

**Zeitschrift:** Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

**Herausgeber:** Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

**Band:** 146 (1966)

**Rubrik:** Eröffnungsrede des Jahrespräsidenten der SNG und Hauptvorträge

### **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:** 30.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## **Einleitung zu den Hauptvorträgen**

Solothurn, 1. Oktober 1966

Die Entwicklung der Arbeitsmethoden und der Stand der Erkenntnisse in den verschiedenen Zweigen der Naturwissenschaften sind in ihrer ganzen Tragweite und aktuellen Bedeutung heute vielfach selbst dem Spezialisten nicht mehr bewusst. Es ist kaum mehr möglich, das ganze Spektrum der naturwissenschaftlichen Forschungs- und Erkenntnissubstanzen zu kennen und zu beherrschen. Darum sind periodische Blicke in die Nachbardisziplinen für den modernen Naturwissenschaftler unerlässlich.

Dem letztjährigen Jahrespräsidenten, Herrn Prof. CHODAT, Genf, gebührt ein besonderer Dank. Durch seine Initiative hat der amtierende Zentralvorstand den Grundsatz periodischer Orientierung der schweizerischen Naturwissenschaftler über den Stand von Erkenntnissen ausgewählter Forschungsgebiete zum Leitgedanken der Hauptvorträge gemacht.

Mit dem heutigen Tage wird eine Tradition begründet, welche die Naturwissenschaftler an jedem Jahreskongress für einen Vortragshalbtag zusammenführen wird. Dabei sollen über alles fachlich Verschiedenartige hinaus die ähnlichen Methoden und Ziele bewusstgemacht werden. Nicht zuletzt wird aber das Erlebnis unseres gemeinsamen, einzigartigen Forschungsgebietes erstrebt, das Erlebnis der Schönheit jedes einzelnen kleinen Geheimnisses, das uns die Natur aus ihrer Vielfalt preisgibt.

Es ist sehr erfreulich, dass mit einem Altmeister der genetischen Forschung in der Schweiz zwei hervorragende junge schweizerische Wissenschaftler, die an bedeutenden ausländischen Forschungsstätten tätig sind, dem Ruf der Auswahlkommission und des Jahresvorstandes der SNG folgen konnten. Sie geben uns die Ehre ihrer Vorträge im Rahmenthema

*Vom Gen zum Phän*

ERICH BUGMANN  
Jahrespräsident 1966

# Die genetische Informationsübertragung und ihre Störungen

CHARLES WEISSMANN

Dept. of Biochemistry, New York University  
School of Medicine

Gestalt und Funktion lebender Systeme werden – mittel- oder unmittelbar – von Proteinen bestimmt, wie an anderer Stelle von Professor HADORN ausführlich dargestellt wird. Der Aufbau und somit auch die Reaktionsfähigkeit der Proteine werden auf komplexe Art von der Struktur spezifischer Nukleinsäuren festgelegt, die darüber hinaus auch Zeit, Ort und Ausmass der Proteinsynthese mitbestimmen. Die biochemischen Vorgänge, durch welche die in der Nukleinsäure enthaltene genetische Information zum Ausdruck gebracht wird, werden als *Expression* bezeichnet. Die genetische Information muss aber auch an die Nachkommenschaft weitergegeben werden, ein Vorgang, den wir *Transmission* nennen wollen und der mit der *Replikation* der Nukleinsäure verbunden ist (Abb. 1). Fehlleistungen bei der genetischen Informationsübertragung können sowohl Expression als auch Transmission betreffen; im ersten Fall treten Störungen des Phänotyps auf, im letzteren wird der Genotyp verändert, und so kommen Mutationen zustande. Wie wir sehen werden, können sich gleich-

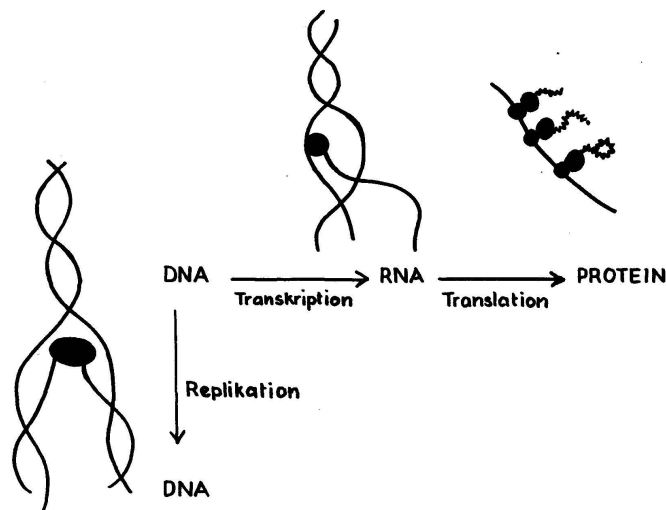


Abbildung 1

## Die genetische Informationsübertragung

Die in der DNA enthaltene genetische Information wird durch den Transkriptionsvorgang auf Messener-RNA übertragen, um dann bei der Translation die Aneinanderreihung der Aminosäuren zur Polypeptidkette zu bestimmen. Die DNA-Replikation ermöglicht die Übertragung genetischer Information auf die Nachkommen.

zeitig auftretende Fehlleistungen in ihrer Wirkung gegenseitig ganz oder teilweise aufheben oder aber auch verstärken. Ein kurzer Überblick über die normalen Vorgänge der Expression und Transmission soll die Grundlage für ein Verständnis der pathologischen Vorgänge schaffen.

## I. DIE GENETISCHE INFORMATIONSÜBERTRAGUNG

### 1. Das Kolinearitätsprinzip

Die Reihenfolge der Aminosäuren in den Polypeptidketten eines Proteins bestimmt dessen räumliche Struktur wahrscheinlich vollständig. Die Anordnung der 20 verschiedenen Aminosäuren wird letzten Endes durch die Sequenz 4 verschiedener Desoxyribonukleotide in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) festgelegt. Eine Kombination von je 3 Desoxyribonukleotiden innerhalb der DNA bestimmt eine Aminosäure; sowohl Proteine wie DNA setzen sich aus linear angeordneten Elementen zusammen und sind somit *kolinear* (Abb. 2).

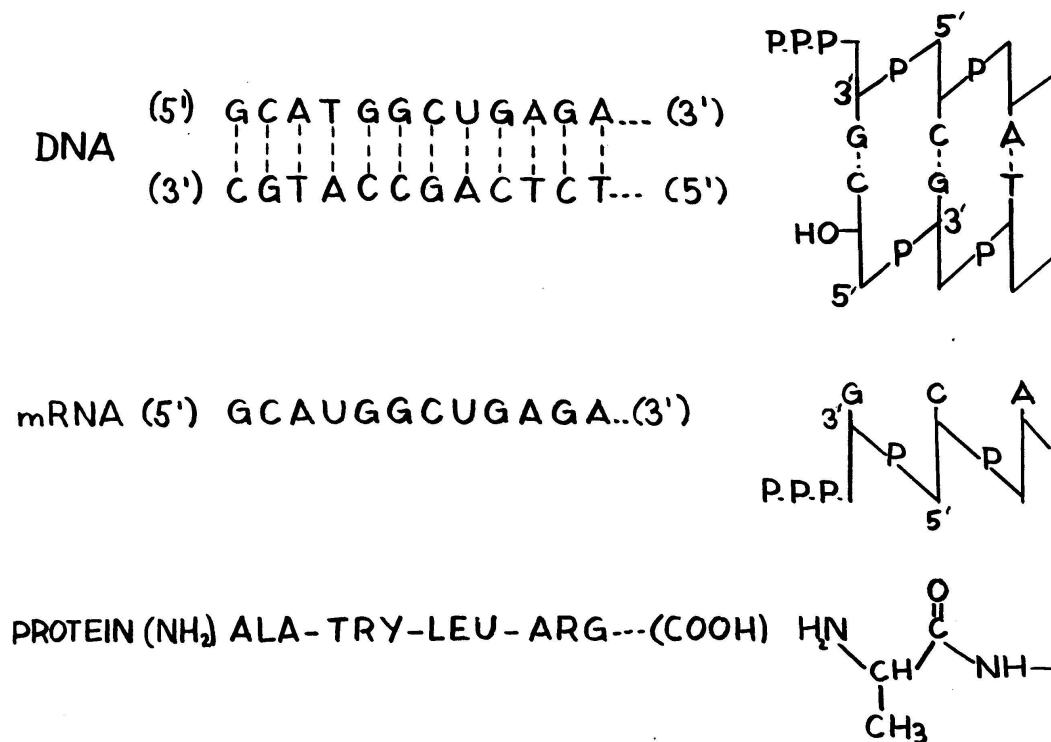


Abbildung 2

#### Die Kolinearität von DNA, Messenger-RNA und Polypeptid

Jede Aminosäure eines Polypeptids ist einem Basentriplett der Messenger-RNA bzw. der DNA zugeordnet. Somit bestimmt die Basensequenz der Nucleinsäure die Aminosäuresequenz des Polypeptids. Links: abgekürzte Schreibweise für Nucleinsäuren und Polypeptide. Rechts: partielle Strukturformeln der selben Verbindungen.

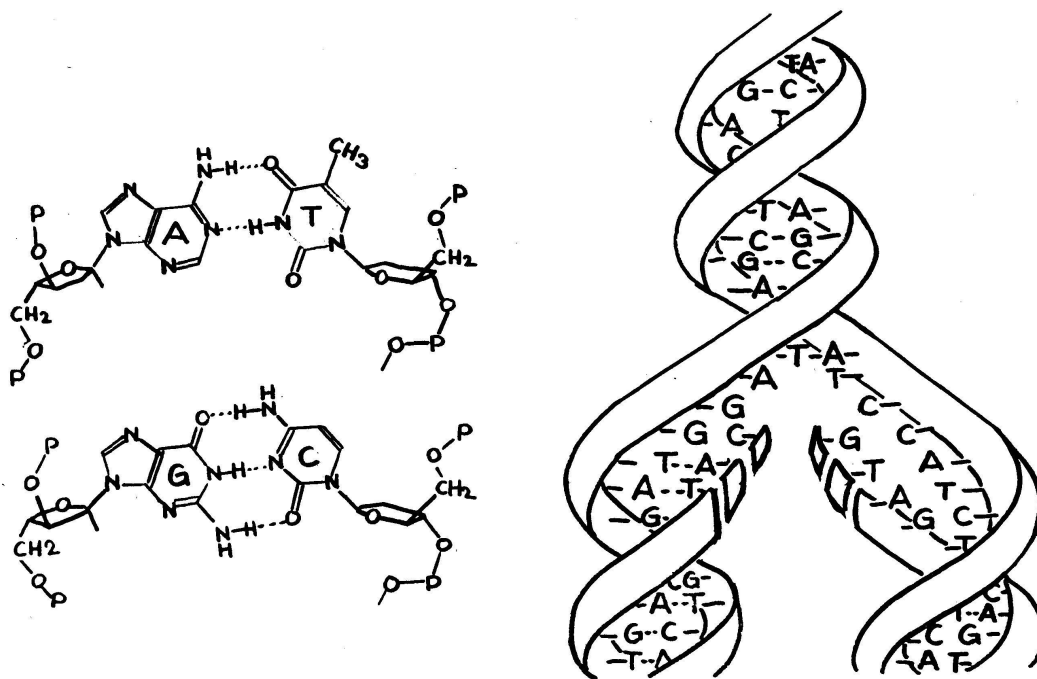


Abbildung 3

*Die Replikation der DNA; das Komplementaritätsprinzip*

Die Basen Adenin und Thymin einerseits, Guanin und Cytosin andererseits sind befähigt, auf spezifische Art Wasserstoffbrücken zueinander auszubilden, und werden *komplementäre Basen* benannt. Bei der Replikation der DNA wird der parentale Doppelstrang auseinandergewunden, und die Einzelstränge dienen als Matrizen für die Synthese der Tochterstränge. Jede Base der Matrizie bestimmt den Einbau der komplementären Base in den Tochterstrang.

Die Struktur der DNA ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. Wir wollen lediglich betonen, dass (doppelsträngige) DNA sich aus zwei schraubig verwundenen Strängen zusammensetzt. Jeder Strang besteht aus einem Rückgrat, einer alternierenden Sequenz von Phosphat und Desoxyribose, wobei an jeder Desoxyribose eine Base (eine Pyrimidinbase, Thymin oder Zytosin; oder eine Purinbase, Guanine oder Adenin) haftet (Abb. 3). Das Strukturelement Phosphat-Desoxyribose-Base wird als Desoxyribonukleotid bezeichnet. Von den zwei Strängen enthält nur *einer*, den wir Minusstrang nennen wollen, die biologisch entzifferbare Information; die Basensequenz im zweiten Strang (Plusstrang) steht in einem bemerkenswerten Verhältnis zu der im Minusstrang: enthält der Minusstrang an einer bestimmten Stelle Adenin, so enthält der Plusstrang an der gegenüberliegenden Stelle Thymin und umgekehrt. Dasselbe Verhältnis besteht zwischen Guanin und Zytosin. Diese zwei Paare werden

als *komplementär* bezeichnet; sie vermitteln z. T. den Zusammenhalt der DNA-Einzelstränge dadurch, dass sie auf spezifische Art Wasserstoffbrücken untereinander auszubilden vermögen.

## 2. *Transmission der genetischen Information: Replikation der DNA*

Die soeben beschriebene Struktur der DNA liefert den Schlüssel zum Verständnis des Replikationsvorganges: Da die beiden Stränge ein komplementäres Verhältnis zueinander aufweisen, d. h., da die Sequenz des einen Stranges die Sequenz des andern bestimmt, kann ein jeder Strang nach Aufwindung der Doppelspirale als Matrize für die Synthese des Gegenstückes dienen. Als Grundbausteine dienen die Triphosphate der Desoxyribonukleotide, die unter Abspaltung von Pyrophosphat enzymatisch verknüpft werden. Die zu verknüpfenden Bausteine werden von der Basensequenz der Matrize bestimmt, unter Anwendung des Komplementaritätsprinzips (Abb. 3). Das Enzym spielt nicht nur bei der Verknüpfung, sondern auch bei der Selektion der Bausteine eine wichtige Rolle, wie weiter unten dargelegt werden soll. Die Einzelheiten des Replikationsvorganges sind noch nicht bekannt.

## 3. *Expression der genetischen Information: Transkription und Translation*

### a) *Transkription*

Bevor die in der DNA festgelegte Information zum Aufbau einer Aminosäuresequenz verwendet werden kann, muss sie *umgeschrieben* werden (Transkription), und zwar in eine Sequenz von Ribonukleotiden, d. h. in Ribonukleinsäuremoleküle (RNA). Die Struktur dieser RNA unterscheidet sich von derjenigen der DNA in drei Punkten: 1. Sie besteht aus nur einem Strang. 2. An Stelle von Desoxyribose tritt die um eine Hydroxylgruppe reichere Ribose. 3. Es findet sich an Stelle der Pyrimidinbase Thymin die sehr ähnliche Pyrimidinbase Uracil. Insbesondere ist zu betonen, dass Adenin im selben komplementären Verhältnis zu Uracil steht wie zu Thymin.

Die Transkription wird durch ein Enzym, die RNA-Polymerase, bewerkstelligt. Dieses Enzym benutzt den Minusstrang der doppelsträngigen DNA als Matrize und synthetisiert einen RNA-Strang mit der komplementären Basensequenz, die *Messenger-RNA* (m-RNA oder Boten-RNA) nach demselben Prinzip, das für die DNA-Replikation beschrieben wurde (Abb. 4). Interessanterweise wird stets nur der Minusstrang der Matrize benutzt und somit nur biologisch entzifferbare RNA erzeugt.

### b) *Translation*

Durch die Transkription wird ein RNA-Strang erzeugt, dessen Basensequenz die Information für die Synthese eines bestimmten Proteins enthält. Wie erwähnt, bestimmt eine Sequenz von drei Basen in der Nukleinsäure (ein Codon) eine Aminosäure einer Polypeptidkette. Die Aminosäuren, die bestimmten Basen-Triplets zugeordnet sind, sind in Tabelle 1

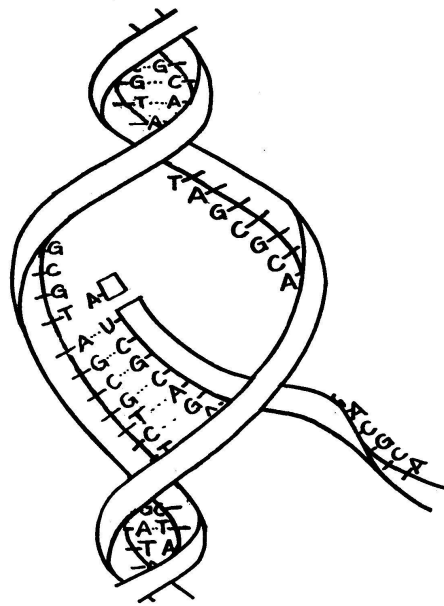


Abbildung 4

*Die Transkription: Synthese der Messenger-RNA*

Um den Transkriptionsvorgang zu ermöglichen, wird die DNA-Doppelhelix teilweise auseinander gewunden. Nur einer der Stränge (der sog. Anticodonstrang) dient als Matrize für die Synthese der Messenger-RNA.

**DAS TRIPLET-AMINOSÄURE WÖRTERBUCH**

UU Py	Phenylalanin	AUPy	Isoleucin
UU Pu	Leucin	AUA	Isoleucin
UC X	Serin	AUG	Methionin
UA Py	Tyrosin	ACX	Threonin
UAA	- (ochre)	AAPy	Asparagin
UAG	- (amber)	AAPu	Lysin
UG Py	Cystein	AG Py	Serin
UGA	?	AG Pu	Arginin
UGG	Tryptophan	GUX	Valin
CUX	Leucin	GCX	Alanin
CCX	Prolin	GAPy	Asparaginsre
CAPy	Histidin	GAPu	Glutaminsäure
CAPu	Glutamin	GGX	Glycin
CGX	Arginin		

Pu = G oder A  
 Py = C oder U  
 X = A, G, C oder U

Tabelle 1

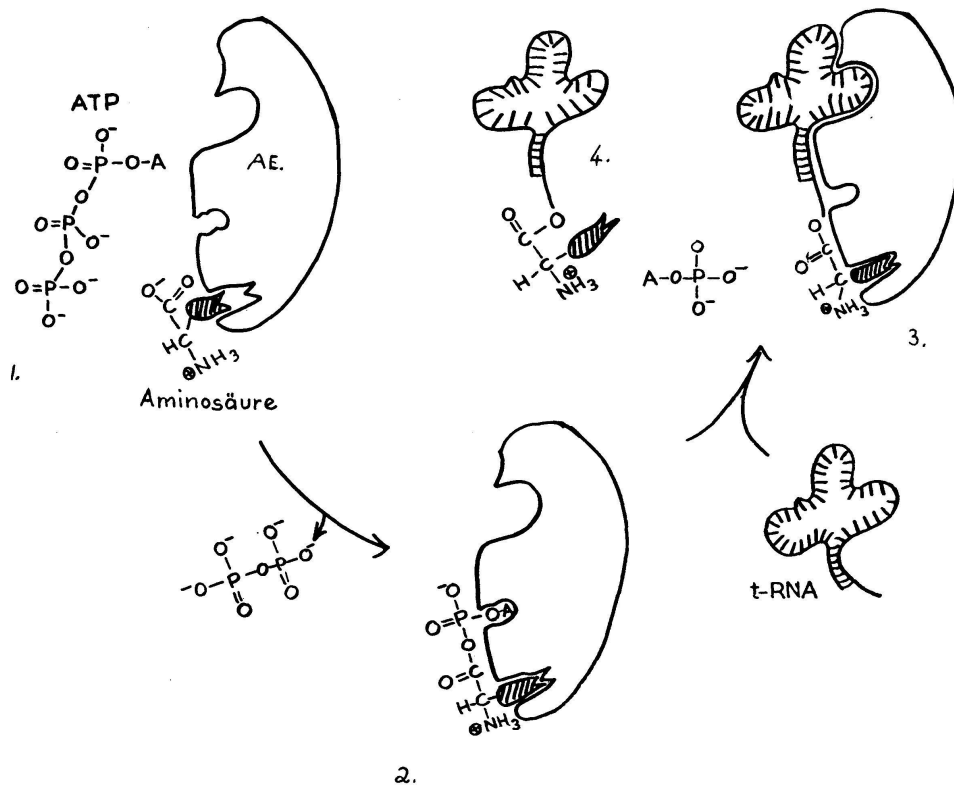


Abbildung 5

Die Aktivierung einer Aminosäure

Bevor eine Aminosäure in ein Polypeptid eingebaut werden kann, wird sie mit einer speziellen RNA-Molekel (t-RNA) verknüpft. Links oben: Das Enzym Aminoacyl-RNA-Synthetase kondensiert die Aminosäure mit dem Adenylatrest einer ATP-Molekel (unter Freisetzung von Pyrophosphat), wobei das entstehende Anhydrid als enzymgebundenes Zwischenprodukt auftritt. Eine der Aminosäure spezifisch zugeordnete t-RNA verdrängt nun den Adenylatrest, wodurch die Aminoacyl-t-RNA entsteht. Jeder Aminosäure ist mindestens eine t-RNA und ein spezifisches Aktivierungsenzym zugeordnet.

angegeben. In den meisten Fällen sind mehrere Triplets einer bestimmten Aminosäure zugeordnet (*Degeneration des genetischen Codes*). Diese sog. *synonymen* Triplets unterscheiden sich häufig lediglich durch eine einzige Änderung an der dritten Stelle des Codons voneinander. Wir wollen schon an dieser Stelle festhalten, dass gewissen Basenkombinationen keine Aminosäuren entsprechen; solchen Kombinationen mag eine andere Bedeutung zukommen, z. B. können sie das Ende einer Polypeptidkette bezeichnen; andere Triplets bestimmen nicht nur eine Aminosäure, sondern auch den Beginn einer Polypeptidkette.

Die eigentliche Übersetzung einer Nukleotidsequenz in eine Polypeptidsequenz ist ein komplexer Vorgang, der in verschiedene Phasen

gegliedert werden kann. In einem ersten Schritt (der sog. Aktivierung der Aminosäure) wird eine Aminosäure mit einer ihr spezifisch zugeordneten, kleinen RNA-Molekel (Transfer-RNA, t-RNA) etikettiert (Abb. 5). In einer zweiten Phase findet die enzymatische Verknüpfung der Aminosäuren an der Oberfläche der Ribosomen, angenähert kugelförmiger Gebilde aus Eiweiss und Ribonukleinsäure, statt. Die Aneinanderreihung der Aminosäure-t-RNA-Moleküle wird durch die Boten-RNA (m-RNA) geleitet, und zwar besitzt jede t-RNA ein sog. Anticodontriplet, d. h. ein Triplet, das einem Codon komplementär ist und anhand dessen eine Interaktion zwischen einem Codon der m-RNA und der entsprechenden t-RNA stattfinden kann. Durch diesen Vorgang werden die von der m-RNA bestimmten Aminosäuren in Apposition gebracht und können in der vorbestimmten Sequenz aneinandergelockt werden (s. Abb. 6.) Es soll an dieser Stelle besonders betont werden, dass die Korrelation

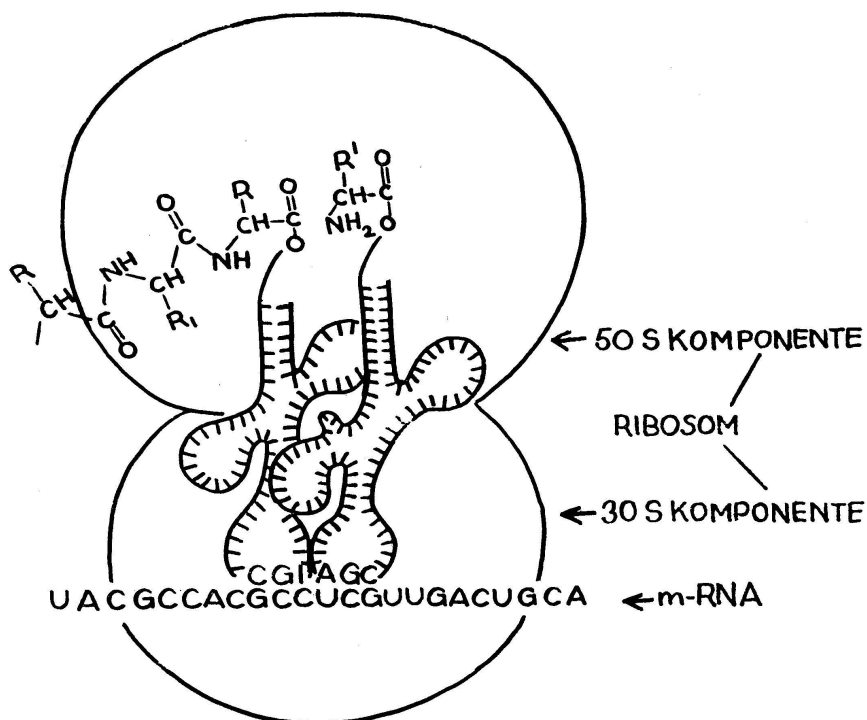


Abbildung 6

*Die Polypeptidsynthese am Ribosom*

Die Polypeptidsynthese beginnt mit der Bindung der Messenger-RNA an das Ribosom. Die ersten zwei Basentriplets (Codone) binden diejenige t-RNA Moleküle, die eine ihnen komplementäre *Anticodonsequenz* besitzen. Die mit der t-RNA veresterten Aminosäuren werden miteinander verknüpft, die entladene t-RNA wird abgestossen, und die nächste Aminoacyl-t-RNA wird herausgesucht. Der Mechanismus, der für die Verschiebung des Ribosoms entlang der Messenger-RNA verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

zwischen Triplet und Aminosäure durch den Aktivierungsschritt festgelegt wird, d.h. durch die Verknüpfung der Aminosäure mit der t-RNA, die das Anticodotriplet trägt. Diese Verknüpfung wird durch spezifische Aktivierungsenzyme vollzogen, von denen es mindestens ebenso viele gibt wie Aminosäuren. Ein Aktivierungsenzym erkennt somit einerseits eine Aminosäure und andererseits die ihr zugeordnete t-RNA. Es scheint ziemlich sicher, dass die Erkennung der t-RNA nicht – oder nicht nur – anhand des spezifischen Anticodons erfolgt, sondern anhand weiterer Merkmale, d.h. anderer Nukleotidsequenzen oder der durch sie bedingten Gesamtkonformation der t-RNA-Molekel. Diese Verhältnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

#### 4. Die räumliche Anordnung der genetischen Information: Cistron, Operon

Derjenige Bereich eines DNA-Stranges, der einer einzelnen Polypeptidkette entspricht, wird als Cistron bezeichnet. Da ein einzelnes Protein aus mehreren verschiedenartigen Polypeptidketten bestehen kann, sind gelegentlich mehrere Cistrone für die Synthese eines einzelnen Proteins ver-

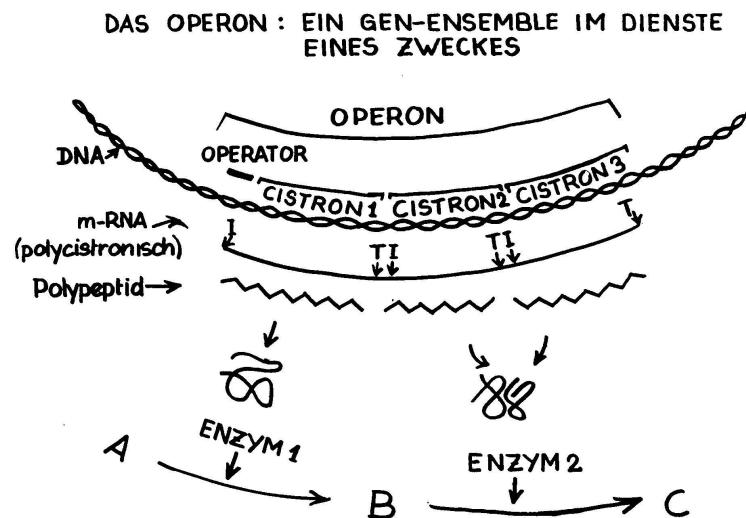


Abbildung 7

#### Die Organisation der genetischen Information

Der Abschnitt der DNA-Doppelhelix, der die Struktur einer Polypeptidkette bestimmt, wird als Cistron bezeichnet. Häufig sind Cistrone, die funktionell verwandten Enzymen entsprechen, zu einer funktionellen Einheit, dem Operon, zusammengefasst. Die Transkription eines Operons ergibt eine einzige Messenger-RNA-Molekel (polycistronische Messenger-RNA), die die Information für die Synthese mehrerer Polypeptide enthält. Spezielle Basensequenzen bestimmen Beginn (I) und Ende (T) der einzelnen Polypeptidketten. Diese Organisation erlaubt die koordinierte Synthese aller Enzyme, die für eine bestimmte metabolische Kette benötigt werden.

antwortlich. Solche Cistronen sind stets eng benachbart, und bei allfälligen Regulationsvorgängen werden sie gemeinsam ein- und ausgeschaltet, womit die koordinierte Synthese der verschiedenen Polypeptidketten des Proteins gewährleistet ist. Eine Gruppe von Cistronen, die koordiniert ein- und ausgeschaltet wird, bezeichnet man als Operon. Die Transkription eines solchen DNA-Abschnittes führt zur *polycistronischen Messenger-RNA*, d. h. zu einem einzelnen RNA-Strang, in dem die Information zur Synthese mehrerer Polypeptidketten niedergelegt ist (Abb. 7). Es folgt daraus, dass diese m-RNA auch *Signale* enthalten muss, welche Beginn und Ende jeder einzelnen Polypeptidkette bezeichnen und die bei der Translation erkannt werden (vermutlich durch das Codon AUG als Startsignal und UAA – oder vielleicht seltener UAG – als Abbruchsignal). Es wird angenommen, dass zu Beginn und am Ende eines *Operons* weitere Signale bestehen, welche der RNA-Polymerase (dem Transkriptionenzym) anzeigen, an welcher Stelle der DNA die Transkription zu beginnen bzw. zu enden hat. Schliesslich sei noch bemerkt, dass Cistronen, die den verschiedenen Enzymen eines einzelnen metabolischen Synthese- oder Abbauweges entsprechen, ebenfalls häufig zu einem Operon zusammengefasst sind und somit zweckmässigerweise koordiniert ein- und ausgeschaltet werden können.

### 5. Die Vermehrung der Viren

Um gewisse, weiter unten erwähnte Versuche verstehen zu können, ist es nötig, auf die Vorgänge der Virusreplikation kurz einzugehen. Viren bestehen aus einem Nukleinsäuremolekül, das von einer Schutzhülle aus Protein (manchmal auch Lipide enthaltend) umgeben ist. Das Virus vermehrt sich erst, wenn es in eine Wirtszelle eingedrungen ist und sich deren Enzyme, Ribosomen und Energiequellen zunutze machen kann. Die Einzelheiten der Replikation unterscheiden sich, je nachdem, ob das Virus DNA oder RNA als genetisches Material enthält.

#### a) DNA-haltige Viren

Es handelt sich hierbei meistens um Viren, die doppelsträngige DNA enthalten. Nach Eindringen der Virus-DNA in die Wirtszelle dient der Transkriptionsapparat des Wirtes auch dieser fremden DNA und synthetisiert virusspezifische Messenger-RNA. Diese wird vom Translationsapparat des Wirtes als Matrize für die Bildung virusspezifischer Proteine verwendet. Dabei entstehen unter anderem Enzyme, die für die Replikation der Virus-DNA benötigt werden. Andere Eiweisse dienen häufig dazu, die wirtseigene RNA- und Proteinsynthese zu unterbinden. Schliesslich entstehen virusspezifische Hüllenproteine, die sich mit neugebildeter Virus-DNA verbinden, um komplette neue Virusteilchen zu bilden. Diese Vorgänge sind in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

#### b) RNA-haltige Viren

Die Vermehrung von Viren, deren genetische Information in einsträngiger RNA niedergelegt ist, unterscheidet sich in einigen grundlegenden

Replikationsschema für einen DNA-Phagen

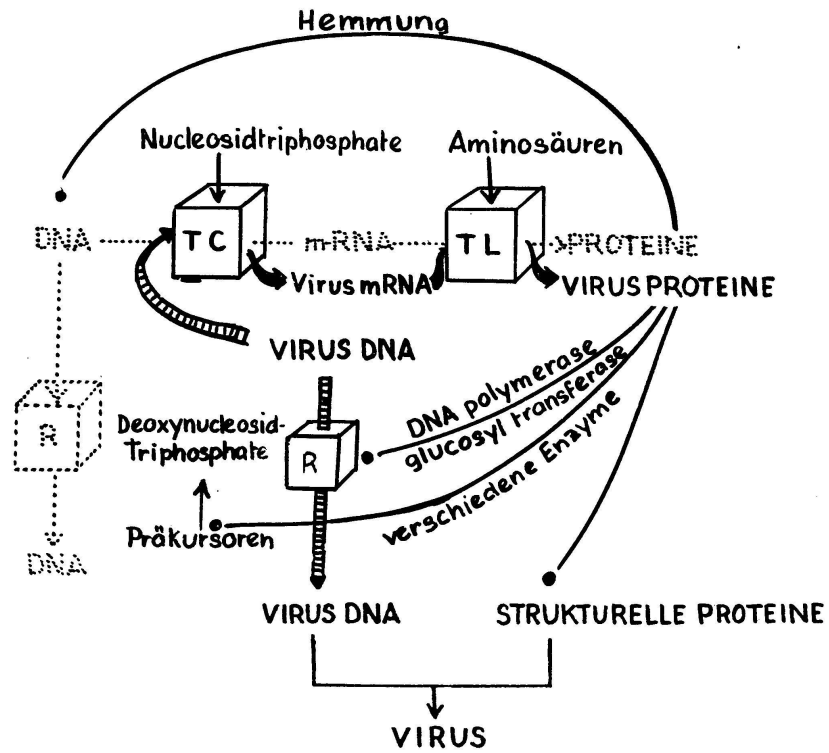


Abbildung 8

Replikationsschema für einen RNA-Phagen

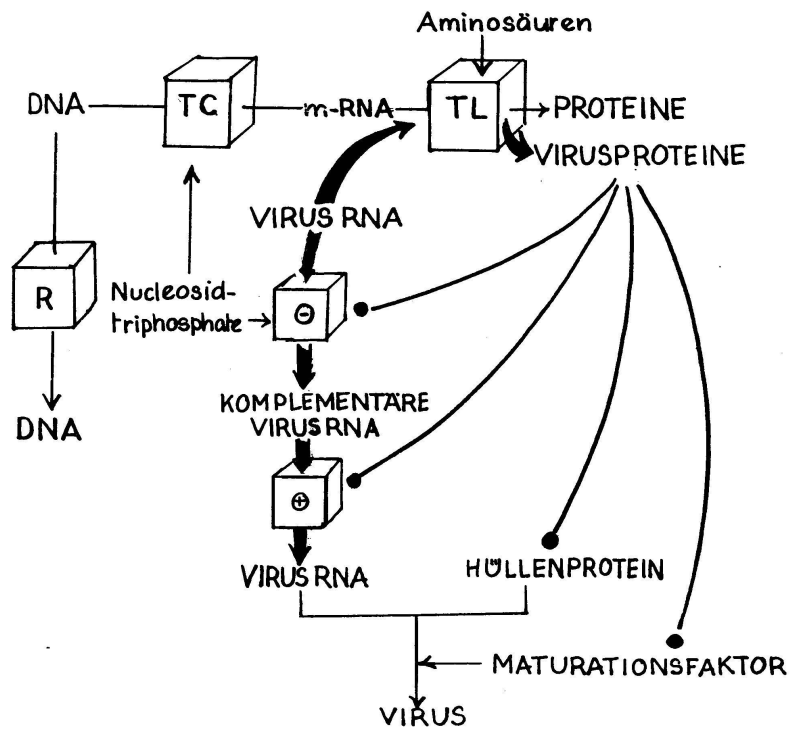


Abbildung 9

Einzelheiten von derjenigen der DNA-Viren. Es handelt sich dabei vor allem darum, dass der RNA-Strang nicht nur die genetische Information enthält, sondern auch befähigt ist, direkt als Messenger-RNA zu wirken. Andererseits kann dieser RNA-Strang aber nicht direkt als Matrize für die Synthese von Virus-RNA für die Nachkommenschaft dienen, sondern es muss zuerst ein komplementärer Strang gebildet werden, sozusagen ein Negativ, von dem dann Positivkopien abgezogen werden können. Die hierfür benötigten Enzyme werden von der Wirtszelle, unter Leitung der Virus-RNA, synthetisiert (Abb. 9). Daraus, dass dieser eine RNA-Strang zusätzlich auch die Bildung von Hüllenproteinen veranlasst, geht hervor, dass er polycistronisch ist. In der Tat handelt es sich bei Virus-RNA um die am leichtesten zugängliche und deshalb am besten untersuchte Messenger-RNA.

## II. STÖRUNGEN DER GENETISCHEN INFORMATIONSTRANSFERUNG

Wir können grundsätzlich zwei Arten von Störungen bei der genetischen Informationsübertragung unterscheiden: 1. solche, die die Expression der Information beeinflussen und daher bloss den Phänotyp modifizieren, und 2. solche, die bei der Replikation auftreten und zu einer Veränderung des Genoms selbst führen. Solche Veränderungen des Genotyps (Mutationen) werden von Generation zu Generation weitergegeben, d. h. vererbt, und führen meistens auch zu einer Veränderung des Phänotyps. Wir werden uns vornehmlich mit der sog. Kleinmutation (s. Tabelle 2) befassen, d. h. mit Veränderungen der Nukleinsäure im Bereich von nur ein bis zwei Nukleotiden. Ihre Entstehung soll weiter unten kurz besprochen werden.

---

### Abbildung 8

#### *Replikationsschema für einen DNA-haltigen Bakteriophagen*

TC = Transkription, TL = Translation, R = Replikation

Die in die Zelle eindringende Phagen-DNA benützt den Transkriptions- und Translationsapparat der Wirtszelle. Eines der so entstehenden Virusproteine hemmt die wirtseigenen Synthesen (gestrichelt), andere Proteine dienen zur Bereitstellung bestimmter Präkursoren, zur Replikation und schliesslich zur Einhüllung der Virus-DNA.

### Abbildung 9

#### *Replikationsschema für einen RNA-haltigen Bakteriophagen*

Abkürzungen wie in Abb. 8. Die Phagen-RNA ist sowohl genetisches Material wie auch Messenger-RNA. Sie wird vom wirtseigenen Translationsapparat übersetzt. Ein virusspezifisches Enzym katalysiert die Synthese eines Minusstranges, d. h. einer RNA-Molekel, die der Virus-RNA komplementär ist und die als Matrize für die Synthese von Virus-RNA dient.

## DIE KLEINMUTATION

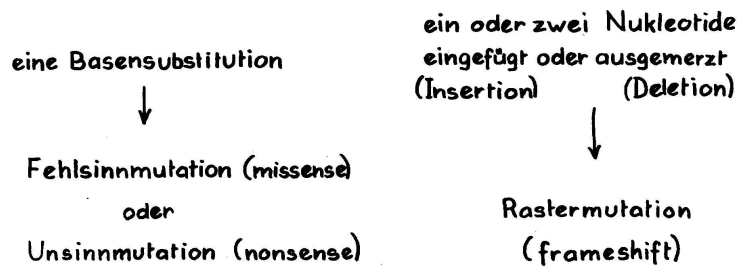


Tabelle 2

### 1. Die Kleinmutation

Eine Kleinmutation kann dadurch zustande kommen, dass an einer bestimmten Stelle eine Base durch eine andersartige ersetzt wird. Andererseits können ein oder zwei (oder auch mehrere) Nucleotide ausgelassen (Deletion) oder neu eingefügt (Insertion) werden. Im Falle eines Basenaustausches wird eine falsche (oder aber gar keine) Aminosäure in die Polypeptidkette eingebaut (Fehlsinn- bzw. Unsinnmutation); im Falle kleiner Insertionen oder Deletionen tritt die sog. Rasterverschiebung auf, die schwere Folgen für die resultierende Proteinstruktur mit sich bringt (s. unten).

#### a) Die Fehlsinnmutation

Die Fehlsinnmutation kommt dann zustande, wenn infolge der Veränderung eines Nucleotides im Genom eine «falsche» Aminosäure im entsprechenden Polypeptidabschnitt auftritt. Die entsprechenden Verhältnisse sind in Abbildung 10 skizziert. Dabei ist zu bedenken, dass der Ersatz einer Aminosäure durch eine andere sehr häufig gar keinen Funktionsverlust des Proteins mit sich bringt (stille Mutation), besonders, wenn die entsprechenden Aminosäuren ähnliche chemische Eigenschaften haben. In andern Fällen jedoch verändert das Protein seine Eigenschaften, z. B. wird es bei Temperaturen, die vom normalen Protein ohne weiteres ertragen werden, in einen funktionsunfähigen Zustand versetzt (Hitze-labilität). In extremen Fällen ist ein betroffenes Protein unter allen Bedingungen funktionsunfähig. Die Funktion eines Enzyms kann durch eine Aminosäuresubstitution auf zwei Arten beeinträchtigt werden: 1. Die betreffende Aminosäure ist am aktiven Zentrum des Enzyms beteiligt. 2. Die Aminosäuresubstitution verändert die Konformation des Proteins derart, dass das aktive Zentrum inaktiviert wird. Es muss in diesem Zusammenhang nochmals betont werden, dass die Konformation der Polypeptidkette weitgehend, wenn nicht ausschliesslich von der Aminosäuresequenz bestimmt wird.

Alle Fehlsinnumutationen führen zu einer vollständigen Polypeptidkette, ob funktionsfähig oder nicht. Dies ist meistens immunologisch nachweisbar und wird, wenn sie nicht funktionsfähig ist, als «cross-reacting material» (CRM) bezeichnet. Wir werden alsbald sehen, dass bei gewissen Klassen von Mutationen nicht einmal CRM gebildet wird.

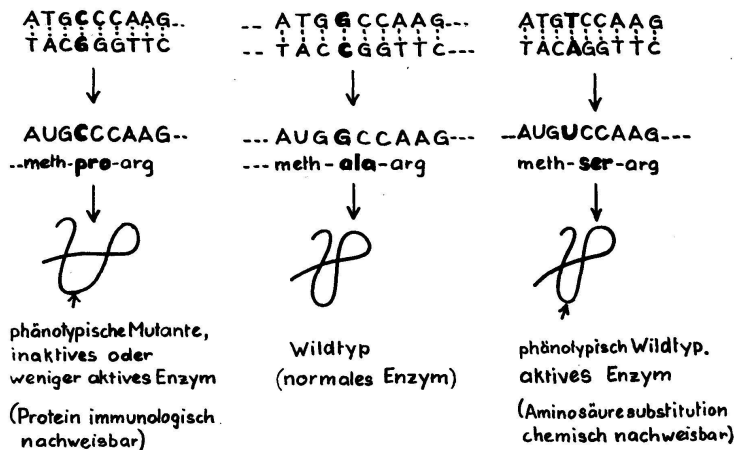


Abbildung 10

*Die Fehlsinnumutation*

Mitte: DNA, Messenger-RNA und Polypeptid eines normalen Organismus (Wildtyp). Die Abänderung eines Basenpaares der DNA (Mutation) bedingt eine Aminosäuresubstitution in der entsprechenden Polypeptidkette. Das Auftreten eines Prolins an Stelle von Alanin verändert (in diesem hypothetischen Beispiel) die Konformation und damit die Funktion des betreffenden Enzyms (links). Die Substitution Serin für Alanin (rechts) lässt Konformation und Funktion unverändert. Auf alle Fälle entsteht eine intakte, wenn auch abgeänderte Polypeptidkette.

Es sei schliesslich darauf hingewiesen, dass sich eine beträchtliche Anzahl von Basensubstitutionen im Erbmaterial phänotypisch überhaupt nicht auswirken, z.B. wenn die Substitution an der dritten Stelle des Codons stattfindet und dadurch ein synonymes Triplet entsteht (vgl. Tabelle 1).

*b) Die Unsinnmutation (Nichtsinn-Mutation)*

Es handelt sich hierbei um eine besonders interessante Art von Mutation. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, sind den Codonen UAG (dem Ambercodon) und UAA (dem Ochrecodon) keine Aminosäuren zugeordnet. Wann immer diese Triplets in der m-RNA auftreten, findet an der entsprechenden Stelle der Polypeptidkette Kettenabbruch statt. Es wird vermutet, dass das UAA-Triplet (vielleicht seltener das UAG-Triplet) das natürliche Abbruchsignal darstellt. Abbildung 11 zeigt den Fall einer Punktmutation, die zur Folge hat, dass in der m-RNA eine C→U-Substitution auftritt, so dass an Stelle eines CAG-Codons (Glutamin) ein

UAG-(Amber-)Codon vorliegt. Bei der Translation wird die Synthese der Polypeptidkette an der entsprechenden Stelle abgebrochen, und es entsteht ein Proteinfragment. Wenn dieser verfrühte Abbruch nicht zufällig im Endbereich des Cistrons stattfindet, so ist die Polypeptidkette nicht nur funktionsunfähig, sondern auch immunologisch nicht nachweisbar.

Die Auswirkungen einer Unsinnmutation sind noch weiterreichend, als aus dem bisher Gesagten hervorgeht. Ist das von einer Unsinnmutation betroffene Cistron Teil eines Operons, so findet man gelegentlich, dass Enzyme, die demselben Operon zugeordnet sind und deren Cistron distal vom betreffenden Cistron liegen, in verminderter Menge produziert werden (polarer Effekt der Unsinnmutation). Im Beispiel der Abbildung 12 sehen wir ein Operon, das 4 Cistronen umfasst. Im Cistron 2 befindet sich eine Unsinnmutation; in der Folge unterbleibt die Synthese eines funktionsfähigen Enzyms 2 vollkommen. Während Enzym 1 in normalen Mengen auftritt, entstehen Enzyme 3 und 4 in verminderter Quantität, aber mit völlig normaler Struktur. Um diese Befunde zu erklären, wird angenommen: 1. Ribosomen können den Translationsvorgang nur am Beginn (am sog. 5'-Ende) (vgl. Abb. 12) der m-RNA einleiten. 2. Ribosomen, die ihre Polypeptidkette verloren haben und noch an der m-RNA haften, können die Synthese einer neuen Polypeptidkette erst dann beginnen, wenn sie an einem Startsignal (Initiatortriplet AUG) vorbeikommen (in Abb. 12 mit I bezeichnet). 3. Ribosomen, die ihre Polypeptidkette verloren haben, haben eine verminderte Affinität zur m-RNA und neigen dazu, «abzufallen». Der Polaritätseffekt wird damit erklärt, dass ein Ribosom, das das betroffene Cistron übersetzt, seine Polypeptidkette verliert (ein Vorgang, der sich normalerweise nur am

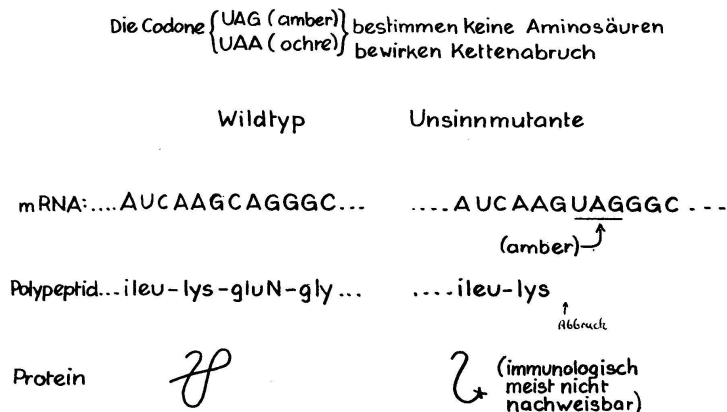


Abbildung 11

#### Die Unsinnmutation

Die Codone UAG (Amber) und UAA (Ochre) bestimmen nicht den Einbau einer Aminosäure, sondern bewirken Kettenabbruch. Eine Mutation, die ein bestimmtes Codon (z.B. CAG) in ein Amber- oder Ochrecodon umwandelt, führt dazu, dass die Synthese der Polypeptidkette an der betroffenen Stelle aufhört, und dass ein Polypeptidfragment an Stelle eines Proteins freigesetzt wird.

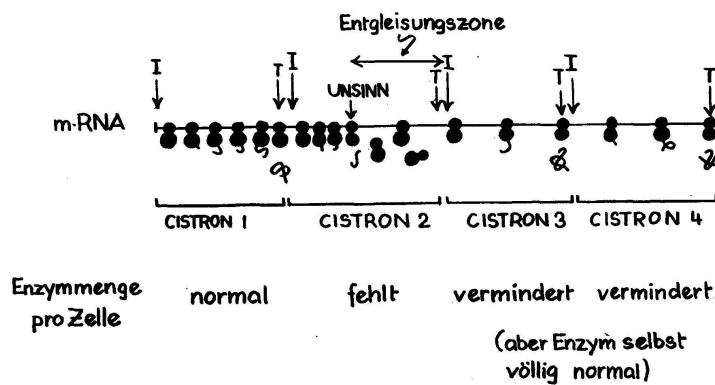


Abbildung 12

*Der polare Effekt der Unsinnmutation*

Wird ein bestimmtes Cistron (z.B. Cistron 2) von einer Unsinnmutation betroffen, so findet man häufig, dass distal liegende Cistronen (Cistron 3 und 4) in vermindertem Masse übersetzt werden. Es wird vermutet, dass Ribosomen, die ihre Polypeptidkette im Bereich des Unsinncodons verloren haben, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von der Messenger-RNA abfallen und nicht mehr ersetzt werden, so dass die distalen Cistronen weniger häufig übersetzt werden.

Ende eines Cistrons abspielt) und sodann der m-RNA entlang wandert, bis es an ein neues Startsignal gelangt. Zwischen Unsinncodon und Startsignal fällt indessen ein gewisser Prozentsatz der Ribosomen von der m-RNA ab. Damit stehen aber für die Translation der nachfolgenden Cistronen weniger Ribosomen zur Verfügung als für die vorhergehenden, und die Syntheserate der Enzyme 3 und 4 wird verringert. Die Zahl der Ribosomen, die von der m-RNA abfällt, ist etwa dem Abstand zwischen Unsinncodon und Beginn des nächsten Cistrons («Entgleisungszone») proportional, d.h., je näher sich das Unsinncodon am Anfang des betroffenen Cistrons befindet, desto stärker ist der polare Effekt. Es ist gezeigt worden, dass, wenn man die «Entgleisungszone» durch die Einführung einer grossen Deletion in diesem Bereich verkürzt, der polare Effekt vermindert würde.

*c) Die Rastermutation*

Wir wenden uns nun den Mutationen zu, die dann entstehen, wenn ein einzelnes Nukleotid aus einem informationshaltigen Nukleinsäurestrang entfernt oder in einen solchen eingesetzt wird, namentlich den Punktdeletionen und -insertionen. Dabei ist zu bedenken: 1. Je ein Basentriplet (Codon) bestimmt eine Aminosäure. 2. Die Triplets sind physisch in keiner Weise voneinander abgegrenzt. 3. Die funktionelle Gruppierung der Nukleotide in Codone wird dadurch bedingt, dass die erste Dreiersequenz eines Cistrons als Codon erkannt wird und alle nachfolgenden Nukleotide in Dreiergruppen abgegriffen werden. Die Phase (bzw. der

Raster) wird somit am Anfang des Cistrons festgelegt, wahrscheinlich durch das AUG-Codon, das als Startcodon dient.

Betrachten wir als erstes den Fall, in dem ein einziges Nukleotidpaar aus der DNA-Doppelhelix entfernt wird (Punktdeletion). Als Folge dieses Geschehens fehlt ein entsprechendes Nukleotid in der m-RNA. Abbildung 13 zeigt ein konstruiertes Beispiel, anhand dessen die weiteren Folgen dieser Deletion erkannt werden können. Wir sehen, dass die zweite Phase des Codons CAU ausgefallen ist; dadurch rückt das nachfolgende U an dessen Stelle, und als dritte Base dient das erste Glied des nächsten Codons: es tritt eine Raster- oder Phasenverschiebung auf, denn alle weiteren Nukleotide werden in diesem Sinn umgruppiert, und mithin werden andere Codone gebildet. In unserem Beispiel wird die Sequenz

CAUCAUCAUCAU... in die Sequenz CAUCUCAUCAUC...

verwandelt, womit die ursprüngliche Bedeutung His-his-his... in his-leu-ileu-ileu... abgeändert wird. Die Deletion einer einzigen Base führt daher zum Einbau einer grossen Anzahl «falscher» Aminosäuren. Ganz analoge

1. Eine Aminosäure wird durch ein Basentriplet bestimmt.
2. Die Triplets sind nicht voneinander abgegrenzt.
3. Die Phase wird am Anfang des Cistrons eingestellt.

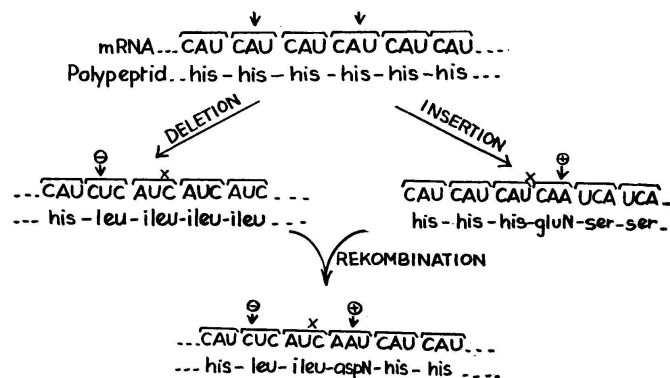


Abbildung 13

#### Die Rastermutation

Die Nukleotidsequenz der Messenger-RNA wird in Dreiergruppen (Codonen) abgelesen. Die einzelnen Codone sind physisch nicht voneinander abgegrenzt. Zu Beginn eines jeden Cistrons wird eine Gruppe von drei Nukleotiden als erstes Codon gekennzeichnet und damit das Ableseraster eingestellt. Wird ein Nukleotid aus der Messenger-RNA entfernt oder eingesetzt (als Folge einer Deletion oder einer Insertion im entsprechenden DNA-Bereich), so kommt es zur Rasterverschiebung: die Nukleotidsequenz wird funktionell umgruppiert und bestimmt damit eine völlig andere Aminosäuresequenz. Die durch eine Punktdeletion erzeugte Rasterverschiebung wird durch eine Punktinsertion im selben Cistron wieder aufgehoben; zwischen den beiden Mutationen bleibt eine Fehlsinnsequenz bestehen.

Folgen hat die Insertion einer einzelnen Base, wie Abbildung 13 ebenfalls zeigt. Auf reelle Verhältnisse übertragen, bedeutet dies, dass eine Rastermutation nahezu ausnahmslos zum Funktionsverlust des betroffenen Proteins führt. Mehr noch: die Rasterverschiebung führt häufig dazu, dass infolge der Umgruppierung der Nukleotide irgendwo ein UAG- oder UAA-Codon abgelesen wird, so dass es in einem gewissen Abstand von der Insertion oder der Deletion zum Kettenabbruch kommt. In diesen Fällen wird nur ein Proteinfragment gebildet und kein CRM; ferner treten Polaritätseffekte auf, wie sie oben für die Unsinnmutation beschrieben wurden. Führt man eine genetische Kreuzung zwischen zwei Genomen durch, von denen das eine eine Deletion, das andere, im selben Cistron, eine Insertion enthält, so erhält man mitunter Nachkommen, die sowohl Deletion wie auch Insertion enthalten, dabei aber ein funktionelles Protein herstellen. Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, wird die von der einen Mutation eingeleitete Phasenverschiebung durch die der zweiten Mutation wieder rückgängig gemacht, so dass nur das dazwischenliegende Stück eine Serie «falscher» Aminosäuren enthält. Derartige Veränderungen eines Proteins sind nicht selten mit funktioneller Integrität vereinbar.

## 2. Die Wiedergutmachung

Treten einerseits Veränderungen der Erbmasse auf, die zur Entstehung funktionell beeinträchtigter Proteine führen, so gibt es andererseits verschiedene Mechanismen, die solche funktionellen Defekte wieder gutmachen. Wir unterscheiden grundsätzlich zwei Möglichkeiten: 1. Die ursprüngliche Aminosäuresequenz wird wiederhergestellt. 2. Die Aminosäuresequenz wird weiterhin abgeändert, so dass ein ganz oder teilweise funktionelles Protein entsteht.

Die Vorgänge, die zu einer solchen Wiedergutmachung führen, sind verschiedener Art.

a) Die echte Reversion: Die ursprüngliche Basensequenz der DNA wird wiederhergestellt, und zwar durch eine Rückmutation, d.h. durch einen Basenaustausch, der einer Umkehrung der ursprünglichen Mutation entspricht.

b) Die Pseudoreversion: Das von einer Mutation betroffene Codon unterliegt einer zweiten Mutation, wobei ein zum ursprünglichen Codon *synonymes* entsteht. Damit tritt im Protein die ursprüngliche Aminosäure wieder auf, ohne dass die ursprüngliche DNA-Sequenz wiederhergestellt wurde.

c) Die restaurierende Aminosäuresubstitution: Ein mutiertes Codon, das für die Einfügung einer unweckmässigen Aminosäure verantwortlich ist, kann weitermutieren, so dass eine Aminosäure auftritt, die zwar nicht die ursprüngliche ist, aber dennoch deren Funktion übernehmen kann. Es tritt in der Folge ein funktionsfähiges Protein auf, das eine im Vergleich zum ursprünglichen Protein abgeänderte Aminosäuresequenz besitzt.

Kompensation zweier Aminosäuresubstitutionen



Kompensation zweier Rastermutationen



Abbildung 14

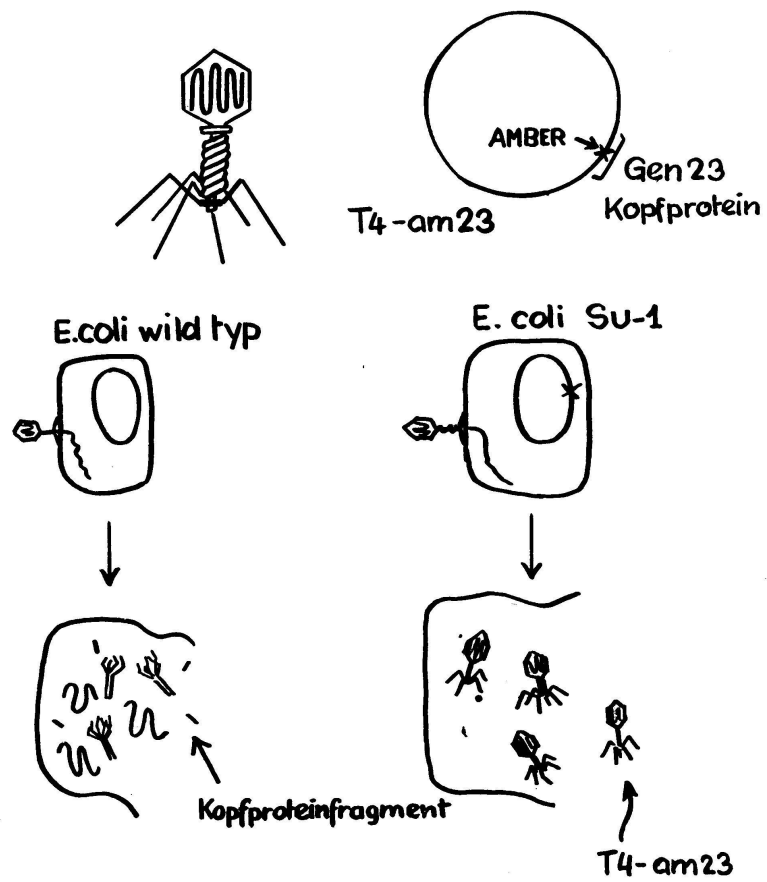


Abbildung 15

d) Intracistronische Suppression: Es findet eine zweite Mutation statt, die jedoch nicht das ursprünglich mutierte Codon betrifft, sondern ein anderes Codon im selben Cistron. Im Beispiel der Abbildung 14 wird durch ein solches Ereignis die ursprüngliche Konformation einer von einer Fehlsinnmutation betroffenen Polypeptidkette wiederhergestellt: Zwei Fehler heben sich hier gegenseitig auf. Einem weiteren Beispiel von intracistronischer Suppression sind wir schon bei der Rastermutation begegnet, wo wir feststellten, dass sich eine Punktdeletion und eine Punktinsertion gegenseitig kompensieren können.

e) Extracistronische Suppression: Häufig wird ein Protein, das infolge einer Mutation (sei es einer Unsinn- oder Fehlsinnmutation) seine Funktionsfähigkeit verloren hat, wieder funktionsfähig dank einer Mutation, die *ausserhalb* des betroffenen Cistrons oder gar des betroffenen Chromosoms erfolgt. Abbildung 15 zeigt das aufschlussreiche Beispiel eines T<sub>4</sub>-Bakteriophagen, der eine Unsinnmutation (Ambermutation) im Kopfprotein-Cistron aufweist. Dieses ist für die Ausbildung des sog. Kopfproteins verantwortlich, eines Proteins, das die DNA umhüllt. Als Folge dieser Mutation wird bloss noch ein Fragment des Kopfproteins synthetisiert, so dass der Kopf des Phagen nicht ausgebildet werden kann. Hingegen werden alle andern Komponenten des Phagen synthetisiert und sind, wie in der Abbildung 15 angedeutet, im infizierten Wirt, einer normalen *E.-coli*-Zelle, aufzufinden. Verwendet man hingegen als Wirt eine Variante von *E. coli*, die vom normalen Stamm (Wildtyp) durch eine einzelne, besondere Kleinmutation (Ambersuppressor) abgeleitet ist, so findet man, dass der mutierte Bakteriophage sich nun normal

---

#### Abbildung 14

##### *Die intracistronische Suppression*

Der von einer Mutation bewirkte funktionelle Ausfall kann durch eine zweite Mutation, innerhalb desselben Cistrons, aber im Bereich eines andern Codons, behoben werden.  
*Oben:* Die von einer Fehlsinnmutation bedingte Konformationsänderung eines Proteins (Mitte) wird durch eine zweite Fehlsinnmutation kompensiert (rechts).  
*Unten:* Die von einer Punktinsertion erzeugte Rasterverschiebung führt zu einer Fehlsinnsequenz und schliesslich zu Kettenabbruch (Mitte). Eine Punktdeletion, distal zur ersten Mutation, korrigiert von jener Stelle an die Rasterverschiebung, so dass ein intaktes Polypeptid zustande kommt (rechts). Zwischen beiden Mutationen bleibt eine Fehlsinnsequenz bestehen.

#### Abbildung 15

##### *Die extracistronische Suppression*

Ein T-Phage, dessen DNA von einer Ambermutation betroffen ist, kann sich auf *E.coli* (Wildtyp) nicht vermehren. Hingegen gelingt die Vermehrung auf *E.coli* su-1, eine Variante, die als Folge einer Punktmutation aus dem Wildtyp hervorging und ein aktives Suppressorgen 1 besitzt. Das Vorhandensein dieses Gens bedingt, dass ein Ambertriplett als Serintriplett abgelesen wird, wodurch Kettenabbruch vermieden wird.

vermehren kann und dass ein intaktes, funktionelles Kopfprotein auftritt. Die dabei entstehenden Phagennachkommen tragen weiterhin die ursprüngliche Ambermutation in ihrem Genom (und können sich weiterhin nur auf dem Suppressorstamm von *E. coli* vermehren); es ergibt sich daraus, dass die Suppressormutation des Wirtes den Transkriptions- oder Translationsprozess derart modifiziert, dass der für eine Unsinnmutation charakteristische Kettenabbruch nicht mehr stattfindet.

Derselbe Ambersuppressor, der die Läsion in einem Bakteriophagen zu kompensieren vermag, kann eine ganze Reihe von Mutationen in andern Genen, sowohl des Bakteriophagengenoms, wie auch des Coligenoms selbst, wieder gutmachen. In Abbildung 16 ist der Fall einer Ambermutation in einem Cistron A des Coligenoms dargestellt. Infolge dieser Mutation ist das CAG-Codon (Glutamin) in ein UAG (Kettenabbruch-Ambercodon) verwandelt worden. In Gegenwart der extracistronischen Suppressormutation Su-1 wird statt eines Polypeptidfragments wieder ein intaktes Protein gebildet. An Stelle des ursprünglichen Glutamins steht nun aber die Aminosäure Serin. (Andere Suppressormutationen verursachen den Einbau von Glutamin (Su-2) oder Tyrosin (Su-3) an der entsprechenden Stelle.) Auf alle Fälle wird infolge der Suppressormutation das Codon für «Kettenabbruch» nun als Codon für eine bestimmte Aminosäure angesehen, und es resultiert ein intaktes Protein; ob das Protein ganz oder teilweise funktionsfähig ist, hängt davon ab, ob die eingefügte Aminosäure die ursprüngliche Aminosäure funktionell zu ersetzen vermag.

Der genauere Mechanismus dieser Suppression ist in einem Fall abgeklärt worden und konnte auf das Vorhandensein einer abgeänderten t-RNA zurückgeführt werden. Wie oben dargelegt wurde, ist jeder Aminosäure mindestens eine Art von t-RNA zugeordnet, und die Selektion der Aminosäure bei der Eiweissynthese geschieht anhand der Anticodonregion der t-RNA. Es wird angenommen, dass dem Ambertriplet eine t-RNA entspricht, die auf noch unbekannt Weise den Kettenabbruch verursacht. Als Folge einer Ambersuppressormutation (Su-1) tritt nun eine neuartige t-RNA auf, die einerseits Affinität zum UAG-(Amber-)Triplet aufweist, andererseits aber ein Serin trägt (statt des Abbruchsignals). Wie kann durch eine Punktmutation – um das handelt es sich nämlich bei der Suppressormutation – eine derartige t-RNA entstehen? Es ist bekannt, dass die t-RNA das Transkriptionsprodukt bestimmter DNA-Bezirke ist. Somit ist es denkbar, dass im Serin-t-RNA-Bereich der DNA eine gewisse Punktmutation entstehen kann, durch die das Anticodon, welches dem Serincodon entspricht, in ein Anticodon verwandelt wird, das dem Kettenabbruchcodon entspricht. Da Aktivierungsenzyme nicht (oder nicht in massgebender Weise) das Anticodon der t-RNA erkennen, sondern andere spezifische Bereiche des Moleküls, kann die am Anticodon veränderte t-RNA weiterhin mit Serin beladen werden und den Einbau dieser Aminosäure am «Abbruchort» bewirken.

Es möge darauf hingewiesen werden, dass auch Fehlsinnmutationen auf analoge Weise korrigiert werden können, nämlich durch extracistro-

nische Suppression, die auf dem Auftreten neuartiger t-RNA beruht. In diesem Fall wird die «falsche» Aminosäure durch die «richtige» oder zumindest durch eine brauchbare ersetzt.

f) Ribosomale Suppression und Ambiguität: Wir haben bisher angenommen, die Interaktion zwischen dem Codon der m-RNA und dem Anticodon der t-RNA sei eindeutig und spezifisch. Dies ist nicht immer der Fall. Gewisse Veränderungen am Ribosom, seien sie exogen oder genetisch bedingt, können zu Zwei- oder Mehrdeutigkeit (Ambiguität) bei der Übersetzung führen, d.h., ein und dasselbe Codon kann den Einbau zweier verschiedener Aminosäuren veranlassen. Beispielsweise bedingt UGU normalerweise nur den Einbau von Cystein; in Gegenwart von Streptomycin wird zwar immer noch hauptsächlich Cystein eingebaut, aber auch Arginin wird in bedeutenden Mengen inkorporiert (sofern die Ribosomen streptomycinempfindlich sind). Es wird daher verständlich, dass Streptomycin die phänotypischen Folgen gewisser Fehlsinn- oder Unsinnmutationen teilweise aufheben kann, nämlich dann, wenn die streptomycinbedingte Ambiguität zur Inkorporation einer

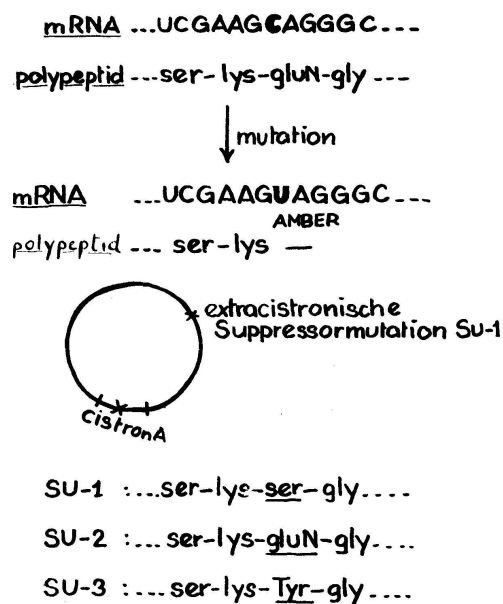


Abbildung 16

*Die extracistronische Suppression*

Das Auftreten eines Ambercodons in der Messenger-RNA führt bei der Translation zum Kettenabbruch an der betreffenden Stelle. Das Vorhandensein einer bestimmten Art von Suppressorgen (su-1, su-2 oder su-3) führt dazu, dass an Stelle von Kettenabbruch der Einbau einer Aminosäure (Serine, Glutamin bzw. Tyrosin) erfolgt. Dieser Effekt ist auf das Auftreten einer neuen Art von t-RNA zurückzuführen. Im hier angeführten Beispiel befinden sich Unsinnmutation und Suppressormutation auf demselben Chromosom; es genügt jedoch, wenn sie sich in derselben Zelle befinden.

Aminosäure führt, die die Funktionsfähigkeit des betroffenen Proteins wieder herzustellen vermag. Wenn die Ambiguität ein gewisses Mass überschreitet, kommt es zu einer unerträglichen Anzahl Fehler, und der betroffene Organismus wird lebensunfähig. Da Streptomycin primär an die Ribosomen gebunden wird und diese in noch nicht abgeklärter Weise verändert, wird der soeben beschriebene Effekt als ribosomale Suppression bezeichnet. Interessanterweise ist die streptomycinbedingte Ambiguität ziemlich spezifisch, indem nur bestimmte Codone betroffen und nur auf gewisse Art missinterpretiert werden. Beispielsweise wird UGU (Cystein) zusätzlich zu Cystein nur noch als Arginin (normales Codon: CGU) oder Serin (AGU) gelesen. Es hat also den Anschein, als ob eine Base des Codons nicht mehr eindeutig abgelesen wird. Wie ist diese Fehlleistung zu erklären? Wir haben schon festgestellt, dass zwischen den in den Nukleinsäuren vorkommenden Basen eine besondere Beziehung besteht, die sog. Komplementarität. Auch die Interaktion von Anticodon und Codon beruht auf dieser Erscheinung, obwohl die Verhältnisse hier etwas komplizierter liegen, mitunter wegen des Vorkommens spezieller Basen in der t-RNA. Es muss nun präzisiert werden, dass die spezifische Interaktion von Guanin und Cytosin einerseits und Adenin und Thymin (oder Uracil) andererseits nicht *nur* darauf beruht, dass diese Paare befähigt sind, Wasserstoffbrücken untereinander auszubilden, wie häufig vereinfachend angegeben wird, sondern dass diese Wasserstoffbrücken unter *Wahrung bestimmter räumlicher Abstände* ausgebildet werden. Es zeigt sich eindeutig, dass, wenn die zuletzt genannte Einschränkung wegfällt, beliebige Basenpaare Wasserstoffbrückenbindungen miteinander eingehen können. Die räumliche Einschränkung wird, im Falle der DNA-Doppelhelix, durch die Struktur der Helix selbst gegeben, d. h., nur bestimmte Abstände zwischen den Basen und somit nur die oben genannten Wasserstoffbrückenbindungen sind mit der Ausbildung einer Doppelhelix vereinbar. Im Falle der Codon-Anticodon-Interaktion fällt hingegen diese strukturelle Einschränkung weg, und die Bestimmung der Abstände zwischen den Nukleotiden von Codon einerseits und Anticodon andererseits wird nun vom Ribosom, das spezifische Adsorptionsloci für t-RNA und m-RNA aufweist, bestimmt. Abbildung 17 erläutert diese Hypothese. Links sehen wir einen Querschnitt durch ein Ribosom, wobei lediglich die Oberfläche im Bereich der Adsorptionsloci für t-RNA und m-RNA dargestellt ist. Je eine Base der m-RNA bzw. der t-RNA ist am entsprechenden Locus eingezeichnet. Der vorgeschriebene Abstand der beiden Basen wird durch den Abstand der beiden Einbuchtungen S und S' bestimmt. Bei dieser Geometrie kommt nur die Paarung von Adenin mit Uracil (oder, mutatis mutandis, von Guanin mit Cytosin) in Frage. Wird jedoch der Abstand der Loci S und S' verringert, etwa durch Verziehung der Ribosomenoberfläche (Abb. 17, Mitte und rechts), so kann Uracil zu Guanin oder gar zu einem andern Uracil Wasserstoffbrücken ausbilden, wie sonst zu Adenin. Wenn Streptomycin in der Tat fähig ist, die Oberfläche eines Ribosoms zu verziehen (und es ist bekannt, dass dieses Antibiotikum seine Wirkung nach Adsorption an Ribosomen aus-

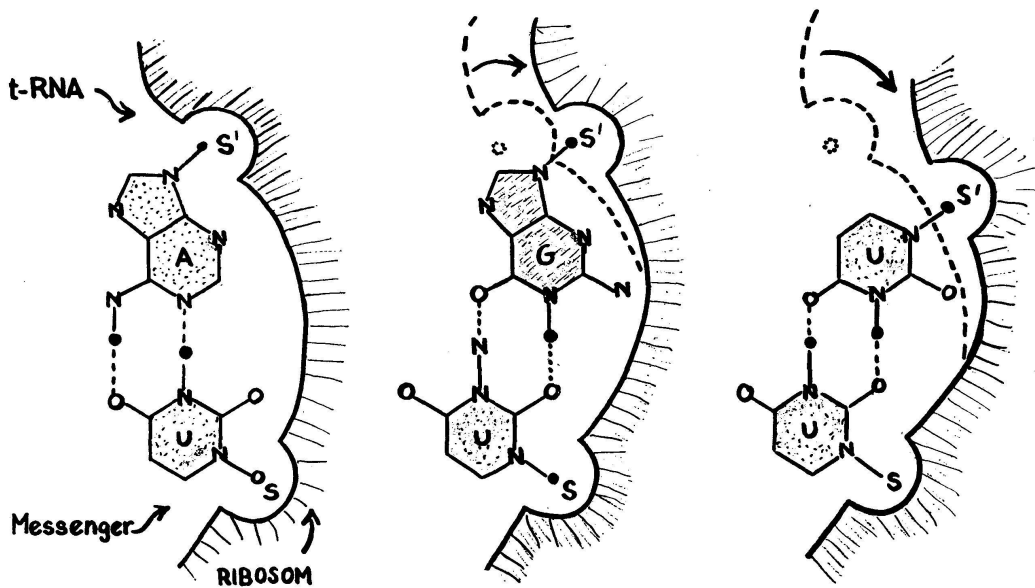


Abbildung 17

*Die relaxierte Basenpaarung: ribosomale Suppression*

Das Schema zeigt einen Querschnitt durch einen kleinen Bereich der Ribosomenoberfläche, wo Messenger-RNA und t-RNA auf spezifische Art adsorbiert sind (S bzw. S'). *Links:* es findet eine typische Watson-Crick-Basenpaarung zwischen Uracil und Adenin statt. *Mitte:* Nach Deformation der Ribosomenoberfläche kann eine atypische Paarung zwischen Uracil und Guanin oder (rechts) Uracil und Uracil zustande kommen. Als Folge solcher relaxierter Basenpaarung kommt es zur Inkorporation «falscher» Aminosäuren, die mitunter einen mutationsbedingten Funktionsausfall beheben können.

übt), so wäre die oben beschriebene Ambiguität erklärt, denn je nach dem Zustand der Ribosomenoberfläche könnte ein UGU-Codon dasselbe Anticodon binden wie ein CGU- oder AGU-Codon (relaxierte Basenpaarung).

Es sei an dieser Stelle besonders betont, dass das Ribosom eine bestimmende und nicht nur eine passive Rolle bei der Entschlüsselung der genetischen Information spielt; wir werden weiter unten sehen, dass dem DNA-synthetisierenden Enzym (wie auch sehr wahrscheinlich der RNA-Polymerase) eine ähnliche, wichtige Rolle bei der Basenwahl im Verlaufe der Replikation (bzw. der Transkription) zukommt.

*3. Entstehung von Mutationen*

Wie in Tabelle 3 angeführt, können Mutationen auf verschiedene Arten erzeugt werden. Von den angeführten chemischen und physikalischen Agenzien spielen zwar viele eine wichtige Rolle in der experimentellen Mutagenese; in der Natur kommt der chemischen Mutagenese jedoch

wahrscheinlich keine grosse Bedeutung zu, und wir wollen nicht im einzelnen auf diese ziemlich gut abgeklärten Vorgänge, die zur Umwandlung einer Base in eine andere führen, näher eingehen.

ENTSTEHUNG VON MUTATIONEN		
<u>Beispiele</u>		
Physikalische Einwirkungen:	{	UV, ionisierende Strahlung Wärme Neutronen
Chemische Einwirkungen:	{	pH Alkylierungsmittel
- auf nicht replizierende DNA	{	HNO <sub>2</sub> : C ⇌ T G ⇌ A
- auf replizierende DNA	{	H <sub>2</sub> NOH: C → T G → A
	{	Acridine: Punktdeletion und Insertion
	{	Basenanaloga: C ⇌ T G ⇌ A
"Spontan":		
- Basentautomere(?)	{	C ⇌ T G ⇌ A
- mutagene Polymerase	{	A → C T → G

Tabelle 3

Die sog. «spontanen Mutationen» entstehen ohne ersichtliche, unmittelbare äussere Einwirkung. Es wird vermutet, dass zumindest bei Phagen und Mikroorganismen ein grosser Anteil dieser Veränderungen auf Punktdeletionen und Insertionen zurückzuführen ist, die bei fehlerhaften Rekombinationsvorgängen (Austauschvorgängen zwischen zwei Genomen) entstehen. Eine äusserst interessante Genese spontaner Mutation ist auf die fehlerhafte Replikation von DNA durch ein defektes, DNA synthetisierendes Enzym zurückzuführen. Wie früher erwähnt wurde, veranlassen DNA-haltige Bakteriophagen die Bildung eines Enzyms, der virusspezifischen DNA-Polymerase, die die Synthese von Phagen-DNA katalysiert. Es sind Bakteriophagen isoliert worden, die ein mutiertes DNA-Polymerasegen besitzen und die Synthese einer modifizierten, unter anderem wärmelabilen DNA-Polymerase hervorrufen. Die mit Hilfe eines solchen Enzyms gebildeten Phagen weisen eine etwa 500fach erhöhte «spontane» Mutationsrate auf. Phänomenologisch betrachtet, ist das DNA-Polymerasegen ein sog. «Mutatorgen», d. h. ein Gen, das eine erhöhte Mutationsrate erzeugt. In *E. coli* ist ebenfalls ein Mutatorgen bekannt; obwohl noch kein Beweis hierfür vorliegt, wird angenommen, dass es sich auch hier um ein strukturelles Gen für eine DNA-Polymerase handelt. Im Falle des Mutatorgens von *E. coli* ist die Mutationsrate um einen Faktor 10<sup>5</sup> gesteigert. Interessanterweise zeigte es sich, dass alle

von diesem Mutatorgen hervorgerufenen Mutationen auf eine einzige Art von Fehlleistung bei der DNA-Replikation zurückzuführen sind, nämlich auf den Ersatz eines T-A-Paares in der doppelsträngigen DNA durch ein G-C-Paar. (Insgesamt wären 6 verschiedene derartige Fehler bei der Replikation möglich.) Es liegt die Vermutung nahe, dass dem Enzym eine wesentliche Rolle bei der Auswahl der einzubauenden Deoxynukleotide zukommt, indem es die räumlichen Voraussetzungen festlegt, unter denen die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Matrize und Baustein zu erfolgen hat. Wie im Falle des Ribosoms mögen auch hier spezifische Loci bestehen, deren Abstand und Beschaffenheit die Basenpaarung bestimmen. Eine Veränderung des Enzymmoleküls mag die relaxierte Basenpaarung zur Folge haben, die wir bei der ribosomalen Suppression kennenlernten. Auch hier gelangen wir zur Erkenntnis: die DNA-Polymerase dient nicht bloss dazu, die Verknüpfung der Bausteine zu bewerkstelligen, sondern sie spielt auch eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Bausteine. Die Information in der Matrize kann nicht verwertet werden, ohne die zusätzliche Information, die im ausführenden Organ enthalten ist. Ähnliches dürfte auch im Falle des Transkriptionsenzym, der RNA-Polymerase zutreffen.

### III. ABSCHLIESSENDE BETRACHTUNGEN

Zwei Aspekte der obigen Ausführungen seien besonders hervorgehoben. Wir haben festgestellt, dass, wie allgemein bekannt, genetische Information in DNA (seltener in RNA) gespeichert wird. Wir müssen uns aber klar vor Augen halten, dass es zur Entschlüsselung dieser Information eines Apparates bedarf, der ebenfalls genetische Information enthält, nämlich die Information, *wie die Basensequenz der DNA zu übersetzen ist*. Zur Entstehung einer Tochterzelle oder einer Zygote wird nicht nur ein vollständiger Chromosomensatz benötigt, sondern auch ein vollständiger Entschlüsselungsapparat, bestehend aus den für Transkription und Translation notwendigen Elementen. Die Bedeutung dieser Feststellung liegt darin, dass die Entschlüsselungsinformation den Phänotyp ebenso massgebend beeinflusst wie die DNA-Information und überdies, wie oben ausgeführt, nicht invariant ist (ribosomale Suppression, t-RNA Suppression u. a. m.). Im Falle von sexueller Fortpflanzung wird DNA-Information von beiden Eltern auf die Nachkommen übertragen, Entschlüsselungsinformation hingegen nur vom weiblichen Gameten; Bakteriophagen übernehmen die Entschlüsselungsinformation ihres Wirtes und geraten daher in seine genetische Abhängigkeit.

Unsere zweite Überlegung betrifft die Tatsache, dass die Informationsübertragung generell gesehen zwei Einflüssen ausgesetzt ist. Einerseits bestehen verschiedene Vorkehrungen, die einer Abänderung der genetischen Information entgegenwirken, und andere, die dazu dienen, den Phänotyp, falls eine Änderung des Genotyps auftritt, durch gewisse Korrekturen bei der Expression unverändert zu erhalten. So ist der genetische Code derart beschaffen (hochgradige Degeneration mit eng verwandten

synonymen Codonen), dass eine ganze Anzahl Basen abgeändert werden kann, ohne dass sich eine Änderung des Phänotyps ergibt. Ferner: tritt eine Mutation auf, so kann sie auf verschiedene Arten supprimiert werden. Andererseits bestehen aber auch Mechanismen, die ein gewisses Mass an Mutagenese fördern, nämlich eine beschränkte Relaxation bei der DNA-Replikation. Es wirken somit zwei Kräfte einander entgegen: Konservierung und Abänderung. Überwiegt die Abänderung, so häufen sich Fehler in unerträglichem Masse, und der Organismus kann seine Grundfunktionen nicht mehr ausüben. Überwiegen die konservierenden Kräfte, so verliert die Spezies die Fähigkeit, sich genügend rasch ändern-Umweltsbedingungen anzupassen, und sie unterliegt im Daseinskampf. Das Gleichgewicht der beiden Kräfte ermöglicht die Evolution und somit die Entstehung des erstaunlichen Phänomens: ein sich selbst ergründendes Wesen.

# Les mécanismes moléculaires de la synthèse des protéines cellulaires

KLAUS SCHERRER

(Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris-5<sup>e</sup>)

Dans cet exposé nous tenterons de retracer les connaissances actuelles concernant la synthèse des protéines telles qu'elles se dégagent des progrès réalisés au cours des dernières années dans le domaine de la Biologie moléculaire. Du fait même que cette science nouvellement née trouve l'origine de son développement dans les domaines les plus divers de la science fondamentale (je veux nommer la Chimie, la Physique, la Génétique et la Biologie classique), il nous faut emprunter, afin de décrire et comprendre les phénomènes qui sont à la base même de la vie, des termes, modèles et abstractions caractéristiques de toutes ces sciences. En effet, les racines de la véritable révolution qui a ébranlé les concepts jusqu'à présent affirmés en biologie prennent naissance dans l'ensemble de ces sciences classiques.

En un laps de temps trop court pour permettre d'autre développement qu'un rapide survol, j'aimerais évoquer les démarches qui ont conduit à élucider le fonctionnement chimique des gènes. Après un bref aperçu concernant le *milieu cellulaire* dans lequel se déroule l'ensemble des mécanismes biochimiques et biophysiques conduisant à la genèse des macromolécules, nous aborderons ce que l'on est accoutumé d'appeler le *dogme central de la biologie moléculaire* en retraçant la démonstration du conditionnement de la séquence des acides aminés dans les protéines par la séquence des bases dans le DNA. Nous parlerons ensuite de l'élément-clé du transfert de l'information génétique du chromosome au peptide naissant : c'est *l'adaptateur* qui permet la transformation du système informatif à base «4» – le code génétique –, en un autre à base «20» – le code des 20 acides aminés constituant les chaînes polypeptidiques et les protéines fonctionnelles. Ensuite, nous évoquerons la prédiction théorique et la découverte expérimentale du *RNA messenger* avant de passer à une description des mécanismes impliqués dans le *transfert de l'information génétique du DNA vers les protéines*, lesquels sont à la base de l'expression phénotypique du génome. Enfin, après avoir rappelé les hypothèses concernant *la régulation* des mécanismes décrits, nous tâcherons de dégager les conclusions générales.

## *Le milieu cellulaire*

*Panta rhei!* Tout s'écoule! Telle est la meilleure description du milieu dans lequel se déroulent les mécanismes chimiques et physiques dont nous allons parler par la suite. La cellule n'est ni un vase alchimique dans lequel

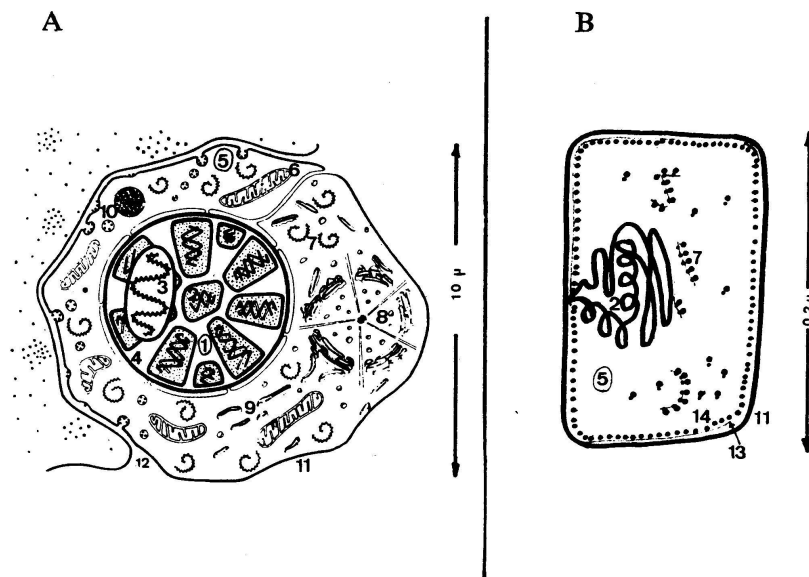


Figure 1

La cellule animale (A) et bactérienne (B)

1 : noyau; 2 : chromosomes comprenant le DNA en double hélice (et les histones); 3 : nucléole; 4 : membrane nucléaire; 5 : cytoplasme; 6 : mitochondries; 7 : polysomes constitués de ribosomes; 8 : appareil de Golgi; 9 : reticulum endoplasmique; 10 : vacuoles formées par le processus de pinocytose; 11 : paroi cellulaire; 12 : espace intercellulaire; 13 : membrane cellulaire; 14 : membrane cellulaire intérieure renfermant des enzymes, etc.

les réactions chimiques sont déterminées rigoureusement par la simple présence de constituants définis et leurs concentrations respectives. Elle n'est pas non plus organisée et conditionnée par une architecture rigide telle qu'un instrument physique ou électronique. L'organisation structurale de la cellule est bien au contraire dans un état de dynamisme incessant. Toutefois, au sein de ces structures en renouvellement permanent qui participent elles-mêmes aux réactions chimiques et physiques existe un ordre rigoureux qui assure l'aboutissement des mécanismes de synthèse et de dégradation qui sont à la base de la vie cellulaire. Il ne faut pas perdre de vue ce «*protodynamisme*» si l'on veut comprendre les réactions décrites plus loin. Ce phénomène est unique et caractéristique de la cellule vivante, dont le schéma simplifié de la *figure 1* ne donne qu'une représentation fugace, sorte de prise de vue instantanée. Le fonctionnement des structures représentées et des macromolécules qui les constituent est conditionné à la fois par leurs réactivités chimiques, leur localisation ou leur transfert, à l'intérieur de la cellule, d'un compartiment subcellulaire à un autre.

#### Le dogme central

*La séquence des 4 bases nucléiques dans l'acide desoxyribonucléique (DNA) – qui constitue le matériel génétique – détermine la séquence des 20 acides aminés, laquelle représente la structure primaire de la chaîne pep-*

*tidique*. Ainsi peut être formulé le dogme central de la biologie moléculaire. En termes plus classiques, nous pouvons dire que le gène dirige l'expression phénotypique d'une cellule donnée. Avant de passer aux mécanismes qui assurent cette expression, nous devons définir les unités matérielles qui conditionnent le phénotype.

Pendant longtemps, la génétique classique a principalement considéré les aspects morphologiques de l'expression phénotypique des gènes, telle que la forme d'une aile d'insecte, leur couleur, etc. Mais le postulat de toute la biochimie moderne est que ces différences spécifiques ne font qu'exprimer en dernière analyse des équipements cellulaires distincts en protéines, lesquelles, vous le savez, sont les éléments de soutien et les catalyseurs biologiques essentiels. Il faut donc admettre que le DNA doit contrôler la spécificité des protéines afin d'assurer la pérennité des caractères héréditaires. Des résultats génétiques aussi bien que nos connaissances actuelles concernant les structures protéiques ont amené à prouver ce postulat. Comme nous allons le voir, en effet, les produits de l'expression des gènes ne sont pas tant les protéines, transmises avec leurs caractéristiques distinctives spécifiques, que les sous-unités polypeptidiques qui les constituent. La phase essentielle de l'expression phénotypique du gène repose donc dans le passage de l'information génétique aboutissant à la structure primaire de la chaîne peptidique.

Il est peut-être utile, avant d'explicitier ce dogme central, de rappeler certaines notions chimiques fondamentales concernant les acides nu-

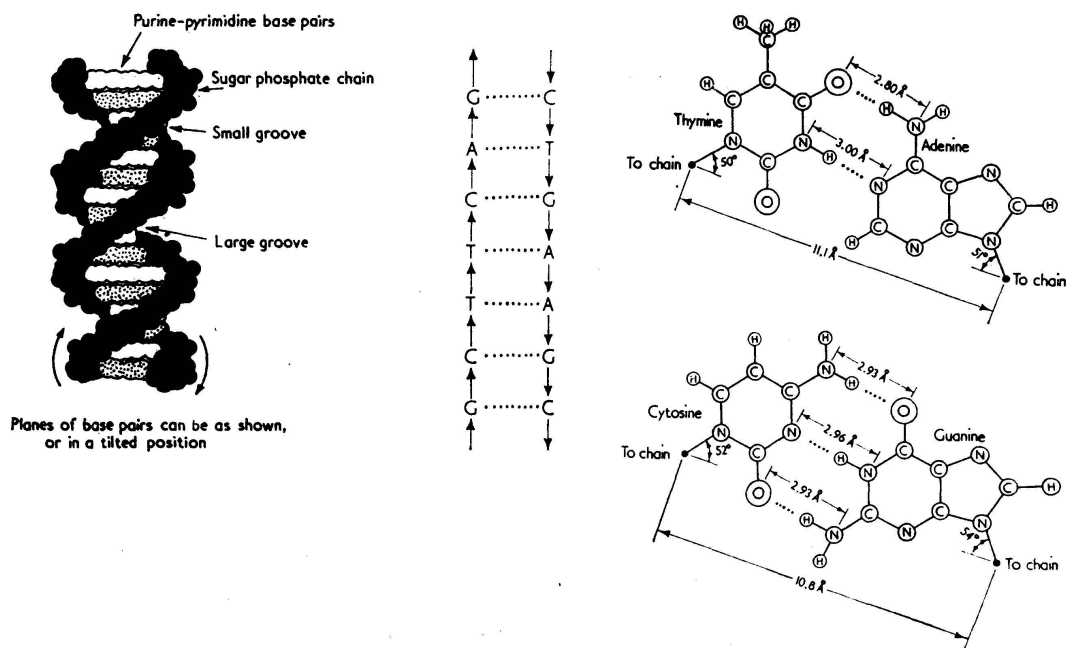


Figure 2

*La structure du DNA*

A. Appariement des bases; B. structure hélicoïdale et séquence des paires de bases complémentaires (d'après MICHELSON, «The chemistry of Nucleosides», Acad. Press, 1963).

cléiques et les protéines. Les premiers sont constitués, vous le savez, par l'enchaînement de résidus de sucres en C<sub>5</sub> reliés par des groupes phosphates en liaisons « diester ». Ce squelette est constitué dans le cas du DNA par le desoxyribose, chez le RNA par le ribose. A cette chaînette linéaire sont fixées latéralement, par le groupe réducteur du sucre, les bases nucléiques telles que l'adénine (A), la thymine (remplacée par l'uracile [U] dans le RNA), la guanine (G) et la cytosine (C). La règle de l'appariement des bases découverte par WATSON et CRICK postule alors que deux de ces chaînettes peuvent s'apparier base par base de telle sorte qu'une adénine soit toujours placée en regard d'une thymine ou d'une uracile et une guanine en regard de la cytosine. Les paires de bases ainsi formées peuvent se partager des électrons grâce aux liaisons dites « hydrogène ». Les exigences stériques de ces liaisons conduisent les deux brins à s'entrelacer en double hélice, comme le démontre la *figure 2*. Cette structure permet à la fois le maintien de l'information génétique et sa transmission de génération en génération par les mécanismes de replication sur lesquels nous ne voulons pas nous étendre ici.

La double hélice du DNA forme souvent des structures circulaires continues. Ainsi la « molécule génétique » d'un virus forme un anneau comprenant environ 6000 paires de bases, celle d'une bactérie une structure circulaire d'une circonférence d'un millimètre renfermant environ 10 millions de paires de bases nucléiques. Le RNA ne se trouve qu'exceptionnellement en forme de double hélice. Son rôle principal est lié au transfert de l'information intracellulaire et ne sert que rarement comme dans les virus à RNA à la perpétuation des caractères génétiques.

Passons aux molécules protéiques qui vous sont certainement assez familières. Rappelons que les 20 acides aminés se condensent grâce à leurs fonctions COOH et NH<sup>2</sup> pour former des macromolécules linéaires. Leur *séquence* est appelée *structure primaire*, celle-ci conditionnant toutes les transformations ultérieures que ces molécules sont susceptibles de subir. Par *structure secondaire*, nous entendons la formation de régions hélicoïdales et ouvertes sous l'influence de facteurs stériques et de transferts des charges dont sont porteuses les chaînes latérales. La *structure tertiaire* représente la structure tridimensionnelle de ces chaînes; elle est le résultat d'un équilibre entre charges, régions hélicoïdales et emplacement des groupements sulfhydriles qui se prêtent à la formation de ponts -S-S-. Toutes les propriétés biologiques des protéines résultent de cette structure tertiaire qui peut ou bien telle quelle être douée d'activité biologique, ou bien n'acquérir celle-ci qu'après formation d'une *structure quaternaire* résultant de la condensation de plusieurs chaînes. La gamme des protéines s'étend en conséquence d'un poids moléculaire de quelque mille Daltons (dans le cas de polypeptides à chaîne unique) jusqu'à plusieurs millions pour les protéines hautement associées. Malgré la complexité de ces assemblages, on est en droit de dire que toutes les propriétés des protéines sont inscrites dans la séquence des acides aminés de la structure primaire.

Nous voici amenés à nous demander quelle fut la preuve du déterminisme reliant la structure protéique primaire à la séquence des bases dans le DNA. Cette preuve a pu être apportée grâce à l'analyse d'un phénomène physiologique que l'on appelle les *maladies moléculaires*. Il existe en effet de nombreuses variétés d'anémies transmissibles selon les lois classiques de l'hérédité. Or, il a été démontré notamment par INGRAM, ITANO et PAULING que la cause de ces maladies réside dans un défaut de l'hémoglobine. Chaque type de maladie est associé à une mutation de l'hémoglobine correspondante entraînant le remplacement dans la chaîne peptidique d'un acide aminé par un autre. Le DNA constituant le matériel génétique, il faut donc conclure que la cause primaire de ces remplacements d'acides aminés réside dans une modification de la séquence des bases nucléiques.

Une mutation génétique consiste donc en une altération chimique dans une paire de nucléotides dans le DNA. Dès lors, si l'on détermine par analyse génétique la distribution relative des mutations à l'intérieur d'un cistron, et si l'on procède par ailleurs à l'analyse biochimique des changements correspondants dans la séquence polypeptidique, on peut établir si les deux types de modification sont colinéaires ou non. Des chercheurs américains du groupe de YANOFKY ont ainsi réussi à démontrer dans le cas de la tryptophane synthétase que les distances relatives de ces mutations dans le DNA sont exactement les mêmes que les distances relatives des acides aminés modifiés dans la chaîne polypeptidique.

A l'échelle moléculaire, cette *colinéarité* est parfaite si nous admettons que la séquence de trois bases nucléiques détermine la sélection d'un acide

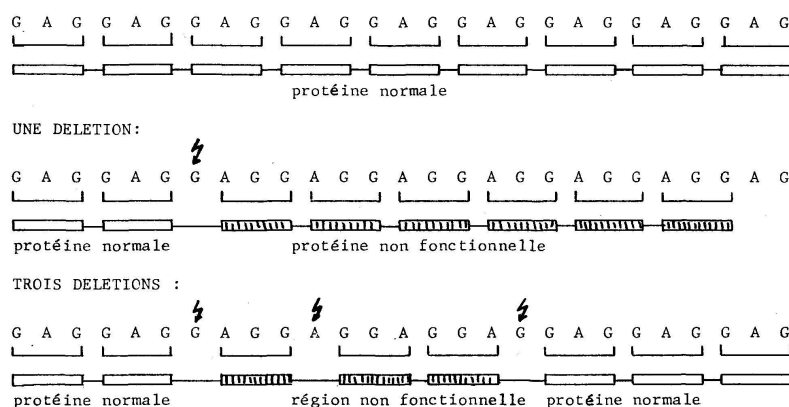


Figure 3

*La démonstration du code à triplet*

La délétion (ou l'insertion) d'une base à l'intérieur d'un cistron contrôlant la formation d'une chaîne polypeptidique rend celle-ci inactive parce que, à partir de l'emplacement de la base disparue, le cadre de lecture est changé. Le codon GAG est devenu AGG. Mais deux délétions (ou insertions) supplémentaires restituent la lecture correcte et redonnent de l'activité à la protéine correspondante, à condition que la région restant erronée ne soit pas trop large et ne comprenne pas d'endroits vitaux.

aminé. La démonstration que l'information génétique est transmise par des codons à trois unités, ou si l'on préfère que le code génétique est un code constitué d'éléments à triplets, a pu être acquise il y a trois ans par des preuves génétiques et a été confirmée récemment par les brillantes expériences de KHORANA. Je me bornerai pourtant ici à évoquer dans la *figure 3* les expériences antérieures de BRENNER et CRICK, lesquelles ont apporté la première suggestion d'après laquelle la traduction de l'information génétique a lieu par groupe de triplets successifs.

### L'adaptateur

Si nous considérons comme acquise la démonstration que les gènes ont pour fonction d'ordonner l'agencement séquentiel des acides aminés dans la chaîne polypeptidique, il faut considérer le problème de la traduction d'un code à 4 lettres – celui du DNA – en un autre à 20 lettres, celui des polypeptides. La comparaison couramment utilisée d'un tel processus avec le déchiffrement d'un texte écrit en un langage particulier ne me paraît pas très précise. Mieux vaut rapprocher ce problème de celui de l'expression d'une information par des systèmes numériques différents. De même que les grands ordinateurs transforment le système décimal que nous utilisons couramment en un système binaire pour manipuler plus facilement l'information, ainsi la nature utilise un système quaternaire pour l'emmagasinage de l'information génétique, tandis qu'elle applique un système à base de vingt pour son expression phénotypique. Il nous faut donc retrouver dans la cellule l'ordinateur et son programme pour comprendre cette transformation.

Du fait qu'il n'existe aucune relation chimique évidente entre la structure du DNA et les acides aminés permettant une interaction directe au niveau d'une séquence prédéterminée, il fallait postuler un *adaptateur* qui

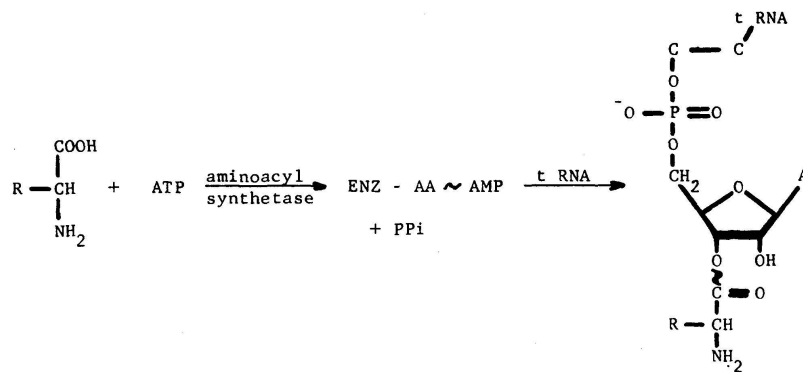


Figure 4

### L'activation de l'acide aminé

L'acide aminé forme avec l'enzyme aminoacyl synthétase un complexe grâce à l'énergie fournie par l'ATP. De ce complexe riche en énergie, l'acide aminé est transféré à l'hydroxyle en 3' de l'adénosine terminale du tRNA. L'adénosine suivi de deux cytosines forme toujours la terminaison acceptrice des tRNA.

pourrait reconnaître à la fois acide nucléique et acide aminé. Cet adaptateur a été découvert par les chercheurs HOAGLAND, ZAMECNIK et LIPMAN sous la forme d'un acide ribonucléique de poids moléculaire relativement faible qui fut nommé sRNA (RNA soluble). Ce terme étant imprécis à l'heure actuelle, nous lui préférons celui de RNA de transfert (tRNA). Il s'agit d'un polynucléotide d'un poids moléculaire de 25000 Daltons composé de 80-100 nucléotides qui peut entrer en liaison chimique covalente avec les acides aminés. Nous appelons cette réaction *activation* du fait que la liaison se formant entre tRNA et aminoacide est assez riche en énergie pour assurer ultérieurement la formation de la liaison peptidique. La *figure 4* résume cette réaction. Les enzymes assurant cette activation, les amino-acyl-synthétases, jouent le rôle-clé dans ce mécanisme d'adaptation. Il n'est pas difficile pour un biochimiste d'imaginer une spécificité telle que chacun de ces 20 enzymes différents reconnaisse *son* acide aminé. Beaucoup moins facile à envisager est le mécanisme permettant au complexe ainsi formé de retrouver entre les 64 tRNA théoriquement possibles celui spécifiant le codon de l'acide aminé activé.

Les acides aminés liés à leurs tRNA, il nous reste à expliquer comment la sélection se fait par rapport à la séquence des codons dans le DNA.

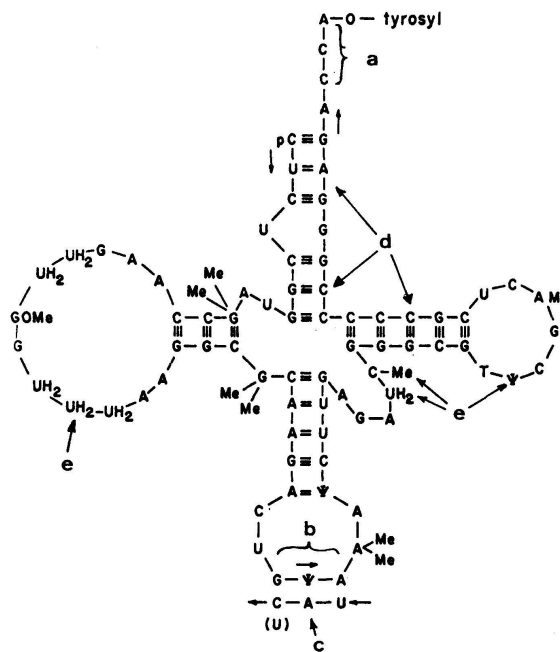


Figure 5

*La structure du tRNA*

a : terminaison acceptrice d'acides aminés qui est commune à tous les tRNA;  
 b : anticodon complémentaire du codon inscrit dans le message et spécifiant l'acide aminé caractéristique d'un tRNA donné; c : codon inscrit dans le mRNA; d : régions à structure hélicoïdale grâce à l'appariement des bases; e : bases anormales; f : bases nucléiques; A = Adénine, G = Guanine, U = Uracile, C = Cytosine; Ψ = Pseudo-uracile (d'après T. H. JUKES, comm. pers.)

L'adaptateur porte une séquence de trois nucléotides que nous appelons *anticodon*, mise en évidence dans la *figure 5*. Dans chaque tRNA ce triplet est complémentaire – suivant la règle de WATSON et CRICK élucidée antérieurement – du codon correspondant à l'acide aminé véhiculé par ce tRNA. Ainsi que nous allons l'envisager plus loin, les tRNA acylés sont choisis consécutivement grâce à leur anticodon, par appariement aux bases du codon complémentaire avant que la liaison peptidique ne se forme.

### *Le RNA messenger*

A ce stade des connaissances, il nous faut relier les différents faits pour expliquer d'une manière simple le contrôle exercé par les gènes sur la synthèse des protéines spécifiques. On savait depuis un certain temps que la synthèse des protéines est effectuée au contact des ribosomes, les particules cytoplasmiques où figurent en association protéines et RNA. Ces particules nucléoprotéiques sont composées de deux sous-unités dont chacune renferme une molécule de RNA caractéristique. Il serait facile d'imaginer que le DNA transmette l'information correspondante d'un gène à un RNA ribosomal. Le ribosome ainsi formé serait transféré hors du chromosome et dirigerait en contact avec les adaptateurs activés la formation de la protéine spécifique.

Deux raisons essentielles pouvaient jeter un doute sur le rôle probable du RNA des ribosomes comme véhicule direct de l'information génétique :

1° Les RNA ribosomiques affichent toujours, à quelques variations près, la même composition globale en nucléotides, et la longueur de chaîne des molécules qui les constituent n'est toujours que de deux types distincts. Une telle monotonie ne devait pas manquer de surprendre puisque les structures génétiques elles-mêmes varient en fonction du spectre des protéines à la fois par leur composition et leur taille.

2° Il s'est avéré que les RNA ribosomiques sont *métaboliquement stables*. Or, le véhicule d'information hypothétique doit être – du moins chez les bactéries – une substance de très faible durée de vie.

Ce dernier postulat découle d'un ensemble d'observations biologiques dont je ne veux citer que *deux*. L'une porte sur le fait assez général que les bactéries sont capables de *s'adapter rapidement* à un changement de leur milieu nutritif en changeant leur équipement enzymatique. Si le ribosome portait l'information, la période d'adaptation devrait être caractérisée par une forte néosynthèse du RNA ribosomique et par une dégradation des ribosomes superflus. Or, l'expérience montre le contraire, pendant cette phase, il n'y a ni synthèse ni dégradation de ribosomes. La *deuxième* démonstration qui est plus rigoureuse, découle de la cinétique de synthèse d'un enzyme après l'apparition du gène correspondant dans le cytoplasme des bactéries. Pour cette expérience, PARDEE, JACOB et MONOD se sont servis du croisement bactérien. Dans certaines conditions, des bactéries dites « mâles » peuvent injecter leur chromosome dans les cellules d'une souche femelle déficiente en un enzyme donné. On constate alors que cet enzyme est synthétisé d'emblée au taux maximum sitôt que

le gène fonctionnel est injecté. En d'autres termes, si un RNA est impliqué en tant qu'intermédiaire dans l'expression des gènes, il ne peut s'agir du RNA des ribosomes, lequel, étant stable, eût conduit à une cinétique d'expression autocatalytique.

JACOB et MONOD ont donc supposé que le vecteur d'information, ou messenger, devait être un RNA instable et ont proposé que chaque gène élabore un RNA messenger spécifique, copie conforme du gène, ce messenger s'associant aux ribosomes, pour être traduit en protéines. Grâce aux travaux de GROS et WATSON, cette hypothèse a rapidement trouvé sa confirmation expérimentale. Une fraction ne constituant que 5% du RNA bactérien fut identifiée en tirant parti précisément de sa rapidité de synthèse et de son instabilité métabolique.

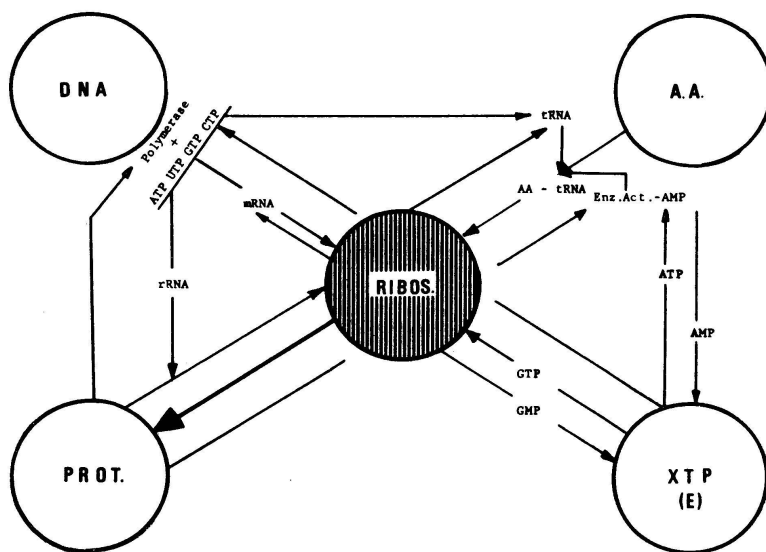


Figure 6

*Représentation diagrammatique de la synthèse protéique*

Le ribosome est central dans l'ensemble des mécanismes liés à la synthèse protéique : là, les protéines se forment. Il est entouré par les 4 facteurs essentiels : le DNA contrôle la réaction par l'intermédiaire du mRNA. Les ribosides triphosphates (XTP) fournissent l'énergie. Les acides aminés (AA) servent de substrat. Le pool des protéines produites fournit les enzymes nécessaires à la synthèse et les éléments structuraux des ribosomes eux-mêmes.

Nous venons ainsi de décrire les mécanismes généraux et les structures impliqués dans la formation des protéines. La figure 6 résume schématiquement l'ensemble de ces données. Il devient dorénavant plus facile de comprendre les expériences qui ont permis de briser le secret du code génétique. Les biochimistes ont appris à faire fonctionner les ribosomes dans leur tube à essai. S'inspirant des expériences de TISSIÈRES, véritable pionnier dans ce domaine, les chercheurs NIRENBERG et MATTHAI ont eu

l'idée d'introduire des messagers artificiels sous la forme de polynucléotides constitués exclusivement par un enchaînement de résidus d'uracile (poly U) dans un mélange de ribosomes et d'extraits solubles de bactéries. En analysant le produit formé à partir d'acides aminés divers, ils ont identifié un polypeptide unique, formé exclusivement par l'acide aminé phénylalanine. Ainsi ils ont pu conclure que le codon UUU correspondait à la phénylalanine dans le langage génétique. En procédant de façon identique avec une multiplicité de messagers artificiels, la correspondance entre chaque acide aminé connu et son codon spécifique a pu être établie. Un raffinement de cette technique a permis de déterminer la séquence des bases à l'intérieur du triplet et ainsi d'établir la carte totale du code génétique donné dans la *figure 7*.

2e 1er	U	C	A	G	3e
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Ochre	?	A
	Leu	Ser	Amber	Tryp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Glu N	Arg	A
	Leu	Pro	Glu N	Arg	G
A	I leu	Thr	Asp N	Ser	U
	I leu	Thr	Asp N	Ser	C
	I leu	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

*Figure 7*  
*Le code génétique*

Des expériences de même nature ont été conduites en parallèle avec des messagers naturels. Le grand et ancien rêve des biochimistes de pouvoir former des protéines *in vitro* a donc trouvé sa réalité. Il faut pourtant admettre que, de tous les résultats publiés jusqu'à présent à ce sujet, seule la synthèse *in vitro* d'une protéine virale sous la direction du RNA extrait du virus paraît être incontestable.

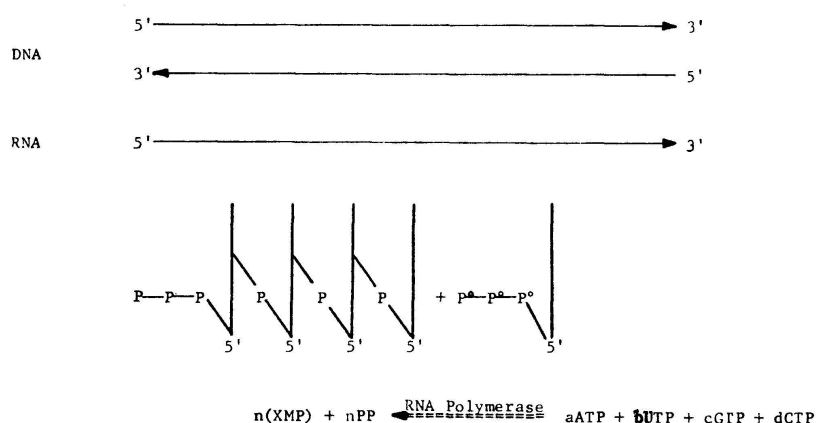
## *Le transfert de l'information génétique*

Nous distinguons deux phases dans le transfert de l'information aboutissant à la synthèse des protéines: la *transcription* du DNA en RNA messenger et la *traduction* du RNA en polypeptide.

Obéissant à la même loi d'appariement des bases dont nous avons vu les caractéristiques lors de la replication du DNA, le RNA messenger est synthétisé par un enzyme, la RNA polymérase. Cet enzyme forme des liaisons ester entre le RNA amorcé et le nucléoside triphosphate sélectionnée par la base opposée dans le DNA. C'est ainsi que s'imprime dans le mRNA la séquence des bases du DNA. La structure hélicoïdale du DNA n'est dissociée que sur une région relativement courte à l'intérieur de laquelle le RNA néoformé prend la place de la chaîne opposée. Comme le montre le schéma de la *figure 8*, cette polymérisation admet une polarité déterminée: le nucléoside -5'-triphosphate entrant en jeu se condense avec le groupe 3'-hydroxyle de la chaîne RNA amorcée. La polarité du RNA naissant mène donc de la terminaison 5'-hydroxyle vers la terminaison 3'. Les RNA «naissants» peuvent comprendre un nombre de nucléotides qui varie de 80 pour les plus petits jusqu'à plus de 20000 pour les RNA polycistroniques d'origine animale, ainsi que nous avons pu le mettre en évidence récemment.

Au cours de la transcription, une seule des deux chaînes du DNA est copiée. Cette règle établie par de nombreuses expériences souffre pourtant quelques exceptions démontrant que les deux chaînes du DNA peuvent, en des endroits différents, être porteuses d'information génétique.

En vous rappelant la continuité physique circulaire du DNA, il faut postuler que la polymérase doit reconnaître des signaux inscrits dans le DNA délimitant le gène à transcrire. Ce problème reste encore à éclaircir.



*Figure 8*

### *La direction de la transcription du DNA*

La synthèse du RNA messenger s'effectue suivant une direction définie : des ribosides-5'-triphosphates sont ajoutés aux hydroxyle-3' à l'extrémité du polynucléotide en formation. La synthèse de la chaîne suit donc une polarité qui mène du 5' au 3'.

Cependant, l'analyse génétique met en évidence des régions «promotrices» supposées être les sites d'attachement de la RNA polymérase. On a d'ailleurs démontré par microscopie électronique que l'enzyme s'attache bien à un nombre de points limités sur le DNA et non pas de façon arbitraire.

Il est d'un intérêt capital de déterminer les unités de transcription pour une meilleure compréhension de la régulation de la synthèse protéique. Un fait peut être considéré comme acquis: la transcription concerne presque toujours plusieurs cistrons en bloc et presque jamais des unités d'information génétique correspondant à des chaînes polypeptidiques isolées. Nous verrons plus loin que ce fait est une des bases physiques de l'existence des opérons, théorie énoncée par JACOB et MONOD. Cette théorie spécifie que l'activation de ces opérons aboutit à la synthèse synchrone de plusieurs enzymes à la fois. Les RNA messagers correspondants ont pu être mis en évidence expérimentalement. Le seul type de RNA connu actuellement pour être synthétisé comme produit d'un cistron unique est le tRNA. On admet le même principe de transcription unitaire pour le RNA ribosomal des bactéries. Par contre, nous avons pu mettre en évidence que le RNA ribosomal de cellules animales est synthétisé par bloc de plusieurs unités, et ceci est vrai également pour une fraction considérable des RNA messagers. Les RNA ribosomiques animaux synthétisés sous la forme d'un produit multicistronique sont métabolisés pour donner naissance à des molécules plus petites et fonctionnelles. Or, nous avons des raisons de penser que les messagers subissent la même altération, bien que ceci ne puisse encore être considéré comme un fait vraiment acquis.

Les modifications chimiques subies par les RNA après leur synthèse sont de nature variée: les bases nucléiques peuvent être méthyles dans leur groupe aminé et des résidus sulfhydriles ajoutés. L'uracile peut être transformé en pseudouracile *in situ*. Toutes ces altérations chimiques influencent la structure secondaire des molécules de RNA. Or, la structure secondaire et, par voie de conséquence, la structure tertiaire d'un RNA joue très probablement un rôle important dans l'activité biologique de ce type de molécule.

Les RNA ayant acquis ainsi leur structure et leur conformation finales assument leurs fonctions respectives: le tRNA est condensé avec l'acide aminé et le rRNA s'unit aux protéines ribosomales pour former la particule sur laquelle la synthèse protéique a lieu. Quant au RNA messenger, il n'existe guère à l'état libre. Dès sa formation, il est capté par les ribosomes qui, dans les bactéries, ont accès direct au chromosome. Chez les cellules animales, une particule spéciale s'attache au messenger nouvellement formé dans le noyau et le transfère au cytoplasme où la synthèse protéique a lieu.

Ainsi nous sommes enfin arrivés à une des phases centrales de notre discussion: la formation de la chaîne polypeptidique elle-même. Le RNA messenger est attaché à la sous-unité 30 S du ribosome, le tRNA portant la chaîne polypeptidique naissante grâce à sa liaison avec le dernier acide aminé incorporé dans la chaîne est fixé sur la grande sous-unité 50 S. Un

nouvel adaptateur porteur de l'acide aminé prochain est «choisi» par les trois bases du codon suivant sur le mRNA, lesquelles s'apparient à l'anticodon. Le tRNA porteur de la chaîne peptidique et le nouveau venu étant tous deux appariés avec le mRNA et fixés côte à côte sur le ribosome dans des sites bien définis, il y a formation d'une nouvelle liaison peptidique, comme cela est illustré dans la *figure 9*. Une fois l'acide aminé incorporé, le nouveau tRNA portant maintenant la chaîne peptidique se déplace vers le site occupé au début par le tRNA précédent qui a été libéré par la réaction. D'après des données publiées ces dernières semaines, il faut penser que deux facteurs enzymatiques participent à la formation de la liaison peptidique. L'énergie pour cette réaction est entièrement fournie par la liaison riche en énergie d'acyle-tRNA. Par contre, on est amené à penser que le déplacement du messenger par rapport au ribosome dépend de l'énergie fournie par le GTP grâce à la participation du deuxième de ces facteurs.

Le messenger peut servir à la synthèse de plusieurs chaînes peptidiques à la fois: en effet, les ribosomes se suivent à un rythme rapide sur le mRNA. Cette situation donne naissance à la structure unique appelée *polysome* (poly-ribosome) représentée sur la *figure 10*. Le ribosome se déplaçant de codon à codon sur le mRNA, la chaîne polypeptidique peut ainsi s'allonger.

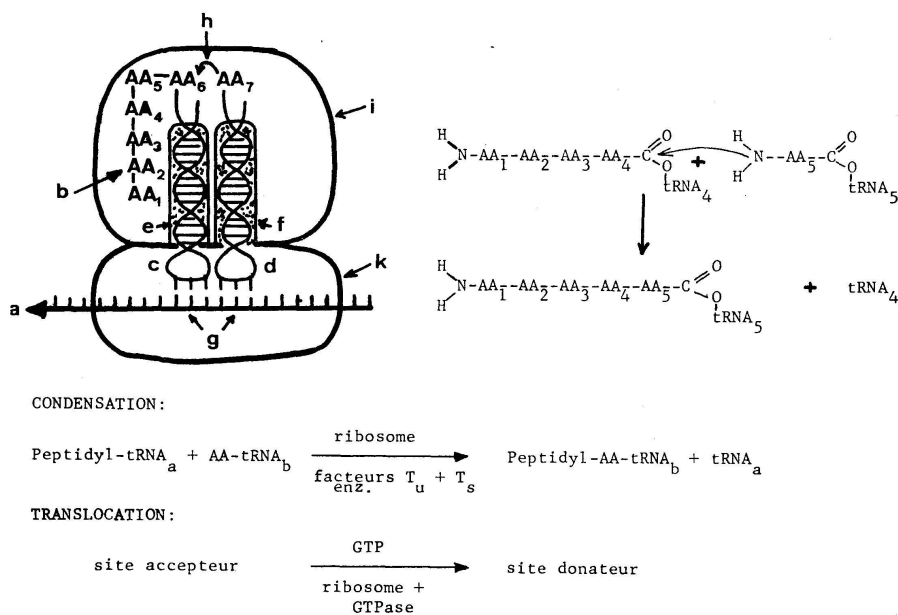


Figure 9

*La formation du polypeptide grâce à la traduction du RNA messenger sur le polysome*

a: RNA messenger; b: chaîne polypeptidique en formation fixée au tRNA<sub>6</sub>; c: tRNA<sub>6</sub>; d: tRNA<sub>7</sub>; e: site accepteur, f: site donateur du tRNA; g: codons du mRNA appariés aux anticodons des tRNA; h: site de condensation des acides aminés; i: particule 50 S du ribosome; k: partie 30 S du ribosome.

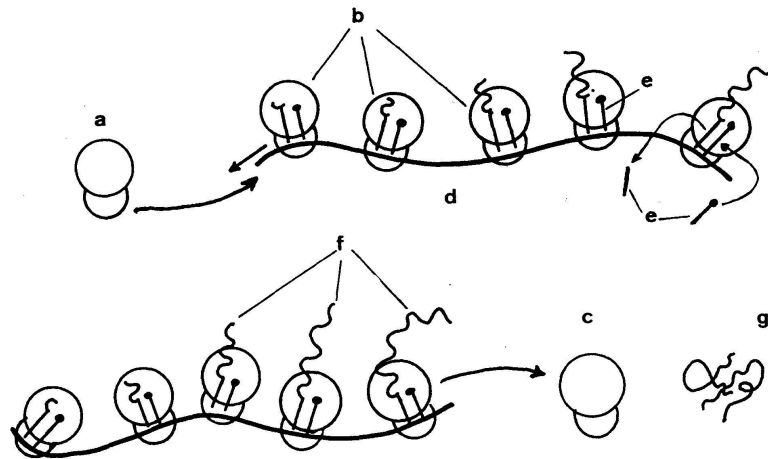


Figure 10

*Les polysomes*

a : ribosome libre en voie d'attachement; b : ribosomes engagés dans le polysome; c : ribosome détaché du polysome après passage; d : mRNA; e : tRNA; f : chaînes polypeptidiques en formation; g : chaînes polypeptidiques terminées après détachement revêtant leurs structures tertiaire et quaternaire.

Le message est lu dans le polysome dans la même direction que celle de sa synthèse. La polarité 5'-hydroxyle vers 3'-hydroxyle du mRNA est donc parallèle à celle du polypeptide qui commence par un groupe  $\alpha$  aminé libre et se termine par une fonction acide.

Reste à envisager le problème de l'initiation et de la terminaison de la synthèse d'un polypeptide. Bien que l'on puisse envisager dans le cas du polysome formant de l'hémoglobine que le début et la terminaison du message conditionnent la longueur de la chaîne polypeptidique formée, le problème se pose d'une façon plus compliquée si nous envisageons des messages polycistroniques tels qu'un RNA viral. Or, il découle de résultats récents que des codons spéciaux existent pour le commencement aussi bien que pour la terminaison de la lecture. Le début paraît être signifié par le codon AUG reconnu par l'adaptateur de la formyle-méthionine. Pour les signaux de terminaison on discute de la participation des triplets UAA et UAG. Du fait que ces codons (appelés *ambre* et *ocre*) ne correspondent à aucun acide aminé activé par son adaptateur, la chaîne polypeptidique serait libérée instantanément du ribosome. Ces codons *non sens* peuvent être produits à partir de codons normaux par des mutations que l'on appelle *ocre* et *ambre*. A la suite de leur formation des chaînes polypeptidiques incomplètes apparaissent dans les cellules mutées.

Bien que la transcription du génome en RNA *polycistronique* puisse être considérée comme un fait établi, la traduction de ce message en une seule unité est encore sujet de discussion. Il faut aussi signaler que le RNA message fonctionnel dans le polysome peut être de stabilité variable. Chez les bactéries la plupart des mRNA ont une durée de vie qui ne dépasse pas trois minutes. Il existe toutefois aussi des messages bactériens plus

stables. La stabilité des messagers des cellules animales varie entre 3 heures et plus que 24 heures. Les raisons de cette variation de stabilité de molécules chimiquement identiques restent l'un des mystères à résoudre.

La dernière phase de la formation des protéines comprend la libération des chaînes polypeptidiques naissantes du ribosome. Ceci peut être un processus spontané dans certains cas, parfois une réaction provoquée par d'autres chaînes déjà en solution. La chaîne libérée prend spontanément sa structure tertiaire, conditionnée par le milieu ionique et de petites molécules, les *effecteurs* dits *allostériques*. La forme biologiquement active de la protéine est donc acquise. Pour des protéines de grande taille, elle s'accompagne d'une condensation de plusieurs chaînes polypeptidiques formant la structure quaternaire. Ainsi sont engendrées les protéines, éléments fondamentaux de l'expression phénotypique des gènes.

### *La régulation*

La régulation cellulaire représente un problème d'une telle ampleur que nous ne pouvons pas évoquer dans leur totalité les faits, connaissances et hypothèses principales. Ce qui nous intéresse ici, c'est la régulation primaire de la synthèse protéique, celle concernant la formation de la structure primaire de la chaîne polypeptidique. Nous laisserons ainsi de côté les facteurs influençant l'élaboration des protéines dans leur conformation finale et leur activité biologique.

Il faut admettre que règne actuellement encore le plus grand mystère en ce qui concerne la régulation de la synthèse protéique. Le grand mérite de JACOB et MONOD a été de jeter pour la première fois de la lumière dans ces ténèbres. Il faut attirer l'attention sur le fait que l'acquisition la plus importante de leurs travaux est d'avoir élaboré là où régnait la plus grande confusion d'hypothèses un mécanisme moléculaire de la régulation de l'expression du génome dans le cas d'une cellule spécifique. Bien que les schémas, abstractions et définitions nouvellement introduites représentent une véritable révolution dans un des domaines les plus importants de la biologie, il importe de préciser cependant que leur démonstration repose sur l'emploi d'un matériel cellulaire particulier, la cellule bactérienne et plus spécifiquement celle d'*Escherichia coli*. Il importe donc de rechercher si ce schéma général peut être étendu au cas d'autres bactéries (ce qui paraît déjà assuré pour certaines d'entre elles) et à celui des organismes supérieurs. Le contenu informatif des systèmes biologiques varie de  $10^3$  codons chez certains virus à  $10^9$  dans le cas de l'homme (en passant par les bactéries avec  $10^6$ ). Il paraît peu vraisemblable que la nature puisse avoir recours à un seul et unique système de régulation pour gouverner l'activité du matériel héréditaire, quelles que soient ses dimensions et sa complexité. Il nous faudra donc dans un avenir immédiat essayer de tirer profit de l'impulsion donnée par le modèle de JACOB et MONOD pour élucider les systèmes de régulation chez les eukaryotes mêmes.

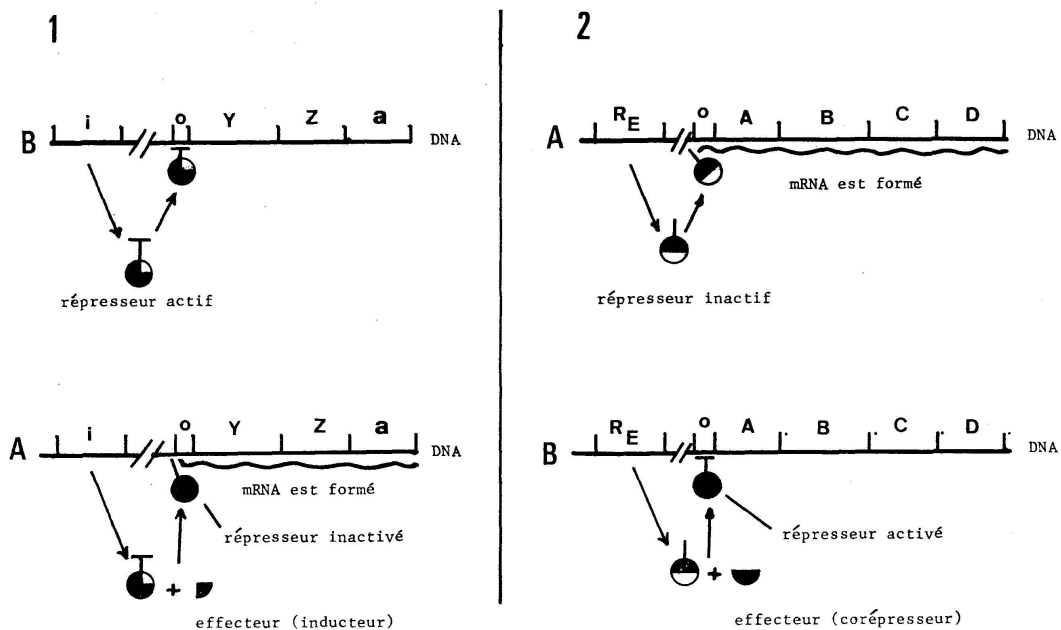


Figure 11

Le modèle de régulation d'après Jacob et Monod

1° le répresseur est actif en soi. 2° le répresseur est inactif en soi (aporépresseur).  
 A: induction; B: répression; i, R<sub>E</sub> gènes de régulation, A, B, C, D et y, z, a, gènes de structure.

Une représentation simplifiée de ce modèle est donnée dans la figure 11. Son idée centrale est la distinction entre *gènes de structure* définissant la structure primaire des protéines et *gènes de régulation*. Le fait qu'un gène de régulation puisse gouverner l'expression de l'information pour plusieurs chaînes protéiques – ou de plusieurs *cistrons*, en langage génétique – a conduit à la notion de *l'opéron*. Un opéron comprend donc un ensemble de cistrons gouvernés par le même gène de régulation. L'activité de ce dernier donne naissance à un *répresseur* consistant en une macromolécule (fort probablement en une protéine) qui peut être pourvue d'activité inhibitrice telle quelle ou après interaction avec une petite molécule – du type des cofacteurs bien connus en enzymologie – que l'on nomme *effecteur*. La présence de cet effecteur induit un changement structural – dit *allostérique* – du répresseur, ce qui peut activer ce dernier ou, dans le cas où il est déjà pourvu d'activité en soi, peut neutraliser celle-ci. En conséquence, il doit exister deux types d'effecteurs: les uns *induisant* et les autres *réprimant* l'activité d'un opéron. Le répresseur sous sa forme active se combine avec *l'opérateur* qui marque le début de l'opéron sur le DNA, ou sur son produit, le RNA messenger, empêchant ainsi son expression. La présence ou absence de ces effecteurs qui peuvent être des substrats ou produits des enzymes à synthétiser ou encore, éventuellement, des molécules régulatrices spécialisées telles que des hormones, peut donc gouverner l'expression de fractions bien définies de l'information génétique.

*L'unité de régulation* est donc l'opéron qui donne naissance à un messager unique. L'unité de traduction en protéines peut être ce *messenger polycistronique* lui-même ou les cistrons qui le constituent individuellement. L'unité d'expression phénotypique comme nous l'avons définie en termes de biologie moléculaire est donc le cistron lui-même. Il faut toutefois attirer l'attention sur le fait que le produit protéique de cette unité est rarement pourvu d'activité biologique en soi. Souvent il faut en effet l'activité de plusieurs cistrons pour que se forme une protéine pourvue d'activité biologique, grâce à l'association de chaînes polypeptidiques réunies en structure quaternaire.

En passant aux organismes supérieurs, la question de la régulation de la synthèse protéique devient extrêmement compliquée. Nous devons donc nous limiter à quelques remarques sommaires. Il découle de travaux parmi les plus récents que chez les eukaryotes la régulation de l'expression des gènes a lieu vraisemblablement à plusieurs niveaux et non pas au niveau de la transcription du DNA exclusivement. En effet, si une régulation paraît bien se manifester à ce niveau, comme ceci a été mis surtout en évidence par le système des chromosomes géants chez lesquels on peut observer avec un simple microscope comment l'action d'une hormone règle l'activité de segments précis du génome, d'autres expériences tendent à démontrer qu'un contrôle existe aussi après la formation du mRNA, ainsi qu'au niveau des polysomes. Le fait paraît déjà acquis qu'une fraction plus large du génome est en activité productrice de messagers que celle finalement traduite en protéines et exprimée phénotypiquement. Vous me permettez de citer ici un résultat de mon propre laboratoire qui tend à démontrer que dans la cellule sanguine produisant presque exclusivement de l'hémoglobine, environ 5% du génome est en activité. Ces 5% doivent porter l'information pour au moins  $10^5$  cistrons. Nous sommes donc amenés à penser qu'une « cascade d'événements régulateurs » élimine à des niveaux successifs l'excès de mRNA transcrit. Je rappelle à ce sujet le chemin parcouru par le RNA du chromosome aux polysomes et les nombreuses transformations qu'il subit, dont la dernière serait la traduction elle-même dans le polysome. Mais nous touchons ici aux limites de la pure spéculation. J'ai simplement essayé de vous donner brièvement une appréciation très superficielle de ce qui est acquis dans ce domaine et de ce qui nous reste à élucider.

### *Conclusion*

J'ai essayé de décrire quelques aspects des mécanismes moléculaires de la synthèse des protéines dans les limites permises par l'immensité du sujet, mes faibles connaissances et la limitation du temps. En terminant, j'aimerais essayer d'attirer votre attention sur l'universalité qui est caractéristique de la plupart des réactions et des mécanismes dont nous venons de parler. En effet, sans se soucier désormais de la formidable complexité des espèces, la biologie moléculaire regarde surtout les processus communs au niveau des molécules. Elle constate alors que les molécules d'un

éléphant et d'une bactérie, celles d'un arbre et d'un homme ont, sinon certes la même architecture apparente, du moins les mêmes éléments formateurs. La base matérielle de l'existence de l'homme, le DNA renfermant l'information génétique, obéit aux mêmes lois chez lui ou chez la plante. Les macromolécules essentielles, charpentes de toutes les cellules, sont engendrées par des mécanismes remarquablement identiques à travers toute l'échelle des êtres vivants.

C'est ainsi que nous comprenons désormais le langage qu'autorise l'alphabet nucléique. Grâce à quoi nous commençons à comprendre comment un gène fonctionne. La prochaine étape sera précisément d'expliquer comment, à partir de ces mécanismes moléculaires communs, est possible cette diversité éblouissante de la nature. Le problème de la différenciation cellulaire est considérable. Mais attention! La biologie moléculaire n'a fait qu'un premier pas.

# Vom Gen zum Phän<sup>1</sup>

ERNST HADORN

Zoologisch-Vergleichend Anatomisches Institut der Universität Zürich

Bei der Vorbereitung dieses Vortrages habe ich u. a. auch in alten eigenen Manuskripten geblättert. Ich wollte sehen, was man vor zehn oder zwanzig Jahren zum Problem der Genwirkung sagen konnte. Dabei bin ich auf einen Vortrag gestossen, den ich im Jahre 1944 an einem Fortbildungskurs für Ärzte gehalten hatte. Meine Aufgabe war damals die gleiche wie heute. Ich hatte über die Wirkungsweise der Erbfaktoren zu berichten; ich sollte demnach auch den Weg vom Gen zum Erbmerkmal, zum Phän, aufzeigen.

Zu jener Zeit musste ich einleitend die Problematik des Lehrstoffes mit folgenden Worten charakterisieren: «Wie wirkt ein Etwas, dessen Natur wir nicht kennen, mit Mitteln, die uns verborgen sind, in einem Raum, zu dem wir meist keinen Zugang finden, und zudem unter der Einmischung von zahllosen anderen ebenso unbekanntem <Etwas>?» Dies tönte wenig ermutigend. Und doch wurde dann versucht, den Zuhörern zu zeigen, wie zahlreiche erfolgversprechende Ansätze zur Lösung dieser Grundfragen der Lebensforschung in Arbeit stehen. Mit einigem Optimismus liess sich deshalb auch prophezeien, dass das Dunkel, das den Weg vom noch unbekanntem Gen zum sichtbaren Phän verhüllt, sich bald da und dort lichten werde.

Und nun haben Sie eben meine beiden Vorredner gehört und dabei erfahren, dass das erhoffte Licht der Erkenntnis tatsächlich durchgebrochen ist, und dies in einem Ausmasse, das selbst die verwegenen Erwartungen übertroffen hat. Das Gen ist als Nukleinsäuremolekül entlarvt; sein Bauprinzip, das als der universale Informationsträger aller Lebewesen dient, ist bekannt. Ebenso bekannt sind heute die ersten Schritte der genischen Wirkungsstrategie. Und dank der Elektronenmikroskopie werden feinste Strukturen des zellulären Wirkungsbereiches der Gene direkt sichtbar. Zudem kann dieser Wirkungsraum mit radioaktiven Isotopen so abgetastet werden, dass auch die Dynamik des Geschehens verfolgbar wird. Schliesslich lassen sich die Komponenten der genischen Wirkungssysteme einzeln isolieren, neu kombinieren und im Reagenzglas zum Arbeiten bringen.

<sup>1</sup> Gekürzte Wiedergabe eines Referates, das in der Plenarsitzung der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft gehalten wurde (Solothurn, 1. Oktober 1966). Eingehendere Dokumentationen finden sich in den im Literaturverzeichnis angegebenen Publikationen des Verfassers.

Die Zauberformel *DNS-RNS-Protein* ist heute in aller Mund; jeder Anfängerstudent muss sie kennen, und in Amerika sollen selbst die Elementarschüler mit dieser Erkenntnis vertraut werden. Nachdem meine Kollegen, CH. WEISSMANN und K. SCHERRER, den Weg aufgezeigt haben, der vom DNS-Gen zur Messenger-RNS und von hier zum Protein führt, möchte ich nun dort einsetzen, wo die Translation abgeschlossen ist. Dabei gehen wir von der Feststellung aus, dass jegliche Genwirkung zunächst auf dem Niveau der Peptidketten oder der Proteine manifest wird. So sind die am Gencode geformten Eiweissmoleküle die eigentlichen primären Genprodukte. Wir wollen sie als die biochemischen Primärphäne bezeichnen. Eine Hauptaufgabe meines Referates muss daher darin bestehen, den Konsequenzen dieser Tatsache nachzugehen.

Vorher sollten wir uns aber überlegen, ob wirklich alle Gene primär und ausschliesslich nur Peptidketten bestimmen können. Dies gilt, soviel wir heute wissen, zunächst für jene Gene, die unmittelbar die Merkmalsbildung verursachen. Mit anderen Worten: es gilt für die sogenannten Strukturgene. Eine weitere Kategorie von Genen, die als Regulator- und Operatorgene bezeichnet werden, wirken lediglich indirekt auf die Phänogenese, indem sie die Funktion der merkmalsbestimmenden Strukturgene steuern, das heisst ermöglichen oder verhindern.

Über die Wirkungsmittel dieser Kontrollgene besteht zurzeit noch keine abschliessende Lehrmeinung. Für unser Problem ist diese Unsicherheit belanglos, da wir uns ja für den Weg vom Strukturgen zum manifest werdenden Erbmerkmal interessieren. Und in diesem Wirkungsbereich kennen wir nicht nur keine anderen Primärphäne als eben die Proteinmoleküle, sondern jede Möglichkeit weiterer primärer Wirkungsmittel erscheint heute so gut wie ausgeschlossen!

Diese Aussage bedeutet aber, dass *alle normalen und abnormen Erbmerkmale auf genbedingte Proteine zurückzuführen sind*, gleichgültig, ob sie sich nun im biochemischen Bereich, etwa als Blutgruppeneigenschaften, in der physiologischen Sphäre, z. B. als Diabetes, in der Morphologie als Nasenform oder selbst in der psychischen Individualität als massgebende Komponenten einer mathematischen Begabung äussern.

Und insbesondere steht am Initialpunkt aller Erbleiden auch nichts anderes als die *Proteinopathie*. Soweit wäre das Forschungsprogramm der Phänogenetik eindeutig gestellt.

Wir werden aber gleich sehen, dass unser Wissen über die Mechanismen, die vom hochspezifisch codierten Proteinmolekül zur unabsehbaren Mannigfaltigkeit der Erbmerkmale führen, noch sehr unvollkommen ist. Selbst für scheinbar einfachste biochemische Phäne ergeben sich grosse Schwierigkeiten. In einem der 23 Chromosomen des Menschen sitzt das Strukturgen, das die klassischen Blutgruppen des A-B-0-Systems bestimmt. Da aber die Antigene, auf denen die Spezifität unserer Blutgruppen beruht, keine Proteine, sondern Mukopolysaccharide sind, können sie nicht als direkt codierte Primärphäne gelten. Trotz eifrigster Bemühungen ist es bis jetzt noch nicht gelungen, zu zeigen, wie eine Zelle, die den Genzustand A trägt, ein anderes Antigen bildet, als eine Zelle der Blutgruppe B.

Bevor wir uns aber weiter mit der Problematik der Merkmalsbildung, die ja zu so vielen Sekundärphänen führt, befassen, ist es nötig, sich erst darüber klarzuwerden, welche Rolle die als Primärphäne auftretenden Proteine spielen. Eiweiße können als *Strukturproteine*, das heisst als Formelemente, direkt am Aufbau des Zelleibes beteiligt sein. Zu dieser Kategorie mögen zahlreiche verschiedenartige fibrilläre Proteine gehören. Sodann werden direkt codierte Peptidketten als Bau- und Formelemente hochspezialisierter Molekularkomplexe verwendet. Lassen Sie mich dies an einem wohlbekanntem Beispiel erläutern, dessen Erforschungsgang bereits zur ehrwürdigen Klassik gehört.

Die Geschichte beginnt im Jahre 1910, als in Chicago ein schwer blutkranker Negerknabe in der Sprechstunde des Arztes V.E. HERRIK erscheint. Bei solchen Patienten sind die roten Blutkörperchen abnorm sichelförmig verunstaltet. Familienuntersuchungen zeigten dann, dass vor allem in der Negerbevölkerung ein Gen S stark verbreitet ist. In homozygoten Trägern dieses Faktors wird das aberrante Blutbild manifest; diese Patienten sterben dann meist früher oder später an ihrer *Sichelzellanämie*. Somit wirkt sich das Gen S in doppelter Dosis als Letalfaktor aus. Die heterozygoten Überträger des S-Faktors, bei denen neben dem Letalgen noch ein Normalfaktor A wirkt, bleiben klinisch gesund. Ihre Blutkörperchen nehmen lediglich unter vermindertem Sauerstoffdruck die Sichelform an.

Der Chemiker LINUS PAULING leitete die entscheidende Untersuchung ein. Er prüfte das aus den Blutkörperchen herausgelöste Hämoglobin (Hb) im Elektrophoreseversuch und zeigte 1949, dass ein Hb-S sich vom normalen Hb-A trennen und unterscheiden lässt. Bei Heterozygoten (S/A) sind beide Molekulartypen nebeneinander vertreten. So hat PAULING ein Erbleiden als «Molekularkrankheit» entlarvt.

Der Engländer V.M. INGRAM konnte dann 1956 zeigen, wie der «Fehler» im Hb-S einzig darin besteht, dass in der  $\beta$ -Kette des Blutfarbstoffes, die mit 146 Aminosäuren aufgebaut wird, ein einziges Bauelement ausgetauscht ist. Am Platz 6 steht im Hb-S ein Valin, während im Hb-A hier Glutaminsäure eingebaut wird. Diese eine Substitution entscheidet über Leben oder Tod. Dabei führt das so minimal veränderte Molekül nicht nur zur Missgestalt der roten Blutzellen; es beeinträchtigt auch ihre lebenssichernde Funktion.

Der Unterschied zwischen dem Normal- und dem Sichelzelloxyhämoglobin kann heute auf das Auswechseln eines einzigen Buchstabens im «Basenalphabet» desjenigen Strukturgens zurückgeführt werden, das die Aminosäuresequenz der  $\beta$ -Kette bestimmt: Ein Triplet CTT müsste zum Triplet CAT mutieren.

In den letzten Jahren wurden an die 40 weitere aberrante Hämoglobine entdeckt. Hier sei lediglich das von W. HITZIG nachgewiesene Hb-Zürich erwähnt. Bei dieser Mutation wird am Platz 63 der  $\beta$ -Kette ein Arginin an Stelle des «normalen» Histidins eingebaut.

Im Falle der Strukturproteine ebenso wie bei den Globinen des Blutfarbstoffes erscheint die am Messenger-Code geformte Aminosäurekette

direkt als ein merkmalsbildendes Element oder Phän. So wird der Weg vom Gen zum Erbmerkmal in einem idealen Ausmass durchschaubar. Die meisten primären Genprodukte sind nicht so einfach direkt nachzuweisen, weil sie in der Regel erst auf Grund ihrer biochemischen Leistung in den Bereich der Beobachtung rücken. Diese grösste Kategorie genbedingter Proteine ist identisch mit dem unabsehbaren Inventar der *Enzyme*. Da jede lebende Zelle Hunderte bis Tausende unterschiedliche Stoffwechselschritte durchführt, die alle je durch spezifische Enzyme ermöglicht werden, dürfte die überwiegende Mehrheit aller Strukturgene für die Enzymfabrikation zum Einsatz kommen. Daher lässt sich die Aufgabe der Phänogenetik immer wieder auf eine nun speziellere Frage einengen: Welches Enzym steht an der Basis eines biochemischen, physiologischen, morphologischen oder psychischen Erbmerkmals oder Differenzierungsvorganges?

Für den biochemischen Wirkungsbereich lässt sich das Problem relativ einfach lösen. Wenn ein enzymcodierendes Gen sich ändert, so wird wohl meist ein falsch gebautes Enzymprotein produziert, das unvollkommen oder gar nicht funktioniert. Dieses Versagen muss zu einem Unterbruch in einem besonderen Stoffwechselschritt führen. Dann aber gibt es für den Untersucher zwei Möglichkeiten, den Fehler und damit die Ansatzstelle des Gens zu finden. Er begegnet entweder einem Stoff, der sich in abnormer Menge anreichert, weil er nicht weiter verarbeitet werden kann, oder er stellt das Fehlen eines Stoffes fest, der als Folgeprodukt der Enzymaktivität beim normalen Genotyp vorhanden ist. In vielen Fällen lassen sich beide Phänomene am gleichen Objekt nachweisen.

Beginnen wir mit einer Beobachtung, die zu einer klassischen Entdeckung führte, dadurch dass erstmals ein nicht verarbeiteter Metabolit als Folge einer Genmutation gedeutet wurde. Der englische Arzt A. E. GARROD befasste sich zu Beginn unseres Jahrhunderts mit Menschen, deren Urin sich an der Luft dunkel verfärbt. Er zeigte sogleich, dass diese Stoffwechselanomalie als ein «*inborn error of metabolism*» durch ein rezessives Gen bewirkt wird. Dieses führt dazu, dass im Harn ein besonderer Stoff, das Alkapton, ausgeschieden wird. Diese Verbindung entsteht bei uns allen in geringer Menge als Zwischenstufe des Stoffwechsels. Doch verfügen wir über ein Enzym, die Alkaptonase, das dafür sorgt, dass das Alkapton schliesslich zu CO<sub>2</sub> und Wasser abgebaut wird. Bei den «mutierten» Menschen ist offenbar jene Genmatrize verändert, die bei uns die Alkaptonase codiert. Erstaunlicherweise hatte die Pionierarbeit von GARROD, obschon sie durchaus zugänglich veröffentlicht worden war, kaum einen Einfluss auf die Arbeits- und Denkweise der Genetiker. Erst zu Ende der dreissiger Jahre verwies G. W. BEADLE auf GARRODS grosse Leistung, dies nachdem er, BEADLE, bei *Drosophila* und vor allem beim Schimmelpilz *Neurospora* gefunden hatte, dass tatsächlich zahlreichen bestimmten Genen je eine ebenso bestimmte Enzymwirkung zugeordnet werden kann.

Aus dem heute bereits unabsehbar reichen Informationsgut, das über genbedingte Enzyme der Lebewesen aller Organisationsstufen zur Ver-

fügung steht, möchte ich nur noch eine Enzymopathie herausgreifen, die ähnlich wie bei der Alkaptonurie zum Aufstau eines an sich normalen Metaboliten führt. Wir alle benötigen die Aminosäure Phenylalanin, die wir aus tierischen oder pflanzlichen Eiweissen gewinnen. Sie wird normalerweise unter Mitwirkung eines Enzyms zu Tyrosin oxydiert. Unter 10000 bis 20000 Geburten findet sich ein erbkrankes Kind, bei dem diese Enzymwirkung ausfällt. So muss es zur Anreicherung von Phenylalanin kommen, das dann allerdings zur Phenylbrenztraubensäure umgewandelt wird und in dieser Form im Urin erscheint. Das aufgestaute Phenylalanin aber schädigt die Entwicklung des Gehirns, und daher ist die Phenylketonurie stets von einer verhängnisvollen Idiotie begleitet.

Ein einmal mutiertes Gen lässt sich nicht korrigieren, und wenn man heute etwa in populären Darstellungen die Meinung vertreten findet, dass nun schon das Zeitalter der molekularen «Gentherapie» auch für die Humanmedizin angebrochen sei, so können wir diesem Optimismus nicht zustimmen. Wir sehen keine Möglichkeit, wie durch einen äusseren Eingriff in der Struktur der DNS ein und nur ein Element des Codesystems gezielt zu ersetzen oder in der gewünschten Richtung zu ändern wäre.

Was der Therapie zugänglich ist, sind nicht die Gene selbst, sondern einzelne Begleiterscheinungen ihres pathogenen Wirkungsmusters. Man kann entweder versuchen, die Anreicherung eines schädigenden Metaboliten zu verhindern, oder aber man wird ein fehlendes Folgeprodukt einer defekten Genwirkung ersetzen. Bei der Phenylketonurie wird der erste Weg beschritten. Mit einer Diät, in der Phenylalanin auf das noch lebenssichernde Minimum beschränkt ist, lässt sich die Entwicklung zur Idiotie weitgehend bis völlig verhindern. Diese Hilfe muss allerdings möglichst frühzeitig einsetzen. Daher wird seit bald einem Jahr im Kanton Zürich allen Neugeborenen, die in Kliniken und Spitälern auf die Welt kommen – und dies sind über 95% aller Geburten – eine Blutprobe entnommen. Ein einfaches Testverfahren zeigt dann, ob ein pathologischer Phenylalanin-Gehalt vorliegt. Positiv reagierende Säuglinge können der erwähnten Therapie zugeführt werden.

Diese sozialmedizinische Massnahme kommt bei der Seltenheit des Erleidens nur wenigen Kindern zugute. Sie bedeutet aber im Einzelfall eine unschätzbare Hilfe und darf als schöne Frucht einer modernen Forschungsrichtung gelten, an der Kinderärzte, Biochemiker und Genetiker beteiligt sind. Nachdem wir uns nun so ausführlich mit den Enzymen als den wichtigsten und verbreitetsten Primärphänen der Genwirkung befasst haben, hätten wir jetzt zu erwägen, ob noch andere Wirkstoffe direkt von Genen bestimmt werden. In Frage kommen besonders jene Hormone, die als Peptide oder Proteine bekannt sind. Dazu gehören die Hormone der Hypophyse und das Insulin des Pankreas. Da bis jetzt noch kein Gen direkt nachgewiesen ist, von dem wir wüssten, dass es den einen oder andern dieser Wirkstoffe unmittelbar codieren würde, bleibt vorläufig unentschieden, ob die genannten Peptidhormone als Primärphäne gelten dürfen. Sicher ist dagegen, dass die grosse Gruppe der Steroidhormone,

zu denen die Sexualhormone und die Rindenhormone der Nebenniere gehören, nicht direkte Genprodukte sein können. Sie sind ebenso als sekundär entstehende Metaboliten aufzufassen, wie das Thyroxin der Schilddrüse oder das Adrenalin des Nebennierenmarkes. In all diesen Fällen ist der Weg vom Gen zum biochemischen Phän erst noch aufzudecken.

In unseren bisherigen Ausführungen haben wir versucht, einem bestimmten Gen je ein und nur ein Phän zuzuordnen. Wir sind dabei ähnlich vorgegangen wie die Verfasser elementarer Lehrbücher; sie manipulieren etwa mit einem Gen der Maus, das die graue Wildfarbe bedingt, während sein Partnerallel zum Albinismus führt. Oder beim Menschen lernt man ein Gen kennen für normale Blutgerinnung, dem ein mutiertes Allel für Hämophilie gegenübergestellt wird. All diese Beispiele sind grobe Vereinfachungen; sie erfassen das Phänomen der Genwirkung höchst unvollständig und führen leicht zu falschen Vorstellungen.

In Wirklichkeit bestimmt ein Gen nicht nur ein Erbmerkmal, sondern stets mehrere bis viele Phäne. Diese Tatsache wird mit dem Terminus *Polyphänie* oder gebräuchlicher Weise mit *Pleiotropie* bezeichnet. Wahrscheinlich gibt es die Monophänie gar nicht. Einzelgene bewirken immer ein mehr oder weniger phänreiches, pleiotropes Manifestationsmuster. Dies scheint selbst für die Blutgruppengene des Menschen zu gelten. Ein Individuum der Blutgruppe A unterscheidet sich von einem Mitmenschen der Gruppe B nicht nur in den Mukopolysacchariden, die wir als Gruppenphäne nachweisen. Sorgfältige statistische Untersuchungen haben ergeben, dass die Angehörigen der verschiedenen Blutgruppen mit leicht unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten an Geschwüren und Geschwülsten des Darmkanals erkranken. Sodann hat F. VOGEL wahrscheinlich gemacht, dass die Resistenz gegenüber den grossen Infektionskrankheiten, zu denen Pest und Pocken zu rechnen sind, je nach Blutgruppe verschieden ist. Dies wären pleiotrope «Nebeneffekte» der Blutgruppengene, an denen die Selektion angreifen kann, und so könnte man auch verstehen, warum die Frequenzen der Blutgruppen in verschiedenen Ländern und Kontinenten so verschieden sind.

Die Einsicht, dass *im Prinzip alle Gene pleiotrop* wirken, ist in verschiedener Hinsicht von entscheidender Bedeutung. Der Mediziner muss sich bewusst sein, dass häufig nicht die unmittelbar auffallenden Phäne für ein Krankheitsbild wesentlich sind. Wichtiger und für den therapeutischen Ansatz entscheidender mögen irgendwelche noch verborgene Phäne sein. Der Züchter muss wissen, dass er oft mit einer gezielten Selektion nicht nur leicht sichtbare und gewünschte, sondern auch verwünschte Eigenschaften auswählt, und wenn er gegen eine missliebige Eigenschaft selektioniert, mag es vorkommen, dass er gleichzeitig auch wertvolle Phäne verliert, die untrennbar mit den eliminierten Merkmalen pleiotrop verbunden sind. Schliesslich darf der Evolutionsforscher nie vergessen, dass die natürliche Selektion, die zu angepassten Formen führt, häufig gar nicht an den auffallenden Farb- und Formphänen angreift. Wichtiger für den Selektionserfolg können noch unbekanntes biochemische oder physio-

logische Phäne sein. Aus all diesen Erwägungen wird wohl klar, dass die Analyse der pleiotropen Wirkungsmechanismen der Gene eine Hauptaufgabe der phänogenetischen Grundlagenforschung ist.

Deshalb sollen nun aus der Pleiotropie-Forschung einige ausgewählte Ergebnisse und Probleme zur Darstellung kommen. Dabei müssen wir uns vor allem darüber klarwerden, wie im Einzelfall die verschiedenen Phäne mit der Primärwirkung des Gens sowie auch unter sich zusammenhängen könnten.

Diese Aufgabe ist u. a. dann lösbar, wenn man zeigen kann, dass ein genbedingtes Enzym verschiedenartige Stoffwechselschritte katalysiert. So gelang es uns, zu zeigen, dass ein Gen der Fruchtfliege *Drosophila* für die Xanthindehydrogenase verantwortlich ist. Dieses Enzym bewirkt einerseits die Umwandlung des 2-Amino-6-Oxy-Pteridins zu Isoxanthopterin und andererseits die Entstehung von Harnsäure aus Hypoxanthin. Bei einer Mutante «rosy» fehlt das aktive Enzym, und so kann dieser Genotypus weder Isoxanthopterin noch Harnsäure bilden. Daher mag der rosy-Fall für all jene Gen-Phän-Beziehungen als erklärendes Modell dienen, wo eine biochemische Pleiotropie auf «polyvalenten» Enzymen beruht, die in verschiedenartigen Stoffwechselsystemen zum Einsatz kommen.

Am Beispiel der rosy-Mutante lässt sich aber noch ein weiteres Prinzip der Pleiotropiewirkung veranschaulichen. So wie bei uns die Gene für die  $\alpha$ - und die  $\beta$ -Ketten des Hämoglobins in jeder Zelle vertreten sind, enthält auch jede normale *Drosophila*-Zelle das nichtmutierte rosy-plus-Gen. Nun wissen wir, dass bei uns die Hämoglobingene in der Haut oder im Gehirn nicht arbeiten, sondern nur in den Blutzellen aktiv sind. Also mag interessieren, ob auch das rosy-plus-Gen nur im einzelnen Organsystem die Xanthindehydrogenase codiert.

Wir fanden in der genetisch normalen *Drosophila*-Larve eine hohe Enzymkonzentration im Fettkörper, weniger in den Darmzellen und den Malpighischen Gefäßen. Dagegen fehlt die Xanthindehydrogenase völlig in den Hoden. Merkwürdigerweise sind es aber gerade die Hoden, die später den höchsten Gehalt an Isoxanthopterin aufweisen. Offenbar manifestiert sich in den Hoden ein Phän der rosy-Pleiotropie, das auf die Genaktivität in anderen Zellen zurückzuführen ist. Solche von fremden Zellsystemen abhängigen Phäne haben wir als *Allophäne* bezeichnet. Ihnen stellen wir die Kategorie der *Autophäne* gegenüber. Diese werden direkt durch die zelleigene Genkonstitution bewirkt.

Transplantationsexperimente können zeigen, ob ein Erbmerkmal als Autophän oder als Allophän entsteht. Wird z. B. ein rosy-Hoden, der kein rosy-plus-Gen führt, in einen plus-Wirt implantiert, so finden wir später gleichviel Isoxanthopterin wie im plus-Genotyp. Und ein plus-Hoden im rosy-Wirt ist nicht imstande, Isoxanthopterin zu bilden, obwohl er das rosy-plus-Gen enthält. Also ist das Erbmerkmal «Isoxanthopterin des Hodens» ein von der Umgebung abhängiges Allophän.

In einem pleiotropen Wirkungsmuster können Autophäne und Allophäne nebeneinander vorkommen. Dies lässt sich sehr schön an Mäusen zeigen, die für das Gen «dwarf» (dw) homozygot sind. Solche Erbtypen

bleiben zeitlebens Zwerge; sie bleiben auch infantil in ihrer Geschlechtsentwicklung und sind daher steril. Weitere Phäne manifestieren sich in der Nebenniere. Autophänisch betroffen sind hier einzig bestimmte Zellen des Hypophysenvorderlappens. Daher fehlt es diesen Genotypen an Wachstumshormon und an gonadotropen Hormonen, die für die Reifung der Keimdrüsen nötig sind. Somit wären Zwergwuchs, Infantilismus, Sterilität und die Nebennierenabnormitäten als Allophäne zu betrachten. Diese Interpretation wird durch ein berühmtes Experiment bestätigt. SMITH und MACDOWELL injizierten bereits im Jahre 1930 den genetischen Zwergmäusen täglich etwas Hypophysensubstanz, die aus normalen Mäusen gewonnen wurde. Auf diese Behandlung reagierten die Erbzwerge mit normalem Wachstum. Anschliessend stellte sich auch die Pubertät ein, und die Tiere wurden fertil.

So sehen wir, dass abnorme Allophäne eines pleiotropen Musters unter Umständen einer Therapie zugänglich sind. Nun gibt es beim Menschen auch einen Hypophysenzwergwuchs, der wahrscheinlich auf der Mutation eines Normalgens beruht, das wir mit der Maus gemeinsam haben. Demnach sollte auch die gleiche Therapie wirken. Tatsächlich werden heute in Kinderkliniken – so unter Leitung von A. PRADER auch im Kinderspital Zürich – erbbedingt zwergwüchsige Kinder mit gutem Erfolg mit Wachstumshormon behandelt, das aus der Hypophyse normaler Menschen stammt. Autophäne aber sind viel schwieriger zu korrigieren als Allophäne. Es reagiert z. B. die Hypophyse der Zwergmäuse auf eine Behandlung mit normaler Hypophyse gar nicht. Der Erbschaden bleibt an der primären Genwirkstelle bestehen.

Wenn sich ein pleiotropes Syndrom aus Autophänen und Allophänen zusammensetzt, so kann man versuchen – eben wie im Falle der Zwergmaus –, die verschiedenen Erbmerkmale gemäss Ursache und Wirkung zu verbinden. Man bemüht sich um einen eigentlichen Stammbaum der Phäne. So hat H. GRÜNEBERG die Pleiotropie eines Gens der Ratte analysiert, das primär als Autophän eine Anomalie der Knorpelzellen bewirkt. Offenbar liefert das betreffende Normalgen ein Protein, das spezifisch nur für die Knorpelzellen wichtig ist.

Dieses zellspezifische Autophän führt zu zahlreichen Allophänen in den verschiedensten Organsystemen. Zunächst entstehen abnorm verdickte Rippen. Dadurch wird der Brustkorb in der Einatmungsstellung weitgehend fixiert, und die Brustorgane, das heisst Herz und Lungensegmente, werden abnorm gelagert. Dies führt zum Lungenemphysem und zu Bronchiektasien. Damit steigt der Widerstand im Lungenkreislauf, worauf das Herz mit einer Vergrösserung der rechten Kammer reagiert. Dies wiederum hat Kapillarblutungen zur Folge, die zum Tode des Trägers des mutierten Gens führen. Der Tod, der von diesem Letalfaktor eingeleitet wird, kann auch auf anderem Weg verursacht werden. Häufig führt die primäre Knorpelanomalie zum Verschluss der Nasenlöcher, dann können die Neugeborenen nicht mehr saugen; sie verhungern.

In diesem Fall sind somit einige Wegstrecken, die vom primären biochemischen oder zellspezifischen Phän zu sekundären physiologischen und

auch morphologischen Erbmerkmalen führen, bekannt. Solche Systeme charakterisieren wir mit dem Terminus «*Relationspleiotropie*».

In vielen anderen Fällen aber erscheinen die Schwierigkeiten, die sich der Aufklärung der Phänzusammenhänge entgegenstellen, heute noch fast unüberwindlich. Einem solchen Sorgenkind sind wir bei der Untersuchung des Wirkungsmusters des *Drosophila*-Gens «lozenge-clawless» begegnet. Wie vor allem mein Mitarbeiter G. ANDERS zeigte, stehen hier zahlreiche verschiedenartigste Phäne nebeneinander. Die Augen sind klein und tablettenartig (lozenge) verformt. Normale Facetten kommen nicht zur Ausbildung. Ausserdem fehlen die roten Farbstoffe im Auge, und auch die braunen Pigmente sind stark reduziert. Betroffen sind auch einzelne fluoreszierende Pterine. Auf den Antennen fehlen bestimmte Sinnesorgane. Stark verändert werden die Endglieder der Tarsen. An Stelle von Klauen finden wir nur abortive Fortsätze. Schliesslich wirkt sich das Gen auch noch im Geschlechtsapparat der Weibchen aus. Es fehlen die Samenbehälter und auch gewisse Anhangsdrüsen. Daher legen diese Weibchen nur unbesamte sterile Eier. Die Männchen dagegen sind normal und fertil.

Wie kann ein einziger Erbfaktor einerseits die Biochemie der Augenpigmente und andererseits die Klauenentwicklung beeinflussen, und warum kommen Organteile nur am weiblichen, nicht aber am männlichen Geschlechtsapparat zum Ausfall? Warum werden zahlreiche Zelltypen von der Erbfaktorenwirkung gar nicht betroffen, während z. B. die Sinneszellen der Antennen ausfallen? Wir haben versucht, auch hier mit Transplantationsversuchen mögliche Zusammenhänge aufzudecken. Doch erwiesen sich alle lozenge-Erbmerkmale als Autophäne. Alle Erbmerkmale entstehen mosaikartig, scheinbar ohne Relationen und unabhängig nebeneinander. In einer solchen «*Mosaikpleiotropie*» bleibt ungelöst, wie ein biochemisches Primärprodukt einen Schwarm verschiedenartigster Phäne nach sich ziehen kann. Meine Mediziner-Kollegen sind übrigens in der Deutung von zahlreichen polyphänischen Erbsyndromen ebenso wenig weit vorgedrungen, wie wir in diesem lozenge-Fall. Die Hauptarbeit liegt noch vor uns.

Bis hierher sind wir von der Voraussetzung ausgegangen, dass ein Gen eine und nur eine Peptidkette codieren könne. Wir argumentieren in Übereinstimmung mit einem von G. W. BEADLE aufgestellten Slogan, der vor mehr als 20 Jahren präsentiert wurde und der damals lautete: «One gene – one enzyme.» Modifizierend müssten wir heute sagen: «One structural gene – one polypeptide.» Dass es nicht einfach ist, mit diesem Prinzip durchzukommen, zeigt vor allem die Mosaikpleiotropie, wo – wie im lozenge-Fall – so viele scheinbar unvereinbare Phäne auf ein einziges primäres Genprodukt zurückzuführen wären.

Wenn wir vor solchen Situationen stehen, haben wir uns wohl zu fragen, ob es vielleicht nicht doch auch Pleiotropiemechanismen geben könnte, bei denen mehr als ein Primärprodukt an der Phänogenese beteiligt wäre.

Nun haben aber F. JACOB und J. MONOD an Bakterien gezeigt, dass es nicht nur Strukturgene gibt, sondern auch Regulatorgene, die unter Ver-

mittlung eines Operatorgens die Aktivität von mehr als einem Strukturgen kontrollieren. Dann müsste sich eine Regulatorgen-Mutation auf mehr als ein Enzymprotein auswirken. Ob solche Systeme auch bei höheren Organismen wirksam sind, wissen wir nicht mit Sicherheit. Als Möglichkeit sind sie aber sehr ernsthaft in Erwägung zu ziehen, und so dürften vielleicht viele noch mysteriöse Fälle von phänreichen Mosaikpleiotropien auf dieser Grundlage entstehen. Nehmen wir als weitere Möglichkeit an, eine Mutation verändere ein Gen, von dessen Aktivität die Form oder Funktion von Ribosomen abhängt. Wenn veränderte Ribosomen mehrmals und von verschiedenen Messenger-Molekülen zur Translation verwendet würden, so könnten doch wohl mehrere Primärproteine irgendwie aberrant codiert werden. Wiederum würde dann gelten: Ein Gen – mehrere Enzyme! Jedenfalls sollten in der Pleiotropieforschung nicht nur die Gene selbst, sondern auch ihre molekulare Wirkungsstelle und ihre kontrollierenden Wirkungskomponenten berücksichtigt werden.

Aus dem problemreichen Forschungsgebiet der genbedingten Merkmalsbildung wurden in diesem Vortrag nur wenige ausgewählte Fragen behandelt. Wir haben uns mit der Natur der primären und sekundären Genprodukte befasst und sind dabei vor allem auf die polyphänen Wirkungsmechanismen eingegangen. Nun müsste aber dem Satz «Ein Gen – viele Phäne» die reziproke Aussage «Ein Phän – viele Gene» gegenübergestellt werden. Dies bedeutet, dass an der Entstehung eines Erbmerkmals häufig zahlreiche Gene beteiligt sind. Auf diese *Polygenie* der Merkmalsbildung konnte ich hier nicht eingehen. Polygenie und Polyphänie der Merkmalsbildung bilden ein kompliziertes Wirkungsnetz.

Überdies blieb noch eine weitere merkmalsbildende Komponente unerwähnt. Die Entwicklungsschritte, die vom Gen zum Phän führen, stehen unter dem Einfluss mannigfaltigster Umweltwirkungen. Temperaturen, Ernährungsfaktoren, überhaupt physikalische und chemische Agentien der verschiedensten Art sowie auch Dressur- und Erziehungsmittel verstärken, verhindern oder modifizieren die Genwirkungen. All diese für unsere Problemstellung auch wesentlichen Anlage-/Umwelt-Beziehungen musste ich vernachlässigen.

Ich möchte dagegen in einigen abschliessenden Überlegungen noch auf eine weniger bekannte, aber höchst aktuelle Problematik hinweisen. Obwohl alle Zellen die gleichen Gensortimente enthalten, wirken sich Genmutationen sehr häufig nur im ausgewählten Zellsystem aus. Dieser im Raum sich manifestierende Mannigfaltigkeit wäre nun eine in der Zeit sich ändernde differentielle Genaktivität gegenüberzustellen. Dazu ein Beispiel: Während des vorgeburtlichen Lebens wird in unseren Leberzellen ein besonderes Hämoglobin, das sogenannte Fötalhämoglobin, synthetisiert. Ein Strukturgen A codiert die beiden  $\alpha$ -Ketten; ein zweites Strukturgen C liefert den Code für zwei  $\gamma$ -Ketten. Ein weiteres Strukturgen B bleibt untätig. Nach der Geburt wird das Fötalhämoglobin durch das Adulthämoglobin ersetzt. Dabei bleibt das A-Gen nach wie vor aktiv; dagegen wird jetzt die Wirksamkeit des Gens C eingestellt, und an seiner Stelle wird das vorher inaktive Gen B wirksam. So entstehen die beiden

$\beta$ -Ketten. Offenbar muss es Regulationsmechanismen geben, welche die Genaktivität sowohl im Raum wie in der Zeit kontrollieren.

Da sich mein Institut in den letzten Jahren mit Zellsystemen befasst, in denen sich die Genaktivität von Zeit zu Zeit ändert, erlaube ich mir, Ihnen dieses Phänomen vorzustellen. Während der pupalen Metamorphose der Insekten entsteht der Imaginalkörper aus scheibenförmigen Zellanhäufungen, die während des Larvenlebens langsam heranwachsen. So gibt es in der Fliegenlarve Imaginalscheiben für Augen und Antennen, für die verschiedenen Beine, für Flügel und Thorax oder für den Geschlechtsapparat. Auf Grund zahlreicher Experimente wissen wir, dass die Zellen der Imaginalscheiben bereits in der Larve für bestimmte Körperteile, wie Beinsegmente oder verschiedene Genitalstrukturen, determiniert sind. Nun können wir solche noch undifferenzierte, aber determinierte Zellpopulationen, die wir aus den Imaginalscheiben ausschneiden, im Abdomen von erwachsenen Fliegen in Dauerkultur halten. In diesem Milieu differenzieren sie sich nicht, sie vermehren sich aber dauernd weiter. Und eben während dieser Vermehrung kann sich der Determinationszustand ändern. Wir können dies in jedem beliebigen Zeitpunkt kontrollieren, indem wir Teilstücke der Kulturen in Larven zurücktransplantieren und sie mit dem neuen Wirt durch die Metamorphose schicken.

Wenn wir z. B. eine Kultur mit Zellen der männlichen Genitalscheibe anlegen, so bilden die zur Metamorphose bestimmten Probestücke während der ersten Monate der Kultur, wie erwartet, die Strukturen des Geschlechtsapparates. Später aber liefern die Nachkommen dieser determinierten Zellen neben Genitalstrukturen auch Kopforgane, Beine oder durchaus normale Flügel. Offensichtlich hat sich in der Zellkultur der Determinationszustand und damit die Differenzierungsqualität geändert. Wir bezeichnen dieses überraschende Phänomen als «*Transdetermination*».

Eine solche Umstellung in der Spezifität der «Zellvererbung» beruht nicht auf Genmutation, sondern auf Änderungen in der Aktivität einzelner Gene oder Gengruppen. So müssen an Stelle der Genitalapparatgene nach einer Transdetermination nun Antennen- oder Beingene zum Einsatz kommen.

Die Transdetermination gibt uns ebensoviele Rätsel auf wie etwa dem Krebsforscher die Tatsache, dass die Nachkommen normal determinierter Zellen ihren Proliferations- und Differenzierungscharakter ändern, wenn sie zum bösartigen Wachstum übergehen.

Die Wege, die vom Gen zum Phän in Raum und Zeit führen, sind vieltalig verwickelt und häufig noch völlig verdeckt. Doch bieten sich hier dem Biologen ungezählte reizvolle Forschungsaufgaben.

#### LITERATUR

HADORN, E.: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Georg Thieme, Stuttgart 1955, 1-338.

- HADORN, E.: Fortschritte in der allgemeinen Genetik und in der Humangenetik. *Hippokrates* 36, 493–499; 1965.
- Problems of Determination and Transdetermination. From: Genetic Control of Differentiation. Brookhaven Symposia in Biology 18, 148–161; 1965.
  - Konstanz, Wechsel und Typus der Determination und Differenzierung in Zellen aus männlichen Genitalanlagen von *Drosophila melanogaster* nach Dauerkultur in vivo. *Developmental Biology* 13, 424–509; 1966.

## Amand Gressly<sup>1</sup>

1814-1865

L'année 1835 fut décisive pour la carrière scientifique et pour la vie tout entière de celui dont nous honorons la mémoire, cent un ans après sa mort. Cette année-là, Amand Gressly, âgé de 21 ans, se trouve à Strasbourg, où il suit les cours de la Faculté de Médecine.

Destiné par ses parents à la carrière ecclésiastique, il a fréquenté le Gymnase de Soleure (1827-1831), le Lycée de Lucerne (1832), le Collège des jésuites de Fribourg, de Porrentruy (1832), mais son goût prononcé pour les choses de la nature lui a fait renoncer aux études théologiques. Et voici que l'étudiant en médecine, naturaliste avant tout, est pris d'une véritable passion pour l'étude des formations géologiques et des organismes qu'elles recèlent.

Cette passion, qui anima Gressly tout au long de son existence, se développa par les excursions qu'il fit, de Lucerne déjà, dans les Alpes d'Unterwald et du Gothard, puis de Strasbourg, en compagnie de Thurmann, son condisciple, dans les localités fossilifères de l'Alsace et du Jura. Elle naquit, peut-on penser, alors que le jeune Manzeli fouillait les marnes proches de la verrerie paternelle, à Bärschwil<sup>2</sup>, et remplissait de fossiles son corbillon à cerises.

En 1835 donc, hésitant sur la carrière à embrasser, Gressly demande conseil au professeur Fr.J. Hugi, l'explorateur des Alpes bernoises, avec lequel il avait travaillé, pendant les vacances, au Musée d'histoire naturelle de Soleure. La réponse de Hugi, quasi prophétique, décide le jeune naturaliste à abandonner ses études de médecine. « *Du hast bereits in der Petrefaktenkunde einen Namen, den Du rasch erweitern wirst ... es wird und kann Dir nicht an kräftigen Empfehlungen mangeln, und mancher Geognost an einer Universitätsstadt wäre froh, Dich aufzunehmen*<sup>3</sup>. »

Effectivement, Gressly s'est déjà fait un nom par sa connaissance des terrains, par les nombreux fossiles qu'il y a récoltés. En 1840, dans une

1. Hommage rendu à AMAND GRESSLY, le 2 octobre 1966, au Weissenstein, lors de la 146<sup>e</sup> session de la Société helvétique de sciences naturelles à Soleure.

2. Bärschwil (Bermeveiller), entre Delémont et Laufon, sur la Birse (Canton de Soleure).

3. 5.

Les chiffres indiqués en note renvoient aux pages de ROLLIER, LOUIS: *Lettres d'Amand Gressly, le géologue jurassien (1814-1865)*. Moutier 1913.

Ces indications constituent l'ébauche d'un répertoire du recueil de lettres, mentionné ici.

lettre à Peter Merian de Bâle, «le père de la géologie jurassienne», il pourra faire allusion à la série complète de pétrifications du Jurassique bernois, soleurois et du Crétacé de Neuchâtel qu'il possède<sup>4</sup>; il parle de 200 espèces. En 1841, il dit avoir transféré à Neuchâtel «toute sa collection géologique composée d'environ 20000–25000<sup>5</sup> fossiles». Des échanges s'établissent, et pour satisfaire aux demandes, il faudra jusqu'à 100 exemplaires, voire 300 doublets d'une espèce<sup>6</sup>.

Gressly vit au milieu des pétrifications, les identifie, les ordonne et se fait certainement un plaisir de mettre en ordre, d'étiqueter, de compléter des collections privées, celles d'écoles (Rheinfelden, La Chaux-de-Fonds, Le Locle)<sup>7</sup>. Il confectionne aussi des moules vernis qu'il offre aux collectionneurs, priant ses amis de l'aider dans cette vente dont il a financièrement besoin<sup>8</sup>.

Les nombreux échanges de spécimens s'accompagnent de relations épistolaires, de demandes d'informations sur les terrains jurassiens, leur extension, leur nature, leur faune. Gressly joue le rôle d'un secrétaire sollicitant et diffusant des renseignements, une collaboration amicale régnant alors, au service de la science<sup>9</sup>. Ses correspondants les plus fidèles sont le chanoine J. B. Schmidlin, curé à Laufenbourg, puis à Gansingen et enfin à Möhlin, le médecin J.-B. Greppin de Delémont, le professeur F. V. Lang de Soleure, le professeur Moesch de Brugg. Il rend visite à Jules Thurmann à Porrentruy, à Célestin Nicolet à La Chaux-de-Fonds, participe à des conférences de géologues<sup>10</sup>, à des excursions, rencontre plus tard des savants de divers pays à Combe-Varin, dans la vallée des Ponts (Jura neuchâtelois), ce haut lieu scientifique du siècle passé.

C'est en 1836, lors de la 21<sup>e</sup> session de la Société helvétique des sciences naturelles, à Soleure précisément, qu'Agassiz et Gressly firent connaissance alors que le jeune géologue présentait sa première communication: «*Observations géologiques sur le terrain des chaînes jurassiques du canton de Soleure, et des contrées limitrophes*<sup>11</sup>.»

En novembre de la même année, après un séjour à Porrentruy chez Thurmann, qui le conseille dans la rédaction de son célèbre mémoire

4. 9.

5. 13. Une partie de la collection de GRESSLY est conservée au *Naturhistorisches Museum de Soleure*. Voir aussi 11, 13, 40, 67, 144.

6. 21, 23, 41, 53.

7. 29, 200.

8. 188, décembre 1855. Ces moules étaient vendus 3½ batz la pièce; ½ batz de plus pour les exemplaires coloriés.

9. 77.

10. 192, 194, 206, 211, 220. «Je viendrai... bientôt te revoir pour débrouiller certains terrains et ma cervelle et mon cœur» (septembre 1852, 72).

11. Actes SHSN 1836 (1837), p. 126–132.

Voir aussi Neues Jahrb.f.Min.Geogn. 1836, p. 659–675, pl. VIII (*Geognostische Bemerkungen über den Jura der nordwestlichen Schweiz, besonders des Kantons Solothurn und der Grenz-Partie'n der Kantone Bern, Aargau und Basel*. Von Herrn AMAND GRESSLY, Med.Stud.).

*Observations géologiques sur le Jura soleurois*<sup>12</sup>, Gressly est à Neuchâtel où il fréquente le cours d'anatomie donné par Agassiz aux *Auditoires*, pré-curseurs de l'Académie.

En été 1837, il participe à la fameuse session de Neuchâtel et remet à Agassiz, président du Comité annuel et de la Commission de rédaction des Mémoires, le manuscrit de son ouvrage fondamental, déjà cité, et qui contient en plus du développement de la notion de faciès, la première «carte orogénique du Jura soleurois, bâlois, bernois».

Agassiz sut reconnaître en Gressly un jeune géologue de valeur par la perspicacité de ses observations et l'interprétation géniale qu'il en déduisait. Gressly trouvera chez ce maître non seulement un appui matériel bienvenu, mais encore, par la suite, un propagateur de la notion de faciès.

Dès 1839, et jusqu'aux troubles dépressifs qui assaillirent Gressly de 1845 à 1849, celui-ci déploya une activité scientifique intense, gérant sa collection, collaborant activement aux travaux paléontologiques d'Agassiz<sup>13</sup>, s'occupant de la parution de son mémoire (1838–1841) et faisant même chaque soir, à un certain moment, un exposé de 20 à 25 minutes, *ex abrupto*, sur un sujet donné<sup>14</sup>. Il participe aux séances de la Société des sciences naturelles de Neuchâtel, fondée en 1832, dont il deviendra membre honoraire.

Ce qu'il faut retenir encore à l'actif d'Amand Gressly, durant ces années, ce sont ses nombreuses prospections géologiques, ses excursions solitaires qui l'amenaient aux quatre coins du Jura<sup>15</sup>, loin du monde civilisé, le faisant oublier les bons usages, si l'on se rapporte aux conseils que lui dispensaient alors ses amis et aux anecdotes qui nous ont été transmises<sup>16</sup>.

Géologue de terrain comme aucun, observateur perspicace, ayant la connaissance intime des formations géologiques, le «roi de la marne» («Mergelkönig»)<sup>17</sup> releva des coupes pas à pas, tout en mesurant, d'une façon méthodique, la direction et le plongement des couches rocheuses<sup>18</sup>. L'une de ses préoccupations fut d'établir une stratigraphie jurassienne<sup>19</sup>

12. Nouveaux Mémoires de la Société Helvétique des Sciences Naturelles, Neuchâtel, vol. II, 1838; vol. IV, 1840; vol. V, 1841, 349 p., 14 pl.

13. AGASSIZ a reconnu l'aide importante que lui a fournie GRESSLY; dans sa *Mono-graphie des Myacées* (1842–45, p. 202), à propos du genre *Gresslya*, il fit les commentaires suivants qui sont très significatifs: *Gresslya du nom de l'infatigable géologue à qui je dois la plupart des matériaux de cette monographie... Et ailleurs et qui m'a activement assisté dans l'étude comparative des espèces.*

Voir aussi ROLLIER, 1913, p. VI et MARCOU, 1896, p. 223–224.

14. 11, août 1840.

15. 83, 119, 140, 173, 198, 208, 212, 216, 226, 267, 269, 304, 306, 416.

16. 156, 396. «On me croit en rapport avec les infernaux» (153).

GRESSLY semble avoir été très dépendant de DESOR. 156, 267, 270, 282, 300, 311, 314, 317, 336, 400.

17. 157: *Mergelkönig des Hauensteins*; 231: *roi de marne* [sic].

18. 353, 354.

19. 64, 142, 148, 150, 177, 197, 223, 250, 252, 277, 278, 279, 333.

allant des assises carbonifères du Primaire au Sidérolithique<sup>20</sup> et à la molasse tertiaires, ne négligeant pas, par exemple, les recherches «à la pioche pour sonder les divers étages du Jura biennois<sup>21</sup>». Ce sont ces campagnes, du Jura vaudois à Rheinfelden, qui lui permirent de constituer sa riche collection de fossiles, de remettre à Agassiz des exemplaires rares et, surtout, d'avoir une vue d'ensemble du Jura, englobant les observations antérieures de Merian dans le Jura bâlois et de Thurmann dans le Jura bernois. Ce sont ces nombreuses observations dans un secteur étendu qui lui firent reconnaître «*que les couches d'un même étage présentaient des faciès différents*<sup>22</sup>».

En effet, Gressly ne se borne pas à relever minutieusement des coupes géologiques, il les raccorde dans l'espace, restitue l'extension géographique et chronologique des terrains, en en précisant les conditions génétiques et écologiques. Cette vision géniale des *paléogéographies superposées* fait de Gressly le *précurseur de la paléobiologie et de la paléontologie*<sup>23</sup>, le *père de la notion de faciès*<sup>24</sup>. Il fut, en effet, le premier à utiliser le terme de faciès, tout en fournissant des exemples convaincants, résultant d'observations de terrain, à l'appui de ses affirmations. Il sut exposer ses idées, clairement, logiquement, tout en formulant, et le fait mérite d'être signalé, les lois qui en découlent. Par cet apport à la science, Gressly non seulement engagea la stratigraphie naissante dans une direction nouvelle, mais contribua encore au triomphe du principe, si fécond, de l'actualisme.

20. 116, 120, 167, 189, 192.

21. 319.

22. Séance du 15 mars 1837 de la Société des sciences naturelles de Neuchâtel. Mémoire, t.2, 1839, p.14. Le procès-verbal rapporte que *l'auteur a fait une étude suivie du groupement des fossiles dans un même terrain à des distances plus ou moins considérables, par où il a reconnu que les couches d'un même étage présentaient des faciès différents, ayant tantôt un caractère de haute mer, tantôt de dépôt riverain, avec prédominance de coraux, ou présentant l'aspect d'une plage unie, ou enfin présentant les caractères mixtes de ces deux aspects.*

A notre connaissance, la première mention publique de la notion de *faciès* fut faite par GRESSLY lors de la 21<sup>e</sup> session de la Société helvétique des sciences naturelles, à Soleure en 1836 (cf. note 11, p.106). *Ainsi les divers terrains superposés les uns aux autres offrent suivant les diverses régions des faciès divers bien distincts et bien déterminés qui montrent des particularités constantes... Ces divers faciès paraissent résulter des différentes stations de l'Océan...* (Actes SHSN 1836, p. 126, 127; voir aussi p.35).

23. «Ce n'est que le réseau des itinéraires très serrés et la connaissance intime des terrains, le levé pouce par pouce d'un très grand nombre de coupes et leur synthèse dans l'espace, qui permirent à GRESSLY de créer une image spatiale des conditions de vie et de dépôt pendant les temps correspondant aux étages du Jurassique. En créant la vision des paléogéographies superposées, il ajouta à sa perspective la quatrième dimension. Et il était conscient de sa découverte» [GRESSLY 1838, p. 10]. WEGMANN E., 1964, p. 95, 97 in Sciences de la Terre t. IX/1, 1962-1963, p. 83-119. 2 fig., 2 pl.L.-t.

24. 75, 85, 136, 139, 191, 309, 340, 350.

A la période glorieuse de la notion de faciès succédèrent des années dramatiques pour Gressly<sup>25</sup>, qui souffrit alors de mélancolie, d'obsessions religieuses, troubles qui le reprirent dès 1864.

Lassé de Neuchâtel<sup>26</sup>, où il avait trouvé un certain plaisir au début<sup>27</sup>, désemparé par le départ d'Agassiz en Amérique (1846), se préoccupant d'un avenir qui lui paraissait incertain, Gressly, probablement aussi surmené<sup>28</sup>, se sent « délaissé de tout le monde, abîmé par ses semblables<sup>29</sup> ». Il essaie d'échapper à ses réflexions sombres et caresse l'espoir de voyager, d'accompagner d'illustres savants, d'être appelé comme géologue à l'étranger; il se met même à apprendre l'anglais, l'espagnol<sup>30</sup>. Il désire aussi obtenir une place de conservateur dans un musée et espère devenir bientôt *docteur ès sciences*<sup>31</sup>. Des perspectives d'émigrer apparaissent, des projets s'ébauchent, mais sans se réaliser<sup>32</sup>, à part le fameux voyage à Sète<sup>33</sup>, en 1859, où le connaisseur des faunes anciennes a le plaisir d'étudier, sur place, les zones écologiques actuelles; à part aussi le voyage au cap Nord et en Islande en 1861<sup>34</sup>.

Gressly connaîtra de belles années lorsque, stimulé par de nouveaux problèmes géologiques, il pourra mettre ses brillantes aptitudes et sa connaissance du Jura au service de la science et d'applications pratiques<sup>35</sup>.

De 1853 à 1858, Gressly, certainement, « traversa l'époque la plus heureuse et la plus productive de sa vie<sup>36</sup> »; ses contributions sont de tout premier ordre, même si ses employeurs ne furent pas toujours satisfaits des services d'un être original, au comportement devenu légendaire<sup>37</sup>.

Le percement des tunnels ferroviaires et de leurs nombreux puits nécessitèrent de la part de Gressly des levers préliminaires, l'établissement de coupes théoriques. Par ces travaux, il acquit une expérience encore plus approfondie de la géologie jurassienne et eut l'occasion de faire des observations d'une valeur inestimable. Il sut *voir* l'intérieur des montagnes, et ses relevés permirent d'acquérir, peu à peu, une vision tectonique d'en-

25. 1838, 1840, février 1845 à 1849. GRESSLY souffrit aussi de rhumatismes: 273, 343, 344; maladie: 193.

26. 182, 267.

27. 180.

28. 18, 42, 206.

29. 54. Voir aussi: 14, 47, 48, 50, 81, 82, 187, 193. « Malheureux à peu près depuis ma première jeunesse » (47).

30. 273.

31. 33, 157, 163.

32. 16, 31, 38, 113, 157, 164, 188, 200, 220, 253, 269, 275, 280, 306.

33. 233, 237-246, 265, 273.

34. 281, 283-299, 335.

35. GRESSLY est satisfait de sa nouvelle situation: 187, 195, 200.

36. GROB-SCHMIDT DORA: Notice historique sur AMAND GRESSLY, géologue du Jura (1814-1865). Bull.Soc.neuch.sc.nat., t. 89, 1966, p. 135-136.

- Les séjours à Neuchâtel d'AMAND GRESSLY. Feuille d'Avis de Neuchâtel, 26 juin 1865.

37. 44, 393, 394, 395.

semble, à l'appui des conceptions nouvelles de Thurmann, mettant fin à l'hypothèse des cratères de soulèvement<sup>38</sup>.

La coupe du Hauenstein, établie par Gressly, souleva l'admiration de la Société géologique de Londres, et Sir Charles Lyell reconnu, dans le profil du Val-de-Ruz–La Chaux-de-Fonds, un triomphe réjouissant de la science<sup>39</sup>.

Gressly ne fut pas seulement le géologue des tunnels<sup>40</sup>, il fut aussi *sourcier*, cherchant de l'eau pour de nombreuses localités<sup>41</sup>, étudiant le cours de la Birse<sup>42</sup>.

Si l'on pouvait rassembler toutes les expertises de Gressly, on serait étonné de la diversité des études faites pour la recherche de gisements exploitables<sup>43</sup>. Il s'intéressa aussi, par exemple, à la préparation du ciment et en reconstitua le processus<sup>44</sup>. Dans la saumure des salines de Rheinfelden, le paléontologiste, le *paléobiologiste* voit la possibilité d'élever des animaux marins, des plantes. Il se fait expédier des huîtres, des balanes de Cherbourg, de Nantes<sup>45</sup> et tente d'aménager un aquarium marin<sup>46</sup>; à Sète, durant son séjour, il encombre la terrasse de l'hôtel des récipients les plus hétéroclites dans lesquels il fait vivre des espèces marines.

On s'en rend compte, les contributions scientifiques de Gressly sont multiples, et si la notion de faciès constitue son apport majeur, génial – qui lui vaut son premier titre de gloire –, n'oublions pas ses innombrables observations et ses réflexions. Ainsi, entre autres, son projet d'un *Atlas jurassique*<sup>47</sup>, d'une nouvelle échelle de couleurs pour les cartes géo-

38. PORTMANN J.P.: Notice historique de géologie neuchâteloise. *Eclogae geol.helv.* 1966, 59/1, p. 5–19, 2 fig.

39. Si EDOUARD DESOR fut le chroniqueur, le rapporteur, AMAND GRESSLY fut avant tout l'observateur, le géologue prospecteur. Leur œuvre commune *Etudes géologiques sur le Jura neuchâtelois* (1859) fait état d'observations nouvelles et surtout fait connaître, pour l'anticlinal des Loges et du Mt. Sagne, et une coupe théorique, présumée, et la coupe réelle, celle qui fut relevée une fois le tunnel percé. Cela à une grande échelle (1 : 7500) et avec une précision exceptionnelle. Ce mémoire important comprend encore une *Carte géologique de la partie orientale du Jura neuchâtelois*.

40. Tunnels... du Hauenstein: 84, 135, 146, 151, 159, 179, 184, 187, 356, ...du Mont-Sagne, des Loges («Jura industriel», canton de Neuchâtel): 185, 201, 217, 231, 268, ... du Val-de-Travers («Franco-Suisse», Neuchâtel–Les Verrières): 196, ...du Monto, de Tavannes–Sonceboz et autres tracés: 93, 220, 221, 226, 267, 319, 324, 338, 359, 365, 369, 375, 401. Procès du Hauenstein: 202, 225, 306, 313, 324.

41. Bâle: 136, 308; Bienne: 217, 253; Fribourg: 56, 58, 92; Genève: 311; Liestal: 176, 222, 224; Tavannes, Tramelan: 361; Büdesheim près Francfort: 314, 317, 318, 321, 323, 324.

42. 353.

43. Charbon: 196, 262, 264, 274, 280, 399. Fer: 89, 116, 198, 306. Gypse: 309. Lignite: 360. Pierres lithographiques: 71, 80. Sel: 399. Divers: 66, 130, 392.

44. 174, 176, 199.

45. 178, 209.

46. 10, 131, 164, 176, 196, 205, 210, 211, 213, 217, 253, 265, 266, 278, 301, 305, 335. «Es wäre schön einmal wieder Seethiere im alten Jura leben zu sehen, was seit geologischer Urzeit nicht mehr geschehen» (148).

47. 114.

logiques<sup>48</sup>, ses conseils pour la rédaction de publications ou de rapports<sup>49</sup>, ses observations sur les cluses<sup>50</sup>.

Dans ses nombreux relevés graphiques, dans ses esquisses, il n'y a pas seulement la rigueur scientifique, la minutie des détails à admirer, mais encore un réel talent artistique, tout spécialement dans les profils et panoramas des environs de Bärschwil. Incontestablement, c'est ce sens artistique qui l'amena à modeler ou à colorier des reliefs<sup>51</sup>, et qui le poussait, passant la veillée chez les paysans qui l'hébergeaient, à façonner des figurines de marne, de mie de pain, à découper des silhouettes. De plus, la formation humaniste, que reçut Gressly dans sa jeunesse, lui fait manier la plume avec aisance, et ses lettres, ses récits de voyages renferment maints passages écrits d'une manière fort plaisante, sans oublier ses réminiscences latines, ses élégies<sup>52</sup>.

Rendons hommage au géologue soleurois, au parfait connaisseur du Jura et de sa stratigraphie, à celui qui, bien que sans titre universitaire, mérite d'être cité parmi les grands noms de la géologie du siècle passé. Maladif, peu soigné de sa personne, «mais travailleur infatigable, humble et modeste, affectueux, plein d'humour dans ses périodes de bonne santé, saisi de mélancolies noires dans l'insuccès et la pauvreté, Gressly a su gagner et conserver d'innombrables sympathies et amitiés fidèles, non seulement dans le monde savant, mais aussi dans le peuple jurassien et auprès des ouvriers des tunnels<sup>53</sup>».

Les contributions scientifiques et expertises, nombreuses et diverses, d'Amand Gressly méritent notre admiration. Nous devrions rendre un hommage plus durable à cette œuvre si riche! Cette session soleuroise ne nous donnerait-elle pas l'occasion de rendre possible l'élaboration d'un inventaire, avec commentaires étendus, de tous les documents, émanant de Gressly, et qui se trouvent actuellement dispersés, voire oubliés<sup>54</sup>?

J. P. Portmann

*Remarque:* Le présent texte était déjà rédigé, en recourant principalement aux lettres d'A. Gressly, publiées par L. Rollier (cf. note 3, p. 105), lorsque nous avons eu connaissance de l'article de K. Meyer: *Amanz Gressly, ein Solothurner Geologe (1814–1865)*, Mitt. Naturf. Ges. Kt. Solothurn 22, 184–261 (1966), 15 figures (bibliographie).

48. 390.

49. 256, 277.

50. 344, 346, 348, 376.

51. 104, 113, 154, 206, 237, 253, 254 – note –, 282, 331.

52. 334: Sie schreiben so hübsch. «Elegia in pedem».

53. GROB-SCHMIDT D.: 1966, p. 136 (cf. note 36, p. 109).

54. GROB-SCHMIDT D.: Ein Schatz im Souterrain. Gressly-Dokumente im städtischen Museum. Solothurner Zeitung. 22. Juli 1966.