

A. Das Virion

Wer von Viren spricht, denkt an eine Population, an eine Vielzahl von Partikeln, wo jedoch das einzelne von einem Ideal, dem Virion, sowohl morphologisch als auch funktionell unterschiedlich stark abweichen kann.

Als Virion bezeichnet man eine voll ausgebildete und infektionsfähige Partikel.

Allgemeingültig läßt sich das Virion als eine sich im Ruhezustand befindliche symmetrische Partikel von makromolekularer Größe definieren, die immunogene Eigenschaften und in ihrer Nukleinsäure genetische Potenz besitzt.

Die folgenden Merkmale sind ihm eigen:

- Es besteht in einfachster Form aus einer Nukleinsäure und einem Protein.
- Die Nukleinsäure liegt entweder als DNA (Desoxyribosenukleinsäure) oder als RNA (Ribosenukleinsäure) vor.
- Es besitzt keine Enzyme zur Energiegewinnung.
- Es bedient sich zu seiner Vermehrung der Funktionen einer geeigneten lebenden Zelle.
- Die obligat intrazelluläre Virusvermehrung wird vom Virusgenom gelenkt, sie ist in der Regel mit der Schädigung des Wirtsorganismus verbunden.

Will man Viren rein gewinnen, so ist bei der Auswahl der Methoden zu beachten, daß sie kolloidale Eigenschaften besitzen und immer von echt und kolloidal gelöstem sowie suspendiertem Zellmaterial umgeben sind. Deshalb bedurfte es der Entwicklung eigener Methoden zur Isolierung der Viren, für ihre Reindarstellung und Charakterisierung.

I. Methoden zur Reindarstellung von Viren

Die Länge des Weges von der geernteten Virussuspension zum isolierten Virus hängt nicht nur von den zur Verfügung stehenden physikalischen, biochemischen und immunologischen Methoden ab. Da jeder Schritt bis zur Reindarstellung nur dann sinnvoll ist, wenn der

vorangegangene erfolgreich war, muß die gesamte Strecke mit virologischen Methoden auf die Anwesenheit von infektiösem Virus überprüft werden.

Beide Arbeitsrichtungen, die Reinigungsschritte und die Erfolgskontrolle über Gehaltsbestimmungen, sind gekoppelt und zwingen zur Anwendung von solchen Isolierungs- und Reinigungsverfahren, die keine nachteiligen Folgen für die biologische Aktivität des Virions haben. Da sich jeder Virustyp gegenüber von außen einwirkenden Faktoren anders verhält, kann es kein allgemeingültiges Reinigungsverfahren geben. Zur Auswahl stehen aber so viele geeignete Methoden, daß es heute mit großer Sicherheit möglich ist, auch sehr empfindliche Virionen rein darzustellen. Alle Verfahren sind mit Virusverlusten verbunden, die dann besonders stören, wenn der Virusgehalt der Ausgangssuspension niedrig ist. So ist es zwar möglich, bei der Züchtung von Pflanzenviren Mengen bis zu mehreren Gramm Virus pro Liter Saft zu erreichen, doch liegen die Gehalte animalischer Viren bei einem kleinen Bruchteil dieses Wertes.

1. Isolierungsmethoden

Am Anfang steht die Abtrennung größerer zellulärer Partikel. Dafür stehen normale Laborzentrifugen mit Kühleinrichtungen und die verschiedensten Filter zur Verfügung. Für die weitere Abtrennung begleitender Partikel kann man wiederum mit Filterschichten und der kühlbaren Ultrazentrifuge arbeiten. Mit ihr ist es auch möglich, durch abwechselndes hoch- und niedertouriges Zentrifugieren gut vorgereinigte Viruskonzentrate zu erhalten.

Ergänzend dazu können Fällungs- und Adsorptionsmittel angewendet werden sowie Methoden, die Unterschiede in der Diffusion, in der Wanderung im elektrischen Feld sowie der Partikelgröße und Dichte in der analytischen Ultrazentrifuge ausnutzen.

a) Fällungsmethoden

Fällungsmittel wirken nicht virusspezifisch, d.h. mit den Viren fallen auch andere Partikel aus. Sie reagieren mit an der Virusoberfläche liegenden Substanzen. Verwendet werden Salze und organische Lösungsmittel oder die Einstellung auf einen pH-Wert im Bereich des **Isoelektrischen Punktes**, der für die meisten bisher untersuchten Viren zwischen pH 4 und 6 liegt, aber insgesamt den Bereich pH 3,5 bis 7,4 umfaßt.

Tabelle A 1. Isoelektrische Punkte verschiedener Viren

Virus	Isoelektrischer Punkt
Influenza A/PR 8	5,3
Shope Papilloma	5,0
Vaccinia	4,5
Brome Mosaic	7,4
Carnation mottle	5,2
Cowpea chlorotic mottle	4,1
Cucumber Mosaic	4,7
Cucumber Necrosis	3,9
Potato X	4,4
Tabakmosaik	3,5

Als Substanzen sind Ammonium-, Natrium- und Magnesium- sowie Protaminsulfat zu nennen.

Zu den angewendeten organischen Lösungsmitteln gehören Methanol, Äthanol und Aceton.

Die Probleme bei Fällungen liegen darin, daß die Viren dabei leicht auch denaturiert und inaktiviert werden können oder mit begleitendem organischem Material verklumpen.

Verklumpungen werden abgeschwächt, wenn die Suspension vor der Virusfällung von anderen biologischen Substanzen gereinigt wird. Dafür kommt z. B. die Behandlung mit Chloroform oder Fluorkohlenstoff in Frage.

In einer weiteren Methode wird durch Zufügen wasserlöslicher Polymere wie Dextran-Methylzellulose oder Dextran-Polyäthylenglykol ein Zweiphasensystem errichtet, in dem sich das Virus in der Polymerphase anreichert, Fremdstoffen dagegen in der Wasserphase.

b) Adsorptionsmethoden

Die Adsorption ist eine lockere Bindung zwischen zwei Komponenten, die durch geeignete Bedingungen wieder gelöst werden kann; das Lösen wird als Elution bezeichnet.

Eine solche Bindung ist zwischen bestimmten Viren und Erythrozyten möglich, praktisch angewendet werden aber chemische Substanzen wie Aluminium- und Kalziumphosphat (Hydroxylapatit), Kalziumsulfat, Aluminiumoxyd, Aluminiumhydroxyd und Kaolin.

Auf unterschiedlichen Adsorptionseigenschaften chemischer Substanzen beruht auch die Trennung in **chromatographischen Verfahren**, von denen besonders zwei Prinzipien der **Säulenchromatographie** genannt seien. Man kann eine Säule mit einem Adsorptionsmittel füllen, das allein nach der Molekülgröße trennt oder mit einem, das geladene Gruppen besitzt und so als **Ionenaustauscher** arbeitet. Zu den Substanzen der ersten Art gehören die Dextrangele. Ihre Moleküle haben Hohlräume bestimmter Größe, in denen sie entsprechende Fremdmoleküle einfangen können, während sie größere durch die Säule laufen lassen. Derartige Säulen werden auch **Molekularsiebe** genannt, das Verfahren wird als Gelfiltration bezeichnet. Die Säulenchromatographie auf der Basis des Ionenaustausches verwendet chemisch veränderte Cellulose.

c) Elektrophorese

Ein Trennung im elektrischen Gleichstromfeld ist für die Substanzen möglich, die an ihrer Oberfläche freie elektrische Ladungen tragen; dazu gehören die Proteine mit ihren funktionellen Amino- und Karbonsäuregruppen. Die elektrophoretische Richtung und Geschwindigkeit hängt von der Zahl nicht ausgeglichener elektrischer Ladungen ab; die Wanderung in einer Lösung endet für Partikel mit überschüssiger negativer Ladung an der Anode, bei einem Überschuss positiver Ladung an der Kathode. Erfolgt die Elektrophorese auf einem Träger, z. B. auf

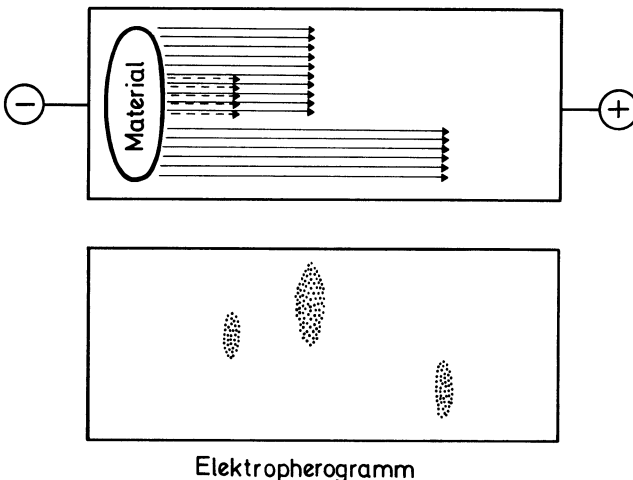


Abb. A 1. Elektrophorese auf einem Träger

Filterpapier, Stärkegel und Agarosegel oder Polyacrylamidgel (PAGE), so endet die Wanderung an einer Stelle zwischen den Polen. Dieser Ort ist abhängig vom **isoelektrischen Punkt** sowie der Größe und Gestalt der Substanz, weil sie die Reibungskräfte bestimmen. Eine Trennung zweier Substanzen in der Elektrophorese ist möglich, wenn sich ihre isoelektrischen Punkte um mindestens 0,1 pH unterscheiden. Bei Proteinen bedeutet das die Differenz um eine Aminosäure. Wird die abgelagerte Substanz durch Anfärben sichtbar gemacht, so erhält man ein Elektrophorogramm.

Eine besonders scharfe Trennung ist durch die **Disk-Elektrophorese** möglich. Bei ihr werden zwei Acrylamidgele mit verschiedenen Konzentrationen und pH-Werten übereinandergeschichtet, was zu einer Konzentrierung der Substanzen führt.

Bedient man sich zur elektrophoretischen Virusreinigung eines Dichtegradienten, so spricht man von einer **Dichtegradienten-Elektrophorese**. Als Gradienten werden Sucrose in einem U-Rohr oder Polyacrylamid (mit einem Vernetzer) als Träger verwendet. Gel und Vernetzer können innerhalb des Trägers so in ihrer Relation aufeinander abgestimmt werden, daß ein sich kontinuierlich veränderndes Maschenwerk entsteht, das ein Protein entsprechend seiner Molekularform und seinem Molekulargewicht an einer bestimmten Stelle festhält.

d) Dichtegradienten-Zentrifugation

Viren unterscheiden sich von anderen Makromolekülen in ihrer Größe, Form und Dichte. Deshalb lassen sie sich in der **Ultrazentrifuge** von begleitenden Stoffen trennen, wenn das Virusmaterial in einem Dichtegradienten, der sich z. B. refraktometrisch messen läßt, zentrifugiert wird (s. Tabelle im Anhang!).

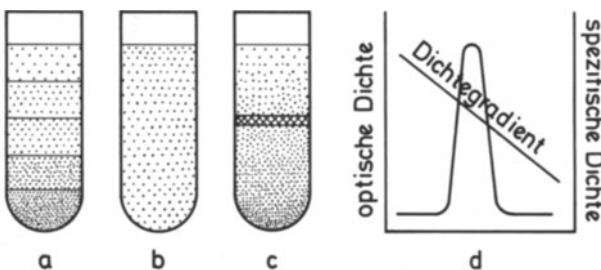


Abb. A2 a–d. Dichtegradienten-Zentrifugation. (a) Stufengradient, (b) hochkonzentrierte Salzlösung, (c) kontinuierlicher Gradient, (d) Absorptionskurve

Bei der Wahl und Stärke des Gradienten ist zu beachten, daß er die Dichte des Virus umfassen muß. Sucrosegradienten müssen vor dem Zentrifugieren stufenweise geschichtet oder als kontinuierliche Gradienten über einen Gradientenmischer eingefüllt werden. Nach Zentrifugierzeiten von wenigen Stunden bei mindestens 40000 g werden die Makromoleküle nach ihren Sedimentationseigenschaften, die vom Molekulargewicht und von der Molekülform abhängen, getrennt. Hochkonzentrierte Cäsium- oder Rubidiumchloridlösungen bilden einen Gradienten nach Zentrifugierzeiten von etwa einem Tag aus und trennen die Partikel nach ihrer Dichte.

Tabelle A2. Spezifische Dichten einiger Viren

Virus	Spezifische Dichte (g/ml)
Lymphozytäres Choriomeningitis	1,18
Atypisches Hühnerpest	1,21–1,24
Masern	1,27
Poliomyelitis	1,34
Rhino	1,38–1,41
Maul- und Klauenseuche	1,43
Rubella	1,63
Papilloma	1,71
Herpes simplex	1,72
Maize Dwarf mosaic	1,32
Brome Mosaic	1,36
Cauliflower Mosaic	1,37
Tobacco Necrosis	1,40
Pea Enation Mosaic	1,42
Phage fd	1,30
Phage X 174	1,43
Zum Vergleich	
Humanserum	1,026

2. Charakterisierungsmethoden

Dank der Entwicklung molekulargenetischer Methoden ist es heute möglich, zur Charakterisierung in die Feinstrukturen des Virions einzudringen. Deshalb braucht man sich nicht mehr allein auf die Morphologie, den groben Aufbau und die immunogenen Eigenschaften zu beschränken. Zu beachten ist aber, daß sich zwar Beschreibungen elektronenoptischer Aufnahmen auf das einzelne Virion beziehen, alle

anderen Daten aber mit Viruspopulationen gewonnen wurden, also einen statistischen Wert darstellen. Dieser Wert bezieht sich auf eine Summe von Virionen nur dann, wenn die Züchtung unter Standardbedingungen erfolgte, d. h. für die Virusvermehrung wurde unter normalen Temperaturen mit Virusverdünnungen gearbeitet. Eine so erhaltene Virussuspension nennt man **Standardvirus**.

a) Aufklärung der Morphologie

Die Virusmorphologie läßt sich mit zwei Mitteln aufklären: dem **Elektronenmikroskop** und der **Röntgenstrahlbeugung**.

Das normale Mikroskop hat nach der Formel $\delta = \lambda / (n \cdot \sin\omega)$ ein Auflösungsvermögen, das bei Anwendung einer UV-Lichtquelle gerade dafür ausreicht, die Umrisse der großen Viren erkennen zu lassen. Dabei ist δ das Auflösungsvermögen, λ die Wellenlänge der Lichtquelle in Nanometer und $n \cdot \sin\omega$ die numerische Apertur des Mikroskops.

Das Elektronenmikroskop bringt eine Auflösung bis in den Bereich des Angström (10^{-10} m), so daß nicht nur die Umrisse des Virions sichtbar gemacht werden können, sondern auch Innenstrukturen. Ein am Virusaufbau beteiligtes Grundelement, das elektronenoptisch darstellbar ist, nennt man **Capsomer**. Mit Hilfe der Röntgenstrahlbeugung ist es möglich, das Capsomer weiter aufzugliedern, wenn es aus mehreren Strukturelementen besteht.

Das Virion kann durch verschiedene Verfahren sichtbar gemacht werden. Das geschieht durch Anfärben des Virions z. B. mit Uranylacetat (**Positivfärbung**) oder durch Phosphorwolframsäure, die nicht das Virion, aber seine Umgebung und seine mit außen verbundenen Hohlräume anfärbt. Diese als **Negativfärbung** bezeichnete Methode ergibt besonders kontrastreiche und damit deutliche Bilder.

Die Anwendung von Gefriertrocknungsverfahren und des Rasterelektronenmikroskops verbesserte die elektronenoptischen Bilder bis zur dreidimensionalen Darstellung.

b) Bestimmung der Sedimentationskonstanten

Die Sedimentationskonstante S wird in der Analytischen Ultrazentrifuge im Dichtegradienten mit Sucrose oder Glycerin oder mit anorganischen Salzen wie Cäsiumchlorid, Rubidiumchlorid oder Kaliumbromid bestimmt.

Im ersten Gradienten-Verfahren, das man auch „**rate-zonal**“ oder „**Velocity-Dichtegradienten-Zentrifugation**“ nennt, sammeln sich die

Partikel entsprechend ihrer Sedimentationsrate in einer bestimmten Zone an. Die erforderliche Zentrifugierzeit liegt bei wenigen Stunden. Für die Umrechnung auf das Partikel- oder Molekulargewicht sind aber zusätzliche Bestimmungen der **Diffusionskonstante** und des Volumens erforderlich.

Dichtegradienten-Zentrifugationen in Lösungen anorganischer Salze, auch **Gleichgewichts- oder isopycnische Dichtegradienten-Zentrifugation** genannt, trennen nach Partikeldichte, und die Ergebnisse ergeben ohne zusätzliche Daten einen Bezug zum Molekulargewicht. Dieses Verfahren ist aufwendiger, aber es trennt scharf, wenn sich die Dichten um mindestens 0,014 g/ml unterscheiden. So eignet sich diese Methode nicht nur für die Charakterisierung des Virions, sondern auch für die seiner Komponenten.

Die Gleichgewichts-Dichtegradienten-Zentrifugation ist für große Viren weniger geeignet.

Die **Sedimentationskonstante S (Svedberg-Einheit)** bezieht sich auf 20° C in Wasser und 10^{-15} Sekunden, sie wird nach der Formel $S = (1/\omega^2 r) dr/dt$ berechnet. r ist der Abstand der Bande von der Drehachse in cm, t die Zeit in Sekunden und ω die Winkelgeschwindigkeit ($= 2\pi\nu$). Einem größeren S entspricht ein höheres Molekular- bzw. Partikelgewicht.

Tabelle A3. Sedimentationskonstanten verschiedener Viren

Virus	Sedimentationskonstante
Adeno	790
Tollwut	600
Lymphozytäres Choriomeningitis	500
Papilloma	290
Poliomyelitis	158
Rice Dwarf	510
Cauliflower mosaic	220
Tabakmosaik	190
Carnation latent	167
Cucumber mosaic	98
Phage T 7	487
Phage λ	416
Phage f 2	80
Phage f d	41

c) Bestimmung der Partikeldichte

Methoden zur Dichtebestimmung sind in den vorigen Abschnitten beschrieben worden. Die spezifische Dichte kann zur Charakterisierung eines Virus dienen, aber auch zur Errechnung des Guanin-Cytosin-Gehaltes einer doppelsträngigen Virus-DNA, der für die **Hybridisierungstechnik** eine Bedeutung hat. Die G+C-Werte sind für

Adeno-Virus	48 %
Zytomegalie-Virus	57 %
Herpes simplex-Virus 1	67 %
Herpes simplex-Virus 2	71 %
Vaccinia-Virus	36 %
Phage λ	49 %
Phage T1	47 %.

d) Bestimmung von Virus-Komponenten

Die Methoden zur Analyse des Virions zu beschreiben, würde den Rahmen eines Taschenbuches der Allgemeinen Virologie sprengen.

Sie umfassen im wesentlichen solche zur Isolierung der Proteine, Nucleinsäuren, Lipide und Kohlenhydrate.

Von den Charakterisierungsmethoden wären ergänzend zu Dichte- und Molekulargewichtsbestimmungen besonders zu nennen:

- Bestimmung des Nucleinsäuretyps,
- Nucleinsäure-Sequenzanalysen mit Exo- oder Endonucleasen,
- Bestimmung des Nucleotidverhältnisses.

II. Aufbau des Virions

Neue und verfeinerte Methoden lassen uns immer tiefer in das Virion eindringen. Dadurch wurde aber auch das lange als gültig anerkannte Bild von seinem Aufbau aus einer Nucleinsäure und einem Protein zerstört, und immer neue Begriffe mußten eingeführt werden, um den Virionaufbau beschreiben zu können.

1. Definitionen zum Virusaufbau

- Als **Virion** bezeichnet man die komplette, zur Vermehrung befähigte Viruspartikel. Das Virus und die Viren beschreiben den gleichen Zustand.

- Das **Capsid** ist die für jeden Virustyp nach einem bestimmten Plan zusammengesetzte Proteinhülle, die das Virusgenom umschließt. Im gleichen Sinn werden protein coat und protein shell angewendet. Leere Capside sind ein häufiges Nebenprodukt des Virusvermehrungszyklus.
- Das **Capsomer** ist das kleinste elektronenoptisch nachweisbare Bauelement des Capsids, es ist die morphologische Einheit.
- Die **Struktureinheit** — auch Proteinuntereinheit (protein subunit) genannt — ist die in der Röntgenstrahlbeugung erkennbare kleinste Proteinpartikel, das Monomer, dessen Molekulargewicht für die meisten Viren zwischen 10000 und 40000 Dalton liegt. In Viren mit helicaalem Aufbau liegen sie einzeln aneinander, so beim Tabakmosaik-Virus 2100 über eine Länge von 300 nm. In isometrischen Viren dagegen verbinden sie sich zu Capsomeren, die in Abhängigkeit von ihrer Zahl Di-, Tri-, Penta- oder Hexamere sind.
- Unter **Nukleocapsid** versteht man den Nukleinsäure-Protein-Komplex des Virions. Bei nackten Virusarten ist das Nukleocapsid identisch mit dem Virion.
- Das **Virusgenom** vereinigt die in der viralen Nukleinsäure lokalisierten Gene.
- **Core** als Viruskern oder Zentralkörper war ursprünglich wie Nukleoprotein (NP) ein Synonym zum Nukleocapsid. Durch die mit chemischen Mitteln mögliche Aufspaltung des Nukleocapsids wird core aber auch als Bezeichnung für einen aus dem Nukleocapsid isolierten Kern verwendet.

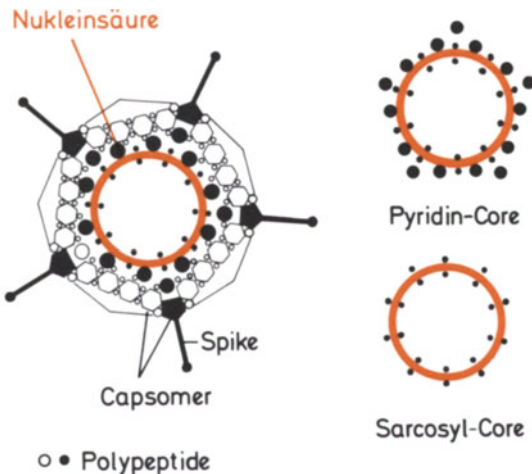


Abb. A3. Adenovirus-Cores

- Eine **Hülle** oder **Envelope** umgibt bei vielen Virusarten das Nukleocapsid. Sie ist etwa 10 nm dick, an ihrem Aufbau sind neben Proteinen besonders Lipide und Kohlenwasserstoffe beteiligt. Da die Hülle entweder aus wirtszelleigenem oder viruskodiertem Material bestehen kann, wird in der Literatur oft zwischen **Envelope** und **Peplos**¹ unterschieden. Dabei ist die erste als geliehener und die zweite mindestens teilweise als eigener Mantel zu verstehen.

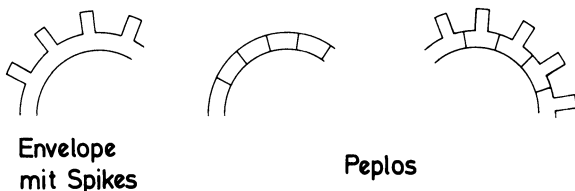


Abb. A4. Die Virushülle

- **Spikes** sind die aus der Hülle herausragenden Dornen oder Stacheln. Wird für sie das Wort **Peplomer** gewählt, so liegt die Annahme einer wenigstens zum Teil eigenen Hülle zugrunde und oft die Vorstellung, daß sich das Peplos aus Struktureinheiten, den Peplomeren, zusammensetzt. Die Zahl und ihre Anordnung ist typenspezifisch. So hat das Influenza-Virus ungefähr 3000 Spikes, von denen etwa zwei Drittel die hämagglutinierende Eigenschaft tragen und das andere Drittel die Neuraminidaseaktivität. Das hüllfreie Maize rough dwarf virus trägt nur 12 Spikes. Als Regel kann gelten, daß ihre Länge etwa dem Hülldurchmesser entspricht.
- Ein **Pseudovirion** liegt dann vor, wenn das Capsid nicht eigene sondern Wirtszellnukleinsäure umschließt.
- Die Bezeichnung **Nukleoid** wird verschieden gebraucht. Es ist im wesentlichen der Nukleinsäurebestandteil des Virions, an dem Proteine haften.

2. Morphologie

Die Morphologie befaßt sich mit Körperformen und Körperstrukturen. Sie stehen auch bei den Viren zueinander in Beziehung, doch kann man auch bei diesen relativ einfachen Partikeln von der Form nicht auf die Struktur schließen.

¹ Vom lateinischen peplum bzw. vom griechischen peplos, ein von Frauen getragener Prachtmantel.

a) Virionformen

Die vorherrschenden Grundformen bei der Beschreibung der Virionen sind die Kugel, das Polyeder bei bevorzugtem **Ikosaeder** (Zwanzigflächner), der Quader, das Geschoß und der Stab. Hinter einer vermeintlichen Kugel verbirgt sich leicht ein Ikosaeder, das in seiner Regelmäßigkeit wie eine Kugel erscheinen kann. Bei vielen **Bakteriophagen** sind ein polyederförmiger Kopf mit dem stabförmigen Schwanz vereinigt.

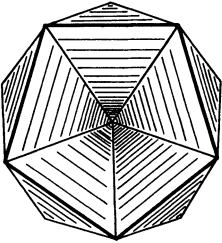


Abb. A5. Form der Ikosaederviren

Als Oberflächenfortsätze sind **Spikes** und **Fasern** zu nennen, die Spikes starr, die Fasern entweder starr wie beim Adeno Virus oder beweglich wie bei Bakteriophagen. Die Polyederform ist vorherrschend, die Stab- und Fadenform ist bei Pflanzenviren häufig zu finden.

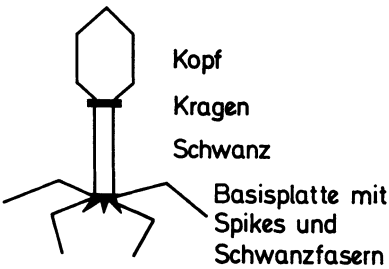


Abb. A6. Eine Bakteriophagenform

Mit den ungefähren Maßen $400 \times 250 \times 200$ nm ist das Pocken-Virus das größte animalische, mit 11×2000 nm das fädige Citrus Tristeza Virus das längste Pflanzenvirus. Mit ihrem Kopf- und Schwanzteil sind die T-Bakteriophagen die größten Viren an Protisten mit den Kopfmaßen 81×123 nm und dem Schwanz von 25×110 nm Länge.

b) Virionstrukturen

Das Aufbauprinzip aller Viren hält von innen nach außen die Anordnung Nukleinsäure → Capsid → Hülle ein. Nukleinsäure und Capsid, die direkt oder über weitere Proteine miteinander verbunden sind, können als Grundkörper angesehen werden, die Hülle als nützlicher Mantel.

Beim Aufbau des Grundkörpers, des Nukleocapsids, herrschen die helicale Form und das regelmäßige Ikosaeder vor.

Helicale Nukleocapside sind vor allem bei den Pflanzenviren zu finden. Ihre Längen umfassen etwa die Maße 200–2000 nm, die Durchmesser stab- oder fadenförmiger Viren reichen etwa von 10–20 nm. Die Capsomeren sind so mit der spiralförmigen Nukleinsäure verbunden, daß ein Achsenkanal von wenigen nm Durchmesser gebildet wird. Beim Tabakmosaik-Virus beträgt er 4 nm.

Für die Ganghöhe ist bei vielen Pflanzenviren 3,4 nm bestimmt worden, die extremen Werte liegen bei 2,3 nm (Tabakmosaik-Virus) und 4,5 nm (Maize Mosaic Virus).

Die Zahl der pro Ganghöhe an die Nukleinsäure angelagerten Struktureinheiten liegt zwischen 7 (Narcissus Mosaic Virus) und 35 (Maize Mosaic Virus).

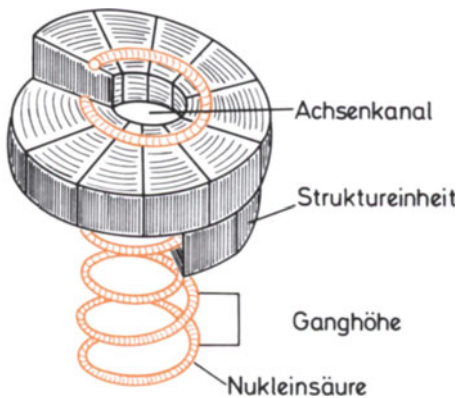


Abb. A 7. Helicales Pflanzenvirus

Einen anderen Virustyp mit spiralförmigem Nukleocapsid finden wir bei bestimmten umhüllten Viren. In ihnen sind die nukleinsäureschützenden Proteine nicht mehr lückenlos dicht gelagert wie bei den vorher beschriebenen stabförmigen Viren, den dadurch fehlenden Schutz liefert eine Hülle. Die Zahl der Proteine erhöht sich, und hinzu kommen

verschiedene in der Hülle gelagerte Proteide. Die Form wandelt sich bei ihnen vom Stab zum Geschoß und zur Kugel. Zu diesem spiraligen, umhüllten Typ gehören Viren der Myxogruppe (z. B. Influenza-Virus), der Coronagruppe (z. B. Infektiöses Bronchitis-Virus), der Retragruppe (z. B. Rous Sarcoma Virus).

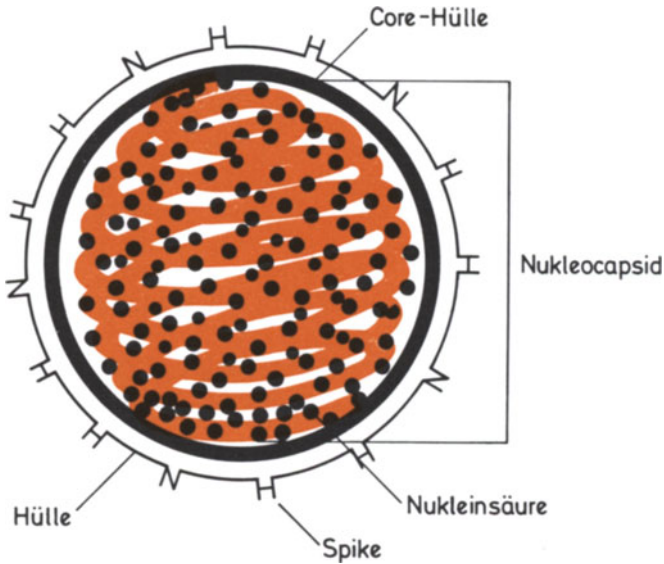


Abb. A 8. Myxovirus mit helicalem Nucleocapsid

Zum dritten Strukturtyp gehören die Viren mit polyederförmigem Capsid, das die typisch gelagerte Nucleinsäure — z. B. geschichtet in den Köpfen der T-Phagen, in Schleifen beim Adeno-Virus — fest umschließt. Vorherrschend ist das Ikosaeder. Es kann hülfrei wie bei Viren der Picorna-, der Adeno- und Papovagruppe, oder von einer Hülle umgeben sein wie das Herpes simplex-Virus oder das Rubella-Virus aus der Familie Togaviridae. Die Formen der Capsomere sind ebenso verschieden wie die aus der Hülle herausragenden Spikes.

Als strukturelle Außenseiter können die quaderförmigen Viren der Pockengruppe mit ihrem komplexen Aufbau bezeichnet werden. Der spiralförmige Schwanz bestimmter Phagen gehört nicht zum Nucleocapsid, es ist ein Haft- und Injektionsorgan.

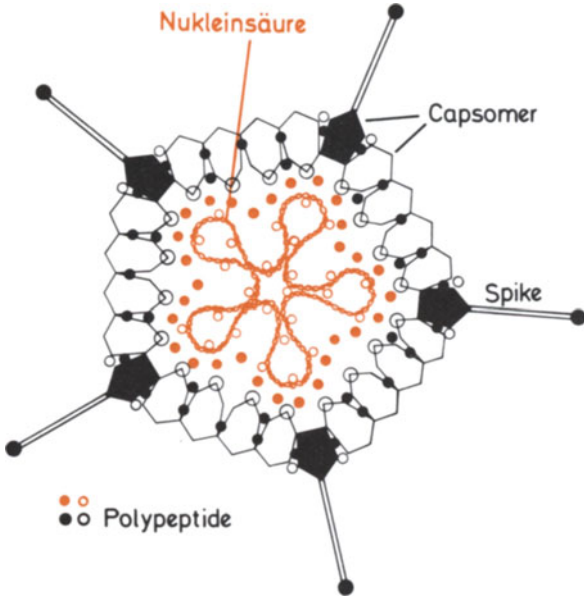


Abb. A9. Struktur des hülfreien ikosaederförmigen Adeno-2-Virions

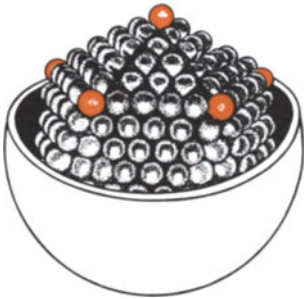


Abb. A10. Umhülltes ikosaederförmiges Virion

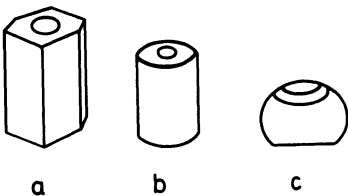


Abb. A11 a-c. Capsomerformen. (a) Hexagonaler Hohlkörper des Herpes simplex-Virus, (b) Hohlzylinder des Adeno-Virus, (c) Ring des Polyma-Virus

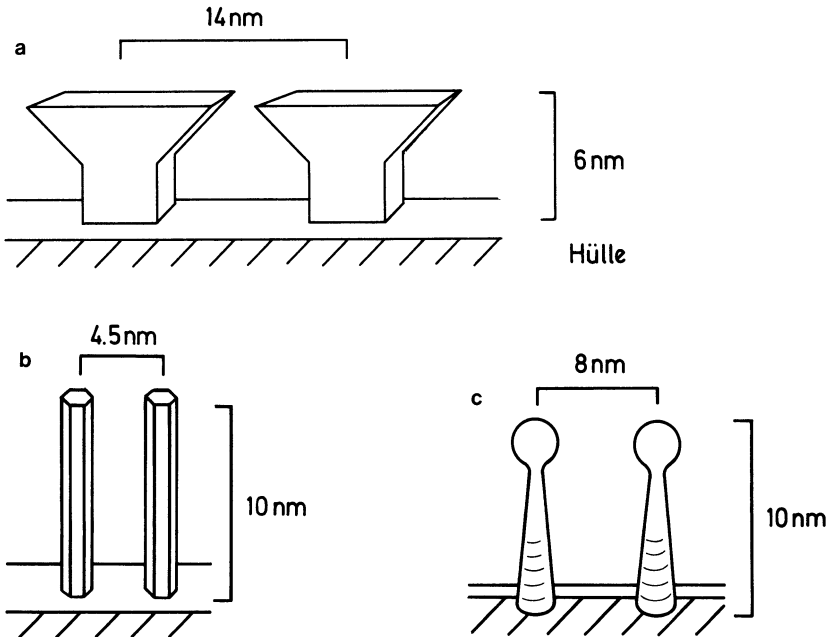


Abb. A 12 a–c. Spike-Formen. (a) Reticuloendotheliose-Virus, (b) Vesicular Stomatitis Virus, (c) Influenza-Virus

Tabelle A4. Zahl der Virionproteine in Abhängigkeit von der Struktur

Virus	Größe in nm	Struktur	Anzahl der Proteine
Tabakmosaik	18×300	helical	1
Citrus Tristeza	11×2000	helical	1
Phage X 174	25	Ikosaeder	4
Poliomyelitis	28	Ikosaeder	5
Tollwut	80×180	spiralig, Hülle	5
Influenza	100	spiralig, Hülle	7
Herpes simplex	180	Ikosaeder, Hülle	33
Vaccinia	220×200 $\times 280$	quaderförmig, Hülle	31

3. Capsid-Symmetrie

Die Symmetriellehre sagt etwas darüber aus, wie weit es durch Anlegen von Achsen oder Ebenen möglich ist, einen Körper in gleichwertige,

deckungsgleiche Teile zu zerlegen. Auch bei Viren sucht man das durch Symmetrie beschreibbare Ordnungsprinzip zu erkennen, das für alle lebenden Organismen gilt und ein wesentlicher Teil der Kristallographie ist.

Läßt sich ein Körper durch Drehen um eine Achse in symmetrische Teile gliedern, so spricht man von **Dreh- oder Rotationssymmetrie**. Bei Viren mit einem Capsid, das aus 20 gleichseitigen Dreiecken besteht (gleichförmiges Ikosaeder), ist es möglich, in drei verschiedenen

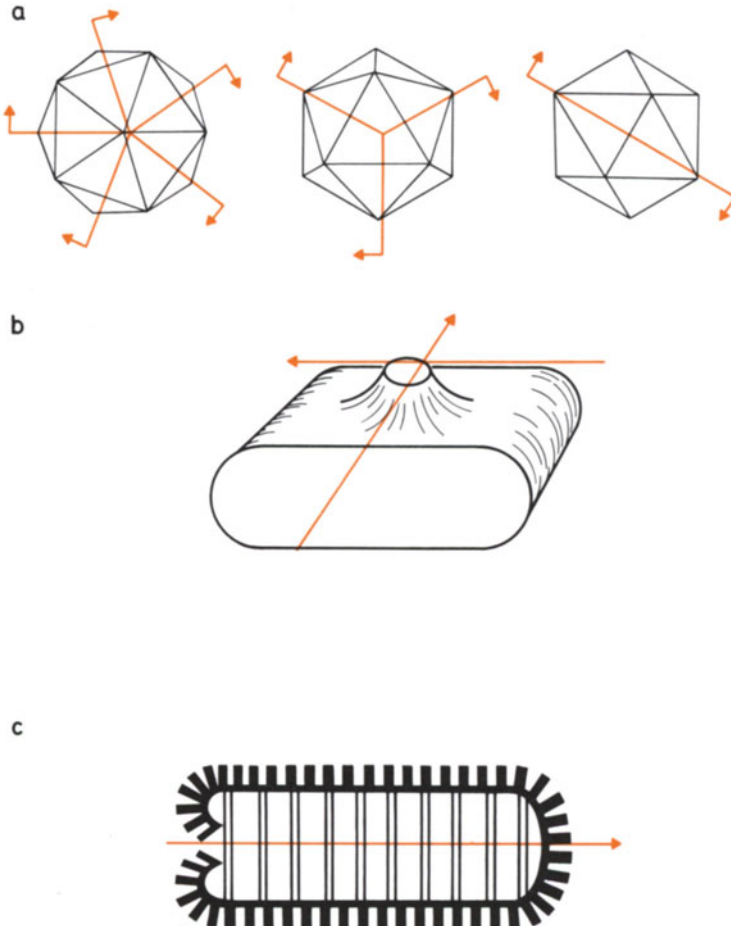


Abb. A 13 a–c. Capsid-Symmetrie. (a) Rotations-Symmetrie, (b) bilaterale Symmetrie, (c) Spiegel-Symmetrie

Positionen zentrale Drehachsen anzulegen: Eine fünf-, eine drei- oder eine zweizählige. Im ersten Fall erhält man jeweils nach 72° Deckungsgleichheit, im zweiten nach 120° und nach 180° beim dritten.

Kann man einen Körper durch zwei Ebenen in spiegelbildlich gleiche Teile zerlegen, so heißt diese Symmetrie **bilateral**. Sie gilt z. B. für das quaderförmige Vaccinia-Virus.

Ist nur eine Ebene für zwei spiegelbildlich gleiche Teile möglich, dann liegt **Spiegelsymmetrie** vor. Ein Beispiel dafür sind die geschoßförmigen Viren der Rhabdogruppe.

Da die Helix asymmetrisch ist, täuschen die stab- und fadenförmigen Viren eine mögliche bilaterale Symmetrie vor. Sie lassen sich in gleichwertige und gleichgeformte Teile aber nur durch Schneiden in Scheiben zerlegen. So ist für die Köpfe der T-Phagen in Abhängigkeit von ihrer Form zwar Rotationssymmetrie oder bilaterale Symmetrie möglich, doch bleibt die Struktur des gesamten Phagen asymmetrisch.

III. Biochemie des Virions

Entsprechend der vielfältigen Virusmorphologie und Virusstruktur reicht die Chemie der Viren vom einfachen Nukleoproteid bis zum komplexen Virion, das sich aus vielen Komponenten zusammensetzt. Als Beispiel eines einfachen Virions kann das Tabakmosaik-Virus genannt werden, dessen Nukleinsäurestrang von etwa 2130 Struktureinheiten eines einzigen Proteintyps mit dem Molekulargewicht 17500 Dalton umgeben ist. Im komplexen Vaccinia-Virus dagegen finden wir neben der doppelsträngigen Nukleinsäure 31 Proteintypen mit Molekulargewichten zwischen 8000 und 130000, verschiedene Lipide und Kohlenhydrate. Erwähnt man weiterhin noch die als Polyamine bezeichneten Decarboxylierungsprodukte von Aminosäuren, so sind alle biochemischen Stoffgruppen genannt, die bisher in Virionen gefunden wurden.

1. Nukleinsäuren

Jeder Virustyp besitzt seine charakteristische Nukleinsäure als Desoxyribonukleinsäure (DNS oder DNA) oder als Ribonukleinsäure (RNS oder RNA). Die Nukleotide weichen nur bei den geradzahligen Bakteriophagen an *Escherichia coli* vom Normalen ab. Bei ihnen tritt an die Stelle des Cytosins das **Hydroxymethylcytosin**. Charakterisiert werden die Virusnukleinsäuren nach ihrem Zuckeranteil und ihrem

Strukturtyp als Einzel- oder Doppelstrang. Lassen sich die Basenverhältnisse A/T (oder U) = G/C = Purine/Pyrimidine = 1 nachweisen, so liegt die Nukleinsäure als Doppelstrang vor.

Tabelle A5. Charakterisierung viraler Nukleinsäuren

Virus	Desoxy- ribose	Ri- bose	Basenverhältnis in %				Nukleinsäuretyp	
			A	G	U	T		
Tabakmosaik	0	+	30	25	26	0	19	RNA Einzelstrang
Influenza	0	+	22	20	36	0	23	RNA Einzelstrang
Reo	0	+	28	22	28	0	22	RNA Doppelstrang
Zytoplasmatisches Polyhedrosis	0	+	29	21	29	0	21	RNA Doppelstrang
Bakteriophage X 174	+	0	24	25	0	32	19	DNA Einzelstrang
Adeno-associated	+	0	21	27	0	27	26	DNA Einzelstrang
Herpes simplex	+	0	16	34	0	16	34	DNA Doppelstrang
Vaccinia	+	0	30	20	0	30	20	DNA Doppelstrang

Sie kommen als Einzel- oder Doppelstrang linear oder ringförmig vor. Da die Nukleinsäuren im Capsid nicht in ihrer Sekundärstruktur, sondern als Tertiärstruktur mit Windungen, Verdrehungen und Schleifen vorliegen, bedeutet linear oder ringförmig lediglich, daß nichtgebundene Enden vorhanden bzw. nicht vorhanden sind.

Tabelle A6. Strukturtypen viraler Nukleinsäuren

Virus	Nuklein- säure	Strukturtyp
Poliomyelitis	RNA	linearer Einzelstrang
Tabakmosaik	RNA	linearer Einzelstrang
Reo	RNA	linearer Doppelstrang
Parvo	DNA	linearer Einzelstrang
Adeno	DNA	linearer Doppelstrang
Bakteriophage fd	DNA	ringförmiger Einzelstrang
Papova	DNA	ringförmiger Doppelstrang

Tertiäre Strukturen der viralen Nukleinsäuren werden wahrscheinlich ebenso wie ihre Sekundärstrukturen über **Wasserstoffbrücken** geformt. Die Bindung der Nukleinsäureenden zu Ringen kann durch

Wasserstoffbrücken oder durch Elektronenpaare (kovalente Bindung) locker oder fest sein.

Unter den Stichworten „**terminal redundancy**“ und „**circular permutation**“ sind die theoretischen Vorstellungen über die Ringbildung viraler Nukleinsäuren zu finden. Terminale Redundanz und ringförmige Permutation bedeuten die Wiederholung einer Nukleotidsequenz an den entgegengesetzten Enden eines DNA-Doppelstranges und die Verbindung komplementärer Abschnitte zum ringförmigen Chromosom².

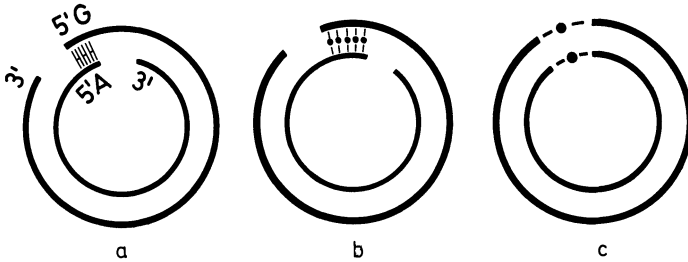


Abb. A 14 a-c. Ringbildung doppelsträngiger viraler Nukleinsäuren. (a) Wasserstoffbrückenbindung, (b) und (c) kovalente Bindung. 5'G/5'A-komplementäre Abschnitte (cohesive ends)

Der prozentuale Nukleinsäureanteil am Virion liegt etwa zwischen 1 % (Myxoviren) und 60 % (Bakteriophagen λ , T₂, T₄), das Partikelgewicht reicht von 1×10^6 bei einigen Pflanzenviren und Bakteriophagen bis 200×10^6 Dalton bei Viren der Pockengruppe. Neu entdeckte Formen nackter infektiöser RNA, die **Viroide**, zeigen Molekulargewichte unter 1×10^5 Dalton.

Der lineare DNA-Doppelstrang des T₂-Bakteriophagen ist 54μ lang, der lineare RNA-Einzelstrang des Polio Virus etwa $2,3 \mu$.

Die Vorstellung von einem einzigen infektiösen Nukleinsäuremolekül im Virion mußte differenzierterem Wissen weichen. So spricht man nicht mehr von Molekular-, sondern von Genomgewicht. Das **Virusgenom** vereinigt alle genetischen Informationen des Virions. Es kann in einem oder mehreren getrennten Molekülen vorliegen, ebenso aber auch in Segmente unterteilt sein, die über Wasserstoffbrücken lose verbunden und dadurch leicht teilbar sind. Nicht jedes Genom eines einzelnen Virions ist infektiösfähig. So benötigen z. B. einige kleine zu

² Diese Vorstellungen sind eingehend beschrieben in: Fraenkel-Conrat, H.: The Chemistry and Biology of Viruses. New York and London: Academic Press 1969.

den Parvo-Viren gehörende einsträngige DNA-Viren für ihre Vermehrung die Hilfe eines sich vermehrenden Adeno-Virus, das man als **Helfer-Virus** bezeichnet. Dieses Helfervirussystem bezieht sich auf Viren, zwischen denen es keine antigenen und chemischen Beziehungen gibt.

Tabelle A7. Virusgenome

Virus	Nukleinsäure	Charakter
Tabakmosaik	RNA	+Strang, 1 Molekül
Poliomyelitis	RNA	+Strang, 12 Segmente
Newcastle Disease	RNA	-Strang, 1 Molekül
Influenza	RNA	-Strang, 6-7 Segmente oder Moleküle
Reo	RNA	Doppelstrang in 10-12 Segmenten oder Molekülen
Brome Mosaic	RNA	Geteiltes Genom in 3 Partikeln
Densonucleosis	DNA	+ und -Strang in getrennten Virionen

Eine besondere Form sich bei der Infektion einer lebenden Zelle helfender Viren ist bei einigen Pflanzenviren zu finden. Deren infektiöses Genom verteilt sich auf verschiedene Partikeln des gleichen Virustyps. Da sie sich nur kooperativ zum kompletten Virion neu bilden können, bezeichnet man sie als **Coviren**, ihr Genom als geteiltes. Bisher sind Covirus-Genome bekannt, die sich bis auf fünf Partikel verteilen (Alfalfa Mosaic Virus).

Tabelle A8. Virionen mit unvollständigem Genom

Typ	Virus
Helfervirus	Adeno-associated viruses Einzelne Stämme des Tobacco Necrosis virus
Viren mit geteiltem Genom (Coviren)	Cowpea Mosaic-Virusgruppe Tobacco Rattle-Virusgruppe Alfalfa Mosaic-Virusgruppe Brome Mosaic-Virusgruppe

Wird ein Abhängigkeitsverhältnis experimentell induziert, indem bestimmte Virusfunktionen ausgeschaltet werden, so nennt man das hilfsbedürftige Partikel **defekt**.

Bei RNA-Viren unterscheidet man noch zwischen Virionen mit **Minus-** und **Plusstrang**. Als Plusstrang gilt das infektiöse, auch zur Transkription befähigte Virusgenom, zum Minusstrang muß dagegen zuvor der komplementäre Plusstrang gebildet werden.

2. Proteine

Trägt die Nukleinsäure alle Informationen für die identische Replikation von einer Virusgeneration zur anderen, so sind mit den Proteinen — dem Hauptbestandteil des Virions — vier wesentliche, aber verschiedene Funktionen verbunden:

- Sie schützen die Nukleinsäure,
- binden über Rezeptorproteine das Virion an den geeigneten Wirt,
- wirken in Form von Enzymen entscheidend bei der Virusvermehrung mit und
- „ermöglichen“ als Immunogene (Antigene) dem Menschen den immunologischen Nachweis sowohl des Virions als auch einzelner Virionkomponenten in ihrem Wirt.

Die nukleinsäureschützende Aufgabe erfüllen sie in den verschiedensten Formen. Sie reichen von den Capsidproteinen über nukleinsäurebindende Proteine bis zu den Bestandteilen der Hülle, in denen das Protein mit Kohlenhydraten, mit Lipiden oder mit Phosphatiden zu Glykoproteiden, Lipoproteiden bzw. Phosphoproteiden verbunden oder vergesellschaftet ist.

Tabelle A9. Prozentuale Aufteilung der Virion-Strukturproteine

Virus	Capsid- oder Membranproteine		Glykoprotein
	nukleinsäure- gebunden	nicht nukleinsäure- gebunden	
Tabakmosaik	100		
Toga-Gruppe	25		75
Myxo-Gruppe	18,5	40	38,2
Rhabdo-Gruppe	30	29	34

Capsidproteine sind Hauptbestandteil des Virions, sie sind mit der Nukleinsäure oft durch weitere Proteine verbunden. Die Nukleocapsidproteine sind Träger der **gruppenspezifischen Antigenität**.

Nicht mit der Nukleinsäure, aber mit dem Capsid verbunden sind die Proteine der Hülle. Auch sie machen einen erheblichen Teil des Virions

aus. Besteht die Hülle aus Schichten, so wird die dem Capsid zugewandte Schicht oft **Matrixprotein** genannt.

Hüllproteine und die außerhalb der Hülle liegenden Proteine der Spikes, in denen bei bestimmten Viren die Neuraminidase und das Hämagglutinin lokalisiert ist, haben **typenspezifische antigene Eigenschaften**.

Die Virusbindung an **Rezeptoren** der Wirtszelle bewirken verschiedene Proteine. Da die Proteinschichtung der hülfreien zu den spiketrägenden Virionen vom Protein über das Lipoprotein zum Glykoprotein verläuft, müssen alle drei Proteine auch als Reaktionspartner zellulärer Virusrezeptoren in Betracht kommen können. Reine Proteine sind z. B. die Haftorgane der Bakteriophagen, Glykoproteine die Spikes umhüllter Viren. Fehlt die rezeptorbindende Viruskomponente, so ist eine natürliche Infektion nicht möglich, wohl aber die künstliche mit Hilfe isolierter Virusnukleinsäure. Ein besonders extremer Fall ist die auf Primatenzellen fixierte Wirtsspezifität des Poliomyelitis-Virus und die erhebliche Ausweitung des Wirtsspektrums mit isolierter Nukleinsäure.

Die Virusbestandteile als Antigene werfen viele Probleme auf, die besonders unter den Gesichtspunkten Virusnachweis und Impfstoffherstellung behandelt werden. Diese Probleme werden um so komplizierter, je mehr Proteinkomponenten ein Virus besitzt. Einen Eindruck von der Vielfalt viraler Proteine soll die Tabelle A 10 vermitteln. Gezählt sind nur die Virionproteine, bei der Infektion werden weitere induziert; so z. B. bei der Vaccinia-Virus-Infektion 17. Wenn auch die angegebenen Zahlen von 1–33 und die Molekulargewichte von 7000 bis 275 000 Dalton reichen, so haben doch die meisten Viren weniger als 10 Proteine, und am häufigsten kommen Molekulargewichte zwischen 14 000 und 50 000 Dalton vor.

Tabelle A 10. Proteine bei verschiedenen Viren

Virus	Zahl	Molekulargewichte (Dalton)
Tabakmosaik	1	17 500
Kartoffel X	1	27 000
Alfalfa Mosaic	9	24 800–29 000
Bakteriophage λ	10	12 000–130 000
Bakteriophagen T-even	30	15 000–140 000
Poliomyelitis	4	7 300–35 000
Masern	6	46 000–76 000
Influenza	8	22 000–90 000
Vaccinia	31	8 000–130 000
Herpes simplex	33	23 000–275 000

In der Regel unterscheiden sich Viren eines Typs im Proteinaufbau nur geringfügig, nahe Verwandte oft nur in ein oder zwei Aminosäuren, doch gibt es auch Ausnahmen wie bei der Tabakmosaik-Virusgruppe, deren Aminosäuresequenzen Unterschiede von mehr als 50 % zeigen können.

Die Analyse viraler Proteine umfaßt:

- Aminosäureanalyse,
- Bestimmung der Protein-Endgruppen,
- Bestimmung der Protein-Grundeinheiten,
- Bestimmung der Aminosäuresequenzen.

Aminosäureanalysen viraler Proteine zeigen das gleiche quantitative und qualitative Vorkommen der Aminosäuren wie in anderen Proteinen.

Bei der Protein-**Endgruppenbestimmung** wird zwischen dem **N-** und **C-Terminal** unterschieden. Das **NH₂**-Ende der Peptidkette ist das N- und das **COOH**-Ende das C-Terminal.

Die Terminalreste können chemisch oder enzymatisch bestimmt werden. Die enzymatischen Bestimmungen werden mit zwei Pankreas-Carboxypeptidasen, einer aus Citrus und anderen Pflanzen und einer Carboxypeptidase aus Hefe durchgeführt. Diese vier Enzyme wirken verschieden, aber sie bauen alle vom C-Terminal ab.

Die Analyse vom N-Terminal her erfolgt chemisch über die freien **NH₂**-Gruppen, die oft und besonders bei Pflanzenviren mit der Acetylgruppe (**CH₃CO-**) acyliert sind.

Die Charakterisierung der Grundeinheit jedes einzelnen Virusproteins ist vor allem eine Bestimmung seines Molekulargewichtes. Unterschiedliche Größenangaben sind oft die Folge verschieden angewendeter Methoden.

Die **Aminosäuresequenz** wird durch das Virusgenom bestimmt. Zu den Disulfid-, Wasserstoffbrücken- und hydrophoben Bindungskräften in und zwischen den Proteinmolekülen kommen weitere Ionenverbindungen zur Stabilisierung des Capsids. Es handelt sich dabei vor allem um die von einer Aminogruppe der Proteinkette mit einem Phosphatteil eines Nukleotids geschlossene Bindung, deren Kräfte offensichtlich stärker sind als die zwischen den Protein-Grundeinheiten.

Zu dem Proteinanteil der Viren gehören auch die **Enzyme**. Vor wenigen Jahren nahm man noch an, das 1947 im Influenza-Virus gefundene Enzym Neuraminidase sei eine Ausnahme. Inzwischen wurden in vielen DNA- und RNA-Viren aller Bereiche verschiedene Enzyme gefunden, die sich in zwei Gruppen gliedern lassen. Einmal sind es Enzyme, die mit Membranen von Zellen reagieren und so für das Virus eine Bedeutung beim Eindringen oder Verlassen der Wirtszelle

haben. Eine weitere, weit größere Gruppe viruseigener Enzyme wirkt in der Synthesephase des Vermehrungszyklus mit.

Zu den membranaktiven Enzymen gehört das **Lysozym** in Bakteriophagen. Es ist eine Hydrolase, die das Stützgerüst der Bakterienzellwand, das Glykoprotein Murein, spaltet.

Myxoviren enthalten das Enzym **Neuraminidase**, das bestimmte neuraminsäurehaltige Membranstrukturen mit Rezeptoreigenschaften spaltet, indem es die glykosidische Bindung zwischen der Ketogruppe der Neuraminsäure und der D-Galactose oder dem D-Galactosamin trennt.

In der Synthesephase wirkende isolierte Enzyme gehören zu den Polymerasen, Transkriptasen, Nukleasen und Ligasen.

Darüber hinaus wurden auch Proteinkinase und ATPase isoliert. Eine Zusammenfassung entdeckter Virionenzyme gibt die Tabelle A 11.

Tabelle A 11. Viruseigene Enzyme

Enzym	Isoliert von
Lysozym	T-even Bakteriophagen
Neuraminidase	Myxoviren
Ligase	Bakteriophage T7
Nuklease	Bakteriophage T7, Pockenviren, Oncornaviren, SV 40
DNA-Polymerase	Bakteriophage T7, Hepatitis B
RNA-abhängige DNA-Polymerase (reverse Transkriptase)	Oncornaviren, Visna-Virus
RNA-Polymerase	Bakteriophage T7 und Q β , Pockenviren, Reoviren, Myxoviren, Rhabdoviren, Tipula iridescent Virus
Protein-Kinase	Tollwutvirus, Oncornaviren
ATPase	Pockenviren, Oncornaviren

3. Lipide

Obwohl Lipide zu den wesentlichen Virusbestandteilen gehören, gibt es über sie nur wenig quantitative Angaben.

Lipide sind bei all den Viren zu finden, deren Capsid von einer Hülle umgeben ist. Das gilt besonders für viele animalische Viren, deren Lipidanteil von 5 % beim Vaccinia-Virus bis über 50 % beim Eastern equine Encephalitis Virus reicht. Viruslipide sind mit Protein oder Polysacchariden zu Lipoproteinen oder Glykolipiden verbunden, sie

gehören zum größten Teil zu den Phospholipiden, doch werden auch Cholesterin und Triglyceride gefunden.

Da sich viele Viren in der Endphase ihrer Vermehrung mit zelleigenem Material umhüllen, hat die Zusammensetzung ihrer Lipide oft einen direkten Bezug zu denen der Wirtszelle. Das bedeutet ungleiche Lipidanteile des gleichen Virus, wenn es in verschiedenen Wirten gezüchtet wird.

Es gibt aber auch Viren — das Sindbis-Virus ist ein Beispiel dafür —, in deren Genom die Lipide so fixiert sind, daß ihre Anteile vom Wirt unabhängig sind.

Tabelle A 12. Lipidgehalte verschiedener Viren

Virus	Gesamt	Lipide in %		
		Cholesterin	Tri-glyceride	Phospho-lipide
Vaccinia	5	1,2	1,7	2,1
Tipula iridescent	9			
Bakteriophage PM 2	13			12,0
Influenza	19	6,5	0	12,5
Vesicular Stomatitis	20			
Potato yellow Dwarf	20			
Herpes simplex	22			
Hühnerpest	25			
Sindbis	28	7,0		21,0
Eastern equine Encephalitis	54			

4. Kohlenhydrate

Außer den in den Nukleinsäuren aller Viren enthaltenen Ribosen bzw. Desoxyribosen haben viele Viren darüber hinaus noch andere Bauelemente aus Kohlenhydraten.

So wurde in den Köpfen der T-even-Phagen Glucose oder Gentiobiose gefunden, in den Hüllen animalischer und pflanzlicher Viren komplexe Polysaccharide, die an Protein oder Lipide gebunden sind und aus Fucose, Galactose, Glucosamin und Mannose bestehen.

In den Bakteriophagen sind die Kohlenhydrate an die DNA gebunden, die dadurch offensichtlich gegen Nukleasen besser geschützt ist. Bei animalischen Viren haben die Spikes Glykoproteincharakter. Dies sind die Träger des Hämagglutinins und der Neuraminidase und damit die Viruskomponenten, die für die Bindung an und die Lösung von der Wirtszelle zuständig sind. Einige Viren — z. B. das Vesicular

Stomatitis Virus — haben in ihrem Glykoprotein N-Acetylneuraminsäure.

Tabelle A 13. Kohlenhydratgehalte verschiedener Viren

Virus	Kohlenhydrat in %
Bakteriophage PM 2	Spuren
Vaccinia	< 1
Rous Sarcoma	1–2
Wheat striate Mosaic	3
Newcastle Disease	7
Influenza	8
Vesicula Stomatitis	13

5. Polyamine

Zu den in vielen Viren in Spuren vorhandenen Stoffen zählen neben vor allem in Pflanzenviren gefundenen metallischen Kationen die Polyamine Putrescin und Spermidin. Welche Bedeutung sie für das Virion oder für die Virusvermehrung haben, ist unbekannt.

Nachweisbar waren die Polyamine in Bakteriophagen, im Influenza-Virus, Newcastle Disease Virus und Herpes-Virus sowie im Turnip yellow Mosaic Virus.

IV. Klassifizierung der Viren

Die Vorstellungen darüber, wie man die Viren ordnen sollte, haben sich im Laufe der Zeit mit neu gewonnenen Erkenntnissen mehrmals geändert.

Die Klassifizierung nach ihrer Organ- oder Gewebespezifität war in dem Augenblick überholt, als man feststellte, daß sich gleiche Viren in ganz verschiedenen Organen vermehren können.

Die Aufteilung nach ihrem Nukleinsäuretyp und zusätzlichen physikalisch-chemischen Gesichtspunkten wie Säureempfindlichkeit und Verhalten gegenüber Äther u.a.m. diente nur solange einer besseren Übersicht, als die Zahl einzuordnender Viren noch relativ gering war.

Als mit Hilfe vor allem der Zellkulturtechniken die Zahl der Viren so rasch anstieg, daß jedes regionale Bemühen Ordnung weder herstellen noch halten konnte, kam es mit Hilfe vieler Organisationen 1966 zur Bildung eines internationalen Komitees über die Virusnomen-

klatur, deren Mitglieder von den nationalen Mikrobiologischen Gesellschaften nominiert worden waren. Die Vorschläge der eingesetzten Subkomitees, die ständig überprüft werden, finden internationale Anerkennung.

Als wesentliche Kriterien der Klassifizierung, die in vier Paaren einer Kurzbezeichnung (Kryptogramm) geordnet sind, gelten der Nukleinsäuretyp, das Gewicht des Genoms, der Nukleinsäureanteil am Virion, die Form des Virions und des Nukleocapsids sowie der natürliche Wirt und der Überträger.

Danach bedeutet das Influenza-Virus-Kryptogramm R/1:2–4/1:S/E:V/0, daß es sich um ein einsträngiges Ribonukleinsäurevirus mit einem Genomgewicht zwischen 2 und 4 Mill. Dalton handelt; der prozentuale Anteil der Nukleinsäure beträgt 1 %. Das sphärische Virion hat ein längliches Nukleocapsid und parallele Seiten mit abgerundeten Ecken. Viruswirte sind Vertebraten, Überträger sind unbekannt.

Als anerkannte Regeln gelten u. a.:

- Das z. B. in der Bakteriologie angewendete Prioritätsrecht der Namensgebung gilt in der Virologie nicht.
- Personennamen werden nicht verwendet.
- Angestrebt wird eine lateinische Bezeichnung.
- In der **Spezies** werden Viren mit gleichen Eigenschaften zusammengefaßt (Endung ...-Virus).
- Das **Genus** vereinigt Spezies mit übereinstimmenden Eigenschaften (Endung ... virus).
- Verschiedene Genera mit gemeinsamem Charakter vereinigt die **Familie**, die auf -viridae endet.

Verwandtschaftsbeziehungen werden vor allem immunologisch, sequenzanalytisch und mit Hilfe von Hybridisierungstechniken geprüft.

Immunologische Methoden werden im Teil B (S. 86) behandelt.

Für **Sequenzanalysen** stehen neben **Exonukleasen** viele **Endonukleasen** zur Verfügung, die **Restriktionsenzyme** genannt werden. Sie schneiden DNA an bestimmten Stellen und liefern so charakteristische Teilstücke, die vergleichbar und weiter analysierbar sind.

Die **Hybridisierungstechniken** beruhen

- auf der Möglichkeit, Nukleinsäuredoppelstränge experimentell voneinander zu lösen,
- auf der Fähigkeit der Nukleotide eines Einzelstranges, sich mit den Komplementärnukleotiden des anderen stabil zu verbinden sowie
- auf der Nukleaseresistenz doppelsträngiger Nukleinsäuren.

Die Hybridisierung ist mit DNA- DNA-, DNA- RNA- und mit RNA- RNA-Einzelsträngen möglich, wenn ein Abschnitt von mindestens 20 Nukleotiden einen komplementären Partner findet.

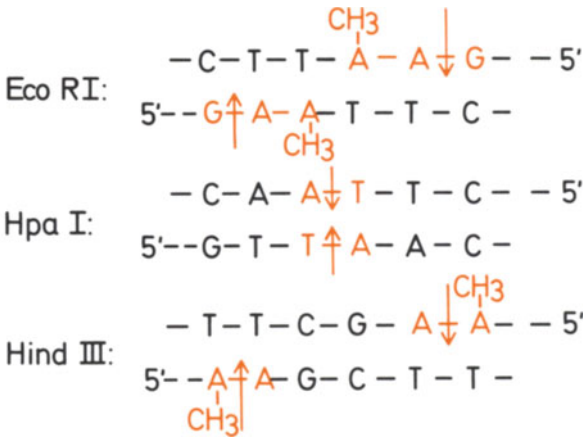


Abb. A 15. Schnittpunkte einzelner Restriktionsenzyme. *Eco*: Isoliert aus *Escherichia coli*, *Hpa*: Aus *Hämophilus parainfluenzae*, *Hind*: Aus *Hämophilus influenzae*

Gelöst werden die Doppelstränge durch Hitze (**Hitzenaturierung**), während der Abkühlung binden sich komplementäre Einzelstränge bzw. Abschnitte wieder aneinander (**Renaturierung**). Die Festigkeit der Bindung hängt u. a. von dem **G+C-Gehalt** des Hybrids ab. Das Ausmaß der Übereinstimmung zweier Einzelstränge zeigt sich in der Länge der stabilen Doppelbindung, die über Radioaktivitätsmessungen oder mit dem Elektronenmikroskop bestimmt werden kann.

Im folgenden wird unterteilt in animalische Viren, Pflanzenviren, Viren an Protisten und Viroide.

1. Animalische Viren

In dieser Gruppe werden die im Menschen und in Tieren vorkommenden Viren zusammengefaßt. Aus der Tabelle A 14 sind die bisher bekannten, für die Klassifizierung wesentlichen Merkmale der einzelnen Genera oder Familien zu entnehmen.

a) Adenoviridae

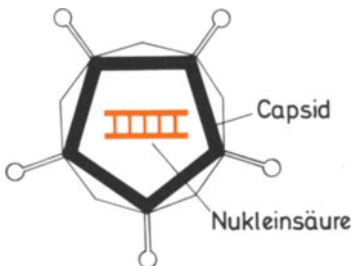


Tabelle A 14. Familien oder Genera der animalischen Viren

Name	Nukleinsäuretyp	Genomgew. in Dalton $\times 10^6$	Nukleinsäureanteil am Virion in %	Struktur des Virions		Größe d. Virions in nm	Hülle
Adenoviridae	D/2	20–25	12–14	Ikosaeder		70–90	0
Parvoviridae	D/1	1,2–1,8	35	Ikosaeder		18–22	0
Herpetoviridae	D/2	54–92	7	rund	Ikosaeder komplex	150	+
Poxviridae	D/2	160	3–7,5	Ziegelstein	kubisch	390 \times 200 \times 100	+
Papovaviridae	D/2	3–5	7–15			43–53	0
Picornaviridae	R/1	2,6	30	Ikosaeder		25–30	0
Orthomyxoviridae	R/1	2–4	1	rund	spiralig	90–120	+
Paramyxoviridae	R/1	4–8	1	rund	spiralig	150	+
Coronaviridae	R/1	?	?	rund bis pleiomorph	spiralig	80–160	+
Rhabdoviridae	R/1	3,5	2	bazillen- bis geschoßförmig	spiralig	70 \times 130–220	+
Togaviridae	R/1	3–4	4–8	rund	Ikosaeder	30–80	+
Retroviridae	R/1	10–12	1,5	rund	spiralig	80–120	+
Reoviridae	R/2	13–18	16–30	kubisch oder ikosaederförmig		60–80	0
Arenaviridae	R/1			rund		90–220	+
Bunyavirus	R/1	6		rund	spiralig	60–120	+
Baculoviridae	D/2	80–100	8–15	bazillenförmig		40 \times 70 \times 250–400	+
Iridovirus	D/2	130	15–20	Ikosaeder		130	0
Zytoplasmatisches Polyhedrosisvirus	R/2	12–20		Ikosaeder		60	0

Typisch für die Adenoviren sind die an den 12 Ecken des aus 252 Capsomeren bestehenden Nukleocapsids herausragenden Fühler (fibers). Isoliert wurden bisher 33 humanpathogene Typen. Zu den von ihnen verursachten und in der Regel milden Erkrankungen gehören u. a. chronische Infektionen von Gaumen- und Rachenmandeln, Pneumonien, Exantheme, Gastroenteritis und Konjunktivitis. Die Inkubationszeiten liegen zwischen 4 und 7 Tagen. Zehn dieser humanpathogenen Typen sind in unterschiedlichem Grade onkogen für Hamster und Ratten und transformieren darüber hinaus Zellkulturen.

Weiter gehören zu den Adenoviren 18 Typen des Affen und 7 Typen des Rindes, von denen 11 bzw. 3 onkogene Eigenschaften besitzen. Beim Hund finden wir den Erreger der Hundehepatitis, weitere Typen wurden vom Schwein, Hund, Pferd und der Maus isoliert. Adenoviren lassen sich in Zellkulturen vermehren; in ihnen zeigen sie typische zellzerstörende Wirkungen, die man zytopathische Effekte nennt.

b) Parvoviridae

Parvoviren sind kleine ikosaederförmige einsträngige DNA-Viren, die nicht nur vom Menschen, sondern auch von Tieren wie der Ratte, Maus, Hamster, Schwein, Rind und Geflügel isoliert wurden.

Sie werden in ein infektiöses und ein defektes Genus unterteilt. Da die Spezies mit defektem Genom für ihre Vermehrung die Hilfe von Adenoviren in Anspruch nehmen, wurden sie in dem Genus „**Adeno-assoziierte Viren**“ zusammengefaßt.

Die jetzt gültige Klassifizierung trennt die Spezies der Vertebraten befallenden Erreger als Genus **Parvovirus** vom Genus **Densovirus**, zu dem die entsprechenden Viren von Insekten gehören.

c) Herpetoviridae



In dieser Familie sind Viren vereinigt, deren Wirt vom Vertebraten bis zum Thallophyten und deren Krankheitssymptome vom harmlosen Fieberbläschen des Menschen bis zum Tumor bei Menschen und Tieren reicht.

Der Prototyp ist die Spezies Herpes simplex-Virus des Menschen, dessen serologische Typen in zwei Gruppen unterteilt werden, HSV 1 und HSV 2.

Zu den Krankheitssymptomen, die durch Viren des serologischen Typs 1 verursacht werden, gehören Erkrankungen der Haut (Herpes labialis), des Auges (Herpes Keratitis) und des Zentralnervensystems (Herpes simplex Encephalitis). Mit Viren des Typs 2 verbindet man Erkrankungen der Genitalien (Herpes genitalis) und Infektionen des Föten, die die Zeit von der frühen Schwangerschaft bis zur Geburt umfassen können.

Zu den gesicherten Tumoviren dieses Genus gehören z.B. das Epstein-Barr-Virus als dem Erreger der infektiösen Mononukleose und des Burkitt-Lymphoms beim Menschen, das Marek Disease Virus bei Hühnern und das Frog Virus 4 bei Fröschen.

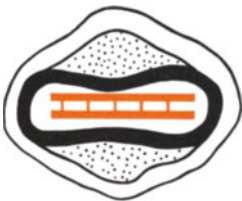
Zu den häufig vorkommenden und nicht harmlosen Herpesviren gehören ferner der Erreger der Windpocken (Varizellen), der Gürtelrose (Varizellen/Herpes zoster) und das Zytomegalie-Virus, das beim Menschen nicht nur in den Speicheldrüsen lokalisiert, sondern auch generalisiert vorkommen kann.

Ein bedeutendes Charakteristikum vieler Herpesviren ist ihre Fähigkeit, in den verschiedensten Organen persistieren zu können.

Von bisher 33 entdeckten Proteinen des Herpes simplex-Virus sind nur 6 Nukleocapsidproteine, während die anderen meist als Glykoproteine der Hülle zuzurechnen sind.

Viren, deren Morphologie den Spezies der Herpesviren gleicht, wurden auch in Mollusken (Weichtiere) und Algen gefunden.

d) Poxviridae



Die Familie der Pockenviren umfaßt sechs Genera. Allen Pockenviren ist ihre Briquetform mit zwei Seitenkörpern, ihre komplexe Innenstruktur mit mehreren Membranen, ihre Größe — es sind die größten animalischen Viren — und ihre Replikation in Produktionsstätten des Zytoplasmas gemeinsam.

Für die weitere Aufgliederung prüft man ihre Ätherempfindlichkeit, ihre Bindungsfähigkeit an Erythrozyten, das Wirtsspektrum und die Antigenbeziehungen.

So findet man alle hämagglutinierenden Viren der Familie im bedeutendsten Genus **Orthopoxvirus**. Weitere vier Genera sind diejenigen mit den Wirten Geflügel, Huf- und Klauentiere, Nagetiere und Arthropoden, von denen allein bis 31 Spezies bekannt sind. Das sechste Genus umfaßt die **Parapoxviren**, die gemeinsame antigene Eigenschaften besitzen, sich nicht im Hühnerembryo vermehren lassen und kein gemeinsames Wirtstier haben. Dazu gehören die Erreger der Dermatitis beim Schaf, der Rinderstomatitis und des Melkerknotens.

Zum Orthopoxgenus gehören z. B. die Hauterkrankungen verursachenden Viren Vaccinia, Variola, Alastrim, Kuhpocken und die Ektromelie der Maus.

e) Papovaviridae

Die Familie umfaßt die zwei Genera **Papillomavirus** und **Polyomavirus**. Zum ersten Genus gehören Erreger aus den Spezies Mensch, Rind, Hund und Kaninchen mit der Fähigkeit zur Papillomainduktion. Zum Genus Polyomavirus gehört das Polyoma-Virus der Maus sowie das Vacuolating Virus des Affen und des Kaninchens. Das bekannteste Vacuolating Virus ist das des Affen, bekannt unter der Bezeichnung SV 40-Virus. Ein Vergleich der Sequenzanalysen zwischen einem beim Menschen verbreiteten zelltransformierenden und für Hamsterkanzerogenen Virus BK und dem SV 40-Virus des Affen zeigen eine zwischen 10 und 20 % liegende Homologie ihrer DNA.

Gemeinsam ist den meisten Viren dieser Familie die Fähigkeit zur Zelltransformation und zur Tumorbildung in Hamstern, wobei Teile des Virusgenoms im Genom der Tumorzelle wiederzufinden sind.

Das Genom des SV 40-Virus gehört zu den bestuntersuchten, es besteht aus 5300 Nukleotidpaaren und ist zirkulär. Eine Variante dieses Virus verursacht beim Menschen die progressive multifokale Leukoencephalopathie (s. S. 111).

f) Picornaviridae



Dieser Name besagt, daß in dieser Familie kleine (pico) RNA-Viren zusammengefaßt sind. Unter Pflanzenviren und Bakteriophagen gibt es viele Viren des gleichen Aufbaues, doch dieser Name bezieht sich nur auf animalische Viren mit den Genera Enter-, Rhino- und Calicivirus. All diesen Viren ist die Form und Struktur gemeinsam: Icosaeder, hüllfrei, einsträngige RNA, die direkt als m-RNA wirkt, kein Enzym nachweisbar, höchstens vier Proteine.

Zum Genus **Enterovirus** gehören die sich bevorzugt im Darmtrakt vermehrenden Polio-, Coxsackie- und ECHOviren (eine Kurzbezeichnung aus „enteric cytopathic human orphans“).

Bei dem Poliomyelitis-Virus unterscheidet man die serologischen Typen 1, 2 und 3. Der Infektionsweg beginnt mit der oralen Virusaufnahme und einer Virusvermehrung im Intestinaltrakt. Daran anschließend kann es zu einer weiteren Virusausbreitung mit Schädigungen des Nervensystems kommen. Bevorzugte Wirte sind Mensch und Affe, doch wurden einzelne Stämme auch auf Labortiere (Maus, Hamster, Baumwollratte) übertragen.

Das Coxsackie-Virus läßt sich zu dem Poliomyelitis-Virus durch Infektion saugender Mäuse abgrenzen. Das unterschiedliche biologische Verhalten, insbesondere die abweichende Pathogenität der einzelnen Coxsackiestämme in Mäusen, führte zur Unterteilung in bisher 24 A- und 6 B-Typen.

Coxsackieviren sind insbesondere bei Kindern in der warmen Jahreszeit weit verbreitet und verursachen häufig uncharakteristische, mit Fieber verbundene Allgemeinerkrankungen. Dazu gehören Erkrankungen des Magen-Darm- und des Respirationstraktes. Als typische Coxsackieinfektion seien die Bornholmer Erkrankung (Synonym Pleurodynie: Muskelschmerzen im Bauch- und Brustbereich) sowie die Herpangina und Myokarditis bei Kleinkindern genannt. Durch Coxsackieviren verursachte Meningitiden sind nicht selten. Über die mögliche Beteiligung von Coxsackiviren an der Entstehung des Diabetes mellitus

durch Zerstörung der B-Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas gibt es widersprüchliche experimentelle Ergebnisse.

Die Spezies ECHOvirus umfaßt Stämme, die weniger neuropathogen sind als Polioviren und sich von den Coxsackieviren darin unterscheiden, daß sie für Mäuse nicht pathogen sind.

Die Bezeichnung „orphans“ deutet noch darauf hin, daß man lange nicht wußte, welche typischen Krankheitsbilder mit ihnen verbunden sind. Die festgestellte Zytopathogenität beschränkte sich lange Zeit auf Zellkulturen.

Inzwischen kennt man 30 serologische Typen. Durch sie verursachte Krankheitsbilder sind: Erkrankungen des Nervensystems und des oberen Atemtraktes, Enteritis sowie mit Exanthenen verbundene fieberhafte Erkrankungen.

Den humanen Typen sind noch Stämme zuzufügen, die bei Rindern, Affen und Schweinen (Schweinelähme = Teschen-Virus) isoliert worden sind.

Zu den **Rhinoviren** gehören bisher mindestens 90 humane Serotypen, hinzu kommen gleiche Erreger bei Pferd und Rind sowie 7 Typen des Maul- und Klauenseuche-Virus, die Rinder, Kälber, Schweine, Antilopen, Hirsche, Rehe und andere Wiederkäuer befallen. Die Schwere der Maul- und Klauenseucheerkrankungen liegt weniger in der Virusinfektion begründet als vielmehr in der möglichen nachfolgenden Besiedlung der durch Viren zerstörten Gewebe mit pathogenen Bakterien.

Zur Spezies **Calicivirus**³ zählen Viren, die bläschenförmige Exantheme verursachen. Dazu gehört das Vesicular Exanthema Virus der Schweine.

g) Myxoviren⁴



³ Vom lateinischen calix für Knospe oder Kelch.

⁴ Vom griechischen myxos für Schleim.

Als Myxoviren bezeichnet man ganz allgemein umhüllte RNA-Viren mit spiralem Nukleocapsid und der Fähigkeit, mit bestimmten Erythrozyten eine vorübergehende Bindung einzugehen. Diese als Hämagglutination bezeichnete Reaktion ist an bestimmte Spikes der Virushülle gebunden.

Myxoviren haben vorherrschend eine runde, gelegentlich aber auch eine gestreckte oder polymorphe Virionform. Da sie im Brutei leicht züchtbar und über die Hämagglutination und serologische Tests leicht nachweisbar sind, zählen sie zu den am meisten und besten untersuchten animalischen Viren. Man unterteilt sie in zwei Familien, Orthomyxo- und Paramyxoviridae.

Orthomyxoviridae. Die Familie besteht aus den Genera **Influenzavirus A, B** und **C**.

Die aus der doppelschichtigen Lipidhülle herausragenden Spikes tragen in einer Form die hämagglutinierenden Eigenschaften, in der anderen ein **rezeptorzerstörendes Enzym (RDE)**. Die Unterteilung in A-, B- und C-Typen beruht auf unterschiedlichem immunologischen Verhalten und anderen Merkmalen.

So lassen sich A-, B- und C-Stämme in der Komplement-Bindungsreaktion (KBR, s. S. 88) erkennen; Viren des Typs C haben eine geringere Dichte als A- und B-Stämme; A- und B-Stämme besitzen Neuraminidase als RDE, C-Stämme ein anderes noch nicht definiertes Enzym mit ähnlichen Eigenschaften.

Viren des Typs A werden beim Menschen, im Schwein und Pferd sowie bei Geflügel (Klassische Geflügelpest) gefunden, B- und C-Typen dagegen nur beim Menschen. Alle Viren dieser Familie sind vorwiegend Erreger von Erkrankungen der Atemwege. Dabei werden aus lokalen A-Infektionen leicht Epidemien oder sogar Pandemien. Der Grund für dieses unterschiedliche Infektionsverhalten der A- gegenüber B- und C-Stämmen liegt u. a. auch im ständigen Wandel der immunologischen Eigenschaften der A-Stämme (s. S. 108), die auf eine sich ebenso ständig ändernde immunologische Abwehrlage der Bevölkerung treffen.

Paramyxoviridae. Die Abgrenzung zu den Viren der Familie Orthomyxoviridae ergibt sich aus dem Unterschied in serologisch nachweisbaren Eigenschaften sowie ihrem Mindestdurchmesser von 150 nm, und bei einigen läßt sich weder Neuraminidase noch Hämagglutinin nachweisen.

Die Viren dieser Familie werden in die Genera Paramyxo-, Morbilli- und Pneumovirus unterteilt.

Zum Genus **Paramyxovirus** gehört das Virus der Atypischen Geflügelpest (Newcastle Disease Virus), das Mumps-Virus sowie die

Parainfluenzaviren 1–4, die menschenpathogen sind und in allen Altersgruppen Erkältungskrankheiten verursachen, die endemisch verlaufen können.

Das Genus **Morbillivirus** umfaßt das Masern-Virus, das Rinderpest-Virus und das Virus der Hundestaupe. Alle drei Spezies stehen in immunologischer Beziehung zueinander.

Zu den **Pneumoviren** gehört das beim Menschen und in Rindern vorkommende Respiratory syncytial Virus und das Pneumonie-Virus der Mäuse. Das RS-Virus ist bei Erwachsenen oft Ursache des Schnupfens, während bei Kindern die Symptome von der Bronchitis bis zur Pneumonie reichen.

h) Coronaviridae⁵



Aus der Familie wurden bisher lediglich das Aviäre infektiöse Bronchitis-Virus und verwandte Bronchitisviren im Genus Coronavirus zusammengefaßt.

Coronaviren haben eine strukturelle Ähnlichkeit zu den Myxoviren, ihre keulenförmigen Spikes sind aber geringer an Zahl, haben die doppelte Länge (20 nm) und geben dem Virion elektronenoptisch eine kronleuchterähnliche Form.

Ihr Antigencharakter ist ebenso breit gefächert wie ihre Pathogenität. Sie verursachen beim Menschen Erkrankungen der Atemwege, bei Erwachsenen oft Lungenentzündungen, bei Kindern Asthma.

Betroffene Tiere sind Mäuse mit Hepatitis; Hühner mit infektiöser Bronchitis bei hoher Mortalität in Junghühnerbeständen; für Schweine und Kälber sind sie Ursache von Gastroenteritiden, für Katzen von Peritonitis. Es gibt Gründe für die Annahme, daß das Blaufärben der Putenkämme auf Virustypen dieser Familie zurückzuführen ist.

⁵ In elektronenoptischen Aufnahmen haben sie Kranz- oder Kronleuchterform.

i) Rhabdoviridae⁶



Rhabdoviren sind bei Vertebraten, Insekten und Pflanzen weit verbreitet. Bisher sind lediglich die Viren mit dem Prototyp Vesicular Stomatitis Virus im Genus **Vesiculovirus** und mit dem Prototyp Tollwut-Virus im Genus **Lyssavirus** klassifiziert. Zum ersten gehören Spezies von Vertebraten und Insekten, zum zweiten solche von Vertebraten.

Für eine weitere Klassifizierung kommen das Eintägige Fiebertypus des Rindes sowie das Virus der Hämorrhagischen Forellenseptikämie als Prototypen für Vertebraten- und Insektenspezies in Betracht, für übrigbleibende Insektenspezies ist das Genus **Sigmavirus** vorgesehen.

Die Vielzahl dieser Viren mit lediglich gleicher Struktur umfaßt viele Wirtsspezies und verschiedenste Krankheitsbilder, von denen die Tollwut gesondert herausgestellt wird (s. S. 105).

k) Togaviridae⁷



⁶ Leitet sich aus dem Griechischen her und bedeutet stabförmig, in der Virusklassifizierung geschloßförmig.

⁷ Hergeleitet von der Toga, dem national-römischen männlichen Obergewand.

Zu dieser Familie gehörende Viren sind wie folgt definiert: Die einsträngige, infektiöse RNA im ikosaederförmigen Nukleocapsid wird von einer Hülle umschlossen, die aus Lipo- und Glykoprotein besteht und zelluläre Lipide einschließt. Sie werden unterteilt in die immunologisch in sich geschlossenen Genera Alpha- und Flavivirus.

Alle durch Moskitos übertragenen Spezies sind im Genus **Alphavirus** vereint, zu ihnen gehören das Sindbis Virus, das Eastern und das Western equine Encephalitis Virus und das Semliki Forest Virus.

Wirte des Genus **Flavivirus** sind neben Moskitos auch Zecken und andere Arthropoden. Zu ihnen gehören neben dem Gelbfiebervirus u. a. Erreger von Encephalitiden, von Hämorrhagischem Fieber und Erkrankungen der Speicheldrüsen.

Über die mögliche Einordnung des Rubella-Virus, der Rinderdiarrhoe- und Schweinerotlauserreger in die Familie ist noch nicht entschieden.

l) **Retroviridae**

Das alleinige Kennzeichen aller Viren dieser Familie ist der Besitz des Enzyms **reverse Transkriptase**; sie unterscheiden sich in ihrem zusätzlichen Gehalt an Nukleasen und anderen Enzymen. Sie differieren ebenso in ihrer Struktur, von denen z. B. die im Genus Cisternavirus A ein doppeltes Capsid besitzen, während das Nukleocapsid des Rous Sarcoma Virus von einer inneren Hülle umschlossen wird und dessen äußerer Hülle knopfartige Fortsätze aufliegen.

Die Retroviren werden in die Subfamilien Onco-, Spuma- und Lentivirinae unterteilt.

Die meisten Spezies gehören den **Oncoviren** an, die in den verschiedensten Tierarten besonders Leukämien, Lymphome, Sarkome und Adenokarzinome verursachen.

Zu den **Spumaviren** gehören die Spezies, die von Affen, Katzen, Rind und vom Menschen stammen und die in Zellkulturen ein typisches Bild verursachen, das man als Schaum bezeichnen kann. Das entsprechende Virus vom Affen nennt man das Foamyvirus Typ 1.

Der Prototyp der **Lentiviren** ist das Visna-Virus. Es wird als neurotrope Variante des Maedi-Virus angesehen und verursacht bei Schafen Nervenschäden, die akut verlaufen oder nach Monaten bis Jahren zur Paralyse und zum Tode führen (s. S. 111).

m) Reoviridae



Die Familie umfaßt alle doppelsträngigen RNA-Viren. Viren des Genus Reovirus haben Vertebraten als Wirt, zum Genus Orbivirus gehören Spezies, die sich sowohl in Vertebraten als auch in Insekten vermehren können. Über die Einordnung weiterer Viren wie den Rotaviren bei Vertebraten, den zytoplasmatischen Polyhedroseviren bei Insekten und einigen Pflanzenviren ist noch nicht entschieden.

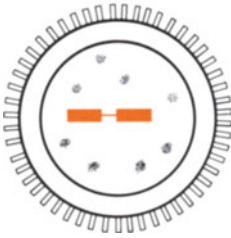
Zum Genus **Reovirus**, dessen Spezies ein doppeltes Capsid haben, gehören mindestens drei serologisch unterscheidbare humane Typen, beim Geflügel sind fünf bekannt, weitere kommen vom Hund und Affen. Die durch sie verursachten klinischen Symptome ähneln den durch ECHOviren hervorgerufenen. Die Kurzbezeichnung „Reo“ leitet sich von „**R**espiratory **e**nteric **o**rphans“ her, d.h. sie sind Erreger von Erkrankungen sowohl des Atem- als auch des Darmtraktes.

Prototyp der **Orbiviren** ist das Bluetongue Virus, das in Schafen schwere Erkrankungen verursacht und sich in seinem Überträger *Culicoides* spp. auch vermehren kann. Weitere Orbiviren sind u. a. die Erreger des Colorado-Zeckenfiebers und der Afrikanischen Pferdekrankheit. In ihrer Struktur unterscheiden sich die Orbiviren von denen des Genus Reovirus durch die fehlende zweite Capsidschicht.

Rotaviren — sie werden auch **Duoviren** genannt — unterscheiden sich immunologisch und morphologisch von den bisher genannten Spezies. Viren dieses Typs werden bei Erwachsenen und Kindern besonders in unterentwickelten Ländern gefunden, wo sie akute Gastroenteritiden verursachen. Weitere Rotaviren wurden von Kälbern und Schweinen isoliert.

Zur Familie Reoviridae gehören auch die **Zytoplasmatischen Polyhedroseviren**, die man unter dem Gesichtspunkt typischer infektionsbedingter Zellveränderungen auch bei den Insektenviren einordnen kann (s. S. 48).

n) **Arenaviridae**



Aus der Familie wurde bisher allein das Genus **Arenavirus** mit dem Prototyp Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus herausgestellt. Die meisten Arenaviren verursachen chronische Infektionen in Nagetieren. Das dazugehörige Lassa-Virus führt zu akuten, oft tödlich verlaufenden Erkrankungen beim Menschen und bei Tieren.

Zur Struktur dieser Viren gehören dicht beieinanderliegende Spikes, die aus der Hülle ragen, sowie 20–25 nm große Granula im Inneren des Virions, die als Wirtszellribosomen angesehen werden.

o) **Bunyaviridae**

Diese Familie ist vorgesehen für umhüllte Spezies mit einem fadenförmigen Ribonukleoprotein von 2–2,5 nm Stärke. Bisher wurde allein das Genus **Bunyavirus** mit dem Prototyp Bunyamwera-Virus und seinen neun serologischen Typen klassifiziert.

p) **Insektenviren**

Die Gruppe der Insektenviren vereinigt eine Vielzahl von Viren mit dem gemeinsamen Kennzeichen ihrer Vermehrungsfähigkeit in Insekten. Damit werden sie zu den Viren abgegrenzt, die Insekten lediglich als Transportmittel (Vektoren) für die Übertragung auf einen geeigneten Wirt benutzen, wie z. B. Togaviren.

Viele Insektenviren könnten auch unter anderen Gesichtspunkten klassifiziert werden. So sind die Viren aus dem Genus Zytoplasmatisches Polyhedrosisvirus und die pflanzenpathogenen Insektenviren mit doppelsträngiger RNA auch Reoviren, andere wie das Drosophila C- und das Crickett Paralysis Virus sind Picornaviren.

Für inzwischen 31 pockenähnliche Insektenviren gibt es nach ihrer Morphologie sowie ihrer Protein- und Nukleinsäurestruktur so viele Beziehungen zu den Pockenviren, daß sie als Genus **Entomopoxvirus** zur Familie Poxviridae gestellt werden.

Bei einem großen Teil der Insektenviren treten als sichtbare Zeichen der Virusvermehrung in den virusbefallenen Insekten Einschlußkörper auf, die man als **Polyhedra** oder als **Granula** bezeichnet. Unter Polyhedra versteht man Kristalle aus hochmolekularem Eiweiß mit einer Größe zwischen 0,5 und 15 μ , Granula hingegen sind 200–500 nm große kristalline Proteinkörper oder Proteinkapseln. Beide Einschlußkörperformen tragen in sich das infizierende Virus. Polyhedra kommen in gleichem Umfang im Zellkern und Zellplasma vor, Granula dagegen werden hauptsächlich im Zellplasma gefunden.

Insektenviren, die in ihren Wirten die Bildung von Polyhedra oder Granula verursachen, werden in Abhängigkeit von ihrem Nukleinsäuretyp klassifiziert. Zu der Familie **Baculoviridae** gehören bazillenförmige DNA-Viren mit einer Größe von 40–70 \times 250–400 nm, die z. B. in Schmetterlingen, Wespen, Mücken, Fliegen und Bienen zu finden sind. Bisher sind mehr als 100 Insektenarten als Wirte festgestellt worden.

Das Genus **Zytoplasmatisches Polyhedrosisvirus** vereinigt ikosaederförmige RNA-Viren, die an ihrer hüllfreien Oberfläche Höcker tragen. Sie wurden u. a. aus der Seidenraupe, aus Schmetterlingen und Bienen isoliert und bilden bevorzugt Polyhedra.



Zytoplasmatisches
Polyhedrose-Virus
der Seidenraupe

Den einschlußkörperbildenden DNA-Viren werden die Spezies der Familie **Iridoviridae** gegenübergestellt. Es sind sehr große ikosaederförmige Viren, zu ihnen gehören z. B. das Tipula iridescent Virus, das Afrikanische Schweinefieber-Virus und das Lymphozystis-Virus der Fische. Diese DNA-Viren vermehren sich im Zytoplasma.

Als pflanzenpathogene Insektenviren seien die doppelsträngigen RNA-Viren Wound Tumor Virus und Rice Dwarf Virus genannt.

2. Pflanzenviren

Die Klassifizierung der etwa 350 bisher bekannten Spezies ist noch nicht so weit gediehen wie die der animalischen Viren.

Bisher wurde weder in Familien noch in Genera unterteilt, vielmehr wurden Gruppen gebildet, deren Name einen Bezug zum Prototyp hat.

Tabelle A 15. Gruppen der Pflanzenviren

Nukleinsäuretyp	Gruppenname	Prototyp	Genomgewicht in Dalton $\times 10^6$		Virion		Nukleinsäureanteil in %	
			Morphologie	Größe in nm	Morphologie	Größe in nm		
RNA/1	Bromovirus	Brome Mosaic Virus	1,1	26	Ikosaeder	26	22	
	Carlavirus	Carnation latent Virus		14 \times 650	Ikosaeder		5	
	Comovirus	Cowpea Mosaic Virus	1,4	28	Ikosaeder		35	
	Cucumovirus	Cucumber Mosaic Virus	1	30	Ikosaeder		18	
	Nepovirus ^a	Tobacco Ringspot Virus	2,2	29	Ikosaeder		42	
	Potexvirus	Potato Virus x	2,1	12 \times 530	fädig		6	
	Potyvirus	Potato Virus y		11 \times 730	fädig		6	
	Tobamovirus	Tobacco Mosaic Virus	2	18 \times 300	stabförmig		5	
	Tobravirus	Tobacco Rattle Virus	2,5	22 \times 200	stabförmig		5	
	Tombusvirus	Tomato bushy Stunt Virus	1,5	31	Ikosaeder		17	
	Tymovirus	Turnip yellow Mosaic Virus	1,9	28	Ikosaeder		34	
	DNA/2	Caulimovirus	Cauliflower Mosaic Virus	4,7	50	Ikosaeder		15

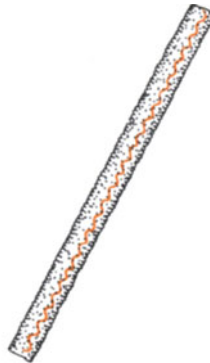
^a Von Nematoden übertragene Polyederviren

Tabelle A 16. Neue Pflanzenvirus-Gruppen

Nukleinsäuretyp	Gruppenname	Prototyp	Genomgewicht in Dalton $\times 10^6$	Virion		Nukleinsäureanteil in %	Besonderheiten
				Morphologie	Größe in nm		
RNA/1	Closterovirus	Beet yellow Virus	4,3	fadenförmig, gebogen	$13 \times 600-2000$	5-6	
	Hordeivirus	Barley Stripe Mosaic Virus	1,4	röhrenförmig	$20-25 \times 110-160$	4	Geteiltes Genom in 2-4 Komponenten
	Luteovirus	Barley yellow Dwarf Virus	2	isometrisch	25		
	Ikarivirus	Isometrische Ringspotviren	1,3	isometrisch	26-35	14	Geteiltes Genom in 4 Komponenten

Tabelle A 17. Doppelstrang-RNA-Pflanzenviren

Virus	Genomgewicht in Dalton $\times 10^6$	Morphologie	Viriongröße in nm	Nukleinsäureanteil in %	Wirte
Wound tumor	15,1	Ikosaeder	70	20	Pflanzen und Insekten
Rice Dwarf		Ikosaeder	70	11	
Maize rough Dwarf Fiji Disease		Ikosaeder	68		
<i>Penicillium chrysogenum</i>	6,6	Ikosaeder	35–40		Pilze
<i>Penicillium stoloniferum</i>	2	rund	34		
<i>Aspergillus foetidus</i>					
<i>Ustilago maydis</i>	6,8	rund	41		



Es ist aber ebenso möglich, sie nach ihren drei Grundformen in Ikosaeder-, helicale und Rhabdo-Pflanzenviren zu ordnen. Die Tabelle A 15 enthält die bisher bekannten und die Tabelle A 16 die vier neu hinzugekommenen Gruppen, die Tabelle A 17 faßt die bekannten doppelsträngigen RNA-Pflanzenviren zusammen.

3. Viren an Protisten

Bisher sind etwa 350 Viren an Protisten — der allergrößte Teil Viren an Bakterien (**Bakteriophagen**) — beschrieben. Über sehr wenige von ihnen sind die Informationen sehr umfangreich, die meisten aber sind so spärlich charakterisiert, daß die Grundlage für eine Einordnung fehlt.

Dementsprechend sind bisher nur etwa 10% in acht Familien klassifiziert; alle enthalten allein Bakteriophagen.

Tabelle A18. Familien der klassifizierten Bakteriophagen

Name	Proto- typ	Genom- gewicht in Dalton $\times 10^6$	Morphologie	Virion- größe in nm	Nuklein- säure- anteil in %	Besonderheiten
Mycoviridae	T-even	120	komplex	80×120	~ 45	Lineare, doppelsträngige DNA; kontraktiler Schwanz
Stylodiviridae	λ	33	Ikosaeder	54	~ 50	Lineare, doppelsträngige DNA; langer, nicht kontraktiler Schwanz
Corticoviridae	PM 2	5	Ikosaeder	62	~ 11	Zirkuläre Doppelstrang-DNA; kein Schwanz; lipidhaltiges Capsid
Microviridae	χ 174	1,7	isometrisch, knopfartige Ecken	25	~ 25	Zirkuläre Einzelstrang-DNA
Inoviridae	fd	1,7	fadenförmig	5×800		Zirkuläre Einzelstrang-DNA
Leviviridae	f 2	1,2	Ikosaeder	23–25		Lineare Einzelstrang-RNA
Pedoviridae	T 7	25–75	isometrisch	40–65		Lineare Doppelstrang-DNA; kurzer Schwanz
Cystoviridae	6	13	isometrisch	60	~ 13	Lineare Doppelstrang-RNA; segmentiertes Genom; lipidhaltige Hülle



Bakteriophage λ

Bakteriophage X174

Außer Viren an Bakterien wurden aber auch solche an Blaualgen (**Cyanophagen**) und Mycoplasmen (**Mycoplasma-viren**) entdeckt. Mit N1 wird ein Cyanophage an *Nostoc muscorum* bezeichnet.

1969 wurde das erste Virus am Mycoplasma isoliert, inzwischen sind mindestens vier bekannt.

4. Viroide

Obwohl schon seit Jahrzehnten über die Existenz reiner Nukleinsäure-Viren diskutiert wird, beruht unser derzeitiges Verständnis von der Infektionsfähigkeit der Viren auf der Annahme, es könne sich nur durch nukleinsäureschützende Proteine oder zusätzliche andere Stoffe davor bewahren, durch erhöhte Temperaturen oder zelluläre Nukleasen inaktiviert zu werden.

Wir wissen inzwischen aber auch, daß Nukleasen sehr spezifisch wirken und daß bestimmte Veränderungen an den Nukleinsäuresträngen ihre Widerstandsfähigkeit gegen Nukleasen erhöhen. Zu diesen resistenzsteigernden Mechanismen gehören z.B. die Bildung des Doppelstranges und die **Methylierung** oder **Glucosylierung** einzelner Nukleinsäurebasen im DNA- oder RNA-Strang.

So ist durchaus denkbar, daß das Virus auch anders existieren kann als in der bisher beschriebenen Virionform. Mindestens für vier Pflanzenviren — das Potato und Tomato Spindle Tuber, das Citrus Exocortis und das Cucumber pale Fruit Viroid — ist nachgewiesen, daß es sich um „nackte Nukleinsäure“ vom RNA-Typ handelt. Man bezeichnet sie auch als „minimales infektiöses RNA-Molekül“, doch es gibt keinen Grund anzunehmen, nur RNA könne in dieser nackten Form vorliegen.

Die für Viroide angegebenen Genomgewichte liegen gestreut zwischen 25 000 und 150 000 Dalton, doch mit verschiedenen Bestimmungsmethoden erzielte Ergebnisse lassen Gewichte um 100 000 als am unwahrscheinlichsten erscheinen. Die Genomlänge wird mit 250–350 Nukleotiden angegeben, sie können aber auch größere Aggregate bilden. Viroide können sich in vielen Pflanzen vermehren, sie sind aber nur für wenige pathogen.

V. Zusammenfassende Charakterisierung

Das Virion stellt sich uns in vielfältiger Form und Größe dar. Sie reichen vom Parvovirus-Ikosaeder mit einem Durchmesser von etwa 20 nm bis zu den fadenförmigen Pflanzenviren aus der Gruppe Closterovirus mit

den Maßen 13×2000 nm. Damit gibt es keine virusspezifischen Maße, die es rechtfertigen könnten, sie deshalb den Bakterien gegenüberzustellen. Die Aussage, daß Viren kleiner seien als Bakterien, bezieht sich allein auf die animalischen Viren.

Wesentliche Unterschiede gibt es aber in ihrem Aufbau. So hat das Virus weder eine elastische, formgebende Zellwand noch eine osmotisch dem Stoffaustausch dienende Zellmembran oder intrazelluläre Strukturen, mit denen es Stoffwechsellösungen vollbringen könnte. Ebenso wenig sind im Virion **DNA und RNA** zu finden. Die Virusform wird vom Capsid geprägt, alle biochemischen Leistungen läßt das Virus für sich von einer lebenden Zelle ausführen. Dabei hat die Wirtszelle keine Freiheit einer eigenen Entscheidung, sondern sie muß das ausführen, was für sie im viralen **DNA- oder RNA-Genom** an Befehlen enthalten ist.

Zur Virusvermehrung ist jede lebende Zelle geeignet, doch sucht sich jedes Virus über seine an der Oberfläche liegenden Rezeptoren seinen spezifischen Wirt.