

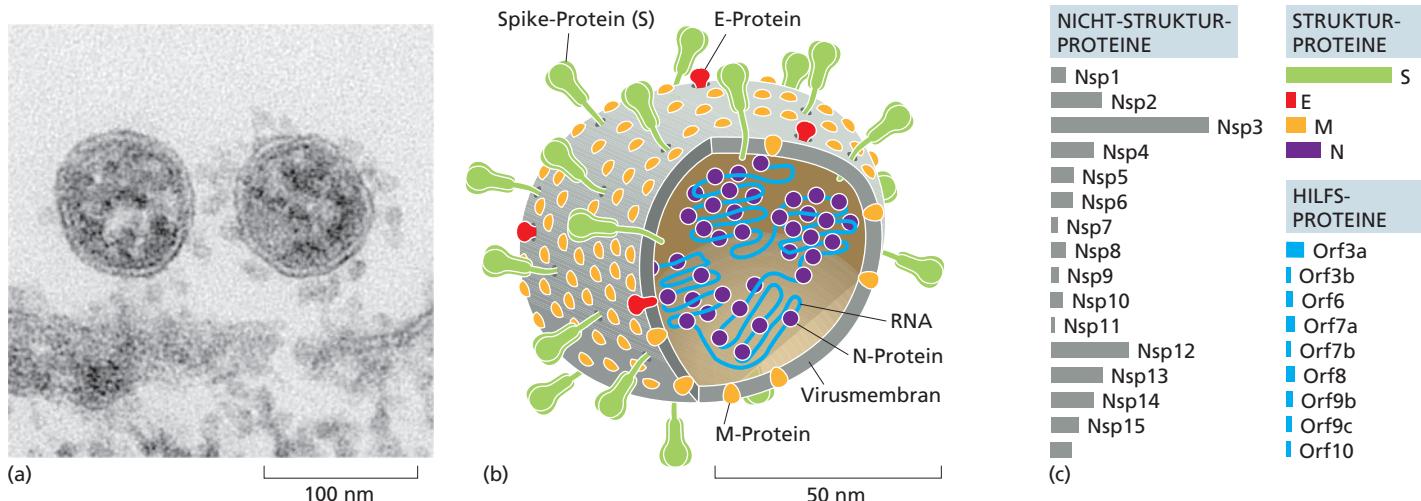
### 1.4.11 Die COVID-19-Pandemie hat das Augenmerk der Wissenschaftler auf das SARS-CoV-2-Coronavirus gelenkt

Nachdem wir einige der bedeutendsten und gut untersuchten Modellorganismen besprochen haben – die auf der Zelle als ihrer grundlegenden Einheit fußen – wenden wir uns nun einem intensiv untersuchten Virus zu. Viren, die im Wesentlichen auf Zellen gedeihen, sind in allen drei Domänen des Lebens zu finden: in Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Wir haben sie bereits früher in diesem Kapitel eingeführt, als wir einige Viren von *Escherichia coli* besprochen haben; diese dienten als entscheidende experimentelle Systeme für die anfängliche Entwicklung der Molekularbiologie. Hier konzentrieren wir uns auf ein bedeutendes Virus, SARS-CoV-2, das unsere Zellen befällt und das, aufgrund der verbreiteten Aufmerksamkeit, die ihm Wissenschaftler entgegen brachten, ein Modellsystem für das Verständnis eukaryotischer Viren wurde. Aber bevor wir das Virus im Einzelnen behandeln, betrachten wir, wie Viren – in schützende Hüllen verpackte Genome – erstmals entstanden und wie sie sich im Laufe der Zeit entwickelt haben.

In Kapitel 6 wird besprochen, dass Zellen sich vermutlich zuerst in einer „RNA-Welt“ entwickelt haben, bevor es Proteine oder DNA-Moleküle gab. Wissenschaftler halten es für möglich, dass es sogar damals parasitäre genetische Elemente gab, und zwar in Form kleiner RNA-Moleküle, die aus entwickelteren Replikationseinheiten für ihre eigene Proliferation einen Vorteil zogen. Man glaubt, dass diese die Vorfahren der heutigen kleinsten Viren mit einzelsträngigen RNA-Genomen mit nur 3000 Nukleotiden sind. Damit sind virusartige Einheiten wahrscheinlich über 3 Milliarden Jahre ein allgegenwärtiges Merkmal des Lebens auf der Erde gewesen.

Ein Virus benötigt ein Genom, das zumindest für zwei Funktionen codiert: erstens, einen Nukleinsäurereplikationsvorgang, der viele Kopien seines Genoms erzeugt, sobald das Virus in die Wirtszelle gelangt ist, und zweitens, einen Genomverpackungsprozess, der diese neuen Genome mit einer schützenden Proteinhülle umschließt und damit dem Virus gestattet, die Wirtszelle zu verlassen und nachfolgend andere Zellen zu befallen. Aber die heute vorkommenden Viren haben sich über Milliarden von Infektionszyklen entwickelt, während derer ein ständiger Krieg zwischen den Wirtsorganismen und den Viren herrschte – dabei haben die Wirtszellen viele Virusabwehrmechanismen entwickelt und die Viren wiederum Wege, diese Abwehr zu überwinden. Durch zufällige Mutationszyklen und anschließende natürliche Selektion über eine lange Evolutionszeit sind die meisten Virusgenome daher weit größer als sie es für die beiden Kernfunktionen sein müssten. Viele ihrer zusätzlichen Gene codieren für Proteine, die den Viren helfen, die Abwehr der Wirtszellen zu umgehen.

Coronavirus-Genome sind große, einzelsträngige RNA-Moleküle, mit einer Länge von etwa 30 000 Nukleotiden. Die RNA ist in eine Proteinhülle gepackt, die mit einer Lipiddoppelschicht-Hülle bedeckt ist, aus welcher Protein-Spikes herausragen (Abb. 1.49a und b). Viele Coronastämme zirkulieren in Tierarten, darunter Schweine, Vögel und Fledermäuse. Manche Stämme zirkulieren auch im Menschen; diese sogenannten „endemischen“ Stämme verursachen nur milde Symptome und sind für etwa ein Viertel der üblichen Erkältungen verantwortlich. Aber in seltenen Fällen mutiert ein Coronavirus der Fledermaus auf eine Weise, die es ihm ermöglicht, Menschen zu infizieren; im Menschen kann es sehr schwere, sogar tödliche Erkrankungen verursachen. Man glaubt, dass die COVID-19-Pandemie von 2020 auf diese Weise entstand. Das Virus SARS-CoV-2, das COVID-19 verursacht, bildet 29 Proteine (Abb. 1.49c). Bei manchen handelt es sich um Strukturproteine, die das virale RNA-Genom in die Viruspartikel verpacken. Die Nicht-Strukturproteine sind für die Replikation des Virusgenoms innerhalb der Wirtszelle verantwortlich und darüber hinaus stellen sie sicher, dass die Virusgene,



**Abb. 1.49 Das Coronavirus.** (a) Elektronenmikroskopische Aufnahme des SARS-CoV-2-Viruspartikels, das an der Oberfläche einer Affenzelle in Kultur haftet. (b) Schnittdarstellung des Virus, welche die herausragenden Spike-Proteinmoleküle und einige wenige andere wichtige Proteine aufzeigt. Das Spike-Protein ist das Hauptziel für Impfstoffe, die entwickelt wurden, um Infektionen zu blockieren, weil es das Virus an die Außenseite der Wirtszellen heftet und dann die Übertragung des Virusgenoms ins Zellinnere katalysiert. Wie gezeigt, wird das RNA-Genom ungleichmäßig in dem umhüllten Viruspartikel gepackt. (c) Die 29 von SARS-CoV-2 gebildeten Proteine verteilen sich auf drei verschiedene Kategorien. Der jeweilige Ort der Strukturproteine S, M, E und N im Virus ist in Bild B vermerkt. Jedes der Proteine, das in der Kategorie „akzessorisch“ aufgelistet ist, spielt eine Rolle beim Schutz vor den Reaktionen des Wirts gegen das Virus. Zu den Funktionen der Nicht-Strukturproteine zählen die Bindung an Ribosomen, um die Proteinsynthese des Wirts zu blockieren (Nsp1), die Bildung einer Replikationsorganelle mit einer Doppelmembran aus Zellmembranen des Wirts (Nsp3, 4 und 6) und die Bildung der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (Nsp7, 8 und 12). Die Art und Weise, auf die sich das Virus selbst reproduziert, sobald es innerhalb der Wirtszelle ist, ist in Abb. 5.62 gezeigt. (a, aus M. Laue et al. *Sci Rep.* 11: 3515, 2021. Mit Erlaubnis von Springer Nature).

einschließlich des viralen RNA-Polymerase-Komplexes, ordentlich in Proteine translatiert werden. Und, wie zu erwarten, helfen andere Proteine, die Immunabwehr des Wirts, die in Kapitel 24 behandelt wird, zu verhindern.

Das SARS-CoV-2-Virus ist eng mit den Coronaviren verwandt, die Erkältungen verursachen, und ebenso mit dem SARS-CoV-Virus, das 2002 aus Fledermäusen kam und fast 1 von 10 infizierten Personen tötete. Wir wissen immer noch nicht, was SARS-CoV- und SARS-CoV-2-Infektionen für den Menschen so viel gefährlicher machen als die durch andere eng Verwandte verursachten Infektionen, die nur eine milde Erkältung auslösen. Aber angesichts von Tausenden Forschungslaboren, die sich augenblicklich auf das Verstehen der Zellbiologie von SARS-CoV-2 konzentrieren, mit dem Ziel, die COVID-19-Pandemie zu verbessern, sollten wir die Antwort auf diese Fragen in naher Zukunft kennen. Diese Untersuchungen bereiten uns sicher besser auf den Umgang mit anderen neuartigen Viren vor, die uns bedrohen werden.

#### 1.4.12 Menschen sind einzigartig mit den Berichten über ihre Eigenheiten

Als Menschen haben wir natürlich besonderes Interesse am Genom des Menschen. Wir möchten wissen, wie unser Genom und deren Produkte arbeiten. Aber selbst wenn man eine Maus wäre und vorwiegend damit beschäftigt wäre, wie Mausgene und deren Produkte funktionieren, wären Menschen als Modell für genetische Vergleiche wegen einer bestimmten Eigenschaft verlockend: Wir führen durch medizinische Untersuchungen und Selbstbeobachtung Buch über unsere eigenen genetischen und andere Unvollkommenheiten. Die Menschenpopulation ist riesig – sie besteht heute aus über 7 Milliarden Individuen – und die Fähigkeit, sich selbst zu beobachten, bedeutet, dass eine große Informationsdatenbank über Mutationen im Menschen-Genom und deren Auswirkungen zur Verfügung steht. Die über 3 Milliarden Nukleotidpaare umfassende menschliche Genomsequenz ist für Hunderttausende verschiedener Menschen bestimmt worden. Dadurch ist

es jetzt leichter als jemals zuvor, für jeden beliebigen Mutantenphänotyp im Menschen die verantwortliche genetische Veränderung auf molekularer Ebene zu identifizieren, die für einen bestimmten Mutanten-Phänotyp beim Menschen verantwortlich ist.

Was meinen wir eigentlich genau, wenn wir von *dem* menschlichen Genom reden? Wessen Genom? Zwei zufällig herausgegriffene Personen unterscheiden sich durchschnittlich an rund 4 Millionen Stellen in ihrer DNA-Sequenz (s. Tab. 4.3). Das menschliche Genom ist jedoch eine viel komplexere Sache: Es umfasst den gesamten Vorrat an verschiedenen Genvarianten, die sich in der Menschenpopulation finden. Wie in Kapitel 4 beschrieben, hilft uns das Wissen dieser Variation, die menschliche Biologie zu verstehen; beispielsweise, warum manche Personen für eine bestimmte Krankheit eher prädisponiert sind als andere, oder weshalb manche Menschen gut auf ein Medikament ansprechen, andere dagegen nur schlecht. Die genetische Variationsbreite im menschlichen Genom wird uns auch Hinweise auf unsere Geschichte liefern – einschließlich der Völkerwanderungen und Vermischungen unserer Vorfahren, die Infektionen, an denen sie litten, und die Nahrung, die sie aßen. Dies alles hat Spuren in den verschiedenen Ausformungen von Genen hinterlassen, die in den Menschengemeinschaften, die den Erdball bevölkern, überlebt haben. Indem Wissenschaftler diese Tatsache ausnutzen, haben sie faszinierende Aspekte unserer Vergangenheit entdeckt.

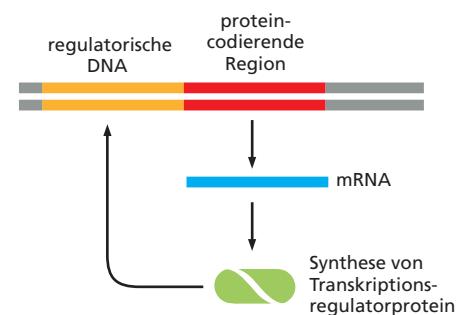
Wenn wir die Erkenntnisse aus Menschen, Mäusen, Fischen, Fliegen, Würmern, Hefen, Pflanzen und Bakterien zusammenfassen – indem wir Gensequenzähnlichkeiten nutzen, um die Übereinstimmungen zwischen einem Modellorganismus und einem anderen festzustellen – vergrößert sich unser Wissen über sie alle enorm.

#### 1.4.13 Um Zellen und Organismen zu verstehen, brauchen wir Mathematik, Computer und quantitative Information

Mit der Kenntnis ganzer Genomsequenzen ausgestattet, können wir die Gene, Proteine und RNA-Moleküle in einer Zelle auflisten, und wir haben Methoden, die es uns gestatten, ein Bild des komplexen Netzes der Wechselwirkungen untereinander zu zeichnen. Aber wie können wir all diese Informationen so verarbeiten, dass wir verstehen, wie Zellen funktionieren? Sogar für einen einzelnen Zelltyp, der zu einer einzigen Organismenart gehört, ist die heute vorhandene Datenflut überwältigend. Die einfache und eher intuitive Argumentation, auf die sich Biologen gewöhnlich stützen, scheint angesichts solcher Komplexität zunehmend unpassend zu sein.

In der Tat ist die Schwierigkeit mehr als nur eine Sache der Datenflut. Biologische Systeme sind beispielsweise voll von Rückkoppelungsschleifen, und das Verhalten sogar des einfachsten Systems mit einer Rückkoppelung lässt sich sehr schwer allein durch Intuition vorhersagen (Abb. 1.50). Kleine Änderungen der Parameter können

**Abb. 1.50 Ein sehr einfacher Genregulationskreislauf.** Ein einzelnes Gen reguliert seine eigene Expression, weil sein Proteinprodukt ein Transkriptionsregulator ist, der an die regulatorische DNA seines eigenen Gens bindet. Ein einfaches Schema wie dieses findet sich an vielen Stellen in diesem Buch. Es dient oft dazu, unser Wissen zusammenzufassen, aber viele Fragen bleiben dabei unbeantwortet. Wenn das Protein bindet, hemmt oder stimuliert es dann die Transkription des Gens? Wie stark hängt die Transkriptionsgeschwindigkeit von der Proteinkonzentration ab? Wie lange bleibt ein Proteinmolekül durchschnittlich an DNA gebunden? Wie lange dauert es, um jedes mRNA- oder Proteinmolekül herzustellen, und wie rasch wird jede Molekülart wieder abgebaut? Mathematische Modelle (wie in Kapitel 8 erklärt) zeigen, dass wir auf all diese und andere Fragen quantitative Antworten brauchen – durch direkte Beobachtungen und Experimente erhalten –, bevor wir das Verhalten selbst dieses einfachen Regelkreises vorhersagen können. Bei unterschiedlichen Parameterwerten könnte sich das System auf ein jeweils charakteristisches Fließgleichgewicht einpendeln; oder es könnte sich als Schalter verhalten, der in dem einen oder anderen alternativen Zustand verharren kann; oder es könnte oszillieren; oder es könnte große zufällige Schwankungen zeigen.



das Ergebnis radikal verändern. Um von einem Schaltbild zu einer Verhaltensvorhersage zu kommen, benötigen wir detaillierte quantitative Informationen, und um aus dieser Information Schlussfolgerungen zu ziehen, brauchen wir Mathematik und Computer.

Solche Werkzeuge für die quantitative Argumentation sind unverzichtbar, aber sie sind nicht allmächtig. Man könnte vielleicht glauben, dass man nur wissen müsste, wie jedes Protein in einer Zelle jedes andere Protein beeinflusst und wie die Expression jedes Gens durch andere Genprodukte reguliert wird, um berechnen zu können, wie sich die Zellen insgesamt verhalten – wie ein Astronom die Bahnen der Planeten oder ein Chemieingenieur die Stoffströme in einer Fabrik berechnen kann. Aber jeder Versuch, dieses Kunststück für so etwas wie eine lebende Zelle zu vollbringen, zeigt die Grenzen unseres derzeitigen Wissensstands. Unsere Information, so umfangreich sie auch ist, ist voller Lücken und Ungewissheiten. Zudem ist sie zum großen Teil eher qualitativ als quantitativ. Meistens fassen die Zellbiologen, die die Kontrollsysteme der Zelle untersuchen, ihr Wissen in einfachen Schemata zusammen, wie sie sich auch in diesem Buch überall finden, und nicht in Zahlen, Kurven und Differenzialgleichungen.

Eine der größten Herausforderungen für die heutigen Biologen ist es, den Schritt von der qualitativen Beschreibung und intuitiven Argumentation hin zur quantitativen Beschreibung und mathematischen Herleitung zu machen. Bis jetzt ist diese Aufgabe nur für sehr einfache Teilstücke der Maschinerie lebender Zellen gelöst – Subsysteme, die eine Handvoll verschiedener Proteine oder zwei oder drei kreuzregulierende Gene umfassen, bei denen Theorie und Experiment eng Hand in Hand gehen. In diesem Buch werden wir später einige dieser Beispiele behandeln, ein großer Teil von Kapitel 8 ist einigen neuen Ansätzen gewidmet, die dazu entworfen wurden, die zunehmend komplizierten Fragen der Biologie zu beantworten.

Wissen und Verständnis verleihen die Macht, um im gegebenen Fall eingreifen zu können – bei Menschen, um Krankheiten zu vermeiden oder zu bekämpfen; bei Pflanzen, um bessere Ernteerträge zu erzeugen; bei Bakterien, Archaeen und Pilzen, um sie zu unserem Nutzen zu kontrollieren. All diese biologischen Unternehmungen sind miteinander verbunden, weil die genetische Information sämtlicher Lebewesen in der gleichen Sprache geschrieben ist. Die neu erworbene Fähigkeit der Molekularbiologen, diese Sprache zu lesen und zu deuten, hat bereits begonnen, unser Verhältnis zu den Lebewesen zu verändern. Die Darstellung der Zellbiologie in den nachfolgenden Kapiteln wird den Leser hoffentlich darauf vorbereiten, das große biowissenschaftliche Abenteuer zu verstehen, das wir durch das restliche Jahrhundert hindurch prognostizieren, und vielleicht sogar dazu beizutragen.

## Zusammenfassung

*Leistungsfähige neue Techniken, einschließlich schneller und billiger Genomsequenzierung, ermöglichen rasche Fortschritte unseres Wissens über die menschliche Biologie, mit Konsequenzen für das Verständnis und die Behandlung menschlicher Krankheiten. Aber lebende Systeme sind unglaublich komplex, und einfache Modellorganismen haben eine entscheidende Rolle bei der Enthüllung universeller genetischer und molekularer zellbiologischer Mechanismen gespielt. So hat beispielsweise die frühe Forschung am Bakterium Escherichia coli und seinen Viren die Grundlagen geliefert, die erforderlich waren, um die grundlegenden genetischen Mechanismen in allen Zellen zu entschlüsseln. Die Forschung an der einzelligen Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, die weiterhin als einfacher Modellorganismus für die eukaryotische Zellbiologie dient, hat die molekulare Basis für viele entscheidende Vorgänge aufgedeckt – Vorgänge, die während mehr als Milliarden von Jahren der*

eukaryotischen Evolution auffällig konserviert wurden. Auch haben Biologen eine kleine Anzahl vielzelliger Lebewesen für intensive Untersuchungen ausgewählt: Ein Wurm, eine Fliege, ein Fisch, die Maus und der Mensch dienen als Modellorganismen für Tiere; ein kleines Mitglied der Kreuzblütler dient als Modellorganismus für die Pflanzenbiologie. Sogar noch heute bleibt die Forschung, die sich auf diese und andere Modellorganismen konzentriert, für das Verständnis von uns selbst – sowie für den Antrieb wissenschaftlicher und medizinischer Fortschritte – entscheidend.

## Literatur

### 1 Allgemeines

- Alberts, B., Hopkin, K., Johnson, A. et al. (2019). *Essential Cell Biology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Norton.
- Barton, N.H., Briggs, D.E.G., Eisen, J.A. et al. (2007). *Evolution*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Darwin, C. (1859). *On the Origin of Species*. London: Murray.
- Hall, B.K. und Hallgrímsson, B. (2014). *Strickberger's Evolution*. 5<sup>th</sup> ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett.
- Lynch, M. (2007). *The Origins of Genome Architecture*. Oxford: Oxford University Press.
- Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H. et al. (2018). *Brock Biology of Microorganisms*. 15<sup>th</sup> ed. London: Pearson.
- Margulis, L. und Chapman, M.J. (2009). *Kingdoms and Domains: An Illustrated Guide to the Phyla of Life on Earth*. San Diego: Academic Press.
- Moore, J.A. (1993). *Science as a Way of Knowing*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

### 1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde

- Blain, J.C. und Szostak, J.W. (2014). Progress toward synthetic cells. *Annu. Rev. Biochem.* 83: 615–640.
- Brenner, S., Jacob, F. und Meselson M. (1961). An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190: 576–581
- Gibson, D.G., Benders, G.A., Andrews-Pfannkoch, C. et al. (2008). Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319: 1215–1220.
- Koonin, E.V. (2005). Orthologs, paralogs, and evolutionary genomics. *Annu. Rev. Genet.* 39: 309–338.
- Noller, H. (2005). RNA structure: reading the ribosome. *Science* 309: 1508–1514.
- Watson, J.D. und Crick, F.H.C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737–738. Genome.

### 1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens

- Baker, B.J., De Anda, V., Seitz, K.W. et al. (2020). Diversity, ecology and evolution of Archaea. *Nat. Microbiol.* 5: 887–900.
- Doolittle, W.F. und Brunet, T.D.P. (2016). What is the tree of life. *PLoS Genet.* 12 (4): e1005912.
- Eme, L., Spang, A., Lombard, J. et al. (2017). Archaea and the origin of eukaryotes. *Nat. Rev. Microbiol.* 15 (12): 711–723.
- Hug, L.A., Baker, B.J., Anantharaman, K. et al. (2016). A new view of the tree of life. *Nat. Microbiol.* 1: 16048.
- Kerr, R.A. (1997). Life goes to extremes in the deep earth—and elsewhere?. *Science* 276: 703–704.
- Woese, C. (1998). The universal ancestor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 6854–6859.

### 1.3 Eukaryoten und der Ursprung der Eukaryotenzelle

- Andersson, S.G., Zomorodipour, A., Andersson, J.O. et al. (1998). The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 396: 133–140.
- Burki, F., Roger, A.J., Brown, M.W. et al. (2020). The new tree of eukaryotes. *Trends Ecol. Evol.* 35 (1): 43–55.
- Carroll, S.B., Grenier, J.K. und Weatherbee, S.D. (2005). *From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design*. 2<sup>nd</sup> ed. Maldon, MA: Blackwell Science.
- Imachi, H., Nobu, M.K., Nakahara, N. et al. (2020). Isolation of an archaeon at the prokaryote–eukaryote interface. *Nature* 577: 519–525.
- Spang, A., Caceres, E.F. und Ettema, T.J.G. (2017). Genomic exploration of the diversity, ecology, and evolution of the archaeal domain of life. *Science* 357 (6351): eaaf3883.

### 1.4 Modellorganismen

- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A. et al. (2000). The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 287: 2185–2195.
- Blattner, F.R., Plunkett, G., Bloch, C.A. et al. (1997). The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 277: 1453–1474.
- Goffeau, A., Barrell, B.G., Bussey, H. et al. (1996). Life with 6000 genes. *Science* 274: 546–567.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860–921.
- Krupovic, M., Dolja, V.V. und Koonin, E.V. (2019). Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 17 (7): 449–458.
- Lander, E.S. (2011). Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 470: 187–197.
- Lynch, M. und Conery, J.S. (2000). The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science* 290: 1151–1155.
- Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66: 193–292.
- Prangishvili, D., Bamford, D.H., Forterre, P. et al. (2017). The enigmatic archaeal virosphere. *Nat. Rev. Microbiol.* 15 (12): 724–739.
- Reed, F.A. und Tishkoff, S.A. (2006). African human diversity, origins and migrations. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16: 597–605.
- The *Arabidopsis* Initiative (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408: 796–815.
- The *C. elegans* Sequencing Consortium (1998). Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* 282: 2012–2018.
- Tinsley, R.C. und Kobel, H.R. (eds.) (1996). *The Biology of Xenopus*. Oxford: Clarendon Press.
- Weiss SR (2020) Forty years with coronaviruses. *J. Exp. Med.* 217 (5): e20200537.