



Was wir von Viren lernen können

THOMAS HOPPE – UWE HOSSFELD – KARL PORGES

Seitdem das Virus SARS-CoV-2, englisch für severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, die ganze Welt in Atem hält, sind Lehrkräfte vermehrt auch mit Fake News sowie individuellen Ängsten und Sorgen von Eltern und Schulkindern konfrontiert. Um die jeweiligen Maßnahmen, die zur Eindämmung der Pandemie ergriffen werden, richtig einschätzen und sich am Diskurs beteiligen zu können, ist fundiertes biologisches Fachwissen (Scientific Literacy) unumgänglich. Hier schließt der Beitrag mit Überlegungen zu ausgewählten Ereignissen der Virologie, der aktuellen Pandemie, Gefahren und Perspektiven sowie einem konkreten Versuch zum Vermehrungszyklus von Bakteriophagen (Bakterienviren) an.

1 Die Entdeckung der „Bakterienfresser“

Vor mehr als 110 Jahren beschrieb der englische Arzt FREDERICK TWORT (1877–1950) ein Phänomen, bei dem es zum scheinbaren Verschwinden von Bakterienzellen kam. Zu dieser Zeit konnte er den Prozess noch nicht nachvollziehen (TWORT, 1915). Die verantwortlichen Viren waren zu klein, um sie mit einem Mikroskop betrachten zu können (Virus = Gift). Daher blieb es zunächst bei der Beschreibung des Phänomens und dem Aufstellen von Vermutungen über potenzielle bakterienfressende Organismen.

Zeitgleich, aber unabhängig von TWORT, forschte der Franzose FÉLIX D'HÉRELLE (1873–1949) ebenfalls an diesen unbekanntem „Bakterienfressern“. Er hatte bereits Anfang des 19. Jahrhunderts aus dem Verdauungstrakt von Heuschrecken infektiöse Bakteriophagen isoliert. Bei der versuchten Kultivierung ergaben sich jedoch zunächst einige Probleme. Eine Reinkultur war einfach nicht zu erhalten, ohne die Vermehrung des unbekanntem Stammes zu behindern. Auch ein Beobachten des Organismus war ihm nicht möglich. Heute sind dies für Viren und Bakteriophagen typische Eigenschaften: geringe Größe und eine Vermehrung nur in Anwesenheit entsprechender Wirtszellen. Dennoch gelang es D'HÉRELLE während eines Aufenthaltes in

Mexiko (DUBLANCHET & BOURNE, 2007), Bakteriophagen zu vermehren und sich die Eigenschaft des gezielten Befalls einer Wirtsbakterienart nutzbar zu machen. Er brachte eine Lösung mit Bakteriophagen im Freiland aus, die die Darmbakterien von Heuschrecken infizierten. Dadurch konnte erstmalig eine Heuschreckenplage durch den Einsatz von Bakteriophagen eingedämmt werden (D'HÉRELLE, 1911).

D'HÉRELLE erkannte zudem, dass mit Hilfe dieser „Bakterienfresser“ (Bakteriophagen) auch durch Prokaryoten hervorgerufene Krankheiten behandelt werden konnten. Er nutzte das beobachtete Prinzip, isolierte einen Virus aus einer bereits infizierten Bakterienkultur und verwendete diesen für Therapie-zwecke. Im Jahr 1919 konnte dadurch erstmals ein Mensch von einer bakteriellen Erkrankung geheilt werden (Heilung der Ruhr; LIN et al., 2017).

Seit dem Ende des 19. Jahrhunderts wurden mehr als 2250 Viren und Bakteriophagen identifiziert und näher untersucht (Abb. 1, Tab. 1). Aus aktuellem Anlass wird ersichtlich, dass sich diese Zahl ständig erhöht (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2011). Insbesondere der Genetik und der Medizin eröffneten die näheren Untersuchungen von Viren viele neue Forschungsfelder.

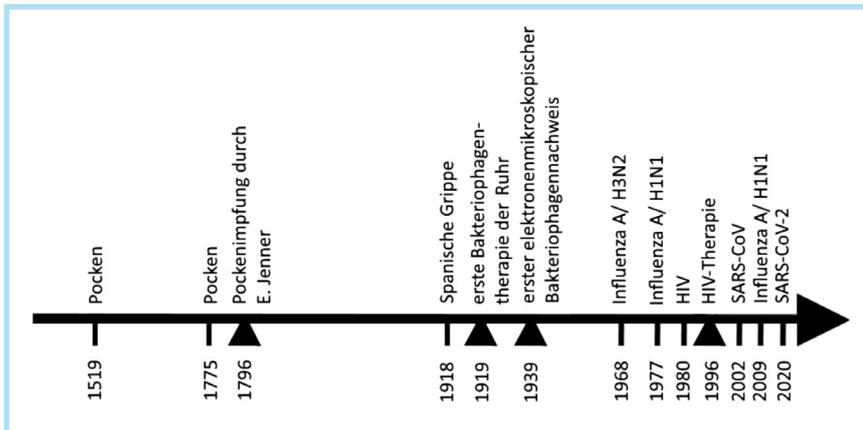


Abb. 1. Übersicht über ausgewählte Ereignisse der Virologie von 1519 bis 2020 (vgl. dazu auch LEVEN, 1997).

Als lytischer Zyklus wird der aus Infektion, Vermehrung und Freisetzung von Phagen bestehende Kreislauf bezeichnet (Abb. 3). Der Bakteriophage heftet sich an die Wirtszelle an und schleust seine Nukleinsäure ein. Die viralen Gene „programmieren“ den Stoffwechsel der Wirtszelle um. Es werden Phagen-Nukleinsäuren und Hüllpartikel gebildet. In dieser Phase kommt der Zellstoffwechsel der Wirtszelle nahezu komplett zum Erliegen. Nach dieser Latenzzeit folgt die Lyse der Zelle und damit die Freisetzung der Bakteriophagen. Dadurch kommt es bereits nach der Ansteckung zu einer schnellen Infektion weiterer Wirtszellen (MADIGAN et al., 2020). Dieser Vermehrungszyklus wird beispielsweise vom T4-Bakteriophagen und in abgewandelter Form vom Coronavirus SARS-CoV-2 durchlaufen.

Beim lysogenen Zyklus (hervorgerufen durch so genannte temperente Viren und Bakteriophagen) integriert sich das Bakteriophagen-genom nach dem Einschleusen in die Wirtszelle in das Erbgut des Wirtes. Die eigenständige Replikation wird hier durch die Ausbildung eines Repressormoleküls (aus dem Bakteriophagen-genom) zunächst unterbunden. Die Replikation des Viren-Erbgutes erfolgt ab diesem Zeitpunkt zusammen mit dem Wirtsgenom in der folgenden Zellteilung. Durch Umweltreize (Nahrungsmangel oder Temperaturveränderungen) kommt es zu einem Herauslösen des Bakteriophagen-genoms aus dem Wirtsgenom (Exzision). Hiernach wird der bereits zuvor besprochene lytische Zyklus eingeleitet, welcher mit der Freisetzung neuer Virus-Partikel abschließt (MADIGAN et al., 2020). Viren,

Virus	Genom	Genomgröße	Struktur
SARS-CoV-19	RNA	30 kb	Einzelstrang, linear
Influenza-Virus	RNA	0,9-2,3 kb	Einzelstrang, linear
HIV	RNA	9,2 kb	Einzelstrang, linear
Hepatitis-B Virus	DNA	3,4 kb	Doppelstrang / Einzelstrang, ringförmig
Herpes Virus	DNA	80-140 kb	Doppelstrang, linear
Lambda	DNA	48,5 kb	Doppelstrang, linear
T4	DNA	168 kb	Doppelstrang, linear

Tab. 1. Viren können in Form, Struktur, Genom und -größe deutlich variieren. (kb = Kilobasen)

2 Bakteriophagen – Die Viren der Bakterienzellen

Bakteriophagen (gr.: phagein, dt.: fressen = Bakterienfresser) sind eine Gruppe von Viren, die ausschließlich Bakterienzellen befallen. Es handelt sich dabei um sehr kleine, 10–35 nm große intrazelluläre Parasiten (MAYR, 2007). Bakteriophagen kommen in allen von Bakterien besiedelten Habitaten vor. Nach der Infektion des Wirtes wird dieser zur eigenen Vermehrung genutzt. In dieser Zeit wird der Zellstoffwechsel zur Neusynthese von weiteren Bakteriophagen umorganisiert. Bei der Freisetzung der neugebildeten Bakteriophagen wird die Wirtszelle zerstört. Dadurch regulieren sie die Bakterienpopulation in ihrer Umgebung.

Bakteriophagen und Viren gibt es in verschiedensten morphologischen Formen (Abb. 2). Dennoch sind zwei wichtige Komponenten bei allen Arten gleichermaßen vorhanden: eine Proteinhülle namens Kapsid und das im Inneren befindliche Erbgut. Dieses kann als DNA oder RNA vorliegen.

Die Anheftung erfolgt über spezielle Rezeptoren auf der Oberfläche des Kapsids. Mittels der Rezeptoren wird die spezifische Wirtszelle erkannt und über die Spikes gebunden. Nach der Anheftung wird das Erbgut des Phagen in die Bakterienzelle eingeschleust (Infektion). Hierbei werden zwei Wege unterschieden: zum einen der lytische Zyklus, zum anderen der lysogene Zyklus.

Wirtsgenom in der folgenden Zellteilung. Durch Umweltreize (Nahrungsmangel oder Temperaturveränderungen) kommt es zu einem Herauslösen des Bakteriophagen-genoms aus dem Wirtsgenom (Exzision). Hiernach wird der bereits zuvor besprochene lytische Zyklus eingeleitet, welcher mit der Freisetzung neuer Virus-Partikel abschließt (MADIGAN et al., 2020). Viren,

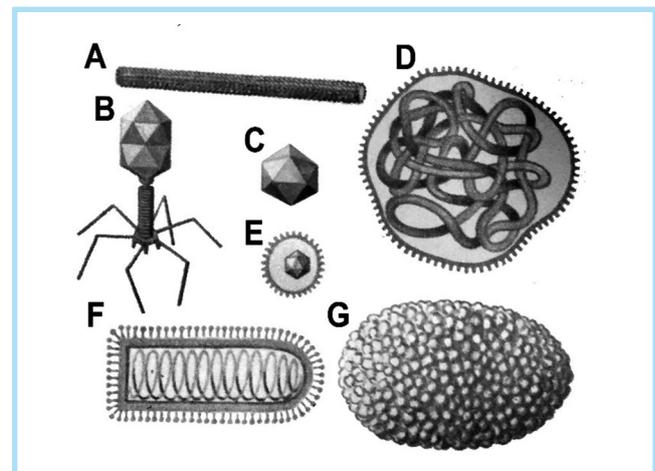


Abb. 2. Formen verschiedener Viren und Bakteriophagen in nicht maßstabgerechtem Vergleich: A Tabakmosaikvirus, B Bakteriophage T4, C Parvovirus, D Masernvirus, E Gelbfieber-virus, F Tollwutvirus

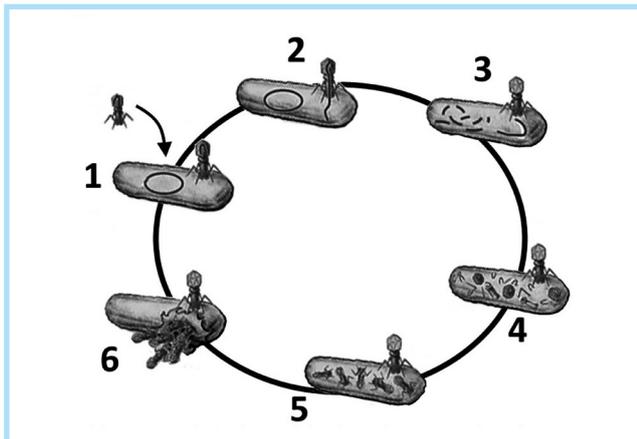


Abb. 3. Der lytische Zyklus besteht aus sechs Phasen: 1) Anheftung, 2) Einschleusung des genetischen Materials, 3) Replikation des Bakteriophagen-Genoms, 4) Synthese von Kapsid, Spikes etc., 5) Komplettierung, 6) Freisetzung durch Lyse der Bakterienwand (nach STRETE & ALEXANDER, 2006).

welche beispielsweise diesen Zyklus durchlaufen, sind das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und der Bakteriophage Lambda.

Diese Vorgänge beobachteten bereits TWORT und D'HÉRELLE in einer Bakterienkolonie. Es entstehen scheinbar „Fraßlöcher“, welche sich morphologisch von Phagenart zu Phagenart unterscheiden können. Auf Grundlage von Größe, Randbeschaffenheit und der infizierten Bakterienspezies sind dadurch Rückschlüsse auf die Phagenart möglich.

3 SARS-CoV-2 – Ein Zwerg hält die Welt im Griff

Im Jahr 2019 wurden die ersten Informationen über eine neuartige Lungenkrankheit, Covid-19, englischen für coronavirus disease 2019, hervorgerufen durch SARS-CoV-2, aus Wuhan (Provinz Hubei, China, Kenntnisstand Februar 2021) bekannt. Patienten klagten über sehr hohes Fieber und Atemnot. Alle wissenschaftlichen Hinweise deuteten auf einen natürlichen Ursprung hin; eine Erkrankung, die vom Tier auf den Menschen übertragen wurde (Zoonose). In der Diskussion des Ausgangs-

wirtes mehrten sich schnell Hinweise auf Fledermäuse und Schuppentiere (ANDERSEN et al., 2020, MALAIYAN et al., 2020). Innerhalb eines kurzen Zeitraumes wurde das neuartige SARS-Virus, welches auch als SARS-CoV-2 bezeichnet wird, in nahezu allen Ländern der Welt nachgewiesen. Auf Grund der Brisanz arbeitet weltweit eine Vielzahl an wissenschaftlichem Personal u. a. an der Erforschung von Infektionswegen und an möglichst effizienten Therapieformen.

SARS-CoV-2 besitzt ein symmetrisches, rundes Kapsid mit einem Durchmesser von 80–120 nm. Es trägt eine 30 Kilobasen lange Einzelstrang-RNA in sich und gehört zur Gruppe der lytischen Viren (KHADSE et al., 2020).

Die Inkubationszeit beträgt ca. fünf bis sechs Tage, wobei Personen höheren Alters und mit gesundheitlichen Vorerkrankungen besonders gefährdet zu sein scheinen (RKI, 2020).

Die Verbreitung erfolgt aller Wahrscheinlichkeit nach vorrangig durch Aerosole bereits infektiöser Personen. Außerdem können Viren aus der Coronaviren-Gruppe bis zu drei Tagen auf bestimmten Oberflächen infektiös bleiben (Ji et al., 2018, STADNYTSKYI et al., 2020). Das Virus geht nach der Übertragung eine rezeptorgesteuerte Bindung mit der neuen Wirtszelle ein (zumeist der Atemorgane). Die Anheftung erfolgt mittels der Spikes auf der Kapsid-Oberfläche. Anschließend kommt es zur Fusion von Virus- und Wirtszelle und damit zur Einschleusung der viralen RNA in die Zelle. Es folgt die Genreplikation der viralen RNA und die Kapsid-Synthese. In der letzten Phase werden die einzelnen Komponenten zu neuen Viruspartikeln zusammengefügt und durch Lysieren der Wirtszelle erfolgt die Freisetzung.

4 Gefahren und Perspektiven

Viren, wie auch das aktuelle Coronavirus, stellen immer eine gesundheitliche Gefahr dar, insbesondere die Eigenschaft vieler Viren zur schnellen Bildung neuer Formen. Diese neuen, durch Mutationen entstandenen Virusvarianten (wie z. B. B.1.1.7, B.1.617.2 und B.1.351), sind teilweise unempfindlicher gegen Wirkstoffe. Daher ist die Etablierung eines allgemeinen Impfstoffes mitunter schwierig. Manche Viren integrieren sich in die Erbinformation der Wirtszelle und bleiben so für einen langen

Zeitraum unentdeckt und breiten sich im Stillen aus. Bedingt durch die heutzutage zeitlich kurzen Reisewege kann es zur rasanten Verbreitung kommen.

Dennoch stellen Viren seit den 1920/30er Jahren auch eine Chance dar, um spezifisch bakterielle Krankheiten zu therapieren, wie im *George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology* in Tiflis, Georgien. Dabei ist, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Antibiotika-Resistenzen einiger humanpathogener, multiresistenter Bakterienstämme (z. B. MRSA - Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*) eine Phagentherapie oder eine Kombination mit anderen Therapieformen eine mög-

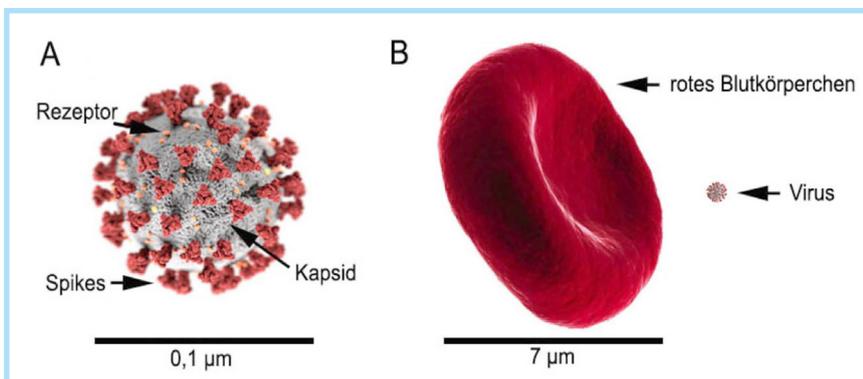


Abb. 4. A) Computergefärbte ultramikroskopische Abbildung des Coronavirus: SARS-CoV-2 mit den wichtigen Merkmalen Rezeptor, Spike und Kapsid (Quelle: Centers for Disease Control and Prevention / ALISSA ECKERT, MSMI; DAN HIGGINS, MAMS). Zum Größenvergleich sind in B) ein rotes Blutkörperchen und ein Virus dargestellt.

liche Alternative (ECKERT, 2019). Im Bereich des Gentransfers bei der Genterapie könnten Viren ebenfalls in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Viren lassen sich durch ihren einfachen Aufbau bereits im Labor synthetisieren und verändern (DOERR & GERLICH, 2010).

5 Versuch mit Bakteriophagen im Biologieunterricht

Viren stellen einen Bestandteil unserer Umgebung dar. Besonders zwei für den Menschen bedrohliche Virentypen weisen hier behandelten Zyklen auf: Das Human Immundefizienz-Virus (HIV) als temperentes Virus (lysogener Lebenszyklus) und das aktuelle Coronavirus SARS-CoV-2 (lytischer Lebenszyklus). Am Beispiel der nicht-pathogenen Bakteriophagen T4 (lytischer Lebenszyklus) und Lambda (lysogener Lebenszyklus) können beide Vermehrungsformen für die Lernenden sichtbar gemacht werden. Diese Bakteriophagen infizieren nur die Gruppe der Enterobakterien (*Escherichia coli*) und werden aus der Umwelt isoliert und charakterisiert. Sie sind in ihrer Bedeutung als Erreger für die Schüler/innen nicht präsent, sodass davon ausgegangen werden kann, dass weniger Berührungängste auftreten. Da das Verständnis für die Vermehrungswege von Viren im Vordergrund stehen sollte, können Elemente wie DNA- und RNA-Viren zunächst unberücksichtigt bleiben.

Der in der Online-Ergänzung vorgestellte Versuch kann innerhalb von zwei bis vier Stunden durchgeführt werden. Alle hier verwendeten Bakterien- und Bakteriophagenstämme sind bei der DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) erhältlich und für den Unterrichtseinsatz freigegeben. Ziel des Experimentes ist es, dass die Lernenden ihre Kenntnisse über mikrobiologische Arbeitsweisen (Beitrag zur Könnensentwicklung) sowie die Verbreitung von Bakteriophagen und ihre Vermehrungszyklen erweitern (Wissensgewinn). Mögliche Formulierungen für Lernziele können lauten: Die Lernenden sollen 1. die Vorgänge des lytischen und lysogenen Zyklus anhand des Versuchs nachvollziehen, 2. das Ergebnis mit eigenen Worten wiedergeben und präsentieren und 3. komplexe Vorgänge auf zellulärer Ebene vergleichen können. Anbindungsmöglichkeiten an schulrelevante Themen finden sich in den Bereichen Gesundheitserziehung des Menschen und Immunbiologie (i. d. R. Klassenstufe 8): Fortpflanzung, Entwicklung und Sexualität (Human Immundefizienz-Virus) sowie Abwehrsystem (Coronavirus und/oder Influenza-Virus). Im Verlauf der Lerneinheit ist es zweckdienlich, dass die Lehrkraft den Vermehrungszyklus von Viren zunächst theoretisch aufbereitet und behandelt. Hierzu benötigen die Lernenden grundlegende Vorkenntnisse über den Zellaufbau. Anschließend bietet es sich dann an, dass die Schüler/innen den Zyklus der Virenvermehrung experimentell nachvollziehen (siehe Online-Ergänzung).

6 Ausblick

Will man Maßnahmen und Verhaltensweisen zur Gesunderhaltung des eigenen Körpers ableiten bzw. begründen, sind Kennt-

nisse im Bereich der Mikrobiologie (hier Virologie) bzw. Immunbiologie unumgänglich. Gleiches gilt, wenn es darauf ankommt, sich zu Fragen der gesunden Lebensweise mit der Meinung anderer sachlich auseinanderzusetzen und den eigenen Standpunkt im gesellschaftlichen Diskurs sachgerecht zu vertreten. Letztlich ist eine solide naturwissenschaftliche Grundbildung (Scientific Literacy) unverzichtbares Element kompetenter Selbst- und Mitbestimmung und der beste Schutz vor Fake News, Verschwörungstheorien etc. Der hier vorgestellte Schulversuch zu den Vermehrungszyklen von Viren liefert Anknüpfungspunkte für die Entwicklung von Methoden-, Selbst- und Sozialkompetenz sowie naturwissenschaftlicher und fachspezifischer Kompetenzen. Über die eigentlichen Ergebnisse hinaus können Diskussionen zu weiteren unterrichtlichen Forschungsmöglichkeiten und Vorhaben initiiert werden. So sind Auskünfte über die Morphologie der Phagenplaques und deren Entstehung (mit oder ohne Hitzeschock) sowie über den Vermehrungsweg denkbar. Auch die mathematische Auswertung und zeichnerische Darstellung der PhagenFormingUnits (auch PFU genannt) sind möglich, sodass fächerübergreifendes Lehren und Lernen Teil des Bildungsprozesses sein können.

Ferner liegt die Bedeutung für die Lernenden auch darin, dass sie auf der Grundlage biologischer Kenntnisse und ganz aktuell mit Blick auf die Maßnahmen zur Eingrenzung der Pandemie darin befähigt werden, Schlussfolgerung für das eigene Verhalten zu ziehen, Beziehungen zwischen den Erscheinungen der objektiven Realität zu erkennen sowie Folgen ihres Verhaltens abzuleiten. Diese Lernziele, die eine reflexive gesundheitsbezogene Entscheidungs- und Handlungsfähigkeit anstreben, ergeben sich aus der Stellungnahme des AK Gesundheit & Biologie im Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland (VBIO) vom 6. Mai 2020 zur aktuellen Corona-Pandemie.

Das Literaturverzeichnis und die Versuchsdurchführung befinden sich in der Online-Ergänzung.



Dr. THOMAS HOPPE, thomas.hoppe@uni-jena.de, ist als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Biologiedidaktik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena tätig.

apl. Prof. Dr. UWE HOßFELD, uwe.hossfeld@uni-jena.de, ist als Leiter der AG Biologiedidaktik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena tätig.

Dr. KARL PORGES, karl.porges@uni-jena.de, ist abgeordnete Lehrkraft an der AG Biologiedidaktik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena tätig. ■