

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 10. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Wie Gene in der Erbsubstanz angeordnet sind *

Zur Verleihung des Otto-Naegeli-Preises 1979 an Max Birnstiel **

Max M. Burger, Biozentrum Basel

Höhere Lebewesen enthalten ungefähr tausendmal mehr Erbsubstanz pro Zelle als Mikroorganismen. Die Anzahl der Gene der tierischen Zelle, die Information zur Herstellung bestimmter Zellbausteine tragen, ist aber kaum tausendmal grösser. Wahrscheinlich sind bei höheren Lebewesen sogar weniger als 5% der Erbmasse Direktträger für die Eiweisse und Nukleinsäuren. Über die genaue Funktion der übrigen 95% existieren bestenfalls Spekulationen. Ein Teil davon mag als Puffer gegen eine allzu hohe Mutationsrate durch Strahlen, Chemikalien usw. dienen. Ein beträchtlicher Teil dieses vorläufig noch nicht definierbaren Erbmaterials wird aber zweifelsohne dazu gebraucht, die Strukturgene, welche Eiweisse und andere Strukturen definieren, in ihrer Aktivität zu regulieren. Wozu dienen diese *Regulationssequenzen*, und wie sind sie verteilt?

Nur ein kleiner Teil der Strukturgene einer Zelle ist aktiv und produziert Kopien in Form von *Boten-Ribonukleinsäure*, die dann nach Übertritt vom Kern in die übrige Zelle die entsprechenden Eiweisse herstellt. Der Rest ruht. Wenn nun ein Eiweiss, wie zum Beispiel das Hormon Insulin, gebraucht wird, dann dürfte die Mitwirkung von Elementen ausserhalb der Zone des Insulinstrukturgens gebraucht werden, um dieses ruhende Insulin-Gen zu aktivieren. Ähnliche Aktivierungsprozesse sind im Verlauf der Differenzierung eines ruhenden weissen Blutkörperchens in ein aktives, Abwehrstoffe gegen Typhus herstellendes weisses Blutkörperchen oder aus einer Ei- in eine

Hirn- oder Muskelzelle zu erwarten. Bei solchen Differenzierungsprozessen werden aber wohl ganze Batterien von Strukturgenen in abgewogenen Proportionen und jedes einzelne zur rechten Zeit stimuliert. Max Birnstiel hat sich als einer der ersten schon vor zwölf Jahren, als er noch in Edinburg wirkte, die Frage gestellt, wie solche Gruppen von Strukturgenen auf dem Chromosom angeordnet sind und ob die zum Teil regulatorische Füllsubstanz («*Spacer*») nicht isoliert werden könnte mit dem Ziel, später auch ihrer Funktion auf die Spur zu kommen.

Ribosomen, jene kleinen Partikelchen, die als Eiweissfabriken innerhalb der Zellen wirken, bestehen zu zwei Dritteln aus Eiweissen und einem Drittel aus sogenannter *ribosomaler Ribonukleinsäure* (u.a. 18S und 28S). Auf der Suche, wo auf dem Chromosom die Information für diese 18S- und 28S-Ribonukleinsäure liegt, gelang es Birnstiel und seiner Gruppe, nicht nur die Spur in den Nukleolus zurückzuverfolgen, sondern auch das erste Gen eines höheren Lebewesens zu isolieren. Das war vor etwas mehr als zehn Jahren, und es war nur deshalb möglich, weil diese Gene in jedem Zellkern in über tausend Kopien vorliegen und erst noch wahrscheinlich in sogenannter Tandemform, d.h. relativ nahe aneinandergereiht. Heute können nun aber mit Hilfe der von *W. Arber* entdeckten *Restriktionsenzyme* auch Gene, die nur in einer einzigen Kopie im Chromosom vorhanden sind, in Plasmide eingesetzt und damit in Bakterien eingepflanzt, auf beliebig hohe Zahlen amplifiziert und isoliert werden.

Durch geschickte Wahl eines geeigneten Objektes gelang es Birnstiel Anfang der siebziger Jahre zum erstenmal, Gene zu isolieren, welche die Information nicht nur zur Herstellung von Ribonukleinsäure, sondern

* Dieser Artikel erschien bereits am 21. März 1979 (Nr. 67, S. 59) in der Neuen Zürcher Zeitung

** Vgl. *Chimia* 33 (1979) 135

auch von Eiweissen enthielt. Er wählte die fünf *Histone*, d.h. die wichtigsten Eiweisse des Kernes, die, selber stark basisch, die Desoxyribonukleinsäure der Erbsubstanz zusammenhalten und deshalb wahrscheinlich selber auch wieder eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Inaktivierung der Gene spielen. Während beim Menschen diese 5 Gene nur etwa in 10–20 Kopien vorliegen, bei der Fruchtfliege (*Drosophila*) in 50 Kopien, weisen Seeigelleier 300–1000 solcher Gene auf, was einem erklecklichen Teil, nämlich etwa 0,3 %, der gesamten Erbsubstanz entspricht und damit die Isolierung durch Zentrifugation ermöglichte.

Wie sind diese Histon-Gene nun angeordnet? Mit einer Serie eleganter, zum Teil neuer Methoden wurde das Problem im Laboratorium von Birnstiel und in jenem seines ehemaligen Mitarbeiters *Kedes* in den letzten fünf Jahren gelöst. Da mit einem einzigen Restriktionsenzym (*Hind* III oder *Eco*RI) Abschnitte von immer 5 Genen herausgeschnitten werden konnten, war schon klar, dass noch recht viel Füllsubstanz vorhanden sein musste. Der Chromosomabschnitt, der die 5 Gene trug, enthielt nämlich etwa 5000 Basen, derweil ein Histon nur so gross war, dass durchschnittlich 500 Basen, d.h. gesamthaft 2500 Basen, gebraucht worden wären, um diese Eiweisse zu definieren. Wo lagen die Gene und wo das Füllmaterial?

Da die auf den beiden DNS-Fäden gegenüberliegenden Basenpaare Guanin-Cytidin (G-C) 3 Wasserstoffbrücken bilden, sind sie hitzebeständiger als die Adenin-Thymin-Basenpaare, die nur von 2 Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden. Die Histon-Gene weisen nun viel mehr G-C- als A-T-Basenpaare auf, womit bei einer bestimmten, erhöhten Temperatur nur jene Abschnitte des Chromosoms in 2 Fäden auseinanderweichen, die die Füllsubstanz ausmachen. In den 5 Histon-Genen werden die beiden DNS-Fäden jedoch von den vielen G-C-Basenpaaren zusammengehalten. Im Elektronenmikroskop können die geöffneten Doppelfadenzonen von den Genzonen unterschieden werden, und es ergab sich, dass zwischen jedem der 5 Histon-Gene eine verschieden lange Füll- oder Spacerzone lag (vgl. Abbildung). In der Folge konnten wieder mit Restriktionsenzymen die 5 einzelnen Histon-Gene herausgeschnitten werden und zum Teil mit neueren Basensequenzierungsmethoden die Überlappungen und damit die Reihenfolge dieser Gene festgestellt werden. Um der Funktion der wahrscheinlich regulatorischen Füllsubstanz näherzukommen, hat Birnstiel in den letzten drei Jahren eine Methode des Zellbiologen *Gurdon* aus Cambridge so vereinfacht, dass sie jeder-

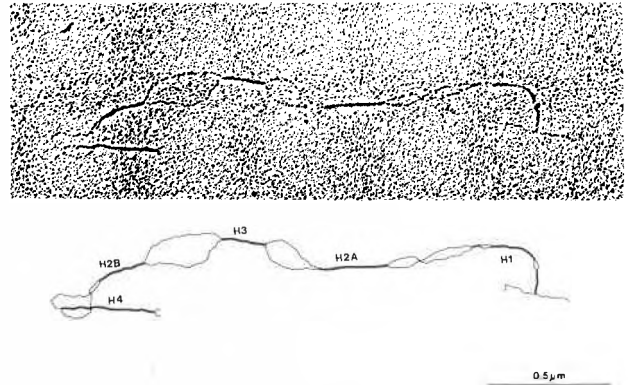


Abb. 1: Die Aufnahme zeigt oben das elektronenoptische Bild der isolierten 5 Histon-Gene und unten zur Verdeutlichung eine handgefertigte Kopie. Zwischen den angeschriebenen Histon-Genen finden sich die beiden geöffneten DNS-Stränge der Füllsubstanz (Bild: R. Portmann).

mann zugänglich wird. Sie besteht darin, isolierte Gen-Sequenzen in den Kern von Froscheiern (*Xenopus*) zu bringen, wo nicht nur die Gene, sondern auch die Füllsubstanz ihre möglichst naturgetreue Funktion ausüben kann. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, eine der grundlegendsten Fragestellungen anzugehen: Welcher Art sind die Signale, die ein Gen aktivieren oder ein Gen abstellen, und welche Rolle spielt dabei all die zusätzliche Erbsubstanz, die neben den eigentlichen Strukturgenen liegt und die bei den höheren Lebewesen in bedeutend grösseren Mengen als bei den von den Molekularbiologen recht gut abgeklärten Mikroorganismen vorkommt?

Birnstiels Arbeiten über die Organisation der Gene untereinander weisen eine überaus klare Linie auf, seit er bei *Frey-Wyssling* 1959 doktorierte. Schon in seiner Assistentenzeit bei *James Bonner* am California Institute of Technology von 1960 bis 1963 begann er sich mit Kernmaterial, damals noch bei der Erbse, zu beschäftigen. Während der darauffolgenden neun Jahre in der MRC Epigenetics Group in Edinburg entstanden die in die Lehrbücher eingegangenen Arbeiten über die Lokalisierung der ribosomalen Ribonukleinsäuregene im Nukleolus sowie die Isolierung dieser Gene. 1972 nahm er den Ruf als Direktor des Institutes für Molekularbiologie II der Universität Zürich an. Trotz seiner ausgedehnten wissenschaftlichen Tätigkeit fand Prof. Birnstiel die Zeit, sich ausserdem dem Schweizerischen Nationalfonds und als Präsident der USGEB (Union der schweizerischen Gesellschaften für experimentelle Biologie) zur Verfügung zu stellen.