

ZELL

PIRATEN

ZELLPIRATEN

WIE VIREN ZELLEN ENTERN

BARBARA MÜLLER

Viren sind schlechte Nachrichten, eingepackt in Protein – so hat der britische Biologe und Nobelpreisträger Peter Medawar einmal die krank machenden Winzlinge beschrieben. Einer ihrer prominentesten Vertreter ist das HI-Virus, der Erreger der Immunschwäche Aids. Über HIV haben die Wissenschaftler bereits sehr viel herausgefunden. Im Detail aber ist so manch eine Eigenschaft der perfiden Zellpiraten noch ungeklärt – beispielsweise, wie es den Erregern immer wieder aufs Neue gelingt, unbeschadet vom Innern einer Wirtszelle nach draußen und wieder hinein in eine neue Zelle zu wechseln.

V

Viren sind kleine Infektionserreger an der Grenze des Lebendigen, die mit einfachsten Mitteln erstaunlich komplexe Vorgänge steuern. Außerhalb einer Wirtszelle sind Viruspartikel tote Materie. Sie haben keinen Stoffwechsel, können sich nicht aktiv fortbewegen und vermehren sich nicht. Kleine, einfach aufgebaute Viren wie das Poliovirus, der Erreger der Kinderlähmung, lassen sich sogar – genau wie eine Chemikalie – mit einer präzisen chemischen Summenformel beschreiben. Nach dem Eintritt ins Zellinnere

aber erwachen Viren zum Leben und bilden Nachkommen, die wieder aus der Zelle freigesetzt werden. Nur draußen existiert der Erreger als eigenständige Einheit. Drinnen in der Wirtszelle zerfällt er in seine Bestandteile und verschwindet vorübergehend. Übrig bleibt lediglich die genetische Information des Virus. Sie sorgt dafür, dass in der infizierten Zelle Virusbestandteile produziert und zu neuen Partikeln zusammengefügt werden, die wiederum die Zelle auf der Suche nach dem nächsten Wirt verlassen. Dieser immer wiederkehrende Zyklus von drinnen und draußen stellt Viren vor ein Problem: Virologen bezeichnen es als das „Assembly-Disassembly-Paradox“.

Schlechte Nachrichten

Der britische Biologe und Nobelpreisträger Peter Medawar bezeichnete Viren einmal anschaulich als „schlechte Nachrichten im Proteinmantel“. Denn im Wesentlichen bestehen Viren aus genetischer Information, die von einem Transportcontainer aus Eiweißmolekülen, dem sogenannten Kapsid, umhüllt ist. Die wichtigste Funktion der Virushülle ist es, das verpackte Erbgut vor schädlichen Umwelteinflüssen oder dem Abbau durch Verdauungsenzyme zu schützen. In einer Zelle, die Viren produziert, müssen also möglichst stabile Kapside entstehen, die der rauen Umgebung außerhalb der Zelle standhalten können. Die gleichen Kapside müssen in einer neuen Wirtszelle rasch zerfallen, damit die genetische Information frei werden kann. Die Kapside müssen also in der zellulären Umgebung einmal stabil und einmal instabil sein. Bei direkter Übertragung auf eine Nachbarzelle müssen Viren daher sehr rasch und gezielt von der stabilen zur instabilen Form umschalten können. Wie ein sehr einfach aufgebautes Virus diese Herausforderung mit faszinierender Präzision meistert, untersuchen wir am Beispiel des „Humanen Immundefizienz-Virus“, kurz HIV.

Erstmals beschrieben im Jahr 1983, hat sich HIV rasch zu dem wohl am besten erforschten Virus entwickelt. Ein Grund dafür liegt in seiner Rolle als Erreger der Immunschwäche Aids, die unbehandelt nahezu immer tödlich verläuft. Viele Millionen Menschen sind seit Beginn der Verbreitung von HIV an der Immunschwäche gestorben. Heute leben etwa 35 Millionen Menschen weltweit mit der Infektion, jährlich kommen rund 2,3 Millionen HIV-Neuinfektionen hinzu. Eine Therapie, die die Virusvermehrung wirksam unterdrückt, konnte zwar entwickelt werden; die dafür benötigten Medikamente stehen jedoch längst noch nicht allen infizierten Menschen zur Verfügung. Außerdem gelingt es selbst mit der besten heute möglichen Therapie nicht, das Virus aus einem einmal infizierten Organismus zu vertreiben. Eine Schutzimpfung gegen den Erreger ist auf absehbare Zeit nicht in Sicht.

Überraschende Wissenslücken

Trotz drei Jahrzehnten intensiver Forschung weist unser Wissen über dieses einfache Virus, dessen genetische

Information rund 330.000-mal kleiner als die des Menschen ist, immer noch Lücken auf. Einige scheinbar triviale, grundlegende Fragen über den Vermehrungszyklus von HIV können wir noch immer nicht beantworten. Das betrifft unter anderem die Vorgänge bei der Bildung infektiöser Viren. Diese Frage steht im Mittelpunkt unserer Arbeiten.

Wie das im Prinzip funktioniert, wissen wir. Im ersten Schritt werden im Inneren der infizierten Zelle stabile Viruspartikel hergestellt. Die Zelle ist von einer Lipidmembran – einer hauchdünnen Fettschicht – umgeben, an deren Innenseite die Bildung neuer HI-Viren stattfindet. Dazu müssen alle Einzelteile, die für das fertige Virus benötigt werden, an die Membran gebracht und dort zu einer geordneten Struktur zusammengebaut werden. Ein HIV-Protein, das „Gag“ (gruppenspezifisches Antigen) genannt wird, spielt dabei eine Doppelrolle: Es ist wichtigstes Baumaterial und übernimmt gleichzeitig die Bauleitung. Gag wird in der infizierten Zelle in großer Menge produziert und lässt sich zur Zellmembran transportieren, wobei es sowohl die genetische Information des Virus als auch viruseigene Enzyme ins Schlepptau nimmt. An der Membrannenseite angekommen, lagern sich viele Moleküle zu einer kugelförmigen Virusknospe zusammen, in deren Innern die anderen mitgebrachten Bestandteile verpackt werden.

Nun fehlt nur noch eine Außenhülle. Sie besteht aus dem Stückchen Zellmembran, das die neu entstandene Virusknospe umgibt. Um aus einer Zellmembran eine geeignete Außenhülle für das Virus zu machen, ist allerdings etwas Umgestaltung nötig. In der Umgebung der Virusknospe ändert sich die Fettzusammensetzung der Membran und bestimmte Eiweiße werden an- oder abgereichert. So wird

auch der letzte Bestandteil des Virus, das äußere Hüllprotein „Env“, an die Knospungsstelle dirigiert. Klar ist, dass Gag für die Umgestaltung verantwortlich ist. Wie das Protein allerdings diese komplexen Umorganisationen bewerkstelligt, ist noch unbekannt. Aktuelle Arbeiten in der Virologie Heidelberg beschäftigen sich mit dieser Frage.

Die Reifezeit der Viren

Nachdem alle Bestandteile beisammen sind, organisiert Gag eine zelluläre Maschinerie, die Membranen abtrennen kann. Sie schnürt die Virushülle von der Zellmembran ab – und HIV ist frei, eine neue Wirtszelle zu infizieren. An dieser Stelle wird der Erreger allerdings mit dem „Assembly-Disassembly-Paradox“ konfrontiert: Die für die raue Umgebung außerhalb der Zelle konstruierte Gag-Hülle ist stabil und damit ungeeignet für drinnen – in einer neuen Zielzelle kann sie nicht richtig zerfallen. Mit anderen Worten: Die neu gebildeten Viren sind nicht infektiös.

Das Lösungskonzept von HIV für dieses Problem heißt Virusreifung: Die nicht-infektiösen „unreifen“ Partikel verwandeln sich in eine infektiöse „reife“ Form. Dies gelingt mit der viralen Protease, einem Eiweiß spaltenden Enzym, das mit in die HIV-Partikel verpackt wird. Das Enzym spaltet das Gag-Protein gezielt in mehrere Untereinheiten, die sich dann im Inneren des Partikels zu vollkommen neuen Strukturen organisieren: Ein Teil kleidet die Virusinnenseite aus, ein Teil schnürt das fadenförmige Erbgut der Viren zu einem kompakten Paket, und ein weiterer Teil umhüllt dieses Paket in Form eines charakteristischen kegelförmigen Kapsids, an dem man HI-Viren in elektronenmikroskopischen Aufnahmen leicht erkennen kann.



PRIV.-DOZ. DR. BARBARA MÜLLER arbeitet seit dem Jahr 2000 als Arbeitsgruppenleiterin im Department für Infektiologie, Virologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Zuvor forschte sie einige Jahre am Heinrich-Pette-Institut in Hamburg und am Fox Chase Cancer Center in Philadelphia. Seit Beginn ihrer Promotion im Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg im Jahr 1988 beschäftigt sie sich mit verschiedenen Aspekten der Biologie von HIV.

Kontakt: barbara_mueller@med.uni-heidelberg.de

„Trotz drei Jahrzehnten intensiver Forschung weist unser Wissen über den Aids-Erreger HIV immer noch Lücken auf.“

Vom Freisetzungs- in den Infektionsmodus

Im Gegensatz zu der ursprünglich gebildeten Gag-Hülle ist das kegelförmige Kapsid instabil. Deshalb kann es die genetische Information im Inneren der nächsten Wirtszelle auspacken: HIV hat vom „Freisetzungsmodus“ in den „Infektionsmodus“ umgeschaltet. Illustrationen des HIV-Lebenszyklus stellen die Virusreifung als den letzten Schritt nach draußen dar; man kann sie aber auch als ersten Schritt nach drinnen betrachten – sie bereitet das Virus auf den Zelleintritt vor. In jedem Fall ist die Virusreifung unverzichtbar für den HIV-Replikationszyklus. Medikamente, die die virale Protease hemmen und damit die Reifung verhindern, blockieren die Virusvermehrung. Solche Medikamente sind ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von HIV-Infektionen.

Obwohl wir diese Vorgänge, die von zentraler Bedeutung für die HIV-Vermehrung sind, in ihren Grundzügen bereits seit vielen Jahren kennen, sind noch viele Fragen offen. Die Umlagerung einer geordneten Struktur in eine völlig andere geordnete Struktur im Inneren eines winzigen Viruspartikels ist sehr kompliziert. Man kann sich das in etwa so vorstellen, als müssten Autofahrer ihre Wagen in einem voll besetzten Parkhaus nach Karosseriefarbe sortiert umparken. Das kann nicht funktionieren, wenn alle planlos auf engem Raum durcheinander irren. Außerdem muss die Virusreifung genau zum richtigen Zeitpunkt beginnen. Spaltet die Protease das Gag-Protein schon vor der Virusfreisetzung, zerfällt das entstehende Virus noch in der Ursprungszelle in seine Bestandteile; erfolgt die Spaltung dagegen zu spät, ist das Virus nicht bereit, wenn es auf seine nächste Wirtszelle trifft. Die Virusreifung muss also streng reguliert und kontrolliert werden – nur wie?

Forschung an komplexen biologischen Netzwerken

Der Exzellenzcluster „Cellular Networks“, kurz CellNetworks, hat zum Ziel, das Verhalten und die dynamische Veränderung komplexer biologischer Netzwerke zu beschreiben und ihre Regulationsmechanismen zu verstehen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von CellNetworks stammen aus den Biowissenschaften, der Medizin, der Mathematik, der Chemie und der Physik. Sie erarbeiten Grundlagenwissen, forschen für medizinische Anwendungen und untersuchen technische Weiterentwicklungen. Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit und internationale Kooperationen bietet der Exzellenzcluster eine Plattform für optimale Forschungsbedingungen. CellNetworks investiert in die Gewinnung hervorragender Nachwuchswissenschaftler und stellt ein ausgezeichnetes Forschungsnetzwerk sowie modernste Infrastruktur im Bereich der Zellbiologie bereit.

www.cellnetworks.uni-hd.de

Wie finden alle Einzelteile auf ihren Platz?

Experimente von uns und vielen Kollegen haben gezeigt, dass schon subtile Störungen – zum Beispiel eine geringfügig erniedrigte oder erhöhte Protease-Aktivität – den sorgfältig ausbalancierten Mechanismus zum Kippen bringen und damit das Entstehen infektiöser HI-Viren verhindern kann. Entscheidend ist die Kontrolle der Dynamik des Vorgangs. Aber auf Fragen wie: „Wann und wodurch wird der Reifungsprozess ausgelöst? Wie lange dauert er? Wie finden alle Einzelteile an ihren richtigen Platz?“ haben wir keine Antwort. Den Aufbau des unreifen und des reifen HI-Virus konnten unsere Kooperationspartner im Labor von John Briggs vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie zwar bis ins Detail beschreiben – was aber dazwischen geschieht, ist rätselhaft.

Die Eigenschaften des Virus machen es schwierig, diese Fragen zu untersuchen. Zum einen sind Viren sehr klein und bleiben deshalb in normalen Lichtmikroskopen unsichtbar. Mit Elektronenmikroskopen können wir sie zwar erkennen, aber dazu müssen die Partikel eingefroren oder in Plastikmaterial eingebettet werden. Damit sind also nur „Schnappschüsse“ möglich – dynamische Vorgänge wie Umlagerungen während des Reifens der Viren lassen sich nicht beobachten. Zum anderen bildet eine infizierte Zelle Tausende von Viruspartikeln. Das geschieht aber nicht synchron, sondern jedes einzelne Virus folgt seinem eigenen Zeitplan. Wenn wir also im Labor die Bildung von HI-Viren in einer Kulturschale voller Wirtszellen verfolgen, beobachten wir zu jedem Zeitpunkt viele Millionen einzelner Viren, die sich in unterschiedlichen Stadien ihres Lebenszyklus befinden. Analysieren wir dann alle Partikel gemeinsam mit biochemischen Untersuchungsmethoden oder mit der Elektronenmikroskopie, erhalten wir zwar Informationen über den durchschnittlichen Zustand – Informationen über einzelne Schritte aber gehen verloren.

Diese beiden grundsätzlichen Probleme waren lange Zeit nicht lösbar. In den vergangenen Jahren aber haben sich unsere Möglichkeiten dank neuer Technologien erweitert. Besonders Fortschritte in der „Fluoreszenzmikroskopie“ eröffneten neue Einblicke in den Lebenszyklus von HIV.

Das Unsichtbare sichtbar machen

Fluoreszenzmikroskope sind Lichtmikroskope – unsere Studienobjekte sind also eigentlich zu klein für diese Methode. Man kann aber fluoreszierende Markierungen in das Virus einbringen und die Partikel zum Leuchten bringen, sodass sie je nach Farbstoff als grüne, rote, gelbe oder blaue Lichtpunkte im Mikroskop sichtbar werden. Natürlich müssen viele Kontrollen sicherstellen, dass die Färbung die zu untersuchenden Eigenschaften des Erregers nicht beeinflusst. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit einigen Jahren mit dieser Technik. Wir können

„Unsere Forschung profitiert von der engen Zusammenarbeit mit Chemikern, Physikern, Spezialisten der Bildauswertung und Bioinformatikern.“

beispielsweise den Zusammenbau einzelner HIV-Partikel mit einer Markierung des Hauptakteurs Gag live verfolgen. Und wir können messen, wie lange der Viruszusammenbau dauert: In etwa neun Minuten lagern sich die Einzelteile an der Zellmembran zu einer fertigen Knospe zusammen. Mit diesem System können wir auch untersuchen, wie sich Veränderungen in der Zelle oder Mutationen im Erbgut des Virus auf den Zusammenbau auswirken. Auch die Ankunft anderer Proteine, die für den Vorgang wichtig sind, können wir direkt beobachten, wenn wir sie in einer anderen Farbe markieren. Leider erlaubt noch keine bisher verwendete Markierung, einzelne HI-Viren auch über mehrere Zyklen von drinnen nach draußen zu verfolgen. Ein Schwerpunkt unserer aktuellen Arbeiten ist daher, das System weiterzuentwickeln. Dazu verwenden wir neuartige chemische Markierungen.

Das bisher entwickelte System hilft uns zwar bei der Untersuchung des Virus-Zusammenbaus weiter, nicht aber bei der Virusreifung. Die Fluoreszenz der eingebrachten Markierung ändert sich nicht bei Spaltung des Gag-Proteins durch die Protease; und die räumliche Auflösung eines Fluoreszenzmikroskops reicht nicht aus, um zwischen unreifen und reifen Viren zu unterscheiden – beide erscheinen auf unseren Aufnahmen nur als kleine grüne Punkte. In den vergangenen Jahren wurden jedoch hinsichtlich der Auflösung der Fluoreszenzmikroskopie entscheidende Fortschritte erzielt: Einigen Wissenschaftlern ist es gelungen, die durch physikalische Gesetzmäßigkeiten eindeutig limitierte Auflösungsgrenze mit eleganten Strategien zu umgehen. Die hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie bildet damit eine Brücke zwischen der Licht- und der Elektronenmikroskopie. Die Auflösung ist zwar geringer als die eines Elektronenmikroskops, aber doch hoch genug, um einige Details im oder auf einem

„Mit einer neuen Technik können wir live verfolgen, wie sich einzelne HI-Viren zusammenbauen: In nur etwa neun Minuten lagern sich die Einzelteile zu einer fertigen Knospe zusammen.“

Neue Perspektiven in der Infektionsbiologie

Mit dem geplanten Zentrum für Integrative Infektionsbiologie (Center for Integrative Infectious Diseases, kurz CIID) kombiniert die Universität Heidelberg exzellente Grundlagenforschung an medizinisch bedeutsamen Infektionserregern mit anderen Naturwissenschaften und der Materialforschung. In den Laboren des Zentrums werden modernste Methoden der Biophysik, der Physikalischen Chemie, der Chemischen Biologie und der Nanotechnologie entwickelt und angewendet werden. Das CIID verfolgt damit einen in Deutschland bisher einmaligen Ansatz und ermöglicht neue Perspektiven in der Infektionsforschung. Ein Neubau für das Zentrum entsteht derzeit auf dem Campus Im Neuenheimer Feld in unmittelbarer Nachbarschaft führender Einrichtungen der Medizin und der Naturwissenschaften.

Innovative Erforschung krank machender Erreger

Im Mai 2014 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft den neuen Sonderforschungsbereich „Integrative Analyse der Replikation und Ausbreitung pathogener Erreger“ (SFB 1129) bewilligt. Die Wissenschaftler des SFB untersuchen die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Erreger- und Wirtsorganismen, die zur Vermehrung und Ausbreitung oder aber zur Hemmung einer Infektion führen. Dabei geht es nicht nur um die Zusammenführung verschiedener Disziplinen, sondern auch um die Berücksichtigung der unterschiedlichen, für den Infektionsvorgang relevanten Komplexitätsebenen und Größenordnungen. Die Infektion soll an Geweben untersucht werden, um möglichst nah an der Situation im lebenden Organismus zu sein, zugleich aber auch auf Einzelzell- und Molekülebene, um jede einzelne Interaktion möglichst genau zu charakterisieren. Auf Basis dieser Beobachtungen sollen langfristig neue Methoden zur Krankheitskontrolle entwickelt werden. Koordiniert wird der mit rund 10,8 Millionen Euro geförderte Sonderforschungsbereich an der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Neben Forschern aus der Infektiologie sind Wissenschaftler der Bereiche Physik, Chemie und Biowissenschaften der Universität sowie des European Molecular Biology Laboratory (EMBL) beteiligt. Sprecher ist Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich, Geschäftsführender Direktor des Departments für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Viruspartikel darzustellen. Wie im normalen Fluoreszenzmikroskop können unterschiedliche Teile des Virus durch verschiedene Farben markiert werden, eine Einbettung der Probe in Kunststoff ist nicht nötig. Für die Entwicklung dieser bahnbrechenden Technologie hat der Göttinger und Heidelberger Forscher Stefan Hell gemeinsam mit US-amerikanischen Kollegen in diesem Jahr den Nobelpreis für Chemie erhalten.

Ihre Größe etwas unterhalb der Auflösungsgrenze normaler Lichtmikroskope macht Viren zu einem idealen Studienobjekt; eine Reihe von Fragen lässt sich sehr gut mit dieser speziellen Technik beantworten. Wissenschaftler der Virologie Heidelberg untersuchten so gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Mike Heilemann, Universität Frankfurt, erstmals, wie sich verschiedene Membranproteine rund um entstehende HIV-Knospen verteilen. Damit lässt sich zeigen, wie das Virus seine zelluläre Umgebung nach den eigenen Bedürfnissen umgestaltet.

Auch einen überraschenden Aspekt der Virusreifung hat die hochauflösende „Superresolutions-Mikroskopie“ bereits aufgedeckt. Mitarbeiter der Virologie in Heidelberg

HOW VIRUSES HIJACK CELLS

CELLULAR PIRACY

BARBARA MÜLLER

Viruses are bad news wrapped in protein. That is how British biologist and Nobel Prize winner Peter Medawar once described the minuscule pathogens. One of their most prominent representatives is the human immunodeficiency virus, which causes AIDS. Scientists have learned a lot about HIV, but some characteristics of these treacherous cell pirates continue to surprise us. One of them is how the viruses manage to adapt to the different environments inside and outside of the host cell, which they encounter during their replication cycle.

Outside a host cell, virus particles resemble dead matter. They have no metabolism, cannot move on their own and do not proliferate. Once inside the cell, however, they come 'alive' and produce new viruses that in turn leave the cell to find a new host. This continuous cycle of inside and outside poses a problem for the virus: scientists call it the 'assembly-disassembly paradox'. In order to withstand the harsh conditions outside the cell, viruses need a robust shell. This same shell, however, must disintegrate rapidly inside the next host cell to release the genetic information. Thus, a virus particle has to be both stable and unstable in a cellular environment. The solution of HIV to this problem is a transformation of the virus shape known as maturation. Working in close interdisciplinary cooperation with structural biologists, chemists, physicists, image analysis specialists and bioinformaticians, Heidelberg virologists are investigating the carefully regulated mechanism of virus maturation with the aim of unravelling the complex process and blocking this crucial step on the way to infectious cell pirates. ●

DR BARBARA MÜLLER

is an associate professor at Heidelberg University and has been a team leader at the Department of Infectious Diseases and Virology of Heidelberg University Medical Centre since 2000. She previously held research positions at the Heinrich Pette Institute in Hamburg and the Fox Chase Cancer Center in Philadelphia. Since beginning her doctorate at the Max Planck Institute for Medical Research in Heidelberg in 1988, her focus has been on investigating various aspects of HIV biology.

Contact: barbara_mueller@med.uni-heidelberg.de

“A new technique allows us to watch live how individual HI viruses assemble: In about nine minutes, the individual parts combine to form a new bud.”

haben zusammen mit Arbeitsgruppen von Stefan Hell aus Göttingen und Heidelberg untersucht, wie sich die äußeren Hüllproteine verteilen. Sie vermitteln das Anheften des Virus und seinen Eintritt in die Wirtszelle. Dabei stellte sich heraus, dass diese Proteine bei unreifen Viren über die Oberfläche des Partikels verteilt sind. Erstaunlicherweise verändert sich mit der Reifung der inneren Virusstruktur auch die Verteilung der Oberflächenproteine: Sie versammeln sich an einem Punkt, was vermutlich die bessere Eintrittseffizienz reifer Viren erklärt. Die Moleküle im Virusinneren signalisieren also offenbar der Außenseite, dass der Erreger jetzt für den Schritt ins Zellinnere bereit ist. Derzeit versuchen wir, einen geeigneten Farbstoff so geschickt im Virusinneren zu positionieren, dass sich seine Verteilung im Zuge der Virusreifung ändert. Dann könnten wir den Zeitverlauf des Reifungsprozesses mit hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie verfolgen. Daneben entwickeln wir auch Markierungsstrategien, die den Reifungsprozess durch eine Farbänderung anzeigen sollen.

Wenn wir die strukturellen Umlagerungen im Detail charakterisieren wollen, geht es allerdings nach wie vor nicht ohne Elektronenmikroskop. Da das nur Momentaufnahmen liefert, brauchen wir eine Methode, mit der wir den Start der Reifung genau definieren können. Gemeinsam mit dem Labor von Jan Konvalinka von der Karls-Universität in Prag arbeiten wir derzeit an einem chemischen Schalter, mit dem sich die HIV-Reifung schnell und gezielt auslösen lässt. Aus einer Serie von Momentaufnahmen – in kurzen Abständen nach dem „Startschuss“ aufgenommen – könnte dann sogar ein Film werden, der im molekularen Detail zeigt, wie ein infektiöses HI-Virus entsteht.

Der Blick aufs Ganze

Wie aus diesem Überblick deutlich wird, lassen sich die Vorgänge im Lebenszyklus von HIV nicht allein mit traditionellen virologischen oder biochemischen Methoden aufklären. Unsere Forschung profitiert deshalb von der engen Zusammenarbeit mit Strukturbiologen, Chemikern, Physikern, Spezialisten für die Bildauswertung und Bioinformatikern. Dafür bietet die Umgebung am

Forschungsstandort Heidelberg mit dem Exzellenzcluster „CellNetworks“ optimale Voraussetzungen. Darüber hinaus existiert ein Virus ja nicht als eigenständige Einheit, sondern nur gemeinsam mit seinem Wirtsorganismus. Ein wirkliches Verständnis lässt sich daher nur erreichen, wenn die genaue Sicht aufs Detail in größere Zusammenhänge integriert. Das Zusammenführen von Erkenntnissen, die sich aus dem „Einzoomen“ ins Kleinste und aus dem „Auszoomen“ auf komplexe Gesamtsysteme ergeben, ist das Ziel des neuen Sonderforschungsbereichs „Integrative Analyse der Replikation und Ausbreitung pathogener Erreger“ der Universität Heidelberg, an dem auch unsere Arbeitsgruppe beteiligt ist. Wir freuen uns auf eine spannende und erfolgreiche Zusammenarbeit mit unseren Kollegen aus verschiedenen Disziplinen im Sonderforschungsbereich und im künftigen „Zentrum für Integrative Infektionsbiologie“, das derzeit auf dem Neuenheimer Feld entsteht. ●

Nobelpreiswürdige Forschung

Für die Entwicklung der supraauflösenden Fluoreszenzmikroskopie jenseits der Auflösungsgrenze des Lichts ist Prof. Dr. Stefan Hell, Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen und Leiter einer Abteilung am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, mit dem diesjährigen Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet worden. Stefan Hells Arbeiten, die den Begriff der Nanoskopie prägten, haben maßgeblich dazu beigetragen, dass mithilfe von Licht kleinste Strukturen in der Zelle, in Mikroorganismen oder anderen biologischen Systemen sichtbar gemacht werden können. Seine technologischen Entwicklungen eröffnen damit gänzlich neue Einblicke in die Nanowelt biologischer Systeme, die mit herkömmlichen Mikroskopietechniken nicht möglich wären. Seit 2003 ist der Physiker außerplanmäßiger Professor an der Ruperto Carola und Mitglied des Heidelberger Exzellenzclusters CellNetworks. Seine Arbeitsgruppe am DKFZ forscht im BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg.