Zeitschrift: Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin

Herausgeber: Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung

Band: - (2005)

Heft: 67

Artikel: Unterschätzte Verpackung

Autor: Staumann, Felix

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-968473

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://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 schlängelt.

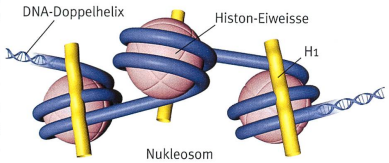
Interessant ist die Verpackung der DNA, weil sie massgeblich darüber entscheidet, was mit dem Inhalt passiert. Je nachdem, wie zugänglich der DNA-Strang ist, können gewisse Gene abgelesen werden, andere nicht. Detaillierte Kenntnisse über die Verpackung geben deshalb letztlich Aufschluss über Schlüsselphänomene 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 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 veröffentlicht, die klar machen, dass die DNA-Perlenkette nicht als Spule, sondern im Zickzack zusammengepackt ist.



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

Die Zickzackstruktur beeinflusst nicht nur, welche Gene aktiv werden. Sie hat eine weitere wichtige Konsequenz: Gene, die auf der DNA eigentlich weit auseinander liegen, 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 Schalch, 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 Schalch. 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 Nukleosomketten 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 Nukleosomkette zu finden, die sie kristallisieren konnten – die Voraussetzung, um die Anordnung der Moleküle mit Hilfe von Röntgenstrahlen abzubilden und auszumessen.

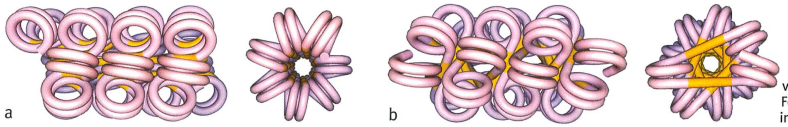
Weil die ganzen Ergebnisse ausschliesslich auf Versuchen im Reagenzglas basieren, zweifeln Skeptiker, dass die Zickzackstruktur tatsächlich auch in natürlichen Zellkernen vorhanden ist. Richmond ist jedoch zuversichtlich: «Wir sind überzeugt, dass die Verpackung der DNA auch in lebenden Zellen so aussieht.» 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.

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.

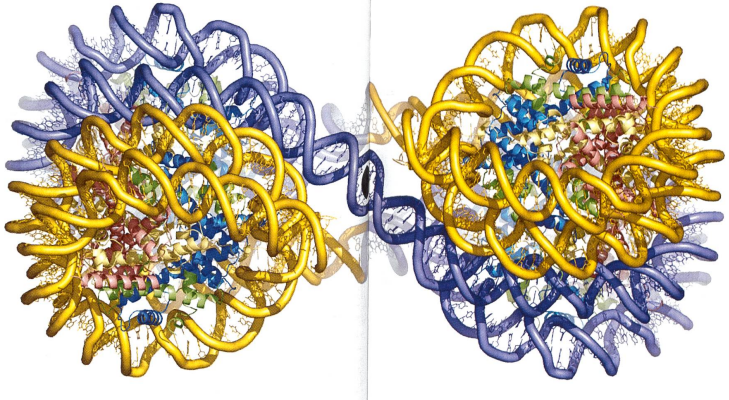
Wichtig für Genregulation

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



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



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

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