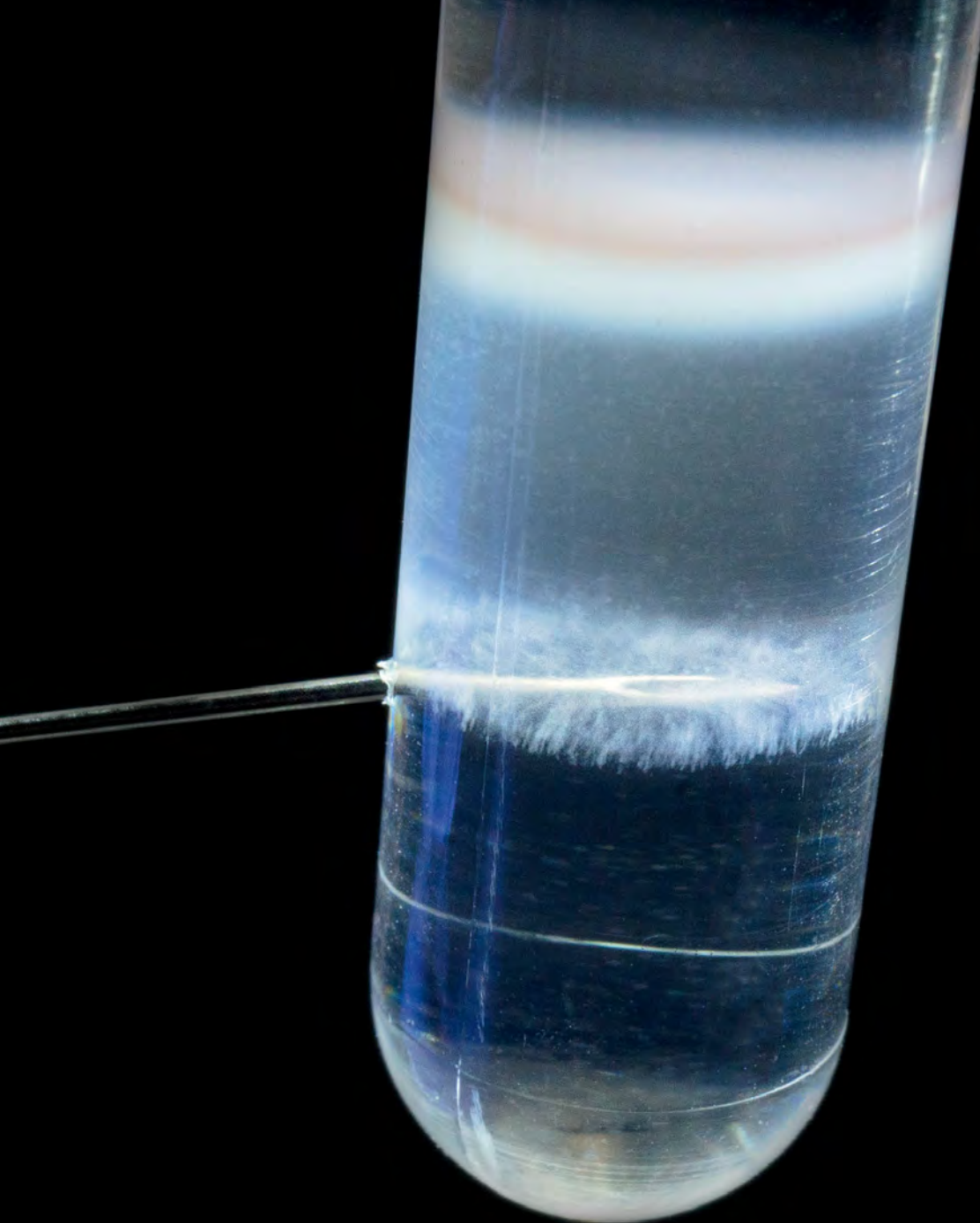




Winzige Giganten

Viren sind unglaublich klein. Manche Exemplare fallen jedoch etwas aus dem Rahmen und werden größer als eine Bakterienzelle. **Matthias Fischer** vom **Max-Planck-Institut für medizinische Forschung** in Heidelberg ist einer der wenigen Wissenschaftler, die sich mit solchen Riesenviren beschäftigen.

TEXT **STEFANIE REINBERGER**



Riesenviren sind in etwa so groß wie Bakterien. Mit Filtern lassen sie sich daher kaum in Reinform gewinnen. Da die Viren aber trotz ähnlicher Größe eine andere Dichte aufweisen, sammeln sie sich in einer Ultrazentrifuge in einer eigenen Schicht. Wissenschaftler können sie dann mit einer Kanüle absaugen.

Ein Fläschchen mit Gewässerproben reiht sich im Labor von Matthias Fischer am Heidelberger Max-Planck-Institut neben das andere. Jedes enthält einen ganzen Mikrokosmos aus wasserlebenden Einzellern und Viren. Die Etiketten verraten die Herkunft der Proben: Günzburg, Kiel, aber auch exotischere Orte wie etwa Tallinn oder die Britischen Jungferninseln. „Die Sammlung ist das Ergebnis vieler Jahre Arbeit“, erklärt der Mikrobiologe.

Wo das bloße Auge nur Wasser erkennt, wimmelt es tatsächlich von Leben. Sichtbar wird das erst beim Blick durchs Mikroskop: Eine Fülle winziger Punkte wuselt hin und her. „Die kleinsten sind Bakterien. Sie werden von den größeren Einzellern mit Zellkern gefressen, den sogenannten Protisten. Nur ihretwegen haben wir diese Sammlung überhaupt angelegt“, erklärt Fischer. Die Protisten können nämlich von den Riesenviren befallen werden, die Fischer ja eigentlich interessieren. Und

so sucht er zusammen mit seinen Kollegen im Wasser der Donau, der Ostsee oder des Indischen Ozeans nach solchen Einzellern, die sich als Wirte für Riesenviren eignen.

VIRUS STATT BAKTERIUM

Nach unseren menschlichen Maßstäben sind Riesenviren zwar Zwerge, in der Welt der Viren dagegen sind sie Riesen. Sie sind so viel größer als andere Viren, dass Wissenschaftler sie anfangs



Die Riesenviren der Welt: In jedem Fläschchen schwimmen unzählige Einzeller und Viren aus unterschiedlichen Gewässern. Weizenkörner in den Fläschchen stimulieren das Wachstum von Bakterien, die wiederum Protisten als Nahrung dienen.

sogar mit Bakterien verwechselten. Im Wasserkreislauf eines Industriekühlturms in Bradford, Großbritannien, entdeckten 1992 Forscher den ersten Vertreter der viralen Giganten in einer Amöbe. Sie taufte das vermeintliche Bakterium zunächst Bradfordcoccus.

Erst 2003 erkannten Forscher von der Universität Marseille, dass sie es in Wahrheit mit einem Virus zu tun hatten – einem Virus, das mit einem Durchmesser von 750 Nanometern sogar größer als manche Bakterien war. Und auch sein Erbgut ist für ein Virus gigantisch: Mit 1,2 Millionen Basenpaaren übertraf es das bis dahin größte bekannte Virusgenom um das Doppelte. Rund 1000 Gene waren darin verschlüsselt. Zum Vergleich: Grippeviren oder HIV besitzen etwa ein Dutzend Gene.

ES WERDEN IMMER MEHR

Die französischen Forscher verpassten dem Riesen einen neuen, passenderen Namen: Mimivirus, von *mimicking microbe*: ein Virus, das sich als Bakterium ausgibt. Mittlerweile kennt man eine ganze Reihe weiterer Riesenviren aus Ozeanen, Salzseen, Kläranlagen, Baumrinden, Wald- oder Permafrostböden. Obwohl sich Erbgut, Aufbau und Form der Viruspartikel oft stark unterscheiden, haben sie eines gemeinsam: Sie sprengen alle Vorstellungen, die man noch vor wenigen Jahren von Viren hatte.

Unter Virusforschern galt das ungeschriebene Gesetz, dass Viren maximal 200 bis 300 Nanometer Durchmesser haben. Für die Virensuche wurden daher kleinporige Filter eingesetzt, die nur solche Vertreter durchlassen, die der gängigen Größendefinition entsprechen. So wurden Riesenviren zusammen mit Bakterien und anderen Einzellern einfach aus dem Probenmaterial

herausgefiltert und folglich schlicht und ergreifend nicht bemerkt. „Dass sie so lange unentdeckt blieben, verdanken wir also letztlich unserer eigenen Voreingenommenheit. Die Riesenviren lehren uns daher, dass wir unsere vorgefassten Meinungen immer wieder infrage stellen müssen, wenn wir wirklich Neues entdecken möchten“, sagt Matthias Fischer.

Auch wenn Riesenviren in den letzten Jahren mehr Beachtung gefunden haben, forschen weltweit noch immer nur wenige Wissenschaftler an ihnen. Das liegt daran, dass nicht nur die Viren selbst exotisch sind, sondern auch ihre Wirte. Es gibt zwar jede Menge Protisten auf der Erde, die eine wichtige Rolle in der Nahrungskette spielen. Doch nur wenige Arten sind medizinisch oder wirtschaftlich bedeutsam wie etwa die Erreger der Malaria, Schlafkrankheit und Toxoplasmose.

Das Gros der Protisten ist nach wie vor kaum erforscht. Darunter sind auch viele Wirte von Riesenviren. Daher kann sich Matthias Fischer nur mit wenigen Kollegen austauschen und auf deren Wissen und Methoden zurückgreifen. Oft funktionieren die gängigen Labormethoden bei Riesenviren und ihren Wirten nicht. Dann muss er lange tüfteln oder eine völlig neue Technik finden. „Aber dafür stehen die Chancen gut, dass wir bei jedem unserer Projekte auf etwas Unerwartetes stoßen“, schwärmt Fischer.

Man kann den 42-Jährigen als modernen Entdecker bezeichnen. Seine Augen funkeln, wenn er von den ungelösten Geheimnissen der Riesenviren spricht, und man spürt, dass er so viele wie möglich davon lüften möchte. Und Rätsel umgeben die Riesen viele. So stellt sich nicht nur die Frage, wie viele noch unentdeckt sind. Es ist auch

Das große Erbgut der Riesenviren kann Mathias Fischer auf ein Gel auftragen und mittels Pulsfeld-Elektrophorese in einzelne Bestandteile auftrennen und analysieren.

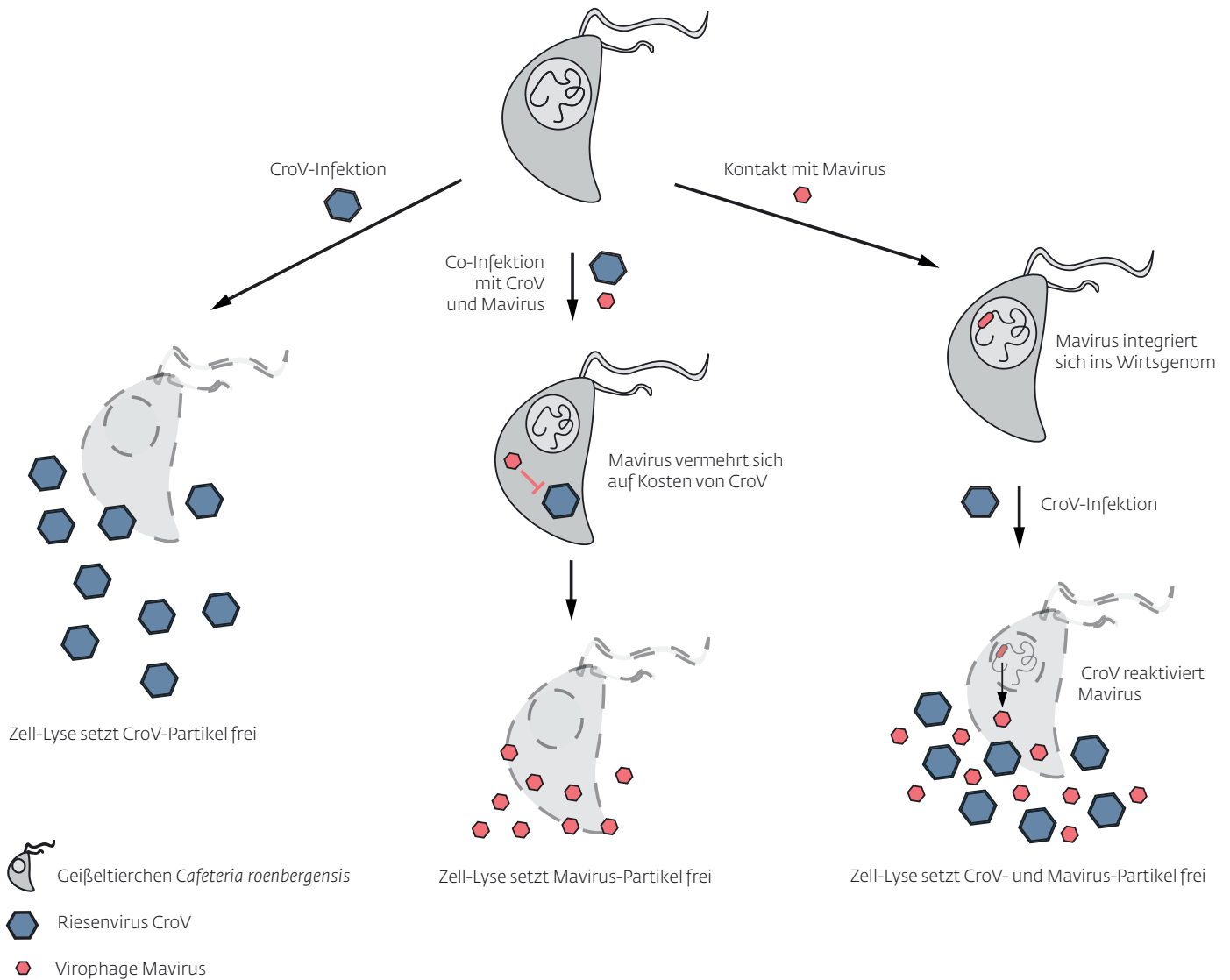
längst nicht geklärt, woher sie kommen und warum sie überhaupt so groß sind.

Die Frage nach der Abstammung spaltet die kleine Forschergemeinde seit einiger Zeit in zwei Lager. Für die einen sind Riesenviren aus Zellen entstanden, die nach und nach einen Großteil ihrer genetischen Information verloren haben. Mit dem verbliebenen Rest konnten sich die geschrumpften Zellen nicht mehr selbst vermehren, sodass sie fortan auf die Maschinerie anderer Zellen angewiesen waren. Riesenviren könnten demnach neben Bakterien, Archaeen und Eukaryoten (Zellen mit Zellkern) die Überreste einer ansonsten ausgestorbenen Domäne des Lebens sein. „Aber mittlerweile deuten unsere eigenen Forschungsergebnisse und die von Kollegen darauf hin, dass Riesenviren aus kleineren Viren entstanden sind. Sie haben immer neue Gene aus anderen Organismen eingebaut und gleichzeitig ihre eigenen Gene vervielfältigt“, sagt Fischer.

NEULAND FÜR FORSCHER

Fischers persönliches Interesse an Viren wurde geweckt, als er gegen Ende seines Biochemiestudiums in Bayreuth einen wissenschaftlichen Artikel über die Vielfalt der Viren in den Ozeanen in die Hände bekam. „Das hat mich damals total fasziniert, denn es war mir völlig neu, dass jeder Liter Meerwasser mehrere Milliarden größtenteils unbekannte Viruspartikel enthält“, erzählt Fischer. Er nahm daraufhin Kontakt mit dem Autor des Artikels, Curtis Suttle in





Ein Wirt, zwei Viren: Infiziert das Riesenvirus CroV seinen Wirt, das Geißeltierchen *Cafeteria roenbergensis*, vermehrt es sich in der Zelle und tötet diese am Ende der Infektion (links). Wird das Geißeltierchen gleichzeitig mit CroV und dem Virophagen Mavirus infiziert, hemmt das Mavirus das Riesenvirus. Außerdem kann sich der Virophage unter diesen Umständen in der Zelle vermehren. Die infizierte Zelle stirbt zwar trotzdem, doch weitere Wirtszellen sind durch die Freisetzung neuer Maviren vor einem Befall durch CroV geschützt (Mitte). Das Mavirus allein kann sich im Geißeltierchen nicht vermehren, aber es baut sich selbst in das Erbgut seines Wirtes ein, wo es viele Generationen überdauern kann (rechts).

Vancouver, auf. „Ich bewarb mich um eine Promotionsstelle, flog hin und blieb für sechs Jahre.“

Damit waren die Weichen für Fischers weitere wissenschaftliche Laufbahn gestellt. Die ersten Jahre in Vancouver erforderten eine Menge Durchhaltevermögen. Der junge Doktorand aus Deutschland sollte ein neues Virus untersuchen, das *Cafeteria roenbergensis*-Virus (CroV), das, wie sich später herausstellte, zur selben Familie wie die Mimiviren gehört und

einen Einzeller namens *Cafeteria roenbergensis* infiziert. Diese im Meer weit verbreitete Art gehört zum Zooplankton, ernährt sich von Bakterien und ist einer der zahlreichsten Räuber auf unserem Planeten.

GIFTIGE DNA

Zu dem Zeitpunkt war das Riesenvirus bereits seit einigen Jahren bekannt, aber nicht weiter untersucht worden. Das zu ändern, war Fischers Aufgabe.

» Das kleine Virus funktioniert wie ein Abwehrsystem, mit dem sich die Geißeltierchen vor dem Riesenvirus schützen. Nicht alle Viren sind also Parasiten, zwischen manchen Viren und Wirten besteht vielmehr eine Symbiose zum beiderseitigen Nutzen.

Doch er schien zunächst wenig Glück zu haben. Sein Versuch scheiterte, das Erbgut des Virus dadurch zu entschlüsseln, dass er es in Bakterien einbaute, um es zu vermehren und dann Stück für Stück zu entziffern. Die Virus-DNA war für die Bakterien toxisch. Erst Jahre später konnte er das Virusgenom mit seinen mehr als 600 000 Buchstaben dank neuer Technologien entschlüsseln.

Doch Fischer kämpfte noch mit anderen Problemen: Die Virusausbeute aus seinen Experimenten war oft so gering, dass er damit nicht weiterarbeiten konnte. Letztlich aber führte genau dieser Umstand zu einer wichtigen Entdeckung, die den Wissenschaftler noch heute beschäftigt. Fischer erkannte, dass CroV selbst von einem wesentlich kleineren Virus befallen wird, einem sogenannten Virophagen mit dem Namen Mavirus. Es kann sich innerhalb der Wirtszelle nur dann vermehren, wenn diese auch von CroV befallen ist. Dabei verhindert es, dass neue Riesenviren entstehen.

Das Faszinierende: Mavirus kommt seinem Wirt *Cafeteria roenbergensis* zu Hilfe – aber auf indirekte Weise. Der Einzeller stirbt nämlich normalerweise, wenn er von CroV befallen wird. Das Virus hat einen sogenannten lytischen Infektionszyklus: Hat es sich ausreichend vermehrt, platzt die Wirtszelle, und der virale Nachwuchs wird freigesetzt. Wird CroV jedoch schnell genug vom kleineren Mavirus befallen, entlässt die Zelle nur neue Maviren, aber keine CroV-Partikel. Für die infizierte Zelle selbst macht das keinen Unter-

schied, wohl aber für die noch nicht infizierten Nachbarzellen: Sie bleiben von einer CroV-Infektion verschont, und die Population überlebt.

SCHUTZ FÜR DIE ARTGENOSSEN

„Das kleine Virus funktioniert also wie ein altruistisches Abwehrsystem der Wirtszelle, um die Artgenossen vor dem Riesenvirus zu schützen“, beschreibt Fischer. „Es scheint unter Mikroorganismen ein weit verbreitetes Prinzip zu sein, dass einzelne Individuen geopfert werden, um das Überleben der Population als Ganzes zu sichern.“ Nicht alle Viren sind also Parasiten, zwischen *Cafeteria roenbergensis* und den Maviren besteht vielmehr eine Symbiose zum beiderseitigen Nutzen.

Der Wissenschaftler wollte genauer wissen, was es mit diesem Zusammenspiel auf sich hat. Er begann daher, mit seinem Team den Infektionszyklus des Mavirus im Detail zu untersuchen. Dabei entdeckten die Heidelberger Max-Planck-Forscher Erstaunliches: Das kleine Virus benutzt ein Protein, eine sogenannte Integrase, um sein eigenes Erbgut in das der Wirtszelle einzufügen. Dieses Enzym kannte man bislang nur von Retroviren wie HIV und verwandten springenden parasitären Genen – sogenannten Transposons –, aber nicht von DNA-Viren wie Virophagen.

Im Fall von Mavirus ist das nur folgerichtig. Wenn es nämlich beim Einbau seines Erbguts nicht auf CroV angewiesen ist, kann es auch ohne das Riesenvirus von Zellgeneration zu Zellgeneration weitergegeben werden. „Da-



Partikel des Riesenvirus CroV (blau) und des Virophagen Mavirus (rot).

durch ist sichergestellt, dass Mavirus leichter zur Stelle sein kann, wenn ein passendes Riesenvirus eine Wirtszelle befällt“, so Fischer. Lediglich zur Vermehrung benötigt der Virophage das Riesenvirus und dessen Vervielfältigungsmaschinerie.

PARASITEN SIND ALLGEGENWÄRTIG

Aber spielt das, was Fischer im Labor beobachtet hat, wirklich eine Rolle in den natürlichen Ökosystemen? Dazu analysiert der Forscher *Cafeteria roenbergensis*-Genome aus Wasserproben verschiedener Ozeane. In allen hat er bislang das Mavirus entdeckt. Und nicht nur das: Auch andere Virophagen finden sich im Erbgut des Einzellers. Manche eingebaute DNA ist dem Mavirus sehr ähnlich, andere stammt wahrscheinlich von bislang unbekanntem Virophagen. Einige der Virophagen-Genome sind zudem von Transposons unterbrochen. Sogar Virophagen, die ja selbst Parasiten von Parasiten sind, haben also ihre eigenen Parasiten.

Stück für Stück entschlüsseln Fischer und sein Team eine ineinander verschlungene Kette aus Einzellern, Viren und parasitären DNA-Elementen. Aber letztlich ist genau das für den Heidelberger Forscher der springende Punkt. „Parasiten, die andere Parasiten befallen, sind in der Natur weit verbreitet“, betont Fischer. „Sie sind ein wichtiger Motor der Evolution.“ Denn jeder Parasit hinterlässt Spuren in seinem Wirt. Sei es, weil dieser sich anpassen muss oder weil er sich Fähigkeiten seines Parasiten einverleibt und dessen Erbgut in sein eigenes integriert.

Parasiten sind demnach ein sehr direkter Weg, wie neue Erbinformation

und damit neue Eigenschaften in einen Organismus gelangen können. Dieser sogenannte horizontale Gentransfer durch Viren spielt besonders in der Evolution von Mikroorganismen eine entscheidende Rolle.

Genau das mag also die treibende Kraft dafür gewesen sein, als aus kleinen Viren im Zuge der Evolution Riesenviren entstanden sind. Aber letztlich gilt das Prinzip für alle Lebewesen. Denn auch das menschliche Genom

ist durchsetzt von solchen Elementen: von Transposons etwa oder von Überresten von Viren. Das heißt, auch an der Entwicklung des Menschen waren Viren und andere Parasiten maßgeblich beteiligt. „Diese Erkenntnis ist unglaublich spannend“, sagt Fischer. „Auch wenn unsere Forschung an Riesenviren und Virophagen auf den ersten Blick exotisch erscheint, lernen wir dadurch viel über allgemeingültige Vorgänge der Evolution.“ ◀

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- **Riesenviren können mehr als 1000 Gene enthalten und sind vermutlich aus kleineren Viren hervorgegangen, die Erbgut ihrer Wirte übernommen und zudem eigene Gene vervielfältigt haben.**
- **Riesenviren sind hauptsächlich Parasiten von einzelligen Eukaryoten (Protisten). Aber auch sie selbst haben manchmal unter Parasiten zu leiden: Virophagen nutzen die Riesen, um sich in der Wirtszelle zu vermehren.**
- **Mit ihrer Fähigkeit, eigene Gene in fremdes Erbgut einzubauen, verändern manche Viren das Genom ihrer Wirte und treiben so die Evolution voran.**

GLOSSAR

Riesenviren: Diese ungewöhnlich komplexen Viren befallen hauptsächlich einzellige Eukaryoten. Die Größten unter ihnen sind ca. zwei Mikrometer lang und enthalten mehr als 1000 Gene, deren Funktion die Riesenviren in vielen biochemischen Prozessen von der Wirtszelle unabhängig machen. Die Partikel (Kapside) von Riesenviren bestehen aus mehreren Schichten mit Hunderten von Proteinen und speziellen Austrittsöffnungen für das verpackte Virusgenom. Trotz ihrer globalen Verbreitung und Vielfalt ist die ökologische Rolle von Riesenviren noch unerforscht.

Transposons: DNA-Abschnitte, die ihre Position im Erbgut verändern können. Sie werden auch als „springende Gene“ bezeichnet, obwohl sie oft mehrere Gene enthalten. Transposons, die sich über ein RNA-Zwischenstadium vermehren, werden als Retrotransposons bezeichnet. Retrotransposons sind wohl auch der Ursprung der Retroviren, die sich ebenfalls in das Erbgut des Wirts einbauen, diesen aber auch als komplettes Virus verlassen können.

Virophagen: Bislang sind nur eine Handvoll Virophagen bekannt; neben dem Mavirus etwa noch Sputnik und Zamilon, die mit Mimiviren entdeckt wurden. Virophagen können sich nur dann in der gemeinsamen Wirtszelle vermehren, wenn diese gleichzeitig mit dem passenden Riesenvirus infiziert ist. Die Virophagen nutzen die Enzyme, mit denen das Riesenvirus normalerweise seine eigenen Gene abliest, und vermehren sich so auf dessen Kosten. Virophagen sind also Parasiten von Riesenviren und können ihren Wirtszellen dadurch nützlich sein.

Zeichen setzen!



Für Ingo Barth als Gehörlosen sind Begriffe wie »Tunnelionisation« im Wissenschaftsalltag eine kommunikative Hürde, weil es dafür keine Gebärde gibt. Die Stiftung unterstützt sein Projekt »Sign2MINT« am Max-Planck-Institut für Mikrostrukturphysik, damit erstmals ein deutsches MINT-Fachgebärdlexikon entwickelt und unsere Forschungslandschaft so chancengerechter und vielfältiger wird.

ANZEIGE

Die Max-Planck-Förderstiftung unterstützt seit über zehn Jahren die Max-Planck-Gesellschaft, indem sie an den mehr als 80 Instituten gezielt innovative und zukunftsweisende Spitzenforschung fördert und so Durchbrüche in der Wissenschaft ermöglicht. Im weltweiten Wettbewerb der Wissenschaften können Sie als privater Förderer einen entscheidenden Unterschied machen und Freiräume schaffen. Gehen Sie mit uns diesen Weg!



MAX PLANCK FÖRDERSTIFTUNG
FOUNDATION

www.maxplanckfoundation.org

Max-Planck-Förderstiftung

Deutsche Bank

IBAN DE46 7007 0010 0195 3306 00