

Der Merkurstab

Zeitschrift für Anthroposophische Medizin - Journal of Anthroposophic Medicine

Digitales Archiv

Autor(en)	Peter Goedings
Titel	Das Genom der weißbeerigen Mistel (<i>Viscum album</i>)
Zeitschrift	Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin
Publikationsjahr	2017
Jahrgang	70
Heftnummer	3
Heftname	3 Themenheft: Integrative, multimodale Krebstherapie (Teil 1) Mai/Juni
Seiten	187 - 194
Artikel-ID	DMS-20792-DE
URL	www.anthromedics.org/DMS-20792-DE
DOI	https://doi.org/10.14271/DMS-20792-DE
Bibliografische Angabe	Goedings P. Das Genom der weißbeerigen Mistel (<i>Viscum album</i>). Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin 2017;70(3):187-194.

Dieser Artikel stammt aus dem Merkurstab-Archiv, das Veröffentlichungen seit 1946 umfasst. Insbesondere bei länger zurückliegenden Arbeiten ist der jeweilige medizinhistorische Kontext zu berücksichtigen.

Dieser Artikel ist urheberrechtlich geschützt und darf nicht ohne Genehmigung weiterverbreitet werden.

Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland e.V.
Herzog-Heinrich-Straße 18
DE-80336 München

www.gaed.de
info@gaed.de



Anthromedics

Anthroposophic Medicine.
Development. Research. Evaluation.

www.anthromedics.org

Das Genom der weißbeerigen Mistel (*Viscum album*)

PETER GOEDINGS

Das Genom der weißbeerigen Mistel (*Viscum album*)

■ Zusammenfassung

Viscum album (die weißbeerige Mistel) hat ein außergewöhnlich großes Genom. Pflanzen und Tieren mit einem exzeptionell großen Genom ist gemeinsam, dass sie sich langsam entwickeln, nicht nur als individuelles Exemplar, sondern auch als Spezies in der Evolution. Ein langsames Wachstum, ein herabgesetzter Metabolismus und eine retardierte Entwicklung des Organismus gehen mit einer Stabilität des massiven Erbguts einher. Die genetische Stabilität von Lebewesen mit einer sehr großen Erbmasse kontrastiert mit der genetischen Instabilität einer karzinogenen Entwicklung. Dies könnte für eine Tumorthherapie mit einem Extrakt aus der weißbeerigen Mistel relevant sein.

■ Schlüsselwörter

(Nicht-)kodierende DNA
Genetische Stabilität
Malignität
Mistlextrakt

The genome of white-berried mistletoe (*Viscum album*)

■ Abstract

Viscum album (white berry mistletoe) is a plant species with an extraordinarily large genome size. Plants and animals with an extraordinarily large genome have some features in common. They show a slow development of the individual subject as well as of the species in its evolution. A slow growth, a diminished metabolism and a retarded development of the organism are accompanied by a high stability of the genome. Whereas such large genomes have a high stability with resistance against e.g. gene mutation, on the contrary cancer cells and tissues are marked by genetic instability. This contrast may be relevant for the use of a mistletoe extract in cancer therapy.

■ Keywords

(Non-)coding DNA
Genetic stability
Malignancy
Mistletoe extract

Die weißbeerige Mistel

So ist also die Mistel, die weißbeerige: ein mehr oder weniger runder Busch am Aste eines Baumes, mit den Blättern dem Sonnenlicht von allen Seiten ausgesetzt, langsam aber stetig sich ausbreitend in einem sich wiederholenden Muster von grünen Zweigen und Laubblättern. Im Frühling öffnen sich die kleinen männlichen Blüten, auf benachbarten Exemplaren die unscheinbaren weiblichen Blüten, die aber so Wichtiges wie die Beeren hervorbringen, die zur Winterzeit hellweiß sind und deren lichtdurchflutete, weiche Substanz einen kleinen grünen Embryo umhüllt.

Aber wer weiß, was Kern und Hülle sind?

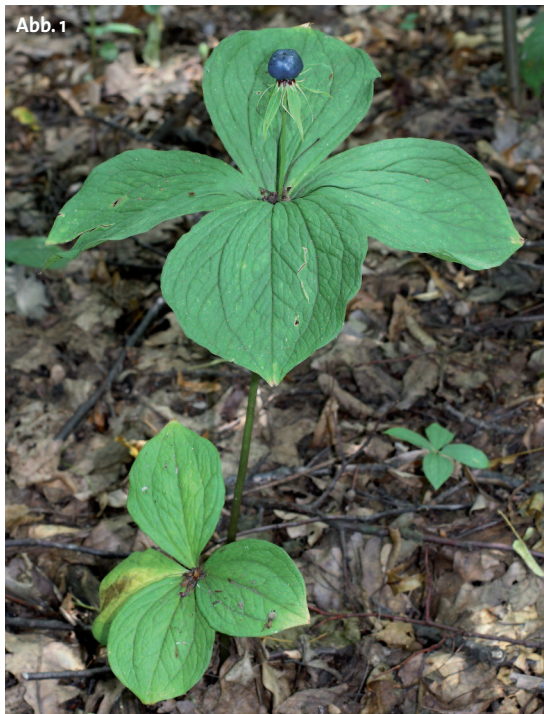
Was ist in einem Kern?

Jede Zelle eines höheren Lebewesens enthält einen Nukleus mit einem Genom oder Erbgut, worin die Desoxyribonukleinsäure-Verbindungen (DNA) als materielle Grundlage für die Vererbung gelten. Die Reihenfolge der Nukleotiden(-Triplette) der DNA kann „abgelesen“ und in RNA (Transkription) und dann wiederum in Proteine (Translation) umgesetzt werden. So wurde es im Jahre 1958 als zentrales Dogma der Molekularbiologie von Francis Crick formuliert, und so hat es noch immer Geltung. Sobald wir uns aber in die Einzelheiten eines Genoms vertiefen, kommen wir schon bald zu unglaublichen Zahlenmengen und Konfigurationen, die zwar im Detail, jedoch in ihrer Gesamtheit kaum konkret vorstellbar sind. Eine lebende Zelle mit Zellkern und anderen Organellen enthält Abermillionen von Strukturen, und alle diese Strukturen sind in der räumlich-zeitlichen Ordnung der Zellphysiologie höchst präzise aufeinander abgestimmt. Milliarden von Basenpaaren sind in DNA-Strängen, dann in Genen und Chromosomen zu einer sinnvollen Gesamtheit konfiguriert. Die *haploide* Zahl an DNA-Basenpaaren beläuft sich beim Menschen auf drei Milliarden in einem Zellkern.

Die physiologischen Abläufe im Zellnukleus und die gesamte Kernstruktur sind also äußerst komplex. In einem Zellkern bewegt sich allerdings die Anzahl der Gene, die für die Kodierung von Proteinen zuständig sind, bei Pflanzen und Tieren in einem relativ engen Bereich, mit einigen Ausnahmen zwischen vier- und vierzigtausend Genen. Es gibt jedoch zusätzliche DNA, die

Abb. 1
Vierblättrige
Einbeere (*Paris*
***quadrifolia*)**

Die Gattung *Paris* gehört zur Familie der Germergewächse (*Melanthiaceae*; Ordnung der *Liliales*). In der Ordnung *Liliales* gibt es verschiedene andere Gattungen mit einer vergleichbar großen Kernmasse der pflanzlichen Zellen, wie die mit der Einbeere auch in der äußeren Erscheinungsform direkt verwandte Waldlilie (*Trillium*) und die etwas entfernter verwandte Schachblume (*Fritillaria*).



nicht für die Synthese von Proteinen benutzt wird, aber in sehr unterschiedlichen Mengen vorkommt, weshalb die Kernmasse bei Pflanzen und Tieren stark variiert, bei Blütenpflanzen sogar um das Tausendfache. In der menschlichen Zelle werden nur etwa 1–2 % der gesamten DNA direkt für die Kodierung von Proteinen gebraucht. Die Bedeutung der übrigen, nicht-Protein-kodierenden DNA (also etwa 98 % der Gesamtmenge) ist längst noch nicht völlig aufgedeckt, aber es darf angenommen werden, dass sie eine sehr wichtige und oft unentbehrliche „innerbetriebliche“ steuernde Funktion hat. Ein Beispiel ihrer Bedeutung ist die große Diversität in der Bildung von Antikörpern für die adaptive Immunität. Während nur wenige unterschiedliche Antikörper unmittelbar vom Protein-kodierenden Teil der DNA abgeleitet werden können, wird durch den modulierenden Einfluss der nicht-Protein-kodierenden DNA, unter anderem durch alternatives Spleißen („alternative splicing“), das Potential der adaptiven Immunität sehr viel größer. In der Forensischen Medizin wird gerade die nicht-kodierende DNA zur Identifizierung des individuellen Menschen bestimmt, da die kodierende DNA bei allen Menschen weitgehend identisch ist. Von der regulierenden Funktion nicht-kodierender DNA-Elemente gibt auch eine Art Seepferdchen, das Tigerschwanz-Seepferdchen (*Hippocampus comes*), ein schönes, erst kürzlich beschriebenes Beispiel. Seepferdchen haben eine hochspezialisierte und abweichende Morphologie, unter anderem mit einem eigenen Reproduktionsverhalten, wobei das Männchen die Eier des Weibchens in einem Beutel an der Bauchseite ausbrütet. Das Tigerschwanz-Seepferdchen hat ein Genom von etwa 0,7 pg mit einem relativ großen evolutionären Verlust an nicht-kodierender DNA, im Vergleich zum Stichling (*Gasterosteus* sp.) oder Nil-Maulbrüter (*Oreochromis niloticus*), die alle zu den sogenannten Barschverwandten (perco-

morphen Fischen) gehören. Mit diesem Verlust nimmt der regulative Einfluss auf die benachbarten Protein-kodierenden Gene, unter anderem das SHOX-Gen, ab, was eine *physiologische* Änderung der gesamten Körperbeschaffenheit des Seepferdchens mit sich bringt. Das SHOX-Gen ist für die Entwicklung der Gliedmaßen, des Nervensystems, der Nieren und des Herzens zuständig. Nun kommt dieses Gen beim Menschen auch vor und wird von nicht-kodierenden, regulativen Genen reguliert. Eine *humanpathologische* Veränderung der kontrollierenden benachbarten Gene oder des Gens selbst ist als Léri-Weill-Syndrom bekannt, eine Skelettdysplasie mit disproportioniertem Kleinwuchs (1).

Verhältnismäßig viel nicht-Protein-kodierende DNA scheint auf einen größeren Bedarf der Zelle an funktionsdifferenzierendem Potenzial hinzuweisen (2). Nun gibt es Pflanzen und Tiere, deren Zellen relativ wenig komplexe Funktionen zu erfüllen haben, aber trotzdem eine unverhältnismäßig große Kernmasse mit sehr viel nicht-kodierender und „repetitiver“ DNA im haploiden Chromosomensatz besitzen. Dieses bemerkenswerte Phänomen wird „C-Wert-Enigma“ genannt. Zur relativ kleinen Gruppe solcher „enigmatischen“ Lebewesen mit einem besonders großen Genom gehört die weißbeerige Mistel (*Viscum album*). Sie verfügt über etwa dreißigmal so viel DNA in den Kernen ihrer Zellen im Vergleich zum Menschen.

Pflanzen mit einem besonders großen Genom

Floristische Außenseiter mit einem selten großen Erbgut ($1C > 50$ pg) gibt es hauptsächlich in den botanischen Ordnungen der *Liliales* und *Santalales*. Weniger exzeptionell große, aber dennoch größere Genome treten bei einigen Farnen und allgemeiner bei den Gymnospermen (wie Tanne und Kiefer) auf.

Paris quadrifolia ist eine Pflanze in der Familie der *Melanthiaceae* (Germergewächse; Ordnung der *Liliales*). Die Zellkerne der Einbeere enthalten deutlich mehr DNA als der Zellkern im menschlichen Organismus. Ihr $1C$ -Wert (der haploide Satz des Genoms einer Zelle) beträgt etwa 60 pg, zwanzigmal so viel im Vergleich mit dem menschlichen Erbgut (3 pg). Dabei ist sie eine recht einfache Pflanze: ein Wirtel von vier einfachen ovalen Laubblättern mit glattem Rand, woraus sich eine Blüte erhebt mit einem Kranz von vier etwas breiteren Kelchblättern, vier schmalen Kronblättern, acht Staubgefäßen und einem Fruchtknoten, aus dem später eine blauschwarze Beere hervorgeht (*Abb. 1*).

Die europäische Einbeere hat eine räumlich ziemlich entfernte Verwandte, *Paris japonica*, die noch mehr DNA im Kern enthält ($1C = 152$ pg) und deswegen als Pflanze mit dem größten Genom gilt. Bildlich gesprochen: Würde man ihre DNA als einen einzigen Strang auseinanderziehen können, wäre dieser so lang wie der Big Ben in London hoch ist. Trotz ihres materiellen Reichtums ist die Pflanze dennoch in der äußeren Erscheinung bescheiden geblieben. Sie kleidet sich zwar mit doppelt so vielen Laubblättern wie *Paris quadrifolia*, wiederum in einem Wirtel angeordnet, aber auch diese sind recht einfach

gebildet. Darüber steht eine Blüte mit acht bis zehn weißen Blütenblättern, die nun nicht mehr in Kelch- und Kronblätter unterteilt sind, und – salopp gesagt – viel mehr ist es nicht.

Der Vergleich mit Pflanzen mit einem sehr kleinen Genom ist frappierend. Kunstvoll gebildete Pflanzen wie die Kannenpflanze (*Nepenthes pervillei*) (Abb. 2) oder der Zwerg-Wasserschlauch (*Utricularia gibba*), die als karnivore Pflanzen komplexe Organe brauchen, die für spezielle Funktionen ausgerichtet sind, haben ein nur geringfügiges Genom, respektive 0,28 und 0,08 pg. Die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) entwickelt sich rasch, weist von unten nach oben verschiedene Stufen der Metamorphose im goethesischen Sinne auf, ist wenig anspruchsvoll in Bezug auf die Wachstumsbedingungen, fühlt sich in der ganzen Welt zu Hause – und braucht dafür das bescheidene Genom von nur 0,16 pg.

Sowohl beim Zwerg-Wasserschlauch als auch bei der Ackerschmalwand ist, trotz des kleinen Umfangs des Erbguts, eine durchschnittliche Anzahl Protein-kodierender Gene im Zellkern vorhanden. Sie bewegt sich zwischen zwanzig- und dreißigtausend. Auch beim Menschen ist eine vergleichbare Anzahl Protein-kodierender Gene vorhanden. Kleine, aber voll funktionelle Genome sind also schlanker durch nicht-vorhandene, und meistens auch nicht direkt erforderliche, „repetitive“ DNA-Sequenzen. Während es bei anderen Pflanzen etwa 60 % repetitive Genstrukturen geben kann, sind es beim Zwerg-Wasserschlauch nur noch 3 %. Die Reduktion in genetischer Substanz betrifft Retrotransposons, Inter-Gen-Abschnitte und Introns, also DNA-Strukturen, die – jedenfalls im engeren Sinne – nicht unmittelbar für die Transkription und Translation gebraucht werden (3).

Haben Pflanzen mit einem besonders großen Genom gemeinsame äußere Merkmale, also einen gemeinsamen Phänotypus? Die für die Einbeere charakteristischen Merkmale prägen auch andere pflanzliche Organismen mit einem sehr großen Genom: Sie entwickeln sich langsam, einhergehend mit einem trägen Metabolismus, sie sind einfach gebaut, vollziehen eine wenig auffällige Metamorphose in den Blattformen und haben hohe Ansprüche an ihren Standort, der vor allem eine ununterbrochene Wasserversorgung gewährleisten soll. Deswegen sind sie, wie *Paris quadrifolia*, oft in ihrem Bestand gefährdet und zudem wenig begabt, sich gegenüber anderen Pflanzen zu behaupten (4).

Es ist intuitiv nachvollziehbar, dass Pflanzen mit einem großen Genom sich in ihrem Wurzel- und Sprosswachstum langsamer entwickeln und längere Zeit brauchen, bis sie ihre Blüten entfalten: Wo es viel Masse gibt, die sich während der Zellteilung reproduzieren muss, mag es mehr Zeit für Entwicklung und Reifung brauchen. Es gibt aber einen weit wichtigeren Aspekt der verzögerten physiologischen Prozesse. Ein großes Surplus an DNA steht für mehr Steuerung und Regulierung der komplexen Prozesse im Zellkern. Wo mehr gesteuert wird, dauern die physiologischen Prozesse zwar länger,



Abb. 2

Abb. 2
Das C-Wert-Enigma
Zwischen der Größe des Genoms und der Komplexität eines Organismus gibt es keinen unmittelbar erkennbaren Zusammenhang. Zellkerne in den Zellen der komplex gebauten Kannenpflanze (*Nepenthes pervillei*; links) enthalten nur einen Bruchteil an nuklearer DNA ($\tau C = 0,28$ pg) im Vergleich zu den Zellkernen im Gewebe der weniger differenzierten weißbeerigen Mistel (*Viscum album*; rechts; $\tau C = 103$ pg).

Tab. 1: τC -Werte für verschiedene Baumparasiten und Wirtsbäume

Gattung und Art	DNA/Zellkern (in pg/ τC)
Einige Arten der Gattung <i>Viscum</i> in der Familie der <i>Viscaceae</i>*	
<i>Viscum album</i> (Weißbeerige Mistel)	103,0
<i>Viscum cruciatum</i> (Rotbeerige Mistel)	87,9
<i>Viscum crassulae</i> (eine sukkulente Mistelart, die auf ebenfalls sukkulenten <i>Crassula</i> -Arten (Geldbäumen) parasitiert)	82,0
<i>Viscum minimum</i> (Zwergmistel)	62,3
Andere in Europa vorkommende Baumschmarotzer	
<i>Arceuthobium oxycedri</i> (Wacholderzwergmistel; Fam. <i>Viscaceae</i>)	9,1
<i>Loranthus europaeus</i> (Europäische Riemenblume oder Eichenmistel; Fam. <i>Loranthaceae</i>)	8,3
Angiosperme Wirtsbäume von <i>V. album</i>	
<i>Malus sylvestris</i> (Holzapfel)	0,7
<i>Populus alba</i> (Silber-Pappel)	0,5
<i>Salix alba</i> (Silber-Weide)	0,8
Gymnosperme Wirtsbäume von <i>V. album</i>	
<i>Abies alba</i> (Weißtanne)	16,6
<i>Pinus sylvestris</i> (Waldkiefer)	23,0

*Im neuen APG-System ist die Familie der *Viscaceae* in die Familie der *Santalaceae* eingegliedert worden.

aber sie laufen weniger aus dem Gleis – und sind somit stabiler.

Die weißbeerige Mistel (*Viscum album*), ihr Erbgut und ihr Phänotypus

Die Genomgröße der weißbeerigen Mistel (*Viscum album*) ist vor längerer Zeit, und erst vor einigen Jahren im Vergleich verschiedener *Viscum*-Arten, bestimmt worden (5, 6). *Viscum album* hat den größten Gehalt an DNA (103 pg), gefolgt von drei anderen Arten, die allerdings nicht in Europa vorkommen (in Reihenfolge der abnehmenden Kernmasse: *Viscum cruciatum*, *Viscum crassulae* und *Viscum minimum*; Tab. 1). Zwei weitere in

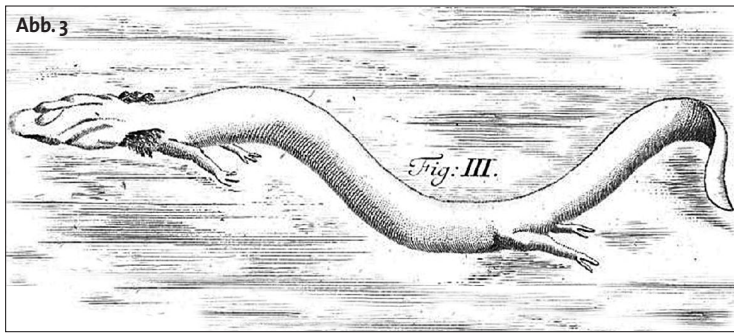


Abb. 3
Grottenolm
(*Proteus anguinus*)
Beim Grottenolm tritt in der Metamorphose von Larve zum Erwachsenenstadium eine Neotenie auf. Die Atmung erfolgt zwar durch die Lungen, aber die Kiemen (s. Zeichnung) werden beibehalten; die Extremitäten sind wenig entwickelt. In der Natur wird ein Grottenolm erst nach etwa 15 Jahren geschlechtsreif und kann ein Alter von etwa 70 Jahren erreichen. Innerhalb der Salamander-Arten gibt es eine inverse Korrelation (1) zwischen Genomgröße und metabolischer Aktivität (51), und (2) zwischen Genomgröße und Anzahl der Spezies in einer Familie (52).

Europa vorkommende halbparasitische Baumschmarotzer, die Zwergmistel (*Arceuthobium oxycedri*) und die Riemenblume (*Loranthus europaeus*), haben ein deutlich kleineres Genom. Baumparasitismus allein erklärt die dramatische Expansion des Genoms bei *Viscum album* also nicht. Bei den Sommerwurzgewächsen (*Orobanchaceae*) ist zwar im Vergleich von nicht-parasitierenden, halb-parasitierenden und voll-parasitierenden Pflanzen dieser Familie ein Trend der Zunahme im Ausmaß des Genoms gefunden worden. Dies mag darauf hinweisen, dass Parasitismus die Größe des Genoms geringfügig beeinflusst (7).

Mehrere Eigenschaften von *Viscum* passen zu den vorhin erwähnten allgemeinen Merkmalen von Pflanzen mit einem sehr großen Genom: Auch die Mistel hat einfache, gleich geformte Laubblattstrukturen. Die Laubblätter ändern sich unwesentlich in den von Jahr zu Jahr neu gebildeten Sprossen. Die Blütenorgane sind aufgebaut aus reduzierten, unscheinbaren Strukturen und brauchen lange Zeit für ihre sichtbare Reifung, bis sie sich erst im nächsten Jahr zu Beginn des Frühlings öffnen. Eine Formwiederholung wird nicht nur in Stängeln und Laub eingehalten, es treten auch bemerkenswert wenig Zwischenformen in der Ausprägung der entweder männlichen oder weiblichen Blüten dieser zweihäusigen Pflanze auf.

So vollzieht sich die Bildung von Blättern und Internodien in einem langsamen, aber gleichmäßig ablaufenden Prozess der sich wiederholenden Organe, von den jungen Pflanzenteilen bis hin zur langsam vollzogenen Seneszenz in stärker verholzten Strukturen. Die metabolische Aktivität ist reduziert, sowohl hinsichtlich der photosynthetischen Aktivität der Chloroplasten (8) als auch bezüglich der Energieerzeugung in den Mitochondrien (9) – eine physiologische Besonderheit, die vielen pflanzlichen Spezies mit einem großen Genom eigen ist (10).

Alle Bildung der Mistel weist ein hohes Maß an Stabilität auf, die von der Erbmasse geprägt ist. Die vegetative Gestaltung ändert sich wenig ab dem Moment, wo die ersten Laubblätter erscheinen. Man könnte meinen, es bleibt jeweils beim Alten oder vielmehr in der Reihenfolge des Erscheinens: beim Jungen. Dies erinnert an Eigenschaften, die auch bei Tieren, die ein auffallend großes Genom haben, auftreten. Bei einigen Salamander-Arten mit großer Kernmasse kommen ein ähnliches Beibehalten der jugendlichen Form und eine Zurückhaltung in der Metamorphose vor, Phänomene, die unter den Begriff der Neotenie oder Pädomorphose fallen.

Tiere mit einem besonders großen Genom

Bei Tieren mit einem großen Genom sind ähnliche Entwicklungsmerkmale zu erkennen wie sie bei Pflanzen mit einer auffallend großen Kernmasse auftreten. Mit zunehmendem Genom nehmen ebenfalls Zellkern, Zytoplasma und Zellvolumen zu, die metabolische Intensität nimmt ab und die Entwicklungszeit wird länger (11). Dazu sind die Arten mehr auf bestimmte Areale begrenzt und im Fortbestand gefährdet. Einige Beispiele seien hier zur Veranschaulichung genannt.

Bei den höheren Vertebraten gibt es keine Arten mit einem Genom über 20 pg, aber einige Amphibien (namentlich Salamander) und Fische (namentlich Lungenfische) haben ein außergewöhnlich großes Erbgut. Salamander mit einem deutlich größeren Genom haben meist einen zurückgehaltenen und verzögerten Formwandel (Metamorphose), was namentlich im Vergleich zu den Fröschen und Kröten – ebenfalls Amphibien, aber mit einer deutlich bescheideneren Kernmasse – absticht. Der Karst-Salamander (*Proteus anguinus*; $1C = 48\text{--}52$ pg; *Abb. 3*) und der gefleckte Furchenmolch (*Necturus maculosus*, $1C = 81\text{--}95$ pg), die beide zur Familie der Proteidae gehören, wollen nicht so richtig erwachsen werden. Sie sträuben sich gegen eine Metamorphose vom Larven- zum Erwachsenenstadium, die Kiemen bleiben erhalten. Beide bleiben also mehr oder weniger „Dauerlarven“. Eine solche Neotenie ist bei Salamandern unterschiedlich ausgeprägt. Es gibt Spezies, die eine normale Metamorphose durchlaufen, dann aber auch welche mit fakultativer oder obligater Neotenie. Im Falle einer fakultativen Neotenie kann die Metamorphose noch durch eine Änderung der äußeren Lebensbedingungen oder künstlich mit einer Thyroid-Hormon-Behandlung induziert werden. Obligat neotene Salamander wie der Grottenolm (*Proteus anguinus*) reagieren jedoch auf solche äußeren Reize nicht mehr. Brisant ist dabei, dass die Genomgröße von metamorphosierenden über fakultativ neotene bis zu obligat neotenen Salamandern zunimmt (12, 13). In dieser Vergleichsreihe gibt es also eine Spezies-abhängige positive Korrelation zwischen dem Umfang des Erbguts und einer verzögerten körperlichen Entwicklung. Hier ist allerdings anzumerken, dass – umgekehrt – eine verzögerte körperliche Entwicklung nicht immer mit einer Zunahme im Genom einhergehen muss. Alles was lebt, ist mannigfachen Ursachen ausgesetzt, und ein besonders großes Genom scheint zunächst eine Voraussetzung für eine konservierende, verzögernde Entwicklung zu sein.

Alle diese Schwanzlurche mit einem besonders großen Genom verhalten sich träge, haben jedoch ein erstaunliches Vermögen zur funktionellen, präzise gesteuerten Geweberegeneration, sobald ein Körperteil verwundet, abgeschnitten oder autonom abgestoßen wird. Der Metabolismus mag also zwar träge sein, aber die Geweberegeneration funktioniert mit einer jugendlichen Frische, die gut passt zu der „Abneigung“, erwachsen zu werden (14).

Schon Pierce und Mitton haben im Jahre 1980 bei Salamandern herausgefunden, dass die genetische

Variation, die zur Diversifizierung der Spezies führt, bei zunehmendem Genom abnimmt (15). Dies wurde später bei einem Vergleich von Andrias- mit Hynobius-Arten, die ein nur halb so großes Erbgut haben, bestätigt (16). Durch die in den letzten Jahren verbesserten technischen Möglichkeiten der Aufschlüsselung des Genoms und der Identifizierung von Substitutionen in den Nukleotiden im Vergleich zu früheren Spezies konnte eine positive Korrelation zwischen der Ausdehnung des Genoms und einer langsameren Evolution nachgewiesen werden (17). Eine solche Korrelation gibt es auch bei den Lungenfischen.

Die Lungenfische (Dipnoi) werden als Zwischenstufe zwischen den Fischen und den Landwirbeltieren (Tetrapoda) betrachtet, erkennbar an der Schädelstruktur, dem Blutkreislauf und den Pfötchen-ähnlichen Extremitäten (18, 19). Lungenfische verfügen sowohl über Kiemen- als auch Lungenatmung. Sie brauchen durchaus beide Atmungen. Wie bei den Amphibien erfordert die Adaptation an Luftschwingungen eine Änderung der Ohranatomie (20). Die heute lebenden nur sechs Spezies der Lungenfische stammen aus einem alten Geschlecht, das bis ins Devon (vor ca. 420–360 Millionen Jahren) zurückreicht. Diese vornehme Abstammung wurde mit einem großen Genom mit Werten zwischen 50 (beim Australischen Lungenfisch: *Neoceratodus forsteri*) und 133 pg (beim Äthiopischen oder Marmorierten Lungenfisch: *Protopterus aethiopicus*, Abb. 4) besiegelt. Es wird allerdings angenommen, dass das Genom der Lungenfische sich erst so stark ausgedehnt hat, nachdem Wirbeltiere schon das Land besiedelt hatten (21, 22). Die allmähliche Diversifizierung zu den relativ wenigen heute lebenden Spezies verlief also parallel zur Ausdehnung des Genoms (23).

Bei den Lungenfischen ist der Metabolismus reduziert, die Körperzellen enthalten weniger Mitochondrien und die oxydative Kapazität ist im Vergleich zu anderen Fischarten geringer (24). Dementsprechend bewegt der Lungenfisch sich – wir sahen Ähnliches schon bei Salamandern mit großer Zellkernmasse – recht träge. Wahrscheinlich ein großer Kontrast zu den Buntbarschen und Pufferfischen, die, bunt gefärbt und gestaltet, in hunderterlei Arten und in einer größeren Verschiedenheit an Gewässern vorkommen, sich aber mit einem viel kleineren Genom (unter 1 pg) begnügen!

Übrigens ist im Tierreich ein großes Erbe an genetischem Material nicht förderlich für die neuronale Entwicklung, denn nun sind auch die Nervenzellen größer und ihre optimale Vernetzung wird verhindert. Bei den Salamandern ist das Kleinhirn (Cerebellum) weniger entwickelt als bei den genetisch ärmeren Fröschen, insbesondere ist das Mittelhirndach (Tectum Mesencephali), das für die Vermittlung der Seh- und Hörreize wichtig ist, bei Salamandern mit einem großen Genom schwächer differenziert (25, 26). Aber unter den Fröschen gibt es auch ein hinsichtlich Kopf- und Gehirnanatomie ausgewiesenes „Simpelchen“, den Australischen Sandfrosch (*Arenophryne rotunda*). Dieser hat dann auch ein – für einen Frosch – auffallend großes Genom und weist pädo-

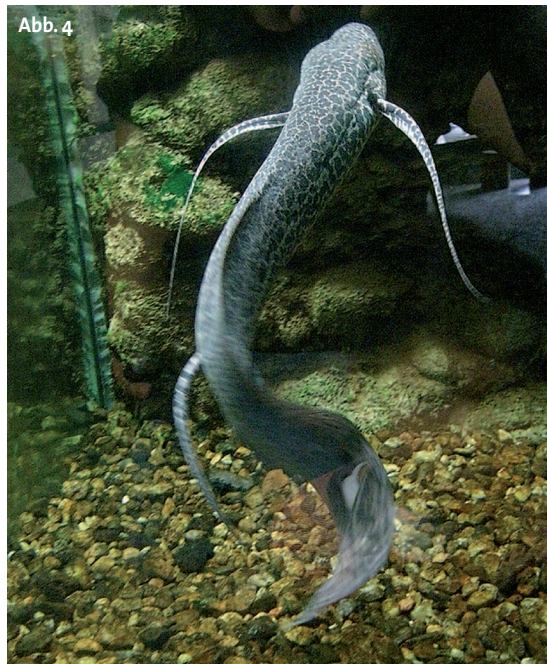


Abb. 4

Abb. 4
Äthiopischer Lungenfisch (*Protopterus aethiopicus*)
Der Äthiopische Lungenfisch kommt in Gewässern von Ost- und Nord-Afrika vor. Die Fischart gehört, zusammen mit der Pflanze *Paris japonica*, zu den Organismen mit der größten Kernmasse.

morphe Merkmale auf (25, 54). Ähnlich wenig begünstigt in ihrer Gehirnanatomie sind Papageien und Kakadus mit einem größeren Genom. Im Vergleich dieser Tierarten untereinander korreliert ihr Hirnvolumen negativ mit der Erbmasse (27). Auch für die Lungenfische lässt sich dies zeigen: Der Australische Lungenfisch (*Neoceratodus*) hat gegenüber anderen Lungenfisch-Spezies zwar ein relativ kleines Genom, ist aber dafür mit einer etwas komplexeren Hirnanatomie ausgestattet (28).

Zusammenfassend lässt sich sagen: Es gibt nicht nur Pflanzen, sondern auch Tiere mit einer herausragenden Größe des Genoms, die in einigen phänotypischen Eigenschaften miteinander übereinstimmen. Sie entwickeln sich langsam, nicht nur als Individuum, sondern auch als Spezies. Der Metabolismus ist träge und der Organismus verharrt in einem frühen Stadium der Formentwicklung. Ein träger Metabolismus korreliert mit einer geringeren Mutationsrate, also mit einem stabilen Genom (29–31).

Die Ausdehnung des Erbguts und die Stabilisierung des Genoms

Die früher noch als „überschüssig“ betrachtete DNA der nicht-Protein-kodierenden Gene im Zellkern hat somit eine strukturierende, regulierende Wirkung auf die Protein-kodierenden Gene (32). Wird der Überschuss an DNA exzeptionell viel größer, wie bei den oben genannten Pflanzen und Tieren, dann tritt außerdem eine Verzögerung des Metabolismus auf und es nimmt die Mutationsrate ab.

Ein großes Genom weist also auf eine Fähigkeit zur Konsolidierung des Erbguts hin. Eine aus evolutiver Sicht bessere Erhaltung der DNA bei Zunahme des Genoms ist beim Vergleich der Tauflye (*Drosophila*; 1C = ca. 0,2–0,3 pg), einer Grille der Gattung *Laupala* (1C = ca. 1,9 pg) und der Gewöhnlichen Gebirgsschrecke (*Podisma pedestris*, mit der bei diesem Vergleich größten Kernmasse: 1C = 16,9 pg) festgestellt worden (36, 37).

Ähnliches geht aus einem Vergleich von Salamander-Arten hervor. Innerhalb der Pilzzungen-Salamander (*Bolitoglossa*) korreliert ein größeres Genom mit einer geringeren Evolutionsrate und somit einer geringeren Tendenz zur Mutation (17, 38, 53). Die Lungenfische haben sich während der Evolution deutlich langsamer als Frösche oder Säugetiere entwickelt. Die Mikrosatelliten der Kern-DNA des Australischen Lungenfisches (*Neoceratodus forsteri*) zeigen eine auffallend geringe genetische Variation, was auf eine größere DNA-Reparaturfähigkeit hinweist (39).

Es gibt zudem auch vereinzelte molekularbiologische Nachweise in Laborversuchen, dass ein hoher Gehalt an nicht-kodierenden Genen und repetitiven DNA-Sequenzen tatsächlich eine stabilisierende Wirkung auf das Genom hat. Bei Kleinstlebewesen wie den DNA- und RNA-Viren ist die Genomgröße negativ (invers) mit der Rate an künstlich provozierten Mutationen korreliert (33). Zum Teil ist dies wiederum auf eine erhöhte DNA-Reparaturfähigkeit zurückzuführen. Die außergewöhnlich stressbeständige Bakterie *Deinococcus radiodurans* hat im Vergleich zu anderen Bakterien einen hohen Gehalt an repetitiven Sequenzen; damit geht eine vermehrte Fähigkeit der DNA-Reparatur einher (34). Die Zellkerne von *Nicotiana tabacum* enthalten etwa zwanzigmal so viel DNA im Vergleich zu *Arabidopsis*, was mit einem größeren Vermögen zur Reparatur induzierter Doppelstrangbrüche der DNA einhergeht (35).

Insgesamt gibt es also – beim heutigen Stand der Forschung – gute Gründe, anzunehmen, dass Organismen mit einem größeren Genom, zu denen auch die weißbeerige Mistel gehört, stabiler und besser gegen Mutationen gefeit sind oder mutierende Einflüsse zumindest besser ausgleichen können. Die größere Kapazität zum Ausgleich mutierender Einflüsse mag unter anderem einer längeren Synthese-Phase der Zellteilung, die mehr Zeit für den genauer arbeitenden Mechanismus der „homologen Rekombination“ erlaubt, zu verdanken sein (40, 41).

Die physiologische Integrität von Organismen mit einem besonders großen Genom geht mit einer phänotypischen Konstanz der organischen Gestaltung und einer genetischen Stabilität einher. Dies steht in einem krassen Gegensatz zum Auftreten von Mutationen und dem Verlust der metabolischen Integrität, die für eine maligne Entartung somatischer Zellen kennzeichnend sind.

Die Genom-Instabilität maligner Zellen

Genom-Instabilität wird seit einigen Jahren geradezu als ein Kennzeichen („hallmark“) der Malignität betrachtet (42). Anomalitäten und Defekte im Genom maligner Zellen, die in den Nukleotiden, den Mikrosatelliten oder im ganzen Chromosom auftreten, haben ebenso diagnostische wie therapeutische Konsequenzen. Die genetischen Mutationen oder sonstigen Abirrungen in malignen Zellen können bei jeder Krebsart und jedem Krebspatienten unterschiedlich sein, außerdem können sie sich ändern oder akkumulieren während der Entwicklung des malignen Gewebes (43). Schon

länger bekannt sind häufig vorkommende Mutationen im p53-Gen oder in den Genen der Epithelialen-Wachstumsfaktor-Rezeptor-(HER)-Familie. Bei Leukämien oder Subtypen des Lungenkarzinoms treten oft Gen-Umlagerungen auf. Neunzig Prozent der Pankreaskarzinome haben eine Mutation in einem der Vertreter der RAS-Gen-Familie, und dies kommt, vor allem, wenn weitere Mutationen vorhanden sind, auch häufig bei Karzinomen des Dickdarms, der Lungen sowie beim Melanom vor. Eine Vielzahl an genetisch abweichenden Substanzen ist in der hämatologischen Onkologie identifiziert worden.

Die Instabilität einer malignen Zelle wird in der Tumorthherapie insofern ausgenutzt, als versucht wird, jene noch zu erhöhen, damit die Zelle in die Apoptose getrieben wird. Auf diesem Prinzip beruht die Anwendung von PARP-Inhibitoren, die teils schon zugelassen sind, teils noch in klinischen Studien für die Behandlung von Ovarium- und Brustkarzinomen erprobt werden. Außerdem bewirkt die genetische Instabilität eine Zunahme der Neo-Antigene, was wiederum der Therapie mit neuen immunonkologischen Therapien, wie den PD-1- und PD-L1-Antikörpern, zugutekommen kann. In letzter Zeit wird aber auch in Betracht gezogen, in den Faktoren der genetischen Instabilität der Krebszelle selbst das Ziel, das „target“, einer therapeutischen Substanz zu sehen. Es gibt bereits erste klinische Studien, in denen der diagnostischen, prognostischen oder prädiktiven Bedeutung von miRNAs in Brust- und Kolon-Karzinom nachgegangen wird. Die Wirksamkeit eines miRNA-nachahmenden Moleküls („mimic miRNA“) wird zurzeit bei Patienten mit malignem Mesotheliom und Lungenkrebs untersucht. Sogenannte „AntimiRs“, die onkogene miRNAs inhibieren sollen, sind in der Phase der präklinischen Forschung (44, 45).

Zu Anfang der medikamentösen Onkologie galt das therapeutische Interesse unspezifisch wirkenden zytotoxischen Substanzen. Später konnten therapeutische Substanzen entwickelt werden, die ein einziges oder nur wenige Zielmoleküle, insbesondere bestimmte Proteine, die infolge der Instabilität des Genoms vermehrt exprimiert oder amplifiziert werden und eine die Malignität bestimmende Funktion haben, inhibieren. Mit dem nun aufkommenden Interesse an therapeutisch wirksamen Substanzen, die in das Erbgut eingreifen, wird dieses Prinzip der „targeting therapy“ sicherlich ungern verlassen, aber es wird unumgänglich ein Gebiet der mehrfachen Ziele, des „multi-targeting“, betreten. In der Kernphysiologie sind unzählige Faktoren miteinander vernetzt, weshalb es kompliziert wird, Haupt- und Nebenwirkungen einzelner Substanzen zu definieren und zu beherrschen.

Die Extraktion der Mistel unter Berücksichtigung der Kernsubstanz

Die Stabilität der Gewebeentwicklung, die an der Mistel sichtbar ist und mit ihrem großen Erbgut zusammenhängt, kontrastiert mit der genetischen Instabilität eines malignen Gewebes. Kann die Stabilität der Erb-

masse der Mistelpflanze therapeutisch genutzt werden, um der Genom-Instabilität bei einer malignen Entwicklung von Zellen entgegenzuwirken? Substanziell gesehen wäre dafür erforderlich oder zumindest förderlich, eine wässrige Extraktion durchzuführen, die an genetischen Substanzen der weißbeerigen Mistel angereichert ist. Dies ist ohne großen technischen Aufwand möglich. Die pflanzlichen Zellen und deren Organellen müssen zunächst intensiv mechanisch, zum Beispiel durch Zerkleinern mit Mörser und Pistill, aufgeschlossen werden. Die zerkleinerte pflanzliche Substanz soll anschließend in einer wässrigen Pufferlösung mäßig erwärmt werden. Danach ist die Lösung von gröberen Rückständen zu befreien, wobei möglichst wenige hochmolekulare Strukturen im Filter zurückbleiben. Eine praktische Durchführung solcher Extraktion zum Zwecke einer oralen Einnahme ist vom Autor dieses Artikels in Zusammenarbeit mit Dr. Bart Maris (Krefeld) als standardisiertes Verfahren ausgearbeitet worden. Das Verfahren sowie der Extrakt sind für jeden zugänglich, ohne dass ein wirtschaftlicher Gewinn angestrebt wird.

Ein auf diese Art hergestellter Extrakt aus der weißbeerigen Mistel enthält eine Vielzahl an Substanzen aus Substanzklassen, von denen verschiedene Wirkungen auf maligne Zellen bekannt sind: Bruchstücke der DNA (Oligo(desoxy)nukleotide), lange nicht-(Protein-)kodierende RNAs (lncRNAs), small interfering (doppelsträngige) RNAs (siRNAs) sowie mikro-RNAs (miRs, mit etwa zwanzig RNA-Nukleotiden). Diese von DNA und RNA abgeleiteten Substanzen gewinnen in der heutigen Krebsforschung rasant an Interesse, weil sie eine regulierende Funktion im spatio-temporären Gefüge der Genphysiologie haben. Von besonderem Interesse ist außerdem, dass etliche dieser Strukturen in der Evolution hochgradig konserviert und also von den niederen bis zu den höheren Organismen homolog geblieben sind. Die Homologie ermöglicht auf der materiellen Ebene eine wirksame „Konversation“ zwischen genetischen Bestandteilen völlig verschiedener Organismen (46), also auch zwischen Mistel und Mensch. Die wissenschaftliche Erforschung, wie aus pflanzlicher Nahrung aufgenommene Kernbestandteile auf den menschlichen Organismus wirken, hat allerdings gerade erst angefangen. Abgesehen davon, dass ein Gesamtextrakt eine eigene analytische Problematik mit sich bringt, wird es besonders schwierig sein, den genauen Wirkungsmechanismus eines solchen Gemisches aufzuklären, da die Wirkungen nuklearer Substanzen in hohem Grade miteinander zusammenhängen.

Dafür ist es zurzeit umso relevanter, das „Kernmotiv“ im Auge zu behalten. Das Kernmotiv der Mistel ist ihre phänotypische Übereinstimmung mit Lebewesen mit einem sehr großen Genom. Die Stabilität solcher Lebewesen hinsichtlich der genetischen Konfiguration – und somit der Physiologie und Entwicklung – mag ein in der Natur gelebtes Vermögen sein, das zur Gegensteuerung der genetischen Instabilität einer malignen Entwicklung im menschlichen Organismus eingesetzt werden kann.

Danksagung

Das Zustandekommen dieses Artikels wurde von vielen hier Ungenannten, die sich mit Interesse am Thema beteiligt haben, unterstützt. Ihnen bin ich für die konstruktiven Beiträge sehr dankbar.

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Goedings

Waldsaum 4

47533 Kleve-Donsbrüggen

Begriffserläuterungen

Genom, auch *Erbgut* oder *Nukleom* genannt, ist die Gesamtheit der im Zellkern vererbaren Informationen einer Zelle. Die *Genomgröße* („1C-Wert“) gilt für den haploiden Satz an DNA, mit der Dimension Pikogramm (1 pg = 10⁻¹² Gramm) oder Basenpaare, wobei 1 pg 978 Millionen (aufgerundet 1 Milliarde) Basenpaaren (1 Gbp) entspricht.

Gbp = Giga (10⁹) Basenpaare, Mbp = Millionen/Mega (10⁶) Basenpaare, Kbp = Kilo (10³) Basenpaare.

Die Werte der Genomgröße sind der Datenbank der Royal Kew Gardens (www.data.kew.org/cvalues) und der Animal Genome Size Database (www.genomesize.com) entnommen worden.

Genotyp/Phänotyp: Der Genotyp ist die Gesamtheit der vererbaren Substanzen, der Phänotyp umfasst die wahrnehmbaren Eigenschaften eines Organismus.

Haploid ist der einfache Satz an Chromosomen, wie er in Eizellen und Spermien vorkommt. Nach der Verschmelzung dieser beiden gibt es einen diploiden Satz. Leider ist den Literaturangaben der Genomwerte nicht immer eindeutig zu entnehmen, ob tatsächlich für Polyploidie korrigiert worden ist (s. dazu unter Polyploidie).

Mitogenom ist die gesamte Masse an DNA in einem Mitochondrium. Ein Mitochondrium enthält etwa eine Million Mal weniger DNA als ein Zellkern. Die Mitochondrien der Zellen aus animalelem Gewebe verfügen über ein kleines Genom von etwa 16 Kbp (ca. 16 x 10⁶ pg). Dies ist mit geringfügigen Unterschieden von Insekten (*Drosophila*) über Salamander und Lungenfische bis hin zum Menschen erstaunlich gleich. Das Mitogenom pflanzlicher Zellen ist deutlich größer als in Tierorganismen, vermutlich weil bei Letzteren mehr Gene aus dem Mitochondrium in den Kern integriert und unter dessen direkte Regulierung gestellt worden sind (47). Die Größe des Mitogenoms pflanzlicher Zellen kann sehr unterschiedlich sein. In der Gattung *Viscum* ist in den Mitochondrien ein drastischer Verlust an Protein-kodierenden Genen aufgetreten (9, 48). Das Mitogenom humaner Zellen ist involviert in die Kanzerogenese, u. a. durch eine Abnahme der oxydativen Phosphorylierung, was schon von Warburg in der Mitte des letzten Jahrhunderts beschrieben worden ist (49). Eine Änderung im Mitogen kann außerdem die intrazelluläre Kalzium-Homöostase beeinflussen, die unter anderem für die Stabilität der Chromosomen wichtig ist.

Lange nicht-(Protein-)kodierende RNA („long non-coding RNA“) unterscheidet sich von kleineren RNA-Molekülen durch eine Kettenlänge von mehr als 200 Nukleotiden. Zum Vergleich: DNA-Moleküle sind aus mehreren Millionen, die üblichen RNA-Moleküle aus einigen Tausend Nukleotiden aufgebaut.

Mikro-RNAs sind RNA-Moleküle mit etwa 20 Nukleotiden. Für die vielfältige physiologische Bedeutung dieser und weiterer RNA-Strukturen („small“ oder „short interfering“, „Piwi-interacting, small nucleolar RNA“ usw.) mag hier der Hinweis auf die Literatur genügen.

Neotenie ist eine auf jugendlicher Stufe verharrende Entwicklung eines Organismus.

Pädomorphy ist oft synonym mit Neotenie, kann aber auch eine Progenese bedeuten, wobei die Geschlechtsreife früher als normal auftritt.

Polyploidie ist eine über die normale Diploidie somatischer Zellen hinausgehende Vervielfältigung der Chromosomen. Sie kommt öfter bei Pflanzen, aber auch im Tierreich, zum Beispiel bei den hier erwähnten Salamandern vor. In der hier referierten Literatur ist nicht immer klar, ob der 1C-Wert für Polyploidie, falls vorhanden, korrigiert worden ist. Bei den Arten der Gattung *Viscum* scheint Polyploidie kaum vorzukommen (50). Polyploidie kann eventuell zu einer größeren genetischen Diversifikation beitragen.

Substitution ist der Austausch eines Nukleotids durch ein anderes, wodurch eine Mutation im Erbgut entsteht, die sich teilweise, nämlich im Falle einer nicht-synonymen Substitution, in einer Änderung der Eigenschaften des kodierten Proteins bemerkbar machen kann. Für solche Substitutionen sowie für andere Fehler in den DNA-Strukturen verfügt die Zelle über verschiedene Reparaturmechanismen.

Literatur

- 1 Lin Q, Fan S, Zhang Y, et al. The seahorse genome and the evolution of its specialized morphology. *Nature* 2016;540:395–399.
- 2 Taft RJ, Pheasant M, Mattick JS. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. *BioEssays* 2007;29:288–299.
- 3 Ibarra-Laclette E, Lyons E, Hernandez-Guzman G, et al. Architecture and evolution of a minute plant genome. *Nature* 2013;498:94–98.
- 4 Lavergne S, Muenke NJ, Molofsky J. Genome size reduction can trigger rapid phenotypic evolution in invasive plants. *Annals of Botany* 2010;105:109–116.
- 5 Nagl W, Stein B. DNA Characterization in host-specific *Viscum album* subspecies (Viscaceae). *Plant Systematics and Evolution* 1989;166(3/4):243–248.
- 6 Zonneveld BJM. New record holders for maximum genome size in eudicots and monocots. *Journal of Biology* 2010;ID:527357.
- 7 Piednoel M, Aberer AJ, Schneeweiss GM, et al. Next-generation sequencing reveals the impact of repetitive DNA across phylogenetically closely related genomes of Orbanaceae. *Mol Biol Evol* 2012;29(11):3601–3611.
- 8 Petersen G, Cuenca A, Seberg, O. Plastome evolution in hemiparasitic mistletoes. *Biol Evol* 2015;7(9):2520–2532.
- 9 Petersen G, Cuenca A, Möller IM, et al. Massive gene loss in mistletoe (*Viscum, Viscaceae*) mitochondria. *Scientific Reports* 2015;5:17588.
- 10 Knight CA, Molinari NA, Petrov DA. The large genome constraint hypothesis: evolution, ecology and phenotype. *Annals of Botany* 2005;95:177–190.
- 11 Horner HA, MacGregor HC. C-values and cell volume: their significance in the evolution and development of amphibians. *J Cell Sci* 1983;63:135–146.
- 12 Martin CC, Gordon R. Differentiation trees, a junk DNA molecular clock, and the evolution of neoteny in salamanders. *J Evol Biol* 1995;8:339–354.
- 13 Gregory TR. Genome size evolution in animals. In: Gregory RT (ed). *The Evolution of the Genome*. San Diego, CA: Elsevier;2005:3–87.
- 14 Grigoryan EN. High regenerative ability of tailed amphibians (Urodela) as a result of the expression of juvenile traits by mature animals. *Russ J Dev Biol* 2016;47(2):83–92.
- 15 Pierce A, Mitton B. The relationship between genome size and genetic variation. *The American Naturalist* 1980;116:850–861.
- 16 Matsui M, Tominaga A, Liu WZ, Tanaka-Ueno T. Reduced genetic variation in the Japanese giant salamander, *Andrias japonicus* (Amphibia: Caudata). *Molecular Phylogenetics and Evolution* 2008;49:318–326.
- 17 Herrick J, Sclavi B. Lineage specific reductions in genome size in salamanders are associated with increased rates of mutation. 2013. Available at <https://arxiv.org/abs/1308.0798> [q-bio.GN].
- 18 Brinkmann H, Venkatesh B, Brenner S, et al. Nuclear protein-coding genes support lungfish and not the coelacanth as the closest living relatives of land vertebrates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4900–4905.
- 19 Amemiya CT, Alföldi J, Lee AP, et al. The African coelacanth genome provides insights into tetrapod evolution. *Nature* 2013;496:311–316.
- 20 Christensen CB, Christensen-Dalgaard J, Madsen PT. Hearing of the African lungfish (*Protopterus annectens*) suggests underwater pressure detection and rudimentary aerial hearing in early tetrapods. *Journal of Experimental Biology* 2015;218:3881–3887.
- 21 Thomson K. An attempt to reconstruct evolutionary changes in the cellular DNA content of lungfish. *J Exp Zool* 1972;180:363–372.
- 22 Metcalfe CJ, Filée J, Germon I, et al. Evolution of the Australian lungfish (*Neoceratodus forsteri*) genome: a major role for CR1 and L2 LINE elements. *Mol Biol Evol* 2012;29(11):3529–3539.
- 23 Kraaijeveld K. Genome size and species diversification. *Evol Biol* 2010;37:227–233.
- 24 Ballantyne JS, Frick NT. Lungfish Metabolism. In: *The Biology of Lungfishes*. Jörgensen JM, Joss J (ed). Boca Raton, FL: CRC Press; 2011.
- 25 Roth G, Blanke J, Wake DB. Cell size predicts morphological complexity in the brains of frogs and salamanders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(11):4796–4800.
- 26 Roth G, Nishikawa KC, Wake DB. Genome size, secondary simplification and the evolution of the brain in salamanders. *Brain Behav Evol* 1997;50(1):50–59.
- 27 Andrews CB, Gregory TR. Genome size is inversely correlated with relative brain size in parrots and cockatoos. *Genome* 2009;52:261–267.
- 28 Roth G, Nishikawa KC, Naujoks-Manteuffel C, et al. Paedomorphosis and simplification in the nervous system of salamanders. *Brain Behav Evol* 1993;42(3):137–170.
- 29 Gillooly JF, McCoy MW, Allen AP. Effects of metabolic rate on protein evolution. *Biol Letters* 2007;3:655–659.
- 30 Allen AP, Gillooly JF, Sackge VM, et al. Kinetic effects of temperature on rates of genetic divergence and speciation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9130–9135.
- 31 Wright S, Keeling J, Gillman L. The road from Santa Rosalia: a faster tempo of evolution in tropical climates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:7718–7722.
- 32 Shapiro JA, von Sternberg R. Why repetitive DNA is essential to genome function. *Biol Rev* 2005;80:1–24.
- 33 Bradwell K, Combe M, Domingo-Calap P, et al. Correlation between mutation rate and genome size in riboviruses: mutation rate of bacteriophage ϕ . *Genetics* 2013;195(1):243–251.
- 34 Makarova KS, Aravind L, Wolf YI, et al. Genome of the extremely radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* viewed from the perspective of comparative genomes. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65(1):44–79.
- 35 Kirik A, Salomon S, Puchta H. Species-specific double-strand break repair and genome evolution in plants. *EMBO Journal* 2000;19(20):5562–5566.
- 36 Petrov DA, Sangster, Johnston JS, et al. Evidence for DNA loss as a determinant of genome size. *Science* 2000;287:1060–1062.
- 37 Bensasson D, Petrov DA, Zhang DX, et al. Genomic gigantism: DNA loss is slow in mountain grasshoppers. *Mol Biol Evol* 2001;18(2):246–253.
- 38 Sclavi B, Herrick J. Genome size variation and species diversity in salamander families. *BioRxiv* 2016. DOI: <https://doi.org/10.1101/065425>.
- 39 Hughes JM, Schmidt DJ, Huey JA, et al. Extremely low microsatellite diversity but distinct population structure in a long-lived threatened species, the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri* (Dipnoi). *PLoS One* 2015;10(4):e0121858.
- 40 Herrick J. Genetic variation and DNA replication timing, or why is there late replicating DNA? *Evolution* 2011;65(11):3031–3047.
- 41 Simova I, Herben T. Geometrical constraints in the scaling relationships between genome size, cell size and cell cycle length in herbaceous plants. *Proc Royal Soc B* 2012;279:867–875.
- 42 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–674.
- 43 Wheeler DA, Wang L. From human genome to cancer genome: the first decade. *Genome Research* 2013;23:1054–1062.
- 44 Liang H, Zhang S, Fu Z, et al. Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2015;26:505–512.
- 45 Mlotshwa S, Pruss GJ, MacArthur JL, et al. A novel chemopreventive strategy based on therapeutic microRNAs produced in plants. *Cell research* 2015;25:521–524.
- 46 Weiberg A, Bellinger M, Jin H. Conversations between kingdoms: small RNAs. *Current Opinion in Biotechnology* 2015;32:207–2015.
- 47 Brandvain Y, Wade MJ. The functional transfer of genes from the mitochondria to the nucleus: the effects of selection, mutation, population size and rate of self-fertilization. *Genetics* 2004;182(4):1129–1139.
- 48 Skippington E, Barkman TJ, Rice DW, et al. Miniaturized mitogenome of the parasitic plant *Viscum scurruloideum* is extremely divergent and dynamic and has lost all nad genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(27):E3515–24.
- 49 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309–314.
- 50 Barlow BA. *Viscum album* in Japan: chromosomal translocations, maintenance of heterozygosity and the evolution of dioecy. *Journal of Plant Research* 1981;94(1):21–34.
- 51 Sessions SK, Larson K. Developmental correlates of genome size in plethodontid salamanders and their implications for genome evolution. *Evolution* 1987;41(6):1239–1251.
- 52 Sessions SK. Evolutionary cytogenetics in salamanders. *Chromosome Res* 2008;16(10):183–201.
- 53 Sun C, Lopez Arriaza JR, Lockridge Müller R. Slow DNA loss in the gigantic genomes of salamanders. *Genome Biol Evol* 2012;4(12):1340–1348.
- 54 Vidal-Garciam M, Byrne P, Roberts JD, Keogh JS. The role of phylogeny and ecology in shaping morphology in 21 genera and 127 species of Australo-Papuan myobatrachid frogs. *Journal of Evolutionary Biology* 2014;27(1):181–192.

Quellennachweise der Bilder

- **Abb. 1** (S. 188): George Chernilevsky – Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16024144>.
- **Abb. 2** (S. 189): *Nepenthes pervillei*: Urs Zimmermann, Switzerland (www.nepenthes.ch) [CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)], via Wikimedia Commons; *Viscum album*: CC BY-SA 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34475>.
- **Abb. 3** (S. 190): Specimen Medicum, Exhibens Synopsin Reptilium Emendatum cum Exeperimentis circa Venena, Joseph Nicolaus Laurenti, 1768; https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a2/Proteus_-_Laurenti.jpg.
- **Abb. 4** (S. 191): OpenCage (http://opencage.info/pics/e/large_11454.asp) [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>)], via Wikimedia Commons.