ist ein Virus?

Das Poliovirus ist...

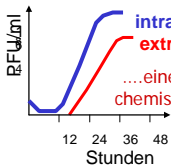


...bald ausgerottet?
...ein Kriegsgewinnler

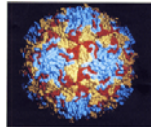
Viren stehen am Übergang von unbelebter zu belebter Materie



...ein selbstsüchtiges Genom



intrazellulär
extrazellulär
...eine effiziente biochemische Maschinerie



...eine faszinierende Struktur

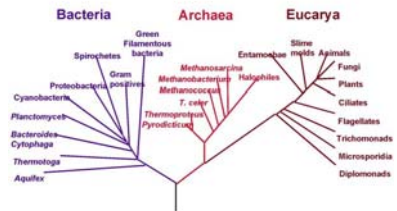






Viren sind so alt wie ihre Wirte

Alle Spezies haben ihre Viren



Lucas Cranach

Viren in der Geschichte



Ägyptische
1500 v. Chr.:
Polio

Pocken:

670 erste Beschreibung einer Epidemie in Europa
15. Jh: Pocken gewinnen in Europa an Bedeutung; sie werden zur wichtigsten Infektionserkrankung
ab dem 17. Jahrhundert: Pocken sind in Westeuropa als ‚Kinderkrankheit‘ endemisch, etwa 400.000 Menschen pro Jahr sterben
Bis vor ~50 Jahren starben jährlich 2 Millionen
Seit 1978 gelten die Pocken als ausgerottet



Pharao Ramses V:
Pocken

Masern:

Noch heute sind Masern die Ursache von 4% aller Todesfällen bei Kleinkindern weltweit



Influenza:

~400: Beschreibung einer „Hustenseuche“ durch Hippokrates
1580: Erste deutliche Beschreibung einer Influenza-Pandemie
Seitdem treten Grippe-Pandemien etwa alle 10-40 Jahre auf
1918/19: Spanische Grippe: weltweit sterben 20-50 Millionen, darunter besonders viele junge Menschen



Geschichte der Virologie (1)

Frühe Geschichte der Virologie = Geschichte der Impfung

- 11. Jahrhundert: Impfversuche in China
- 1721 Lady Montague: Variolation in UK
- 1796 Edward Jenner: Erste Impfung (Kuhpocken); **Vakzine = Impfstoff**
- 1885 Louis Pasteur: Attenuation des Erregers der Tollwut

Geschichte der Virologie (2)

Entdeckung von Viren:

- 1882 Adolf Mayer: Übertragung der Tabak-Mosaik-Krankheit durch Pflanzensaft; Erreger war nicht isolierbar



Photo by J. P. Krausz, from "Lessons in Plant Pathology," The American Phytopathological Society Education Center (<http://www.apsnet.org/education/lessonsPlantPath/TMV/text/symptom.htm>), reprinted with permission.

Geschichte der Virologie (3)

- 1892 Dimitri Ivanofsky: Erreger der Tabak-Mosaik-Krankheit ist ‚nicht filtrierbar‘ und ‚nicht züchtbar‘
- 1898 Martinus Beijerinck: Erreger der Tabak-Mosaik-Krankheit vermehrt sich in lebendem Gewebe

Erreger ist: ultrafiltrierbar
 nicht züchtbar ausserhalb lebendem Gewebe
 ultravisibel

‚Contagium vivum fluidum‘; später Virus (lat. Gift)

Geschichte der Virologie (4)

- 1898: Löffler und Frosch; Maul- und Klauen-Seuche-Virus (1. animales Virus)
- 1901: Walter Reed; Gelbfieber-Virus (1. Virus des Menschen)
- 1911: Erstentdeckung einer Tumovirus (Rous Sarcoma Virus)
- 1915: Entdeckung von Bakteriophagen (Twort; d’Herelle)
- 1935: Kristallisation von TMV (Stanley)
- 1949: Anzüchtung von Poliovirus (Enders, Weller, Robbins)
- 1970: Entdeckung der reversen Transkriptase (Baltimore, Temin)
- 1977: Letzter Pockenfall (Somalia)
- 1983: Entdeckung von HIV

Medizinische Bedeutung von Viruserkrankungen



Ägypten,
ca. 1500 v.Chr.



Hong Kong
1997



Congo, 2002



Deutschland
ca. 1500 n.Chr.



USA, 1935



Beijing, 2003

Medizinische Bedeutung von Viruserkrankungen

Die weltweit führenden Todesursachen im Jahr 2000

(Quelle World Health Report 2001):

1. Ischämische Herzerkrankungen	12,4%
2. Cerebrovaskuläre Erkrankungen	9,2%
3. Akute Respiratorische Infekte	6,9%
4. HIV/AIDS	5,3%
	(Afrika: ca 20 %!)
5. Chronische obstr. Lungenerkrankungen	4,5%
7. Perinatale Todesfälle	4,4%
6. Durchfallerkrankungen	3,8%
8. Tuberkulose	3,0%
9. Verkehrsunfälle	2,3%
10. Krebs (Lunge, Bronchien, Trachea)	2,2%
11. Malaria	1,9%
12. Diabetes	1,5%
13. Selbstmord	1,5%
14. Masern	1,4%
15. Leberzirrhose	1,4%

Definition Virus

Was sind Viren?

- Filtrierbare Infektionserreger
- Unsichtbar im Lichtmikroskop
- Vermehrung nur in einer lebenden Zelle

→ **Obligat intrazelluläre Parasiten ohne eigenen Stoffwechsel**

Definierende Eigenschaften von Viren

- Viren sind obligate **intrazelluläre Parasiten**
- Virusgenome können aus **DNA oder RNA** bestehen
- Das Virusgenom wird **in der Wirtszelle repliziert**
Es steuert die Synthese der übrigen Virusbestandteile
- Virusnachkommen werden aus **neu gebildeten Komponenten** zusammengesetzt (Assembly)
- Ein neu gebildetes Virion ist ein **Vehikel, mit dem das virale Genom zur nächsten Wirtszelle oder Wirtsorganismus transportiert wird**
Dort beginnt es den nächsten Replikationszyklus

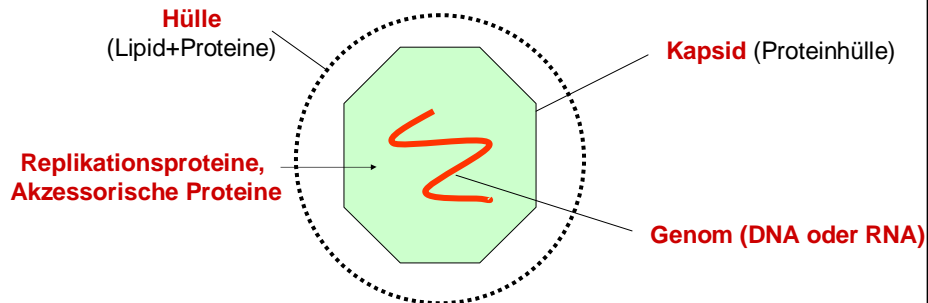
Abgrenzung Viren - Bakterien

	Konv. Bakterien	Rickettsien	Chlamydien	Viren
Obligat. Intrazell.	-	+	+	+
Nukleinsäure	DNA und RNA	DNA und RNA	DNA und RNA	DNA oder RNA
Proteinsynthese	+	+	+	-
Energiegewinnung	+	+	-	-
Vermehrung	Zweiteilung	Zweiteilung	Zweiteilung	Montage
Antibiotikasens.	+	+	+	-

„Randgebiete“ der Virologie

	Viroid	Satellit	Prionen
Genom	zirkuläre RNA	einzelstr. RNA	-
Grösse	200 - 400	500 – 2000	-
Vorkommen	Pfl.	Pfl., Mensch	Mensch, Tier
Gen	-	1 - 2	zell. Gen
Replikation	RNA PolIII (Ribozym/ Wirts-RNase)	Helfervirus	Proteinfaltung
Beispiel	Coconut Cadang Cadang	Hepatitis D Virus	BSE

Woraus besteht ein Virus?



Virus = zellfreie, geschützte Nukleinsäure (RNA oder DNA)

Funktion der Verpackung (Kapsid, +/-Hülle):

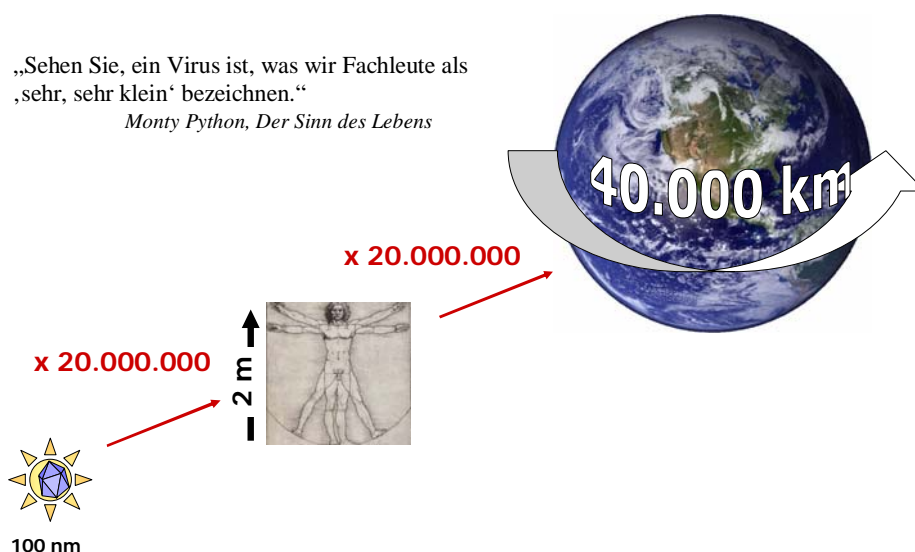
- Verpackung und Schutz des Genoms
- Andocken an die Zielzelle

Strikt intrazelluläre Replikation

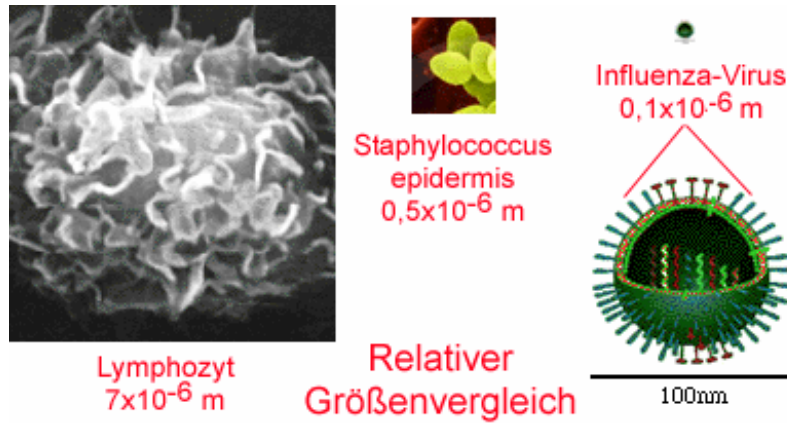
Die Welt aus der Sicht eines Virus: Dimensionen

„Sehen Sie, ein Virus ist, was wir Fachleute als
,sehr, sehr klein‘ bezeichnen.“

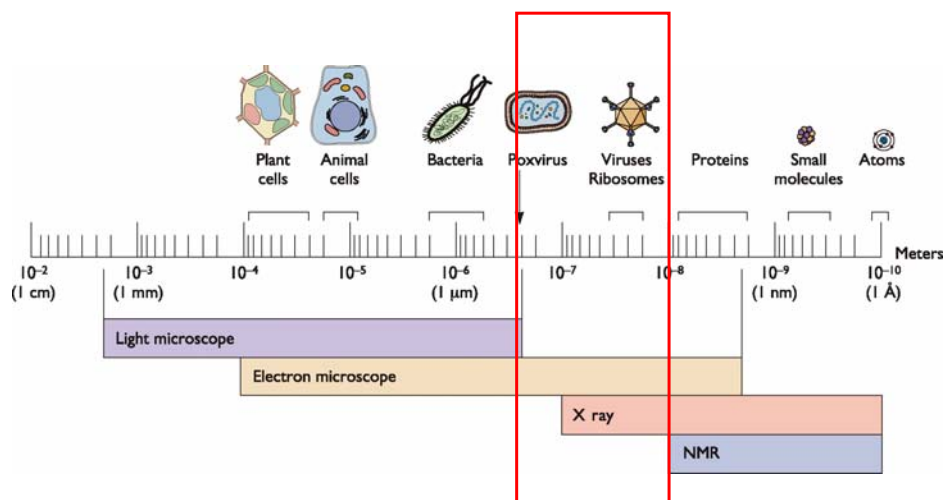
Monty Python, Der Sinn des Lebens



Dimension of virus, bacterium and cell



Virusgrösse



Principles of Virology, 2004

Genomgröße von Viren

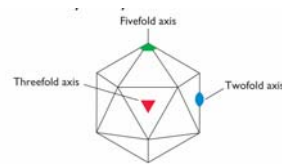
Mensch ca. 30,000 Gene
(5×10^9 Bp)

E. Coli ca. 2,000 Gene
(4×10^6 Bp)

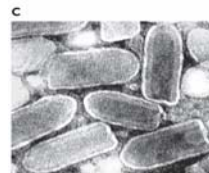
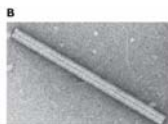
Viren 1 – ca. 250 Gene
(ab ca. 2,000 Nukleotide)

Virus morphology by EM

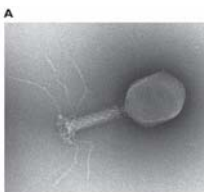
Spherical particles
mostly icosahedric



Tubular particles
mostly helical

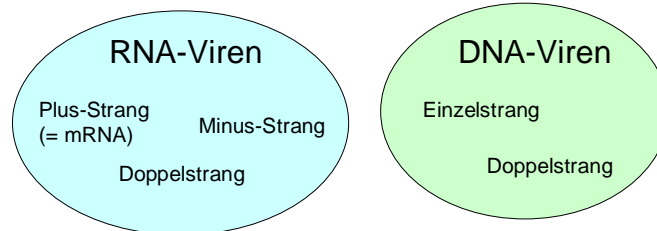


Complex particles
e.g. phages



Klassifikation der Viren

1) Nach ihrem Genom



**2) Mit oder ohne Hülle
(enveloped, non enveloped)**

**3) Segmentiertes oder nicht
segmentiertes Genom**