

Die Evolution von HA/NS

Das Genom eines Influenzavirus besteht aus 8 Segmenten, auf denen 10 Gene zu finden sind, die für insgesamt 11 verschiedene virale Proteine codieren (Abb. 1). Die Oberflächen- oder auch Strukturproteine Hämagglutinin (H oder HA), und Neuraminidase (N oder NA) stellen die sog. Antigene dar. Diese

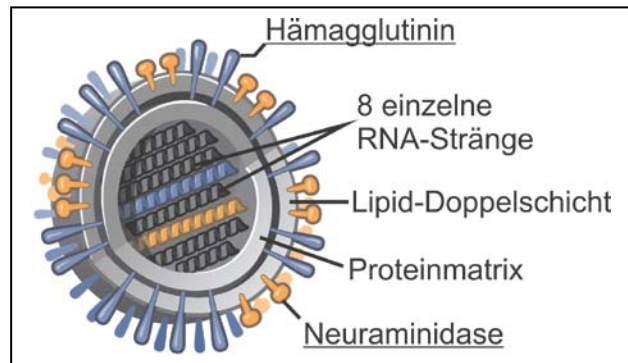


Abb. 1: Schema eines Influenza-Virus. ©NIAID

Oberflächenproteine haben für die Verbreitung und Vermehrung der Viren wichtige Funktionen. Das Hämagglutinin initiiert die Infektion der Wirtszelle, indem es an entsprechende Rezeptoren der Wirtszelle bindet, während die Neuraminidase den in der Wirtszelle neu entstandenen Viren hilft, die Wirtszelle wieder zu verlassen und somit neue zu infizieren. Außerdem gibt es ein Nukleoprotein (NP), das die Hauptkomponente der Proteinmatrix (des Nucleocapsids) darstellt. Die zwei Matrixproteine (M1 und M2) sind mit der äußeren Lipid-Doppelschicht gekoppelt, während die Polymerase-Proteine (PB1, PB2 und PA) für die Replikation des Virus-Genoms verantwortlich sind. Eines der acht Gensegmente enthält allein das NS-Gen, welches die beiden Nichtstrukturproteine NS1 und NS2 bildet. Während NS1 den Export der mRNA aus dem Zellkern ins Cytoplasma reguliert, steuert NS2 den Export der viralen Nucleocapside aus dem Zellkern ins Cytoplasma.

Der Wissenschaftler Walter Fitch und seine Forschungskollegen (Fitch et al. 1991) untersuchten die Evolution des Influenza-Virus. Sie beschafften sich Proben des Influenza-A-Virus', die zu verschiedenen Zeitpunkten aus Patienten isoliert und eingefroren worden waren und sequenzierten zunächst das Gen der Nichtstrukturproteine (NS) der Proben zwischen 1933 und 1985. Die Zahl der Mutationen in den Genen der einzelnen Proben trugen sie als Funktion der Zeit in ein Diagramm (Abb.2, schwarze Kreise) ein.

Auch von dem für das Oberflächenprotein Hämagglutinin codierenden Gen wurden Sequenzen aus Influenza-A-Viren analysiert und verglichen, die zwischen 1968 und 1987 aus infizierten Menschen isoliert und konserviert worden waren. Die Zahl der Mutationen wurde ebenfalls als Funktion der Zeit niedergeschrieben (Abb.2, weiße Quadrate).

Fitch und seine Kollegen (Fitch et al. 1991) behaupten, dass die für Oberflächenproteine codierenden Gene der humanen Influenza-Viren einer positiven Selektion durch das Immunsystem unterliegen. Demnach hätten diejenigen Virus-Linien einen Selektionsvorteil, die häufige Mutationen in diesen Genen, zum Beispiel im Hämagglutinin aufweisen. Im Gegensatz dazu werden solche Virus-Linien, die im Verhältnis weniger Mutationen in diesen Bereichen aufweisen durch das Immunsystem des Wirtes ausgelöscht werden.

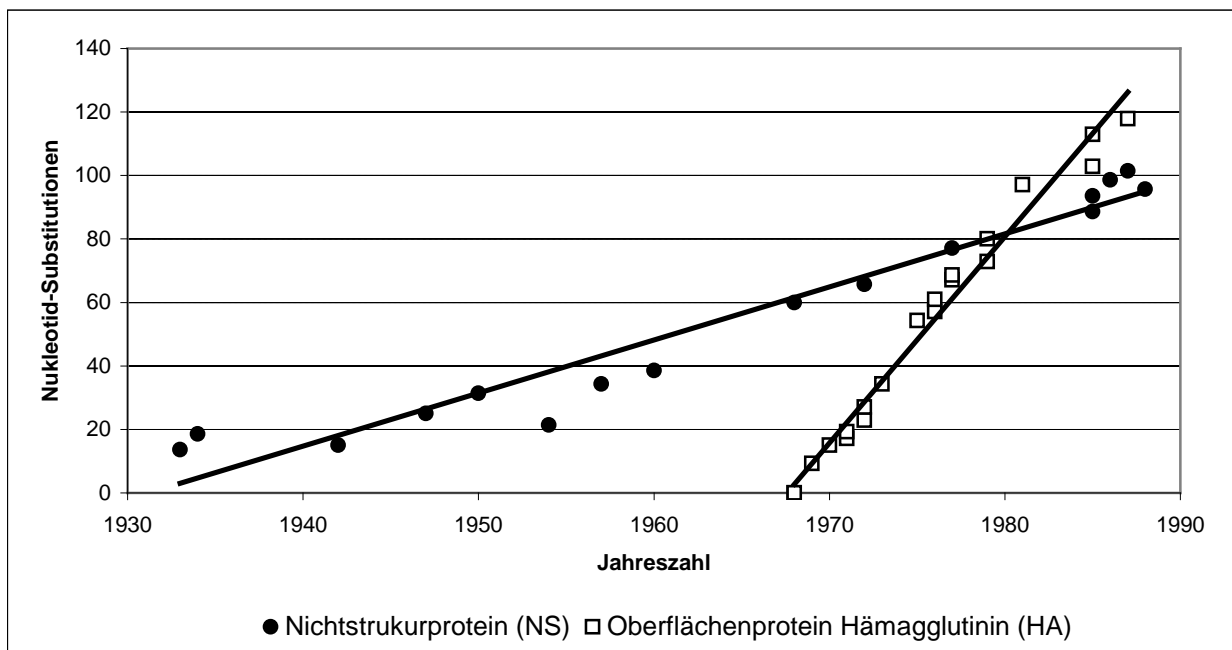


Abb.2: Die Veränderung der Gene für ein Nichtstrukturprotein (NS) und das Oberflächenprotein Hämagglutinin (HA) des Influenza-A-Virus' über die Zeit (nach Fitch et al., 1991). Jeder Kreis und jedes Quadrat entsprechen jeweils einer Probe

Aufgaben

1. Beschreiben und vergleichen Sie die Mutationsraten des NS-Gens und des HA-Gens, die eine Laufe der Zeit beobachtet werden. Berechnen Sie als Hilfestellung, wie viele Basen durchschnittlich pro Jahr durch Mutation ausgetauscht werden...
 - a. ...im NS-Gen und
 - b. ...im HA-Gen.
2. Welche Rückschlüsse lässt die Mutationsrate der jeweiligen Gene auf den Selektionsdruck zu, der die Evolution des Virus beeinflusst. (Bedenken Sie dabei auch die Funktion, die die entsprechenden Proteine erfüllen)
3. Warum sprechen Fitch und seine Kollegen im Zusammenhang mit dem Oberflächenprotein Hämagglutinin von „positiver Selektion“ verschiedener Viruslinien? Erklären Sie mit eigenen Worten, was damit gemeint ist.
4. Nehmen Sie Stellung zu der Hypothese von Fitch und seinen Kollegen, dass gerade auf dem Oberflächenprotein Hämagglutinin ein besonderer Selektionsdruck lastet (im Vergleich zu dem NS-Gen).

Lösungsvorschläge

Aufgabe 1

a. ca. 2 Mutationen/Jahr

b. ca. 8 Mutationen/Jahr

Aufgabe 2

- Mutationen kommen in beiden Genen vor (Fehlerhaftigkeit der RNA-Replikation)
- Größerer Selektionsdruck auf das Oberflächenprotein, das für die Infektion der Wirtszelle verantwortlich ist, also auch immer wieder den Abwehrversuchen des wirtseigenen Immunsystems ausgesetzt ist.
- Geringerer Selektionsdruck auf das Nicht-Strukturprotein, das innerhalb der Zelle agiert und nicht mit dem Immunsystem konfrontiert wird.

Aufgabe 3

Häufige Mutationen im Hämagglutinin-Gen bringen einen Selektionsvorteil mit sich und werden durch das Nichterkennen des Immunsystems auch nicht ausgelöscht.

Aufgabe 4

Das Oberflächenprotein ist der ‚Schlüssel‘ des Virus, um Zutritt zur Wirtszelle zu bekommen. Das Immunsystem erkennt diese ‚Schlüssel‘ (Antigene) und vernichtet die Viren. Veränderungen der Antigene bedeuten, dass das Immunsystem diese vorerst nicht erkennt, das mutierte Virus kann die Zelle infizieren und sich vermehren. Mit einiger Verzögerung bildet das Immunsystem aber auch gegen ‚neue‘ Antigene Antikörper und vernichtet diese. Es haben somit nur diejenigen Viren einen adaptiven Vorteil, die durch Mutationen dem Immunsystem immer einen Schritt voraus sind.

Das NS-Protein wirkt innerhalb der Zelle, so dass der Selektionsdruck durch das Immunsystem hier wirkungslos ist.

Literatur:

Fitch, W.M., Leiter, J.M.E., Li, X., Palese, P. (1991). "Positive Darwinian evolution in human influenza A viruses." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **88**: 4270-4274.