

FORSCHUNG

KAMPF GEGEN BLINDE PASSAGIERE

Sie sind eine Geissel der Menschheit: Viren sind äusserst wandelbar und nur schwer zu bekämpfen. Der Zoologe Urs Greber will die Krankheitserreger unschädlich machen, indem er die Wege zu den Zellen blockiert. Von Carole Enz

Vogelgrippe, Sars, Ebola und HIV sind wie Flächenbrände durch die Medien gefegt. Immer neue Virusinfektionen halten die Menschheit in Atem. Berechtigterweise, denn die Bekämpfung von Viren ist äusserst schwierig. Die Krankheitserreger haben nämlich keinen Stoffwechsel wie etwa Bakterien und sind daher unempfindlich gegen Antibiotika. Bisher waren Impfungen die beste Waffe gegen Viren. Man machte die körpereigene Abwehr sozusagen mit dem «Steckbrief» eines Virus scharf. Doch weil Viren sich ständig verändern, ist dieses Vorgehen nicht immer erfolgreich.

Einer neuartigen, effizienteren Strategie auf der Spur ist Urs Greber, Professor am Zoologischen Institut der Universität Zürich. In Kooperation mit der ETH Zürich will er Möglichkeiten finden, den Weg von Viren in Zellen zu blockieren. Um dieses Ziel zu erreichen, beobachtet der Zellbiologe unter einem hochmodernen Mikroskop, wie «seine» Viren Zellen entern. Der Vorgang ist spannend wie ein Agenten-Thriller. Viren müssen ein Labyrinth durchqueren, als blinde Passagiere an Bord der Zelle gelangen, die Zellkern-Grenzkontrolle «mit gefälschten Ausweispapieren» passieren und dann wie Computer-Hacker die Zellgene so umprogrammieren, dass die Zelle Virenkopien herstellt.

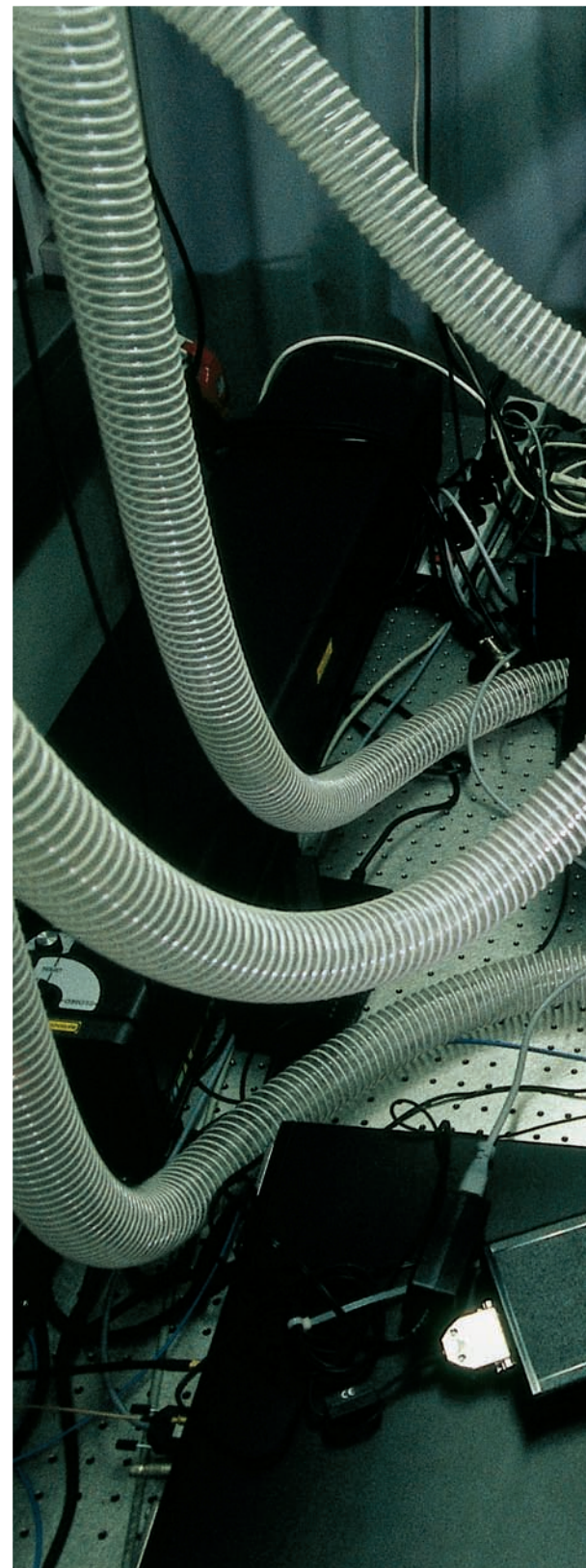
ANKLOPFEN MIT GEBALLTER FAUST

Das extrazelluläre Geflecht umhüllt jede menschliche Zelle wie ein Labyrinth. Diese mechanische Schutzhülle besteht aus verschiedenen Lagen und Hohlräumen. Wasser, Eiweisse und Zuckerreste sind darin enthalten. Viren können sich in diesem Labyrinth verfangen oder verirren. Diejenigen Viren, die es bis zur Zellmembran geschafft haben, treffen auf eine Andockstelle – ein Rezeptormolekül. Viren docken damit

an die Zellmembran an. Urs Greber spricht bildhaft: «Jetzt klopft das Virus mit geballter Faust an die Tür der Zelle.» In der Regel kann die Zelle anklopfende Viren nicht von Signalstoffen und Nahrungsmolekülen unterscheiden, die in die Zelle hereingelassen werden.

Einlass verschafft sich ein Virus durch das Abschnüren von Zellmembranteilen, die das Virus umhüllen. Auf diese Weise schliesst sich das Virus in ein Lipidbläschen ein, das von der Zelle aufgenommen wird. Nun ist der blinde Passagier an Bord der Zelle, im Zellinnern – aber noch nicht in der Schaltzentrale, wo er hantieren will. Viren benutzen die Transportmechanismen in der Wirtszelle, um zum Zellkern vorzudringen. Um in diesen hineinzugelangen, müssen sie ihr Lipidbläschen aufschliessen – mit Gewalt oder indem sie ein Loch bohren und durch dieses ihr nacktes Erbgut freisetzen. Letzteres ist sehr effektiv, weil es unbemerkt geschehen kann. Der Nachteil: Das nackte Erbgut muss schnell seine Aufgabe erfüllen, sonst wird es von der Zelle abgebaut.

Wenn sich die Viren oder Teile davon aus dem Lipidbläschen befreit haben, stehen sie vor den Schranken der Zellkernmembran – jetzt gilt es, massive Sicherheitsbarrieren zu überwinden, denn der Zellkern ist der bestgeschützte Ort der Zelle. «Um in den Kern zu gelangen, benötigen Viren gleichsam «gefälschte Pässe». Wenn Viren zu wenig «Ausweispapiere» bei sich tragen oder diese schlecht lesbar sind, dauert es sehr lange, bis einem Virus Einlass gewährt wird», fügt Urs Greber hinzu. Als «Ausweispapiere» dienen spezialisierte Eiweissbestandteile der Viren. Sobald Viren den Kern geentert haben, wird das virale Genom ausgepackt und aktiviert. Wie ein Computer-Hacker programmiert es die Zelle um, damit sie Virenkopien herstellt.



Im Labor des Zoologen Urs Greber wird erforscht, wie V



ie Viren in Zellen eindringen, um ihnen den Weg versperren zu können.

Unsere Zellen sind den Viren jedoch nicht schutzlos ausgeliefert. Sie haben Strategien entwickelt, die Eindringlinge zu entdecken und zu vernichten. Eine Möglichkeit, wie Zellen Viren erkennen, liegt in der Struktur der Viren verborgen. Viren sind nämlich oft Ikosaeder. Zellen können die Oberflächenmoleküle wahrnehmen, die den Ikosaeder formen. Ist der Eindringling enttarnt, sendet die Zelle Notsignale. «Vielen befallenen Zellen gelingt es, diese Notsignale zu senden, bevor sie vom Virus lahmgelegt worden sind», erläutert Urs Greber. Diese Signale locken Fresszellen an. Dann ist es um die infizierten Zellen und die Viren gleichermaßen geschehen. Eine weitere Abwehrstrategie von Zellen ist, dass die Viren in den Lipidbläschen gefangen bleiben und mit dem normalen Strom zellulären Materials mitgerissen und abgebaut werden. Dadurch wird virales Erbgut freigesetzt. Zudem zerlegt die Zelle die Eiweissbestandteile der Viren und präsentiert sie an der Zelloberfläche. Beides – Erbgutfragmente und Eiweissbestandteile – haben Alarmsignale und eine Immunantwort zur Folge. Die Zelle wird eliminiert. Das Immunsystem kann dank der präsentierten Eiweissbestandteile die im Körper frei herumdriftenden Viren desselben Typs erkennen und vernichten.

ANGST VOR DER VOGELGRIPPE

Die Wissenschaft hat sich bisher über das Immunsystem der Virenbekämpfung angenähert. Die Immunisierung durch eine Impfung hat aber mehrere Nachteile: Man muss den Erreger genau kennen und in grossen Mengen züchten können. Impfungen wirken zudem kaum gegen Viren, die sich rasch verändern. Urs Greber bringt es auf den Punkt: «Deshalb hat man Angst vor der Vogelgrippe. Wir wissen nicht, wie das Virus genau zusammengesetzt sein wird, falls es zu einem menschlichen Grippevirus mutieren sollte. Neben der Impfung benötigen wir daher neue Möglichkeiten, gegen potenzielle Pandemie-Erreger vorzugehen.» Der Zellbiologe Greber geht einen solchen anderen, neuen Weg. Seine Hypothese ist, dass Viren eine beschränkte Anzahl Wege in die Zelle benutzen können. Greber schätzt, dass es etwas weniger als ein Dutzend sind, und wagt erwartungsvoll einen Blick in die Zukunft:

FORSCHUNG

«Wenn wir diese Wege kennen und blockieren, können wir auf einen Schlag alle Virengruppen bekämpfen, die diesen Weg in die Zellen wählen. Zudem können wir dann bei neu auftretenden Viren sofort reagieren und eine schnelle Verbreitung oder gar eine mögliche Pandemie verhindern.» Grebers Versuchs-Viren sind folgerichtig Adenoviren – in diese Gruppe fallen nämlich auch Grippeviren, die zu Pandemien führen können. Doch alle seine Versuchs-Viren sind für gesunde Menschen ungefährlich.

GENE GEWÄHREN VIREN EINLASS

Um die Wege der Viren zu blockieren, muss Urs Greber wissen, welche Gene der Wirtszelle diese Wege beeinflussen. «Viren benötigen bestimmte Zellproteine, um Zellen zu infizieren. Wir wollen die Gene, die diese Proteine steuern, durch chemische oder genetische Inhibitoren ausschalten – natürlich ohne dass die Zelle zu Schaden kommt», betont Greber und hat dabei rund 23 000 verschiedene Gene im Visier. «Wir sind daran, in Zellkulturen alle Kandidaten einen nach dem andern auszuschalten. Dann lassen wir verschiedene Virentypen diese Zellen entern und schauen, ob die Infektion gehemmt oder gar beschleunigt worden ist. Eine Hemmung bedeutet, dass wir die Gene gefunden haben, die dem Virus Einlass gewähren. Eine Beschleunigung zeigt, dass eine zelleigene Viren-Abwehr lahmgelegt worden ist. Eine solche Erkenntnis ist ebenfalls wichtig», umschreibt Greber das Projekt. Er benutzt ein ausgeklügeltes Verfahren, um den Infektionserfolg von Viren unter dem Mikroskop sichtbar zu machen: Er schleust ein Reporter-Gen in die Viren ein, das zu einer Licht- oder Farbreaktion führt, wenn eine Zelle erfolgreich infiziert worden ist. Nun gilt es, alle 23 000 zu blockierenden Zellgene durchzutesten. Bis zu ersten Resultaten ist es noch ein langer Weg – bis zu erfolversprechenden Medikamenten ein noch längerer. Das Wettrennen zwischen Viren und Menschen geht in eine neue Runde.

KONTAKT Prof. Urs Greber, Zoologisches Institut der Universität Zürich, urs.greber@zool.unizh.ch

VITAMIN B AUF CHINESISCH

Der Sinologe Robert H. Gassmann hat die Verwandtschafts- und Gesellschaftsbeziehungen im antiken China untersucht. Vieles davon wirkt bis heute nach – und bereitet uns Westlern zuweilen Kopfzerbrechen. Von Katja Rauch

In China würde es Frau Mó (zu deutsch Müller) nicht einfallen, einen Herrn Mó zu ehelichen. Auch Herr Bái (Weiss) müsste gewaltig über seinen eigenen Schatten springen, um die Frau Bái zu heiraten, die ihm eigentlich so gefällt. Und falls er das tatsächlich über sich brächte, wäre ihm der Tadel seiner Verwandten gewiss. Jemanden mit gleichem Familiennamen heiratet man einfach nicht, das verstösst in China gegen alle guten Heiratssitten.

«Hier zeigt sich, wie unglaublich extensiv die chinesische Ansicht von Verwandtschaft ist», erklärt Robert H. Gassmann, Professor am Ostasiatischen Seminar der Universität Zürich. Nur schon die Vorstellung ist tabu, man könnte jemanden mit den gleichen Ahnen heiraten – selbst wenn Mó wie bei uns Müller kaum je auf die gleichen Vorfahren zurückgeht, sondern aus einer Berufsbezeichnung entstanden ist. Eigentlich beruht diese Heiratsregel auf einem «Missverständnis», das durch eine Bedeutungsverschiebung auf dem mehr als 2000-jährigen Weg vom antiken China bis heute aufkam. Im alten China, um ca. 700 v. Ch., hiess die Regel noch: Heirate niemanden aus dem gleichen Klan. Ab 200 bis 100 v. Ch. bedeutete das ehemalige Wort für Klan, «xìng», jedoch neu Familienname. Aus «Heirate niemanden aus dem gleichen Klan» wurde somit: «Heirate niemanden mit dem gleichen Familiennamen.»

EIN NETZ VON VERPFLICHTUNGEN

In der Antike ging es bei dieser Heiratsregel allerdings gar nicht unbedingt darum, familiäre Inzucht zu vermeiden. In den Fürstenhäusern war nämlich die so genannte Kreuzcousinenheirat verbreitet: Von einem Geschwisterpaar bleibt der Bruder in seinem Klan, die Schwester heiratet in einen anderen; dann bekommen beide Kinder, und diese werden wiederum übers Kreuz miteinander verheiratet und so

weiter. «So wurden starke familiäre Bande zwischen zwei Klans oft über mehrere Generationen hinweg aufgebaut», sagt Robert Gassmann. Worum ging es da also? Vor allem wohl darum, sich gegenseitig wichtige Beziehungen und Verpflichtungen zu schaffen. Dieser Sinn für Verpflichtungen ist bis heute eine zentrale Konstante der chinesischen Kultur. Er ist es auch, der uns Westler im Umgang mit Chinesinnen und Chinesen oft scheitern lässt, womit wir uns die Geschäfte verderben, die wir mit der aufstrebenden Wirtschaftsmacht China so gerne abschliessen würden. Robert Gassmann empfindet es deshalb nicht nur als begriffs- und sozialgeschichtlich spannende Sache, wenn er sich mit antikchinesischen Quellen beschäftigt – er leistet auch einen Beitrag, um die heutige chinesische Kultur besser zu verstehen.

Als Hauptquelle für seine kürzlich publizierte neue Studie benutzte Gassmann eine Chronik über die Zeit zwischen 722 bis 450 v. Ch. Die ältesten Teile dieser Quelle bestehen aus dünnen Einträgen: Im Herbst des Jahres sowieso überfällt Staat X Staat Y, Punkt. Später wurde dieses Gerüst erzählerisch ausgeschmückt: Fürst Y beleidigte Fürst X, deshalb hob X gegen den Beleidiger Truppen aus, obwohl seine Berater fanden, das dürfe er nicht, weil Y aus der gleichen Familie stamme. Noch jüngeren Datums ist eine dritte Schicht des Textes, bestehend aus eingestreuten Kommentaren.

So entstand über einen Zeitraum von rund 600 Jahren ein sehr heterogenes Werk, das gerade durch seine zeitlichen Diskrepanzen wichtige Forschungsimpulse liefert: «Es ist mir gelungen, Kommentarteile zu finden, die mit Aussagen der Chronik nicht fertig geworden sind», sagt Gassmann. Die späteren Kommentatoren hätten den ursprünglichen Text nicht mehr verstanden, weil sich die sozialen Strukturen inzwischen verändert hatten.