

Unterschätzte Verpackung

Autor(en): **Staubmann, Felix**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): - **(2005)**

Heft 67

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-968473>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

<http://www.e-periodica.ch>

Unterschätzte Verpackung

Wie das Erbgut im Zellkern aufgewickelt ist, beeinflusst die Aktivität der Gene und damit das Schicksal einer Zelle. Nun zeigt das Team von Timothy Richmond von der ETH Zürich, dass das bisherige Modell für die DNA-Knäuel falsch war.

VON FELIX STRAUMANN

Alles hat seine Ordnung. Auch im Zellkern. Das Erbgut (DNA) liegt dort nicht einfach planlos als Knäuel vor, sondern sauber versorgt und eingepackt. Dafür zuständig sind besondere Eiweisse, so genannte Histone, um die sich der rund zwei Meter lange DNA-Strang schlingelt.

Interessant ist die Verpackung der DNA, weil sie massgeblich darüber entscheidet, was mit dem Inhalt passiert. Je nachdem, wie zugänglich der DNA-Strang ist, können gewisse Gene abgelesen werden, andere nicht. Detaillierte Kenntnisse über die Verpackung geben deshalb letztlich Aufschluss über Schlüsselphänomene wie die Entwicklung von Stammzellen zu spezialisierten Körperzellen oder die Entgleisung des Erbguts bei Krebs.

Wie die Verpackung der DNA aussieht, glaubte man seit rund drei Jahrzehnten zu wissen. Doch nun verlangen Arbeiten des Forschungsteams um Timothy Richmond von der ETH Zürich Korrekturen am Modell, wie es überall an Mittelschulen und Universitäten gelehrt wird.

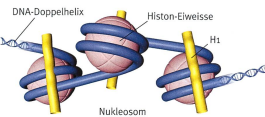
Wie Perlen einer Perlenkette

Das Erbgut im Zellkern ist in mehreren Verpackungsstufen organisiert. Die Grundeinheit bildet das so genannte Nukleosom – ein Verbund von Histon-Eiweissen, um den sich die DNA zweimal windet. Jeder Zellkern hat 25 Millionen solcher Nukleosomen, die sich wie Perlen einer Perlenkette aneinander reihen. Wie diese Kette in einer zweiten Stufe organisiert sein soll, lässt sich in jedem Biologielehrbuch nachlesen: Demnach wickelt sich die

Modell der Chromatinfaser, einer etwa 30 Millimeter dicken DNA-Eiweiss-Faser (Bild links). Es beruht auf den Beobachtungen der Zickzackstruktur (Bild rechts). Bilder: Nature

Perlenkette kompakt in der Form einer Spule zu einem Strang auf. Das ganze Gebilde trägt den Namen Solenoid.

«Diese Vorstellung ist falsch», sagt Richmond vom Institut für Molekularbiologie und Biophysik der ETH Zürich. Sein Team hat jüngst in den Fachzeitschriften «Science»* und «Nature»** Ergebnisse

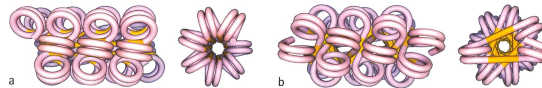


Erste Verpackungsstufe Nukleosom: Die DNA-Doppelhelix windet sich zweimal um einen Verbund von Histon-Eiweissen. Die genaue Position des Verpackungsproteins H1 ist noch immer umstritten.

Illustration: Mathias Bader

veröffentlicht, die klar machen, dass die DNA-Perlenkette nicht als Spule, sondern im Zickzack zusammengepackt ist.

Die Zickzackstruktur beeinflusst nicht nur welche Gene aktiv werden. Sie hat eine weitere wichtige Konsequenz: Gene, die auf der DNA eigentlich weit auseinander lie-



Zweite Verpackungsstufe: Die DNA-Eiweiss-Kette wickelt sich nicht wie bis vor kurzem angenommen – in Form einer Spule (a), sondern im Zickzack (b). Bilder: Science

gen, befinden sich räumlich nun plötzlich in naher Nachbarschaft. Eiweisse, die die DNA ablesen oder Gene steuern, können so entfernte Erbinformationen gleichzeitig und in gegenseitiger Abhängigkeit beeinflussen.

Die Forschenden des Nationalen Forschungsschwerpunkts «Strukturbiologie» um Richmond beenden mit ihrer Publikation einen alten wissenschaftlichen Disput. «Eigentlich hatte man diese Zickzackstruktur schon vor zwanzig Jahren gesehen», erklärt Thomas Schalk, Erstautor der «Nature»-Publikation. Es gab auch immer schon Wissenschaftler, die mehr an diese komplexere Struktur als an das Spulenmodell glaubten. Doch weil die technischen Möglichkeiten noch nicht so weit fortgeschritten waren, gaben die Beobachtungen keinen eindeutigen Aufschluss. «Die beiden Varianten Solenoid und Zickzack sind von aussen fast nicht unterscheidbar», so Schalk. Klar, dass die spärlichen Hinweise auf eine Zickzackstruktur auf technische Mängel oder Fehler in den Experimenten zurückgeführt wurden. Das Spulenmodell galt letztlich als richtig, weil es einfacher war und damit näher lag.

Die lange Zeit für die Klärung des wissenschaftlichen Disputs war notwendig

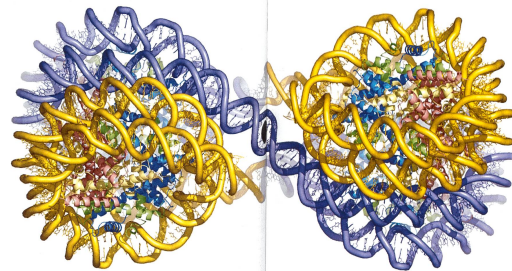
für die Entwicklung einer verbesserten Methodik. Die Arbeit mit den Nukleosomen bereitet nämlich grosse Schwierigkeiten. Das Hauptproblem dabei ist, dass die Moleküle im Reagenzglas eine starke Tendenz haben, formlose Knäuel zu bilden und einfach auszufallen. «Dies macht es sehr schwierig, die Struktur zu bestimmen», erklärt Richmond.

Erfolg dank spezieller DNA-Sequenz

Erst die Weiterentwicklung der Molekularbiologie machte es möglich, künstliche DNA-Sequenzen herzustellen, die zusammen mit den Histonen klar definierte Strukturen bilden. Dies versetzte die Zürcher Strukturbiologen schliesslich in die Lage, die dreidimensionale Auffaltung des Nukleinsäure-Protein-Komplexes im Reagenzglas zu studieren. Sie verwendeten dabei eine DNA-Sequenz, von der bekannt war, dass sie besonders gut an die Verpackungsproteine bindet. Damit gelang es den Strukturbiologen, eine Nukleosomenkette zu finden, die sie kristallisieren konnten – die Voraussetzung, um die Anordnung der Moleküle mit Hilfe von Röntgenstrahlen abzubilden und auszumessen.

Weil die ganzen Ergebnisse ausschliesslich auf Versuchen im Reagenzglas basieren, zweifeln Skeptiker, dass die Zickzackstruktur tatsächlich auch in natürlichen Zellkernen vorhanden ist. Richmond ist jedoch zuversichtlich: «Wir sind überzeugt, dass die Verpackung der DNA auch in lebenden Zellen so aussieht.» Offen ist vor allem, wie ein weiteres Verpackungsprotein, das Histon H1, die Anordnung beeinflusst. Das Histon H1 konnte das Zürcher Team in seinen Experimenten noch nicht berücksichtigen.

Zickzackstruktur im Detail: Je zwei aufeinandergestapelte Nukleosomen sind über gestreckte DNA mit den gegenüberliegenden Nukleosomen verbunden. Die beiden Stapel sind gegeneinander verdreht.



Doch die vergangenes Jahr im Fachblatt «Science»* publizierte Arbeit macht deutlich, dass das Histon H1 keinen entscheidenden Einfluss auf die Auffaltung der DNA-Perlenkette hat. Die Aufsehen erregenden Resultate der Arbeitsgruppe von Richmond sind die Früchte langjähriger, beharrlicher Forschung. Richmond selber beschäftigt sich schon seit seiner Postdoc-Zeit in Cambridge Ende der siebziger Jahre mit der DNA-Struktur im Zellkern. Ein besonderes Highlight war 1997, als er in Zürich die Struktur des Nukleosoms entschlüsselte. Alle diese Arbeiten von Richmond und seiner Forschungsgruppe sind in der Grundlagenforschung angesiedelt und orientieren sich deshalb kaum an künftigen Anwendungen. Sie sind aber von herausragender Bedeutung für die Biologie und Medizin, weil die Histone eine so wichtige Funktion bei der Regulation der Gene haben.

Wichtig für Genregulation

Langsam wird klar, dass es nicht reicht, nur die Gensequenzen zu kennen. Ebenso wichtig ist es, die Rolle der Verpackungsproteine zu verstehen. Diese sind bislang zu kurz gekommen: «Die meisten Kenntnisse über die Regulation von Genen kommen von Untersuchungen mit Bakterien», sagt Richmond. Bei diesen ist im Gegensatz zu den höher organisierten Lebewesen mit Zellkern das Erbgut praktisch nackt, das heisst, die Genregulation ist kaum durch die Verpackung beeinflusst. Richmond ist überzeugt, dass die Verpackung der DNA bei höheren Organismen bislang unterschätzt worden ist. Vor allem auch, weil über diese bislang zu wenig bekannt war. Langsam ändert sich dies, denn «die Epigenetik, der Forschungsbereich, der sich damit beschäftigt, wird immer wichtiger», beobachtet Richmond. ■

* Science, Band 306, S. 1571–1573
** Nature, Band 436, S. 138–141