

Eine Hypothese über die funktionelle Organisation der Chromosomen höherer Organismen

CHRISTOPH SPEISER

Lehrstuhl für Allgemeine Genetik, Universität Hohenheim (BRD)

A Hypothesis on the Functional Organization of the Chromosomes of Higher Organisms

Summary. In a preliminary report a new functional chromosome model is developed. Contrary to all present hypotheses this model considers not only the chromomeres but also the interchromomeres as independent genes. It is assumed that the interchromomeres are obligatory miniature-puffs, which are formed by the genes of "basic synthesis" (the synthesis which guarantees the fundamental cellular life). The genes involved in the basic synthesis are collectively defined as the "basic genome". The chromomeres developed during evolution through saltatory replication from the basic genes and contain the loci of the stage- and tissue-specific differential gene activity. All the genes of the differential synthesis are designated as the "differential genome".

Aufgrund von DNS-Mengenmessungen an Riesenchromosomen (Speiser in Vorb.) ergaben sich einige Gesichtspunkte zur funktionellen Gliederung des Chromosoms, die zu einer Hypothese zusammengefaßt im folgenden dargestellt werden sollen.

Als Grundlage für die Hypothese sind folgende Annahmen wichtig:

1. Alle höheren Organismen sind monophyletischen Ursprungs. Ihren Chromosomen liegt deshalb ein gemeinsamer Bauplan zugrunde.

2. Es gilt die Theorie der DNS-Konstanz: Alle Zellen eines Organismus haben den gleichen basalen DNS-Gehalt, der sekundären Schwankungen unterworfen sein kann, z. B. während der Kernteilungen, in polyploiden Zellen und in polytänen Chromosomen. Außerdem kann der basale DNS-Gehalt bei bestimmten Organismen durch Keimbahnchromosomen bzw. durch zell- und stadienspezifische Extra-DNS-Synthese u. ä. abgewandelt werden.

3. Die Chromatiden der Chromosomen werden von einer durchlaufenden DNS-Doppelhelix gebildet, die von keinen Proteinkupplungen („linkers“) unterbrochen ist.

Der Interphasezustand des Chromosoms bei höheren Organismen, der normalerweise nicht direkt beobachtbar ist, läßt sich in gewisser Weise an polytänen Riesenchromosomen demonstrieren. Dieser spezielle interphasische Zustand ist charakterisiert durch eine Aufeinanderfolge von Chromomeren resp. Querscheiben (= bands) und Interchromomeren resp. Zwischenscheiben (= interbands). Chromomeren sind Orte mit geknäuelter DNS, Interchromomeren dagegen Orte mit mehr oder weniger gestreckter DNS. Bisherige Chromosomenmodelle beinhalten, daß entweder die Chromomeren, die Interchromomeren, oder beide zusammen die Gene repräsentieren (Beermann

1965, Bonner and Wu 1973, Britten and Davidson 1969, 1971, Crick 1971, Paul 1972). Demgegenüber ist, soweit bekannt, noch nicht der Versuch unternommen worden, sowohl Chromomeren, als auch Interchromomeren als eigenständige Gene zu interpretieren. Eine solche Ansicht gestattet, wie im folgenden dargestellt werden soll, Rückschlüsse auf die Evolution der Chromosomen zu ziehen. Zudem weist sie den Vorzug der experimentellen Überprüfbarkeit auf, was bedeutet, daß das Problem der funktionellen Gliederung der Chromosomen auch bei Widerlegung dieser Hypothese zumindest eingengt werden kann.

In gewissen Bereichen polytärer Riesenchromosomen treten strukturelle Auflockerungen auf, die je nach Größe bzw. Chromatidenverlauf Puffs oder Balbiani-Ringe genannt werden. Sie stellen Orte einer intensiven RNS-Synthese (Pelling 1964) dar, treten gewebe- und stadienspezifisch auf und werden als Ausdruck differentieller Genaktivität (Beermann 1952a, b) gedeutet. Neben der differentiellen Genaktivität, die je nach Zelltyp fakultativ ist, muß auch eine obligatorische Genaktivität vorhanden sein, welche die Gene betrifft, die die Information für den basalen Stoffwechsel aller Zellen tragen. Diese Genaktivität für den allgemeinen basalen Zellstoffwechsel soll als „Basissynthese“ bezeichnet werden. Basissynthese bedeutet also die Summe der Aktivitäten derjenigen Gene, die in allen Zellen eines Organismus aktiv sein müssen, um das Eigenleben jeder Zelle zu garantieren. Die daran beteiligte Gengruppe soll „Basisgenom“ genannt werden im Gegensatz zu den übrigen Genen, die das „Differentialgenom“ (Gruppe der Gene mit differentieller Aktivität) bilden. Dieser Gesichtspunkt ist bei der Aufstellung der bisherigen funktionellen Chromosomenmodelle nicht berücksich-

sichtigt worden. So sicher wie die Tatsache, daß es eine generelle Basissynthese aller Zellen eines Organismus gibt, so schwer ist ihre genaue Abgrenzung. Wichtig ist hier lediglich, daß eine solche Basissynthese überhaupt existiert.

Welche Forderungen sind an Genorte zu stellen, die die Basissynthese kodieren?

1. Sie müssen in allen Zellen eines Organismus, sofern keine Chromosomenmutationen stattgefunden haben, an homologen Stellen des Chromosomensatzes lokalisiert sein.

2. Sie müssen einen besonders hohen Grad der Regulationsbereitschaft besitzen. Es ist also zu erwarten, daß sie im Interphasezustand ständig transkriptionsbereit, d. h. strukturell entspiralisiert vorliegen. Ständige Entspiralisierung entspricht einem obligatorischen Puff. Die Aktivitätsbereitschaft des Basisgenoms ist also weder stadien- noch gewebespezifisch.

3. Ein hoher Grad der Regulationsbereitschaft macht es möglich, daß Genorte der Basissynthese nur in sehr wenigen Kopien, u. U. sogar nur einmal vorzuliegen brauchen, um den Bedarf der Zelle an Basisgenprodukten decken zu können. Das bedeutet für die Chromosomenstruktur, daß die von ihnen gebildeten Puffs sehr klein sein müssen.

Diese Forderungen werden ausschließlich von den Interchromomeren erfüllt. Es wird deshalb behauptet, daß die Interchromomeren Miniatur-Puffs sind, die in ihrer Gesamtheit das Basisgenom darstellen, im Gegensatz zu den Chromomeren, die in ihrer Gesamtheit das Differentialgenom repräsentieren. Die Chromomerenkonstanz innerhalb eines Organismus (Beermann 1950, 1952) ist dann eine Folge des in allen Zellen identischen, obligatorisch tätigen Basisgenoms. Quantitative Unterschiede in der Transkriptionsrate einzelner Basisgene sind dabei möglich, ohne das Chromomerenmuster zu verändern.

Gegen diese Hypothese spricht zunächst, daß sich die Aktivität der Interchromomeren autoradiographisch mit ^3H -Uridin bzw. mit RNS-spezifischen Farbstoffen nicht nachweisen läßt. Eine Markierung bzw. Anfärbung ist jedoch nur dann zu erwarten, wenn die gebildete RNS in relativ hoher Konzentration vorliegt. Dieses wäre der Fall bei einer hohen Transkriptionsrate oder bei einer Speicherung der gebildeten RNS; beides braucht für die Genorte der Basissynthese nicht zuzutreffen. Vielmehr ist zu erwarten, daß die Transkription des Basisgenoms außerordentlich gering ist, evtl. sogar von längeren Pausen unterbrochen wird, ohne daß die Miniatur-Puffs (Interchromomeren) gleich zurückgebildet werden müssen.

Bevor weitere Argumente angeführt werden, die für die Hypothese sprechen, seien einige Folgerungen erwähnt, die sich aus der evtl. Bestätigung der Hypothese im Hinblick auf die Evolution der Chromosomen ergeben würden. Der strikte Wechsel von Chromome-

ren und Interchromomeren, der demnach einen Wechsel von Basalgenen und Differentialgenen widerspiegelt, legt die Vermutung nahe, daß die beiden Komponenten phylogenetisch auseinander hervorgegangen sind. Es ist anzunehmen, daß das Basisgenom zuerst bestanden hat. Das würde bedeuten, daß sich die Chromomeren aus den Interchromomeren entwickelt haben. Wie kann man sich einen solchen Prozeß vorstellen? Ausgangspunkt der Entwicklung muß eine „Urzelle“ gewesen sein, die ein „Urgenom“ aus Genen für die Basissynthese besaß. Dieses Urgenom bestand wahrscheinlich aus einem nackten DNS-Faden wie man ihn bei den heute lebenden Prokaryonten noch antrifft. Substitution von Nukleobasen und Umbauten innerhalb des Basisgenoms konnten allein für eine Weiterentwicklung zur differenzierten Vielzelligkeit nicht genügen, vielmehr war eine Weiterentwicklung nur durch DNS-Vermehrung zu erreichen. Als Möglichkeiten solcher DNS-Vermehrung kommen saltatorische Replikationen (Britten and Kohne 1968) in Frage, wobei die dadurch entstandenen überzähligen Kopien einzelner Basisgene durch einen Repressionsmechanismus an der unmittelbaren Transkription gehindert werden. Nach unserer heutigen Kenntnis kommen für diese Repression die Histone in Betracht. In solchen zunächst reprimierten Nukleotidsequenzen können Mutationen auftreten, ohne daß diese sofort der Selektion ausgesetzt sind. Es ist vorstellbar, daß die Anhäufung mutativ veränderter Kopien von Basisgenen bei Umweltänderungen (wozu auch eine andersartige Licht-, Nahrungs- und Sauerstoffversorgung in der Mitte eines Zellhaufens gehört) für die betreffende Zelle von Vorteil sein kann: Die gegenüber dem ursprünglichen Basisgen veränderten Kopien können nun differentiell zur Transkription angeregt werden und führen mit wesentlich größerer Wahrscheinlichkeit zu einer positiven Adaption, als wenn während der Umweltänderung eine sinnvolle Spontanmutation in der Zelle erfolgen müßte. Denkbar ist auch, daß die spontane Reiteration einzelner Basisgene durch eine gesteuerte Vervielfachung ersetzt wurde (evtl. beim Nukleolus?). Dafür kommt neben der saltatorischen Replikation auch eine Vermehrung durch den Einbau von solchen Kopien in Frage, die mit Hilfe der umgekehrten Transkriptase entstanden sind. Der DNS-Gehalt des haploiden Chromosomensatzes (abzüglich der DNS für die Basissynthese) kann somit ein Maß sein:

für das phylogenetische Alter,

für den Grad der Spezialisierung,

für die Anpassungsfähigkeit gegenüber Umweltänderungen.

Darüber hinaus ist es aber auch möglich, daß ein großer DNS-Gehalt lediglich Ballast darstellt, wenn sinnlose Kopien oder schädliche Mutationen angehäuft werden.

Argumente, die für die Hypothese sprechen:

1. Interchromomeren lassen elektronenmikroskopisch (Sorsa and Sorsa 1967) mehr oder weniger gestreckte DNS-Fäden erkennen, eine Struktur, die normalerweise als Voraussetzung für die Transkription angesehen wird.

2. Watson (1970) gibt für die DNS von *E. coli* (ein sicherlich nicht allzu ferner Verwandter der geforderten „Urzelle“) ein MG von $2,5 \times 10^9$ an, was etwa 30×10^{-16} g DNS entspricht, womit die Synthese von 2000–3000 mittleren Proteinen mit 300 AS möglich wäre. Diese Zahl stimmt mit der Anzahl der Chromomeren bzw. Interchromomeren von 2000–5000 der bisher untersuchten Riesenchromosomen, Pachytänchromosomen und Lampenbürstchenchromosomen sehr gut überein (Belling 1928, Beermann 1952, Bridges 1935, 1938, Callan 1963 und Mechelke unv.).

3. Es ist eine allgemein verbreitete Erscheinung, daß Zellkerne während der Karyolyse schrumpfen, wobei das Chromatin entweder zu Schollen oder zu einem einheitlichen Feulgen-positiven Klumpen kondensiert („Pyknose“ nach Pekarek 1927). Diese Erscheinung kann mit der vorliegenden Hypothese so erklärt werden, daß sämtliche Strukturmodifikationen des Differentialgenoms und des Basisgenoms zurückgebildet werden, was zu einem Verschmelzen der Chromomeren und somit zu einer Verdichtung des Kerninhalts führt. Dieser Vorgang kann prinzipiell mit der mitotischen Kontraktion verglichen werden, nur daß die metaphasische Verdichtung geregelt, die pyknotische dagegen regellos erfolgt.

4. Mit der Annahme, daß Interchromomeren Miniatur-Puffs sind, fällt die theoretische Schwierigkeit weg, wieso bei gleicher chemischer Zusammensetzung der DNP-Komplex einmal globulär als Chromomere und einmal gestreckt als Interchromomere vorliegt (Paul 1972).

Eine ausführliche Darstellung der Hypothese sowie Experimente zur Verifikation sind in Vorbereitung.

Zusammenfassung

In einer vorläufigen Mitteilung wird ein neues funktionelles Chromosomenmodell entwickelt, das entgegen allen bisherigen Hypothesen sowohl Chromomeren als auch Interchromomeren als eigenständige Gene betrachtet. Es wird angenommen, daß die Interchromomeren obligatorische Miniatur-Puffs

sind, die von den Genen der jeder Zelle gleichermaßen eigenen „Basissynthese“ gebildet werden. Die Summe der Gene, die an der Basissynthese beteiligt sind, wird als „Basisgenom“ definiert. Die Chromomeren haben sich während der Evolution durch saltatorische Replikation aus Basisgenen entwickelt und enthalten die Loci der stadien- und gewebespezifischen differentiellen Genaktivität. Ihre Gesamtheit wird als „Differentialgenom“ definiert.

Für die Anregung zu dieser Arbeit gilt Herrn Prof. Dr. F. Mechelke mein besonderer Dank.

Literatur

1. Beermann, W.: Chromomerenkonstanz bei *Chironomus*. Naturwiss. **37**, 543–544 (1950).
2. Beermann, W.: Chromosomenstruktur und Zelldifferenzierung in der Speicheldrüse von *Trichocladus vitripennis*. Z. f. Naturforschung **7b**, 237–242 (1952a).
3. Beermann, W.: Chromomerenkonstanz und spezifische Modifikation der Chromosomenstruktur in der Entwicklung und Organ-differenzierung von *Chironomus tentans*. Chromosoma (Berlin) **5**, 139–198 (1952b).
4. Beermann, W.: Operative Gliederung der Chromosomen. Naturwiss. **52**, 365–375 (1965).
5. Belling, J.: The ultimate chromomeres of *Lilium* and *Aloë* with regard to the numbers of genes. Univ. Cal. Publ. Bot. **14**, 307–318 (1928).
6. Bonner, J., Wu, J.-R.: A proposal for the structure of the *Drosophila* genome. Proc. Nat. Acad. Sci. **70/2**, 535–537 (1973).
7. Bridges, C. B.: Salivary chromosome maps. With a key to the banding of the chromosomes of *Drosophila melanogaster*. J. Hered. **26**, 60–64 (1935).
8. Bridges, C. B.: A revised map of the salivary gland X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. J. Hered. **29**, 11–13 (1938).
9. Britten, R. J., Davidson, E. H.: Gene regulation for higher cells: A theory. Science **165**, 349–357 (1969).
10. Britten, R. J., Davidson, E. H.: Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on the origins of evolutionary novelty. Quart. Rev. Biol. **46**, 111–138 (1971).
11. Britten, R. J., Kohne, D. E.: Repeated sequences in DNA. Science **161**, 529–540 (1968).
12. Callan, H. G.: The nature of lampbrush chromosomes. Int. Rev. Cytol. **15**, 1–34 (1963).
13. Crick, F.: General model for the chromosomes of higher organisms. Nature (Lond.) **234**, 25–27 (1971).
14. Paul, I.: General theory of chromosome structure and gene activation in eukaryotes. Nature (Lond.) **238**, 444–446 (1972).
15. Pekarek, J.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Kern- und Zellteilung bei Wurzelspitzen von *Vicia faba*. Planta **4**, 299 (1927).
16. Pelling, C.: Ribonukleinsäure-Synthese der Riesenchromosomen. Autoradiographische Untersuchungen an *Chironomus tentans*. Chromosoma (Berlin) **15**, 71–122 (1964).
17. Sorsa, M., Sorsa, V.: Electron microscopic observations on interband fibrils in *Drosophila* salivary chromosomes. Chromosoma (Berlin) **22**, 32–41 (1967).
18. Watson, J. D.: Molecular biology of the gene. New York: W. A. Benjamin Inc. 1970.

Eingegangen am 30. März 1973

Angenommen durch F. Mechelke

Ch. Speiser
Lehrstuhl für Allgemeine Genetik
Universität Hohenheim
Kirchnerstr. 7
D-7000 Stuttgart-Hohenheim (Germany, BRD)