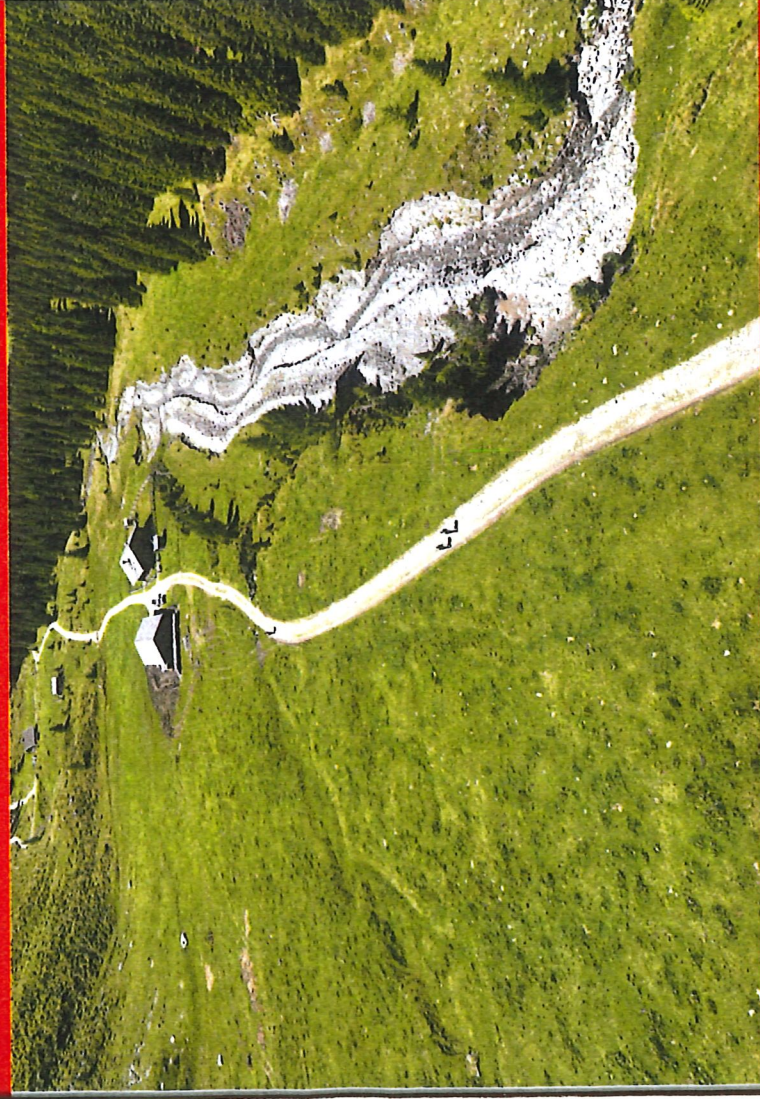


Markus Knoflacher, Club of Vienna (Hg.)

Wechselwirkungen und Zufall in der Evolution



Evolution und Gesellschaft

LIT

Viren in der Evolution - eine Supermacht des Lebens

Karin Mölling

1 Zum Einstieg – Viren sind Opportunisten

Viren sind erst seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt und in der Geschichte der Medizin als Krankmacher identifiziert worden. Sie haben um 1889 bis 1895 für eine Pandemie gesorgt, die als Russische Grippe bezeichnet wurde. Vermutlich war dieser Name nicht richtig, sondern es handelte sich schon um eine Coronavirus-Pandemie. Dieses Virus hat in der Pandemie 2020 bis 2022 zu auffälligen Krankheiten geführt, die man dann auch rückwirkend bei der „Russischen Pandemie“ dokumentiert fand: Geschmacksstörungen und Riechverlust. Das ist nicht typisch für Influenza, sondern für Coronaviren (Moelling 2020). Das Virus breitete sich von Sankt Petersburg durch die neuen Zugverbindungen über Europa aus, gelangte nach England und Fernost. Die Pandemie kam in vier Schüben und forderte etwa eine Million Tote – jedoch bei einer Bevölkerungszahl, die um das Fünffache niedriger war als die heutige.

Die jetzige Pandemie hat etwa sechs Millionen Menschen das Leben gekostet und 600 Millionen Menschen infiziert. Wiederum war die Mobilität Ursache für die schnelle Verbreitung – Züge, Flüge, Warenverkehr – aber auch die hohen Bevölkerungsdichten in Großstädten sowie bei Ereignissen – Fußballspielen, Karneval und Massenveranstaltungen aller Art. Viren, die sich an die Übertragung von Mensch zu Mensch angepasst haben, finden damit Ausbreitungsgeschwindigkeiten, die die Opferzahlen infizierter gigantisch steigen lassen. Hierbei ist das menschliche Verhalten von entscheidender Bedeutung.

Viren sind Opportunisten. Es werden Gelegenheiten zur Ausbreitung genutzt, die zu exponentiellem Wachstum führen. Doch das Ausrotten eines Wirtes ist kein evolutionärer Vorteil, also das Abtöten des Wirtes ist keine Voraussetzung der Virusvermehrung. Im Gegenteil, wenn die Wirte durch Ausbreitung eines tödlichen Virus knapper werden, passen sich die

Viren den Wirten an und werden harmloser. So wurde das Coronavirus der Pandemie von 1895, OC43, inzwischen zum alljährlichen harmlosen respiratorischen Virus. Es gibt bereits vier Coronavirus-Varianten, vermutlich aus früheren Infektionsketten, die zu den häufigen winterlichen respiratorischen Erkrankungen führen.

Mehrere Influenza-Epidemien oder -Pandemien haben im letzten Jahrhundert die Menschheit aufgeschreckt und hätten uns warnen können. Die schwerste Pandemie wurde gegen Ende des Ersten Weltkrieges durch das Influenzavirus H1N1 ausgelöst, und forderte als Spanische Grippe an die 50 bis 100 Millionen Todesfälle. Auch dabei wirkten hohe Populationsdichte, Schützengräben, Mobilität, Truppentransporter und Kriegsschiffe als Verstärker, gesteigert durch Hunger und Entbehrungen des Krieges. Ausgrabungen von Influenzaopfern aus Permafrost haben erlaubt, diesen Influenzastamm genetisch genau zu identifizieren.

Weitere Influenzaausbrüche haben stattgefunden, die Asiatische Grippe 1957 mit einer Million Toten und die Hongkong Grippe 1968 mit vier Millionen Toten. Manche Ausbrüche fanden nur in Tierfarmen statt, weshalb Millionen Hühnchen in Hongkong vorsorglich gekeult wurden. Influenzaviren können ihr Erbgut, das aus acht Segmenten besteht, bei Mehrfachinfektionen austauschen wie etwa in Wasservögeln (oder Hühnchen), Schweinen und dann Menschen. Alle 40 Jahre wächst eine neue Generation von Menschen heran, die solche Viren noch nicht immunologisch kennen gelernt hat und sozusagen naiv, das heißt ungeschützt auf deren Ausbreitung reagiert und eine neue Pandemie hervorrufen kann.

Auch HIV, das Humane Immundefizienz Virus, war ein Weckruf für die Welt. Mehr als 40 Millionen Infizierte sind seit 40 Jahren, in denen das Virus bekannt ist, verstorben, etwa ähnlich viele sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt infiziert. Die Medizin hat mit Medikamenten und molekularen Diagnostikverfahren reagieren können, nicht aber mit Impfungen – bis heute nicht, da HIV sich zu sehr genetisch verändert und außerdem ausge-rechnet das Immunsystem eines Infizierten angreift, das ihn schützen sollte (Moelling 2020).

1.1 Die CoV-2 Pandemie

Das neueste Coronavirus CoV-2 ist zu einem Supergau geworden. Anders als 2003, als es einen ähnlichen Virusausbruch mit dem Coronavirus CoV-1 gegeben hat, ist das CoV-2 anfangs symptomlos und doch bereits ansteckend. Das war bei CoV-1 nicht der Fall. Warmbild-Kameras als Fieberdetektoren auf Flughäfen konnten deshalb Infizierte identifizieren und deren Isolierungen ermöglichen. Bei CoV-2 war das nicht möglich. Doch auch in diesem Fall, wie bei HIV/AIDS, waren die modernen Methoden der Molekularbiologie, wie die Polymerase-Kettenreaktion, die PCR, ein wissenschaftlicher Erfolg im Kampf gegen die Ausbreitung. Eine vorgeschaltete Reverse-Transkriptase-Reaktion, die RNA in DNA umwandelt, eigentlich ein typischer Schritt bei der HIV-Vermehrung, erlaubte im Labor die PCR, die beim Nachweis von Coronaviren entscheidend war (Moelling 2021a). Impfungen haben die Ausbreitung von Influenzaviren und CoV-2 reduziert und letztlich zum Abflauen der Infektionsketten geführt. Wenn es weniger Wirte gibt, ändert das Virus sein Verhalten, sein Erbgut mutiert weniger und wird harmloser. So kommen Pandemien zum Erliegen. Das Virus endogenisiert, wird verinnerlicht, oft sogar ins Erbgut eingebaut. So wird es zur harmloseren Variante.

Es gibt und gab schon lange Pandemiepläne – vor allem gegen Influenzaviren, die man noch immer am meisten fürchtet. Gegen andere Viren müssen die Pläne angepasst oder neu entwickelt werden. Dabei war es bei SARS CoV-2 richtig, dass in China wegen der zahlreichen Hochhäuser mit Fahrstühlen strengere Quarantäne-Maßnahmen erforderlich waren als in Europa, wo es viel weniger Fahrstühle gibt, die Ausgesperrte also eigentlich nicht nötig war. Fahrstühle gehören zu den wichtigsten Ansteckungsquellen. Auch Vorsorge ist nicht einfach, bei HIV wurden Kondome knapp, bei CoV-2 die Mund-Nasenschutz-Masken und die Intubationsgeräte.

Auch vergessen oder verdrängen die Menschen schwere Erfahrungen, und so besteht die Gefahr, dass keine anhaltenden Schutzmassnahmen durchgeführt werden. Die neu entwickelten genetischen Impfungen sind eine schnelle Rettung für viele Menschenleben gewesen, vor allem Schutz gegen tödliche Verläufe. Auch Medikamente sind schnell entwickelt wor-

den, aber nicht so weit verwendet worden, wie es möglich gewesen wäre. Es gibt den sehr nützlichen Protease Hemmstoff Paxlovid, der wirklich hilft. Nur muss er eingenommen werden, bevor sich das Virus stark vermehrt hat, also zu Beginn der Infektion (Moelling 2022).

1.2 Gain-of-Function

Woher auch immer das CoV-2 stammt, aus einem Zoo oder Labor, sollte es Virologen nicht gestattet sein, sogenannte Gain-of-Function Untersuchungen mit Viren durchzuführen, die vielleicht Menschen infizieren könnten. Der Verdacht sollte reichen! Das sind Experimente, bei denen Sequenzen oder Genfragmente absichtlich so verändert werden, dass sich deren Pathogenität oder Virulenz, die Ansteckungsgeschwindigkeit, verstärkt. Solche Experimente wurden an Influenzaviren durchgeführt von Kawaoka und Fouchier und Kollegen (Herfst et al. 2012, Imai et al. 2012) und dann vorübergehend verboten, als die neuen Viren drohten, gefährlich zu werden, nämlich sich von Mensch zu Mensch auszubreiten (Moelling 2021c). Ob solche Gain-of-Function Experimente mit CoV-2 durchgeführt wurden, ist nicht geklärt. Ein Forschungsantrag für entsprechende Experimente ist jedenfalls gestellt worden. Eine „Furin“ (Protease)-Schmittstelle, sollte eingefügt werden – die gibt es heute. Würde sie eingefügt oder stammt sie aus der Natur? Obwohl der Forschungsantrag abgelehnt wurde, könnten solche Experimente ja trotzdem durchgeführt worden sein.

Gain-of-Function Experimente mit potenziell gefährlichen Viren sollten verboten werden. Sie stehen auch im Verdacht, nicht nur für nützliche, sondern auch für gefährliche Anwendungen eingesetzt zu werden, wie Bioterrorismus, also mit doppelten Zielen – „Dual-use“ genannt. Auch ohne Spaltstelle wurden mit Coronaviren sehr gefährliche Experimente durchgeführt (Menachery et al. 2015). Sie wurden in den USA abgebrochen, jedoch in Wuhan ohne grosse Sicherheitsmassnahmen fortgeführt, sogar mit Unterstützung amerikanischer Finanzmittel. Ralph Baric ist der Organisator gewesen. Diese Art von Experimenten wird in der – guten? – Absicht geplant, Vorhersagen zu treffen, welche Veränderungen ein Virus in seiner Gefährlichkeit verstärken könnten. Dann könnte man theoretisch vorberei-

tet sein – oder Unglücke auslösen (Moelling 2021c). Jedenfalls sind solche Forschungen riskant.

2 Viren als Alleskönner

Viren können alles. Sie waren am Ursprung des Lebens beteiligt, haben durch Springende Gene – sichtbar an färbigen Maiskörnern – die Evolution vorangetrieben, sind als „echte“ Viren im Erbgut zu finden, das zur Hälfte aus Virus-verwandten Sequenzen besteht; sie lösen Krankheiten aus, z.B. Krebs mit viralen Onkogenen, sind mit einer zirkulären RNA, circRNA, aktiv bei Gen-Regulation, sind im Immunsystem zu finden und dort Lehrmeister für Zellen gegen Viren. In der Plazenta sorgen sie mit dem gp41 HIV-Transmembran-Protein dafür, dass ein Embryo ohne Abwehr durch das mütterliche Immunsystem wachsen kann und wir keine Eier legen müssen. Auch werden Viren in der Gentherapie eingesetzt oder als Phagen-Therapie gegen multiresistente Keime verwendet.

2.1 Viroide – einfacher geht es nicht!

Viren bestehen aus Erbgut, den Nukleinsäuren RNA oder Doppelstrang DNA. Mehr ist nicht nötig – und solche einfachen Viren existieren sogar in der Natur, die Viroide. Es sind nackte RNA-Viren, die vielleicht bei der Entstehung des Lebens mitgewirkt haben. Für die Herstellung von Viren braucht man nur sechs Bausteine des Lebens, die es auf unserer Erde und im Universum weit verbreitet gibt: Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor und Schwefel, wofür das Akronym C.H.N.O.P.S verwendet wird.¹ Eine Forschergruppe in England hat damit eine „one pot“, Synthese durchgeführt und damit Fette, Nukleinsäuren für das Erbgut und Aminosäuren, die zum Aufbau von Proteinen dienen, im Reagenzglas hergestellt (Patel et al. 2005). Das Erbgut der Viren wird zum Schutz gegen äussere zerstörerische Einflüsse in Proteinhüllen und/oder Fett-Tröpfchen verpackt. Komplexeres Leben enthält noch weitere Bausteine. Ein Beispiel dafür ist

¹ Siehe Walter-Roszjár in diesem Band, S. 18.

das Hämoglobin, dem Träger von Sauerstoff mit einem im Zentrum gebundenen Eisenmolekül. Eisen und höhere Elemente im Periodensystem brauchen Energie, um zu entstehen, alle niedrigeren Elemente setzen Energie frei. Energie zur Bildung schwererer Elemente stammt aus Kernreaktionen von Supernovae des Universums.

Diese C.H.N.O.P.S Bausteine sind die einfachsten Elemente und kommen in unserem Periodensystem am häufigsten vor (Moelling und Broecker 2019, 2021). Daraus Viren zu entwickeln, könnte am Anfang der Evolution stattgefunden haben. So lassen sich Viroide herstellen, die auch als Ribozyme bezeichnet werden, RNA-Enzyme. Die Ribozyme führen Reaktionen durch, ohne sich zu verbrauchen. Ribozyme sind von besonderer Bedeutung für die Bildung von Proteinen – denn sie sind für deren Synthese essenziell. Sie sind die Motoren und können Aminosäuren zu Ketten, den Peptiden verlängern. Proteine herzustellen, ist also abhängig von den Ribozymen – nackten Viroiden. Das war eine grosse Überraschung, als dieses gezeigt wurde. Man hatte erwartet, dass man dazu Proteine braucht, Protein-basierte Enzyme – und hat danach lange vergeblich gesucht. Hierbei haben am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin 100 Wissenschaftler versucht, alle 100 Proteine der heutigen Ribosomen zu charakterisieren, um herauszufinden, welches davon nun eigentlich die Peptidbindung bewirkt und zu Proteinen führt. Keines von denen! Stattdessen hat Ada Yonath gezeigt, dass es die RNA ist, nämlich die katalytisch aktive RNA als Ribozym, welche die Peptidbindungen herstellt. Daraus können dann alle Proteine entstehen. Für diese Entdeckung erhielt sie 2009 den Nobelpreis. Die 100 Proteine haben nur Stütz- oder Strukturfunktionen für die RNA (Altmann 2011). Welche Enttäuschung für die Proteinforschung! Das Schlagwort lautet: Ribosomen sind Ribozyme (!) (Cech 2000) (Abbildung 9). Keine große Anstrengung erfordert es, aus RNA die Desoxyribonukleinsäure zu bilden, die DNA. Dazu müssen nur Sauerstoffmoleküle entfernt werden.

Als Physikerin oder Physiker fragt man, was vielleicht die kleinste Einheit ist, die man den verschiedenen Lebewesen zuordnen kann, und wo das Leben begonnen haben könnte. Nicht der Mensch hat das größte Genom mit seinem Erbgut von 20.000 Genen, sondern Tulpen und Mais. Das liegt daran, dass es Kulturpflanzen sind und sich wohl durch die Zucht ihr Erb-

gut verdoppelt hat. Aber dann kommen die höheren Lebewesen, die kleineren Bakterien, und ganz klein sind dann Viren mit zwischen Null und 1000 Genen. Ein Virus mit Null Genen ist das aller kleinste und wurde zuerst gar nicht als Virus anerkannt, sondern Viroid genannt, virus-ähnlich. Null Gene bedeutet, es gibt zwar Erbgut, RNA, jedoch ist diese noch nicht Protein-kodierend, abgekürzt ncRNA. Also, sie hat (noch) keine Sequenzen, die sich in Aminosäuren umsetzen lassen, noch keine Triplets, die pro Aminosäure nötig sind, in der Sprache der Gene. Solche RNAs sind sogenannten Analphabeten, können keine Proteine kodieren und sind selber nackt. Doch auch RNA ohne Triplets enthält Informationen, nämlich Strukturinformationen (Riesner et al. 1979). Interessanterweise erfüllen diese RNAs trotzdem genau das, was man Leben nennt, sie können sich vermehren und verändern, also anpassen, und damit auch Evolution durchlaufen (Flores et al. 2005).

Es ist die Viroid RNA, welche die Voraussetzung für Leben erfüllt: Vermehrung und Evolution. Das hat der Nobelpreisträger Jack Szostak sogar im Labor gezeigt (Wilson und Szostak 1999, Szostak et al. 2001). Er hat kleine RNA-Stückchen in ein Reagenzglas gefüllt und gewartet. Unter anderem entstanden Strukturen wie die der Viroide, Haarnadelstrukturen mit Ösen in geschlossenen Ringen, aber auch andere Strukturen wie die kleblattförmigen transfer RNAs oder tRNAs. Sie spielen eine große Rolle in den Ribosomen bei der Proteinherstellung, denn diese tRNAs transportieren die Aminosäuren zu den Ribozymen und erlauben so die Proteinsynthese. Es gibt Viren, die bestehen nur aus Ribozymen, die Viroide, und auch Viren nur aus einer oder zwei tRNAs mit einer einzigen gebundenen Aminosäure, z.B. Valine (Dreher et al. 2010). Also Viren sind die Minimalisten in der biologischen Welt und vielleicht ihr Anfang (Moelling 2012, 2013, Moelling und Broecker 2019).

Doch auch das Gegenteil ist wahr: Nicht so einfach wie möglich sind die Viren, sondern sie können auch extrem kompliziert sein. Solche Viren sind fast schon Bakterien, die sogenannten Gigaviren, die grösser sein können als kleine Bakterien. Es gibt sogar Gigaviren, die von Viren infiziert werden können, die sogenannten Virophagen (La Scola et al. 2008). Das hielt man für ein Privileg von Zellen (Abbildung 9)! Also ist der Übergang von Viren zu Zellen kontinuierlich.

Viren können alles

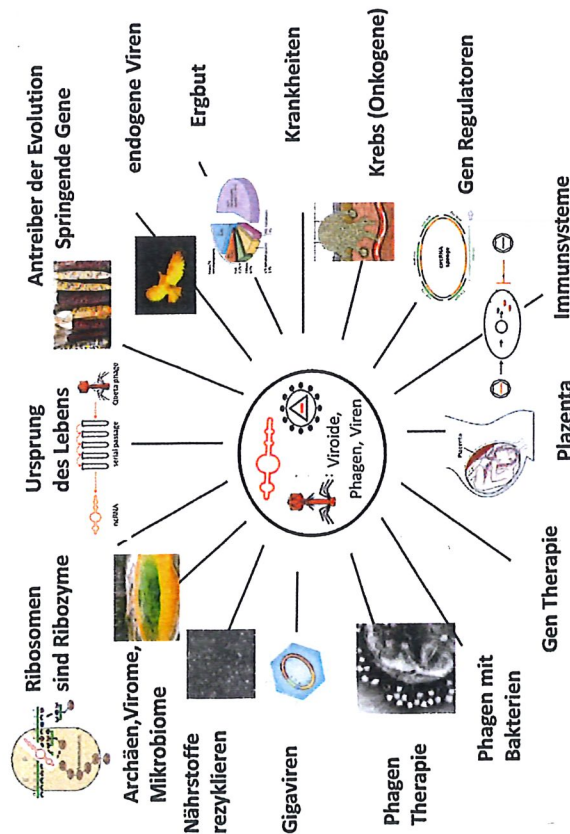


Abbildung 9: Übersicht über das Vorkommen von Viren
Quelle: Eigene Darstellung.

Die Viroid RNA kann sich vermehren und RNA für Nachfolger liefern. Weiterhin können sich die Bausteine der RNA zusammenlagern, RNA polymerisieren und so zu größeren Strängen von RNA verlängert werden. Das sind die wichtigsten Eigenschaften, die man dem Leben zuordnen kann, nämlich die Replikation und die Evolution. Diese RNA-Moleküle sind sogar die Voraussetzung für die Entstehung größerer Strukturen, die das Leben ausmachen, nämlich als Bestandteile der Ribosomen. Ribosomen sind die Proteinmaschinerie in Organismen, die Proteine herstellen. Also ist die RNA älter als Proteine.

RNA kann alles, sagte Francis Crick, der die DNA-Doppelhelix mitentdeckt hat (Crick 1968). Dennoch betont er die Wichtigkeit der RNA viel stärker als die der DNA. Alles? Ja, RNA kann alles! Denn RNAs können Gene an- oder abschalten, Krankheiten hervorrufen, können innerhalb von Zellen mit anderen Viren zusammenarbeiten, sie liefern die Hauptaktivität

in der Herstellung von Proteinen in den Ribosomen. Aber das Erstaunlichste besteht darin, dass sie als Regulatoren auftreten, um unser Erbgut zu regulieren (Abbildung 9).

Die nicht-kodierten RNAs, die ncRNAs, könnten die ersten Bio-Moleküle am Übergang von der nicht-biologischen zur biologischen Welt sein (Orgel 2004, Gilbert 1986). Interessant für uns heute ist die Tatsache, dass es etwa 20 verschiedene Typen von ncRNAs in unseren biologischen Systemen gibt. Sind es fossile Überbleibsel einer antiken RNA-Welt (Diner 2016), gekennzeichnet durch Stabilität und Variabilität? Das sind wichtige Kriterien für die Erhaltung von RNA seit 3,5 Milliarden Jahren. Diese ncRNAs sind regulatorische RNAs und regeln die Expression von anderen RNAs, oft als Chefredaktoren für die Regulation der Expression von Protein-kodierenden Genen. Diese letzteren heißen zirkuläre RNAs, abgekürzt circRNAs, und sind in allen unseren Zellen tonangebend (Hansen et al. 2013).

Die Menge an ncRNA ist beim Menschen im Erbgut am größten verglichen mit allen anderen Spezies und macht bei uns mehr als 95 Prozent aus. Man nennt das manchmal die Dunkle Materie – wie im Weltall! Nur die restlichen fünf Prozent Erbinformation liefern uns die Proteine und die anderen Bausteine des Lebens. Die Komplexität der Regulation macht den Menschen mit seiner Überlegenheit aus.

2.2 Zeitachse der Evolution

Vor 14 Milliarden Jahren gab es den Urknall, Big Bang. Dann erfolgte vor etwa vier Milliarden Jahren die Entstehung des Planeten Erde. Unsere Erde zeigte nach einigen Zeiten die ersten Bio-Moleküle oder präbiotischen Moleküle, die sich dann weiterentwickelt haben. Daraus entstanden die Viren, die Bakterien, die Pilze und über den gesamten Zeitraum in mehreren Milliarden Jahren erst Einzeller, dann Mehrzeller und zuallerletzt die Menschen. Es gab mehrere Eiszeiten und mehrere Massensterben. Dabei sind oft 80 Prozent der Lebewesen untergegangen und neue entstanden – wie der Mensch. Nach dem Niedergang der Saurier durch einen Meteoriteneinschlag in Mexiko und durch das Überleben von kleinen Erdsäugtieren,

die alles fressen konnten und weniger Nahrung brauchten als die riesigen Saurier, entstanden wir.

Oft waren es kosmische Veränderungen, wie die Lage der Erdoberfläche, Sonneneruptionen oder Meteoriteneinschläge, welche Katastrophen auslösten. Doch Katastrophen führten auch zu Innovation. Letztere wirkten noch schneller als unser jetziger Klimawandel. Aber wie lange hat unsere Erde gebraucht, um uns danach entstehen zu lassen? Uns gibt es als *Homo sapiens* seit circa 300.000 Jahren. Vorläufer wie Lucy aus Afrika, die schon aufrecht ging, schätzt man auf 3,2 Millionen Jahre. Also sind die Menschen eigentlich die letzten Ankömmlinge auf der Erde, Eindringlinge in der mikrobiologischen Welt – nicht umgekehrt. Wir haben uns mit der vorhandenen biologischen Welt arrangiert und bilden eigentlich ein Ökosystem mit den lange etablierten Mikroorganismen unseres Planeten. Wir sind die Störenfriede in der Welt der Mikroorganismen, nicht umgekehrt. Das haben uns die Viren in den letzten Jahren in der Pandemie deutlich gezeigt. Die Supermacht des Lebens wird nicht durch Menschen vertreten, sondern durch die Welt der Mikroorganismen.

Viren sind außerdem die häufigste Spezies auf der Erde mit circa 10^{33} Partikeln, 100-mal zahlreicher als die Bakterien. Diese Zahl wurde hochgerechnet aus angefärbten Viruspartikeln, die aus 100 Liter Meerwasser konzentriert wurden und mit Cybergold-Färbung für Elektronenmikroskopie sichtbar gemacht wurden. So ließen sich die Partikel „zählen“ (Suttle 2005). Mikroorganismen mit den Viren bevölkern Wasser, Erde, Luft und unser Inneres, unseren Darm, den Geburtskanal und die Haut. Sie sind unsere Lehrmeister und nicht primär Krankmacher – das sind sie nur, wenn wir Fehler machen und das ausgewogene Ökosystem aus der Balance bringen (Moelling 2020).

Ein Blick auf die Größenordnungen der biologischen Systeme zeigt, was in der Biologie am kleinsten ist. Vielleicht ist das ja auch der Anfang! Zu der brennendsten Frage der Biologie oder des Lebens gehört: Wie entstand aus der Physik und der Chemie die Biologie. Das ist eine Hauptfrage. Man kann auch fragen, was ist der Ursprung des Lebens. Aus Atomen werden mittels Physik und Chemie die präbiotischen Moleküle. Heutige Textbücher sagen, Viren sind tot und Bakterien sind lebendig. Dieser Übergang ist jedoch fließend und nicht eine scharfe Grenze, denn die größten Viren

sind größer als kleine Bakterien. Laut Schulbüchern teilen sich die lebendige und die tote Welt an der Stelle beim Übergang von Viren zu Bakterien, denn Viren brauchen Zellen zum Leben, wohingegen Bakterien autonom sind.

Aber das muss nicht immer so gewesen sein. Auch Viren haben mit großer Wahrscheinlichkeit einmal in einer frühen Phase der Evolution ein autonomes Leben geführt, und wurden erst später abhängig von Zellen als Parasiten, obwohl das schwer beweisbar ist. Das ist ein bequemerer und sparsamerer Dasein. Es ist ein wenig beachteter Trend in der Evolution, Vorgänge energetisch günstiger zu gestalten. Dabei ist die Genreduktion dazu ein Weg, der mit Spezialisierung einhergehen kann (Wolf und Koonin 2013). Das ließ sich sogar im Experiment zeigen: Ein Bakterienvirus (Phage) Q beta wurde unter paradiesischen Bedingungen in einem Reagenzglas gehalten und dann wurden mehrfach hintereinander Proben herausgenommen und wieder neu vermehrt durch serielle Passagen. Die Vermehrungen verliefen immer schneller und die RNA wurde immer kürzer. Nach 74 Wiederholungen waren nur noch 218 Bausteine (Nukleotide) der Phagen-RNA übrig, von anfangs 4.500. Die entstandene RNA hatte die Triplets verlernt, war eine Viroid-ncRNA geworden, genannt das Spiegelman'sche Monster (Spiegelman et al. 1965, Eigen 2013, Moelling und Broecker 2019). Genreduktion spart Energie und erlaubt es, klein und schnell zu sein! So mag es auf der Erde anfangs auch zugegangen sein. Die heutigen Viren in unseren Zellen sind vielleicht solche Monster und wurden zu Minimalisten, weil die Zellen für alles sorgen! Die Genreduktion wird oft übersehen – dabei ist sie einfach zu verstehen: Was nicht gebraucht wird, verkümmert.

Ein anderes Beispiel der Genreduktion ist die Aufnahme von Bakterien in einer anderen Bakterienzelle durch Symbiose. Die aufgenommenen Bakterien gaben von ihren mehr als 1.700 Genen 700 an die Trägerzelle ab, weitere gingen verloren. Sie behielten zur eigenen Spezialisierung als Kraftwerke in der Zelle, als Energielieferanten, nur 37 Gene für sich. Das sind heute unsere Mitochondrien. Also aus einem autonomen Bakterium wurde ein von der Wirtszelle abhängiges Organ. Vielleicht erfuhren Viren ein ähnliches Schicksal, eine reduktive Evolution. Waren sie einmal autonom und der Anfang von Zellen als Urzellen? Sind sie erst später von Wirtszellen abhängig geworden, die sie selber aufgebaut haben?

Die Symbiose wurde erst für unglaubwürdig gehalten und dann für selbten erachtet. Heute muss man feststellen, dass sie sehr häufig in Lebewesen vorkommt. Zuerst beschrieben wurde sie von Lynn Margulis in ihrem Buch „Der symbiotische Planet oder wie die Evolution wirklich verlief“ (1993). Margulis erhielt 1999 die National Medal of Science für den Nachweis, dass viele der kleinen Zellorgane ursprünglich freilebende Bakterien waren. Diese wurden vor Jahrmillionen von anderen Bakterien verschluckt, aber nicht verdaut. Stattdessen kombinierten sie ihre Fähigkeiten zum gegenseitigen Vorteil. Das sind Sprünge in der Evolution.

Die Symbiose kann mehrere Partner enthalten. So hat der Schweizer Biologe Simon Schwendener (1829–1919) die Flechten als Symbiose aus Pilzen und Algen identifiziert und wurde dafür lange belächelt. Neuerdings findet man auch noch symbiotische Bakterien in diesem Organismus. Symbiose besteht in einer gegenseitigen „Lebenshilfe“ und ist ein Erfolgsprinzip des Lebens. Man kann sicher vorhersagen, dass in den Flechten mit den Pilzen, Algen und Bakterien auch noch diverse Viren vorhanden sind – die man teilweise schon kennt. Alle diese Spezies sind auch im Menschen und sogar in unserem Erbgut vorhanden – wir sind also die komplexesten Symbionten!

2.3 Viren als Antreiber der Evolution

Im Laufe der Evolution der Erde war Darwin der erste, der einen Baum des Lebens aufmalte, mit Verzweigungen und toten Ästen, also durchaus mit Entstehung und Niedergang von Arten (Darwin 1859). Heute wird der Baum des Lebens mit drei Ästen dargestellt und darunter ein Stamm, der im Ozean beginnt mit schwarzen Rauchern, also Vulkanen tief unten im Meer, auch hydrothermale Schloten genannt. Auch Darwin vermutete den Ursprung des Lebens in einem kleinen warmen Tümpel – also im Wasser mit Wärme und Konzentration zur besseren Wechselwirkung (Martin et al. 2008, Jordan et al. 2019). Dort RNA-Moleküle anzusetzen, ist vielleicht spekulativ, aber nicht ausgeschlossen, denn es gab noch keine Proteine, wie die gefürchteten RNAsen, die nackte RNA zerstören. Diese entstanden erst durch die Ribozyme/Viroide und die Proteinsynthese.

Weiterhin sind Viren wichtig während der gesamten Evolution. Sie tragen Gene weiter durch horizontalen Gentransfer. Viren können sich über alle Äste des Baumes des Lebens ausbreiten und Gene verteilen, aufnehmen, abliefern, verändern, sowie Rekombinationen mit Zellgenen und anderen Genen vornehmen – also viele Spielarten durchlaufen. Viren bringen Neues. Durch Viren sind alle Spezies mit allen ändern in gewissem Umfang verwandt. Damit sind Viren die Antreiber der Evolution (Moelling et al. 2017).

Wie kompliziert die Zusammensetzung von Erbgut sein kann, lässt sich am Beispiel eines Gigavirus nachweisen. Gigaviren sind erst seit Kurzem bekannte Viren. Sie sind grösser als viele Bakterien, enthalten viele Bestandteile von Bakterien und wirken wie unfertige Bakterien, die auf dem Wege der Evolution stecken geblieben sind. Vielleicht sind sie auch durch Genreduktion entstanden. Das Erbgut eines Gigavirus umfasst bis zu 1000 Gene und enthält 56 Prozent genetische Information aus Eukaryonten, 29 Prozent aus Bakterien, fünf Prozent der Virusgene stammen aus anderen Viren, ein Prozent aus Archäen und neun Prozent sind unbekanntes Ursprungs (Raoult 2004, Claverie und Abergel 2009). Gigaviren sind in riesigen Amöben zu Hause als ihren Wirten und sind in Wasserleitungen und Kühltürmen vorhanden. Sie machen nicht krank – soweit wir wissen. Die Hauptkomponente im Erbgut der Gigaviren stammt aus Eukaryoten und trotzdem zählt man die Viren nicht zu den Eukaryoten. Viren bestehen aus Modulen von diversen Spezies – eine Besonderheit, die man heute im Labor mit Gentechnik nachahmt, z.B. im Rahmen einer Gentherapie zur Heilung von Krankheiten. Dabei kombiniert man virale Gene mit gesunden humanen Genen, die kranke Gene ersetzen sollen (Moelling 2020).

2.4 Viren in unserem Erbgut

Noch viel überraschender ist das Erbgut des Menschen. Dessen Zusammensetzung besteht zu fast 50 Prozent aus Genen von Viren und virusähnlichen Bestandteilen. Die Publikation dazu in der Zeitschrift *Nature* aus dem Jahre 2001 war eine riesige Überraschung, denn sie hat gezeigt, dass ein Großteil des Erbguts des Menschen aus uralten Viren und deren Verstümmelungen besteht (Lander et al. 2001, Cordaux und Batzer 2009). Wir sind also, wenn

man so will, Träger von vielen Viren im Erbgut, und wir sind damit sozusagen eine Luxusausführung von Viren. Wir zählen nicht zu den Viren – aber wir haben erstaunlich viel mit ihnen gemeinsam.

Die Analyse des humanen Genoms zeigte, dass fast 50 Prozent der genetischen Information mit Retroviren verwandt ist, die im Laufe der Evolution verstümmelt sind. Andere Viren sind seltener. Die viralen Sequenzen im Erbgut lassen sich auf wirkliche Retrovirus-Infektionen zurückführen. Man hat solche endogenen Viren rekonstruiert und dazu die Sequenz von einem Dutzend defekter, also unvollständiger Viren, aufgelistet und daraus eine Konsensus-Sequenz hergeleitet. Diese wurde als DNA synthetisiert, in Zellen exprimiert und führte zu „richtigen“, im Elektronenmikroskop nachweisbaren und im Tierexperiment zu infektiösen Viruspartikeln, Phoenix, genannt. Damit ist bewiesen, dass diese Sequenzen von echten Virusinfektionen abstammen und etwa 45 Millionen Jahre alt sind (Dewannieux und Heidmann 2013).

Sind die Viren im Erbgut als Abfall gespeichert – könnte man fragen. Die Antwort ist „nicht nur“, denn zumindest einige dieser endogenen Viren in unserem Erbgut schützen uns vor den exogenen, den Viren von außen. Das ist nicht nur nützlich, sondern auch informativ für die Zelle. Die Viren verteidigen sich in der Zelle gegen andere Viren durch Verbot von Superinfektionen. Dazu produzieren sie Faktoren, die Infektionen von neuen Viren von außen verhindern. Sie bringen damit den Zellen bei, wie man Viren abwehrt – und das wird dann zum Immunsystem der Zelle gegen Viren! Selbsterwehrt – und das wird dann zum Immunsystem der Zelle gegen Viren! Selbstermeister für unser Immunsystem (Broecker und Moelling 2019, Moelling und Broecker 2017, 2019).

Ein gerne zitierter Erfolg der Viren für die Evolution von Säugetieren ist die Wirkung des von Retroviren mitgebrachten viralen Hüllproteins. Das Gen für das Protein Syncytin ist in der Plazenta von Säugern durch Retroviren eingebracht worden und erlaubt einem Embryo im Uterus zu wachsen, ohne dass das Immunsystem der Mutter diesen, zumindest halbfreudem Organismus, der vom Vater stammt, und nicht „self“ ist, zu dulden. Also, wir verdanken es den Retroviren, dass wir keine Eier legen müssen, sondern den Embryo im Körper austragen können. Dieser virale Mechanismus hat mindestens ein Dutzend Mal in diversen Säugern vor circa 45 Millionen

Jahren stattgefunden (Cornelis et al. 2014) – das zeigt den evolutionären Vorteil einer Virusinfektion für die Embryoentwicklung in Säugern. Die schützende Peptidsequenz, die in die Plazenta eingebaut wurde, ist noch heute in den Retroviren nachweisbar. Das Peptid ist Bestandteil des gp41 Proteins, dem Transmembranprotein von HIV (Cornelis et al. 2017).

Unerwartete Virusinfektionen fanden in den Koalas von Australien statt, die sich auf einer Nebeninsel ungestört vermehren sollten, da sie auszusterben drohten – als das Wappentier von Australien. Das sollte verhindert werden. Die Koalas wurden unerwartet von einem Retrovirus, dem Gibbon Ape Leukaemia Virus infiziert, und starben zuhauf – jedoch diejenigen, die überlebten, hatten die viralen Sequenzen in ihr Erbgut eingebaut, endogenisiert (Feschotte und Gilbert 2012). Diese Koalas wurden damit immun gegen weitere Überinfektionen mit Viren. Das verlief erstaunlich schnell, in circa 100 Jahren (Tarlinton 2012). Eines Tages sind wir Menschen wohl auch immun gegen das HIV/AIDS Virus, wenn wir es im Erbgut integriert haben – so wie der genannte Phoenix. Das könnte aber noch mehrere Generationen dauern. Es sind nur wenige vollständige Viren in unserem Erbgut enthalten, die meisten weisen diverse Verstümmelungen auf, Deletionen, die im Laufe der Evolution aufgetreten sind, wenn die Funktionen keine selektiven Vorteile mehr boten.

2.5 Springende Gene sind „eingesperrte“ Viren

Einige Regionen im Erbgut sind mobil, sie können die DNA verlassen und anderswo wieder eingebaut werden – das sind die Springenden Gene. Benutzer von Computern und des Word-Programms kennen den Befehl „Cut and Paste“. Um so einen Vorgang handelt es sich beim Text in unserem Erbgut. Dabei hinterlassen die Springenden Gene eine Lücke, die wieder geschlossen wird, und können sowohl beim Absprung wie beim Landen Schaden anrichten. Veränderungen dieser Art im Erbgut sind immer gefährlich und können so zu Defekten, sogar bis zur Krebsentstehung führen. Es gibt auch Sprünge mit einem Zwischenschritt. Dabei wird ein Gen nicht herausgeschnitten, sondern erst abgelesen als RNA und diese dann in DNA übersetzt durch die Reverse Transkriptase (Moelling 2021b, 2021d). Die DNA-Kopie wird dann wiederum an dem Ort integriert. Das sind die

Schritte, die als „Copy and Paste“ auf dem Computer bezeichnet werden (Moelling und Broecker 2019, 2021). Die beiden Typen der Springenden Gene werden auch als Transposons bzw. als Retrotransposons bezeichnet. Letztere führen zu einer Verdopplung des kopierten Erbguts, auch Pseudogene genannt, die in unserem Erbgut häufig vorkommen. Die Transposons wurden von Barbara McClintock bereits 1948 beschrieben. Jeder kennt die vielfarbigen Maiskörner, die durch Springende Gene erklärt werden können (McClintock 1951). Ihre Arbeiten waren lange unverstanden. Erst im hohen Alter mit 81 Jahren erhielt sie 1983 den Nobelpreis.

Transposons könnte man aus der Sicht des Virologen als „eingespernte“ Viren bezeichnen. Deren Erbgut kann sich nur innerhalb der Zelle bewegen. Retrotransposons sind fast wie Retroviren, es fehlt eigentlich nur noch eine Hülle, dann könnte so eine RNA oder DNA die Zelle verlassen und ein ansteckendes Virus werden. Transposons sind heute noch Gegenstand vieler Forschungsaktivitäten. Sie können zu Erbschäden wie Krebs führen und müssen in Schach gehalten werden. Das zeigte sich bei der Untersuchung unserer DNA.

Unsere DNA besteht zu etwa 95 Prozent aus nicht-kodierender DNA-Sequenz, die zu regulatorischen RNAs führt. Man stelle sich eine Stadt vor, die aus 100 Menschen besteht, wobei 95 Menschen die übrigen fünf reglementieren und mittels Vorschriften steuern. Das kann zum Vorteil sein, es kann aber auch nachteilig sein. Das sind die Verhältnisse, die in unserem Erbgut gelten, nur fünf Prozent unseres Erbguts führen zu Proteinen, aus denen wir gebaut sind. Der Rest der DNA sorgt für regulatorische ncRNA. Erst hielt man die DNA-Bereiche für Abfall, „junk DNA“, denn irgendwie muss ja auch im Erbgut ein Reinigungsmechanismus existieren, dachte man, bis man diese genauer in dem Projekt ENCODE (ENCYklopedia of DNA-Elements) untersuchte. Seit 2003 wird damit in Stanford in Kalifornien vom Nationalen Human Genom Projekt Institut versucht, die funktionellen Elemente des menschlichen Genoms zu charakterisieren. Erstmal stellte man fest, dass 80 Prozent dieser DNA in RNA überscriben wurde, diese RNAs erfüllen Funktionen und Aufgaben, obwohl sie als ncRNAs nicht zu Proteinen führen. Man fand fast drei Millionen regulatorischer Elemente – also von Gen-Schrott konnte keine Rede sein. Wie viele davon auf modifizierte Viren zurückzuführen sind, ist nicht mehr erkennbar. Doch von

verkürzten Viren halten sich besonders die regulatorischen Elemente, die sogenannten LTRs, Long Terminal Repeats, im Erbgut am längsten während der Evolution. Davon gibt es so viele, dass, wenn sie alle gleichzeitig zu ganzen Viren gehören würden, deren Länge die unseres Erbguts um ein Vielfaches überschreiten würde. Selbst Viren, die ja höchst ökonomisch ihr Erbgut optimiert haben, verfügen über ncRNAs, regulatorische Information in ihren mRNA-Transkripten. Regulation ist elementar wichtig und führt in der Evolution zu Komplexität. Die macht uns Menschen aus. Ob in der Evolution aus Virusresten regulatorische Information entstanden ist und sich als vorteilhaft erwiesen hat, könnte man vielleicht hinterfragen. Das ist aber schwer nachweisbar. Es sind etwa 20 Typen von ncRNAs bekannt, tRNAs, ribosomale RNAs, mirRNAs, siRNAs, piRNAs, snoRNAs, snRNAs, exRNAs, scaRNAs, circRNAs etc.

Das ist eine neue Wissenschaft (Mattick und Amaral 2022). Eine davon, die piRNA spielt eine überraschende Rolle bei der Vererbung des Menschen, der sogenannten transgenerationalen Vererbung. Dabei werden die oben genannten tRNAs z.B. im männlichen Samen vererbt und führen dazu, dass erworbene Eigenschaften von einer Generation auf die nächsten vier Generationen vererbt werden können. Das ist keine genetische Vererbung, sondern diese wirkt epigenetisch, durch reversible chemische Veränderungen, nicht durch Mutationen. Dabei werden Methylgruppen an der DNA fixiert, die oft durch die Umwelt bewirkt sind. Die meisten gehen bei der Befruchtung verloren, damit das neue Leben ohne Vorbelastung gezeugt werden kann. Doch manchmal bleiben Reste bestehen. Die können über mehrere Generationen erworbene Eigenschaften vererben.

piRNA steht für PIWI RNA, wobei PIWI ein Schneideenzym ist, das RNA in RNA-DNA-Hybriden schneidet und die RNA abbauen kann. Es ist auch aktiv in Retroviren auf dem Weg von der einzelsträngigen viralen RNA zur Doppelstrang DNA mittels eines RNA-DNA-Hybrids als Zwischenstufe. Dessen RNA muss beseitigt werden, durch die Hybrid-spezifische RNase H. Sie ist verwandt mit PIWI (Moelling et al. 2017). Also Bausteine, die aus Retroviren bekannt sind, wie die Reverse Transkriptase und die RNase H, sind von viel universellerer Bedeutung als nur für die Virusvermehrung und wirken in normalen Zellen, in der Embryogenese oder der Vererbung. Nun folgt eine Überraschung: Eliminiert man

die piRNA aus Spermien, so sind diese unfruchtbar, so wichtig muss die piRNA sein. Inzwischen weiß man, dass sie das gefährliche Springen von Genen im Erbgut reduziert, denn jeder Sprung könnte das Erbgut beschädigen (Miska und Ferguson-Smith 2016). Also kleinste RNA-Fragmente waren vielleicht nicht nur der Anfang des Lebens, sondern sind bis heute unsere Lebensretter.

Dabei stellt sich die Frage, wer da von wem genetische Information übernommen hat, die Viren aus den Zellen oder umgekehrt oder beides. Ich halte die Viren für die Erfinder und die Lehrmeister der Zelle, denn sie sind klein, variabel und mobil. Außerdem können die Viren auch Gene aufnehmen und weitertragen. Die Gene sind also viel weniger stabil, als wir glauben. Hier sei nochmals auf den Horizontalen Gentransfer hingewiesen, der zu einem genetischen Sammelurium aus diversen Spezies in unserem Genom, in den Virusgenomen und allen anderen Lebewesen geführt hat.

Sogar die Krebsforschung hat von den Viren gelernt, welche Gene durch Rekombination mit Zellgenen zu dem größten Wachstumsvorteil einer Zelle führen. Viren wurden im Labor danach selektioniert, welche die am schnellsten wachsenden Zellen hervorrufen. Dabei zeigte sich im Erbgut der Viren die Aufnahme von Wachstumsgenen aus der Zelle – und das sind heute die gefährlichsten Krebsgene des Menschen. Sie sind nicht durch Viren in den Tumor geraten, sondern weil man diese Krebsgene aus Viren kannte, hat man Krebszellen auf solche Krebsgene untersucht – und festgestellt, dass man sie schon aus Laborexperimenten kannte. Das war ein Züchtungsergebnis. So entstand die Krebsforschung über die viralen Onkogene, den Wachstumsgenen, aus dem Laborexperiment (Moelling 2020). Heute gibt es gegen einige von ihnen sehr erfolgreiche Medikamente. Die meisten unterdrücken das Wachstum der Zellen.

2.6 Mikrobiom und Phagen

Die Bestimmung der Sequenzen des Erbguts wurde seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts immer schneller und billiger. So hat man die Darmzusammensetzung sequenziert und nennt sie das Mikrobiom, das die Gesamtheit der Gene von Mikroorganismen erfasst, ohne dass man sie genau kennt. Der Darm des Menschen enthält etwa 10^{12} Bakterien (Qin et al. 2010). Die

meisten Bakterien enthalten Viren, die spezifisch sind für Bakterien, mit eigenem Namen, Bakteriophagen oder Phagen. Diese können sich in den Bakterien vermehren und dann die Bakterien durch Lyse auflösen. Dabei werden die Phagen freigesetzt und die Bakterien gehen zugrunde. Phagen sind die häufigsten Viren auf unserem Planeten, sie sind ubiquitär. Meistens bemerken wir sie gar nicht. Sie spielen eine Rolle bei der Verdauung, beim Rezyklieren der Nährstoffe im Ozean, kommen im Meer vor, im Erdboden bis hoch in der Atmosphäre. Das Mikrobiom des Darms ist ins Zentrum der Forschung gerückt durch die Technik des Sequenzierens.

Die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms ist von großer Bedeutung für unser Wohlergehen, für Medikamente und für psychische Einflüsse. Die Zusammensetzung ist von vielen Umwelteinflüssen abhängig, von der Ernährung, vom Alter, von Krankheiten oder von psychischen Faktoren. Die neue Krebstherapie, Immunotherapie, hängt entscheidend von der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms ab. Bei schweren Darmerkrankungen, die bei der Infektion mit dem Bakterium *Clostridium difficile* auftreten, kann man sogar das Mikrobiom des Patienten durch das eines gesunden Spenders durch Stuhltransfer ersetzen und Heilung erzielen (Moelling und Broecker 2016). Diese Methode wurde in Zürich zuerst abgelehnt, ist nun jedoch hochaktuell in der westlichen Welt und wird erfolgreich in sehr vielen Kliniken bei Patienten durchgeführt – bisher ohne gravierende Nebenwirkungen. Die Phagen als Viren von Bakterien spielen dabei eine wichtige Rolle. Ob so ein Stuhltransfer auch gegen Übergewicht helfen könnte, wird erst erforscht. Doch es könnten vielleicht entsprechende Pillen entwickelt werden.

Phagen, die Bakterien zerstören können, wenn sie sich darin vermehren, bieten eine Möglichkeit, um sie gezielt zum Abtöten von Bakterien einzusetzen. So sind die multiresistenten Bakterien, die in der Welt zunehmen, durch Phagen bekämpfbar und werden in der Medizin als Mittel gegen die gefährlichen Krankenhauskeime getestet. Diese entstehen, wenn die Antibiotika gegen Bakterien nicht mehr wirken, weil die Bakterien Resistenzen entwickeln. Das ist das natürliche Wechselspiel zwischen Viren und Wirtszellen, die Entstehung von Abwehr und Gegenabwehr, von Resistenzen oder von Veränderungen zum Überleben. Die Phagen sind seit über 100 Jahren bekannt und in vielen Einzelfällen, aber auch in Epidemien

en wie etwa der Cholera, erfolgreich eingesetzt worden. Dann wurden die Phagen nach dem Zweiten Weltkrieg durch die Antibiotika verdrängt, denn die letzteren sind universell einsetzbar und nicht auf besondere Bakterien spezialisiert. Inzwischen werden Phagen zu einem Ausweg, um multiresistente Bakterien zu bekämpfen (Moelling 2021a). Mit modernen Methoden versucht man, die Phagen so zu trainieren, dass sie möglichst viele Bakterientypen töten können.

2.7 Archäen

Es gibt Formen des Lebens auf unserer Erde, die zu großen Überraschungen geführt haben. Das sind die Extremophilen, auch Archäen oder früher Archäobakterien genannt, die ähnlich sind wie Bakterien. Sie sind wirklich extremophil, denn viele können leben unter Bedingungen, die sich die Menschen bis vor kurzem gar nicht vorgestellt haben. Archäen können leben in reiner Säure, reiner Lauge, bei hohen Temperaturen, fast am Siedepunkt des Wassers, in Flüssen mit vielen Mineralien wie dem Rio Tinto und dann 4.000 Meter unter dem permanenten Eis, im Lake Wostok (Antarktis) oder in Wüsten. Das Erstaunlichste ist, dass sie alle auch Viren enthalten mit sehr sonderbaren Formen. Außerdem gibt es die radioaktiv resistenten Bakterien, *Deinococcus radiodurans*. Diese können im Reaktorwasser von laufenden Reaktoren wachsen und können das Erbgut, das durch die Radioaktivität zerstört wird, wieder reparieren. Sie wachsen in kleinen Verbänden von vier Zellen oder Konglomeraten und haben ein sehr komplexes Reparatursystem, welches ihre DNA wieder repariert und Leben ermöglicht. Diese Art von Resistenz gegen Radioaktivität hat man lange nicht für möglich gehalten. Wer weiß, was für Überlebensmechanismen Archäenähnliche Strukturen auf Exoplaneten ausbilden können (Moelling 2020). Vielleicht ermöglichen sie dort Leben.

3 Viren aus dem Weltall?

Was wissen wir über das Leben im Weltall? Das Weltall hat seit dem Big Bang eine Verteilung von den wichtigsten sechs Bestandteilen des Periodensystems C.H.N.O.P.S. Das Periodensystem zeigt alle Elemente. Die

häufigsten sind die kleinsten, eben diese sechs Elemente des Lebens. Die Elemente bis hin zum Eisen entstehen unter Freisetzung von Energie, wohingegen größere Elemente als Eisen unseres Periodensystems Energie benötigen, um zustande zu kommen, und diese stammt aus Supernovae. So eine ist der Krebsnebel (Moelling und Broecker 2019, 2021).

Zeugen aus dem Weltall sind die Meteorite, Himmelskörper, die zu uns auf die Erde herabgefallen sind. Einige sind richtig schwer, wenn sie stark eisenhaltig sind, was sogar der Laie bemerkt. Sie sind auf den Campo del Cielo im Norden von Argentinien niedergegangen. Dann ist besonders der Murchison Meteorit bekannt, der in Australien aufprallte und mit fünf Milliarden Jahren älter ist als die Erde. Er hat interessante Bausteine mitgebracht, nämlich z.B. viele Kohlenstoffverbindungen, kleine Moleküle, unter anderem eins, das aus 60 Kohlenstoffmolekülen besteht, heute in der Chemie als Fullerene bekannt. Sie bilden einen Platonischen Körper, Ikosaeder, das aus Fünfecken und Sechsecken besteht. Genau diese Struktur weisen viele Viren auf, z.B. Retroviren oder die Phagen mit ihren Köpfchen, also Viren, die speziell Bakterien infizieren können. Jeder kennt solche Strukturen vom Fussball mit weissen Sechsecken und schwarzen Fünfecken. Fullerene ähneln in ihrer Struktur den Viren. Es gibt in der Tat auch eine Theorie, die besagt, dass die Viren zu uns auf die Erde aus dem Weltall vor circa 500 Millionen Jahren herabregnet sind, die Pansperm Theorie (Steele et al. 2018). Dann begann die Kambrische Explosion, womit im geologisch winzigen Zeitraum von fünf bis zehn Millionen Jahren zu Beginn des Kambriums erstmalig fast alle heutigen Tierstämme aufgetreten sein. Die grundlegenden Körperbaupläne vieler mehrzelliger Tierstämme, die seitdem die Erde bevölkern, sind in Gesteinen dieser Epoche erstmals überliefert. Kämen demnach die Viren aus dem Weltall? Die kosmische Strahlung würde das wohl nicht zulassen (Moelling 2018). Im Murchison Meteoriten gab es erstaunlicherweise 70 Aminosäuren. Auf der Erde haben wir es nur mit 20 Aminosäuren zu tun. Dass es auf dem Meteoriten 70 verschiedene Aminosäuren gab, ist ein erstaunlicher Befund (Koga und Naraoka 2017). Auch Dipeptide, so wird die Zusammensetzung aus zwei Aminosäurereste genannt, sind bereits im Weltall vorhanden. Jedoch wo und wie daraus dann eine Struktur wie die eines Virus entstanden ist, zuerst ein Urvirus oder eine Urzelle, wissen wir nicht genau. Jedoch kann man Vi-

ren an den Anfang der biologischen Welt platzieren oder gar als den Beginn des Lebens bezeichnen.

Die NASA hat eine einfache Definition für „Leben“ formuliert: „Leben ist ein sich selbsthaltendes chemisches System, das Darwin'sche Evolution ermöglicht“ – über Energie wird nichts gesagt, aber sie steckt in der Systemerhaltung. Das ist nicht, wie wir lange dachten, allein die Sonnenenergie, sondern kann auch chemische Energie sein, wie tief unten im Meer an den Schwarzen Rauchern, den hydrothermalen Quellen oder einfacher, den Vulkanen am Meeresboden. Die Sonne reicht im Meer nur etwa 200 Meter tief.

Bücher über den Ursprung des Lebens haben viele Leute geschrieben. Die berühmteste Arbeit stammt von Erwin Schrödinger, die während des Krieges 1944 entstanden ist, „What is life?“ Freeman Dyson schlägt zwei Ursprünge des Lebens vor, analog zu dem, was er vom Computer von John von Neumann her kannte, mit dem er gleichzeitig in Princeton gewesen ist. Software und Hardware ergeben zwei Ursprünge des Lebens (Dyson 1999). Nun, es gibt nur ein einziges Molekül, die RNA, welche zugleich Hardware und Software ist. RNA ist ja ein Molekül, also Materie, die aber zugleich auch Information beinhaltet. Die ursprüngliche, die Ur-RNA hat Struktur-Information und die RNA, die im Laufe unserer Evolution daraus entstanden ist, enthält auch Sequenz-Information – immer noch beides!

4 Zum Schluss

Die sechs Grundelemente des Lebens sind im Weltall weit verbreitet, wenn nicht sogar überall. Welche Faktoren auf unserem Planeten haben Leben ermöglicht und sind vielleicht einmalig und nicht ohne weiteres wiederholbar? Haben wir Glück gehabt?

In dem Buch „Rare Earth“ weisen Ward und Brownlee (2009) auf viele Dinge hin, die nur auf der Erde vorhanden sind und sonst nicht im Weltall zu finden sind. Dazu gehört der Mond, der richtige Abstand der Erde zur Sonne in der habitablen Zone, nicht zu heiß und nicht zu kalt, sondern gerade richtig – das Goldlöckchen-Prinzip aus einem amerikanischen Märchen. Dann gibt es das Wasser, die Masse der Erde mit ihrer Anziehung, der Gravitation. Sie bewahrt uns die stabile Atmosphäre. Gemäßigte und konstante

Temperaturen ließen über lange Zeiträume Leben entstehen. Auch die Plattentektonik, bestehend aus sieben Platten mit Vulkanen und Feuergürteln an den Grenzflächen, liefert Bausteine aus dem Erdinneren. Die Stellung unserer Erdachse ist geneigt um 23,4 Grad gegen die Umlaufbahn um die Sonne, was uns die Jahreszeiten beschert, die sich vielleicht ändern kann und so Eiszeiten mit gewisser Regelmäßigkeit hervorruft. Wie einmalig ist das alles? Und geht es vielleicht auch ganz anders – das Leben? Das Leben auf der Erde ist durch lebende Mikroorganismen erst möglich geworden, denn es gab anfangs keinen Sauerstoff, den alles Leben heute braucht. Dieser musste erst entstehen. Das Leben schaffte sich selber die Lebensbedingungen. Das ist wirklich verwunderlich.

Die extremophilen Archäen haben uns außerdem gelehrt, unter welchen unerwarteten Umweltbedingungen Leben möglich ist. Es geht also ganz anders als wir dachten. Die Evolution verläuft durch Zufälle, was sich bewährt, setzt sich durch. Vermutlich würde sich auf der Erde ein zweites Mal eine andere Art von Leben entwickeln. Doch, was ist mit den 10²⁵ zahlreichen Exoplaneten? Allein die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, dass es dort Leben geben könnte. Vielleicht existieren dort einmalige Bedingungen, die es bei uns nicht gibt. Andere Arten von Leben. Vielleicht reicht unsere Phantasie nicht aus, sich vorzustellen, was alles möglich ist, um Leben zu erzeugen und zu erhalten. Ob Viren auch außerhalb der Erde vorkommen, wissen wir nicht. Doch bei der Evolution unserer Erde sind die Viren eine Supermacht des Lebens (Moelling 2020).

5 Literatur

- Altman S. (2013): The RNA-protein-world. RNA, 19, 589–590.
 Broecker, F., Moelling, K. (2019): Evolution of immune systems from viruses and transposable elements. Frontiers in Microbiology, 10, 51.
 Cech, T.R. (2000): Structural biology. The ribosome is a ribozyme. Science, 289, 878–879.
 Claverie, J.M., Abergel, C. (2009): Mimivirus and its viroplage. Annual Review of Genetic, 43:49–66.

- Cordaux R., Batzer M.A. (2009): The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature Reviews Genetics*, 10, 691–703.
- Cornelis, G., Funk, M., Vernochet, C., Tarazona, A.O., Meurice, G. et al. (2017): An endogenous retroviral envelope syncytin and its cognate receptor identified in the viviparous placental Mabuya lizard (2017): *PNAS*, 114, (51), E10991-E11000.
- Crick, F.H. (1968): The origin of the genetic code. *Journal of Molecular Biology*, 38, 367–379.
- Darwin, C. (1859): The origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life. London.
- Dewannieux, M., Heidmann, T. (2013): Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders. *Current Opinion in Virology*, 3, 646–656.
- Dreher, T.W. (2010): Viral tRNAs and tRNA-like structures. *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 1 (3), 402–414.
- Diener, T.O. (2016): Viroids: "Living fossils" primordial RNAs? *Biology Direct*, 11, 15.
- Dyson, F. (1999): *Origins of life*. Cambridge.
- Eigen, M. (2013): *From Strange Simplicity to Complex Familiarity*. Oxford.
- Feschotte, C., Gilbert, C. (2012): Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics*, 13, 283–296.
- Flores, R., Gago-Zachert, S., Serra, P., Sanjuán, R., Elena, S.F. (2014): Viroids: survivors from the RNA world? *Annual Review of Microbiology*, 68, 395–414.
- Gilbert, W. (1986): Origin of life: the RNA world. *Nature*, 319, 618.
- Hawking, S.W. (2019): *Kurze Antworten auf große Fragen*. Stuttgart.
- Hansen, T.B., Jensen, T.I., Clausen, B.H., Bramsen, J.B., Finsen, B. et al. (2013): Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 495, 384–388.
- Herfst, S., Schrauwen, E.J.A., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E. et al. (2012): Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, 336, 1534–1541.

- Imai, M., Watanabe, T., Hatta, M., Das, S.C, Ozawa, M. et al. (2012): Experimental adaptation of an influenza H5NA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5NA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*, 486, 420–428.
- Jordan, S.F., Ramm, H., Zheludev, I.N., Hartley, A.M., Maréchal, A., Lane, N. (2019): Promotion of protocell self-assembly from mixed amphiphiles at the origin of life. *Nature Ecology & Evolution*, 3, 1705–1714.
- Koga, T., Naraoka, H. (2017): A new family of extraterrestrial amino acids in the Murchison meteorite. *Scientific Reports*, 7, 636.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nussbaum, C. Zody, M.C. et al. (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860–921.
- La Scola, B., Audic, S., Robert, C., Jungang, L., de Lamballerie, X. et al. (2008): A giant virus in amoebae. *Science*, 299 (5615), 2033.
- Lincoln, T.A., Joyce, G.F. (2009): Self-sustained replication of an RNA enzyme. *Science*, 323, 1229–1232.
- Margulis, L. (1993): *Symbiosis in cell evolution*. New York.
- Martin, W., Baross, J., Kelley, D., Russell, M.J. (2008): Hydrothermal vents and the origin of life. *Nature Reviews Microbiology*, 6, 805–811.
- Mattick, J., Amaral, P. (2022): RNA, the Epicenter of Genetic Information. Boca Raton.
- McClintock, B. (1951): Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 16, 13–47.
- Menachery, V.D., Yount, B.L., Debbigk, K., Agnothram, S., Gralinski, L.E. et al. (2015): A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature Medicine*, 21, 1508–1513.
- Miska, E.A., Ferguson-Smith, A.C. (2016): Transgenerational inheritance: Models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science*, 354, 59–63.
- Moelling, K., Broecker, F. (2015): The reverse transcriptase-RNase H: from viruses to antiviral defense. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1341, 126–135.

- Moelling, K., Broecker, F. (2016): Fecal microbiota transplantation to fight *Clostridium difficile* infections and other intestinal diseases. *Bacteriophage*, 6 (4):e1251380.
- Moelling, K., Broecker, F., Russo, G., Sunagawa, S. (2017): RNase H As Gene Modifier, Driver of Evolution and Antiviral Defense. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1745.
- Moelling, K., Broecker, F. (2019): Viroids-first – A Model for Life on Earth, Mars and Exoplanets. *Geosciences* 9, 241–259.
- Moelling, K., Broecker, F. (2021): Viroids and the origin of life. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3475.
- Moelling, K. (2012): Are viruses our oldest ancestors? *EMBO Reports*, 13, 1033.
- Moelling, K. (2013): What contemporary viruses tell us about evolution: a personal view. *Archives of Virology*, 158, 1833–1848.
- Moelling, K. (2018): Commentary to: Cause of Cambrian explosion - Terrestrial or cosmic? Steele, E.J. et al. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 136, 24.
- Moelling, K. (2020): Viren – die Supermacht des Lebens. München.
- Moelling, K. (2021a): Viruses to kill bacteria A way out of the antibiotic crisis with phages – the viruses of bacteria. München.
- Moelling, K. (2021b): Half a century of the reverse transcriptase — Happy birthday! *Genome Biology*, 22, 1–5.
- Moelling, K. (2021c): Risky research. *Journal of Genetics and Genomes*, 5, 5.
- Moelling, K. (2021d): Reverse transcription of corona and other RNA viruses. *Journal of Genetics and Genomes*, 5, 5.
- Moelling, K. (2022): Paxlovid information as treatment to prevent COVID-19. *World Journal of Pharmaceutical Research*.
- Orgel, L.E. (2004): Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 39, 99–123.
- Patel, B.H., Percivalle, C., Ritson, D.J., Duffy, C.D., Sutherland, J.D. (2015): Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nature Chemistry*, 7, 301–307.

- Qin J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Solyan, K. et al. (2010): A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 59–65.
- Raouf, D. (2004): The 1.2-Megabase Genome Sequence of Mimivirus. *Science*, 306, 1344–1350.
- Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Cheng, J., Duncan, A.E. et al. (2013): Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341, (6150):1241214.
- Schrödinger, E. (1944): *What is life?* Cambridge.
- Spiegelman, S., Haruna, I., Holland, I.B., Beaudreau, G., Mills, D. (1965): The synthesis of a self-propagating and infectious nucleic acid with a purified enzyme. *PNAS*, 54, 919–927.
- Steele, E.J., Al-Mufti, S., Augustyn, K.A., Chandrajith, R., Coghlan J.P. et al. (2018): Cause of Cambrian explosion – terrestrial or cosmic? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 136, 3–23.
- Suttle, C.A. (2005): Viruses in the sea. *Nature*, 437, 356–361.
- Szostak, J.W., Bartel, D.P., Luisi, P.L. (2001): Synthesizing life. *Nature*, 409, 387–390.
- Tarlinton, R.E. (2012): Koala retrovirus endogenisation in action. In: Witzany, G. (Hg.) *Viruses: Essential Agents of Life*. Berlin, 283–291.
- Ward, P. D., Brownlee, D. (2009): *Rare Earth*. New York.
- Wilson, D.S., Szostak, J.W. (1999): In vitro selection of functional nucleic acids. *Annual Review of Biochemistry*, 68, 611–647.
- Wolf, Y.I., Koonin, E.V. (2013): Genome reduction as the dominant mode of evolution. *Bioessays*, 35, 829–837.