

$\Delta C_p = d(H_t - H_o)/dT$ . Diese Formulierung wäre richtig, wenn nicht zwischen Tetrameren und Octameren ein Gleichgewicht vorläge und damit  $n_t$  temperaturabhängig würde. Gleichung (b) ist also durch Gleichung (c) zu ersetzen. Dieser

$$C_p = C_{p,o} + n_t \Delta C_p + (H_t - H_o) \left( \frac{dn_t}{dT} \right) \quad (c)$$

Term ist neu. Er ändert die Berechnung von  $C_p$  völlig. Das Isomerisierungsgleichgewicht liefert einen Beitrag zur spezifischen Wärme. Um ihn zu berechnen, schätzen Benson und Siebert die Reaktionsentropie  $\Delta S^\circ$ , die Reaktionsenthalpie  $\Delta H^\circ$  und daraus die Freie Reaktionsenthalpie  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$  aus bekannten Stoffdaten ab. Aus  $\Delta G^\circ$  ergibt sich wiederum die Gleichgewichtskonstante  $K$  gemäß  $-\Delta G^\circ = RT \ln K$ . Ist aber die Gleichgewichtskonstante bekannt, so kann  $n_t$  daraus berechnet werden. Die Berechnung der Änderung von  $n_t$  mit der Temperatur ist jetzt auch nicht mehr schwierig. Da  $\Delta H^\circ$  bekannt ist, kann nach der Gleichung von van't Hoff  $d(\ln K)/dT = \Delta H^\circ/(RT^2)$  die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten und daraus die von  $n_t$ , d. h.  $dn_t/dT$  ermittelt werden. Es bleibt noch die Abschätzung der Größen  $C_{p,o}$  und  $\Delta C_p$ . Sie gelingt über die Berechnung der Librations- und Torsionsfreiheitsgrade des Octamers und Tetramers nach der klassischen Formel: pro Schwingungsfreiheitsgrad ist der Beitrag gegeben durch den Betrag der Gaskonstante  $R$ . Für die verbleibenden relativen Bewegungen eines Moleküls gegen ein anderes innerhalb des Clusters wird angenommen, daß sie ähnlich wie in Eis sind.

Also Anwendung klassischer physikalisch-chemischer Formeln! Und was ist das Resultat? Die Temperaturabhängigkeit der spezifischen Wärme zwischen 0 und 100 °C wird mit

einer Genauigkeit von  $\pm 2\%$  reproduziert. Ein verblüffendes Ergebnis! Der entscheidende Gedanke ist die Einführung eines Gleichgewichts zwischen zwei Formen von Wasserclustern, das einen zusätzlichen Beitrag zur spezifischen Wärme liefert. Dies ist mit Sicherheit ein Aspekt, der bisher zu wenig beachtet wurde, und zu einer Überprüfung der Berechnung von spezifischen Wärmehalten führen wird, vor allem bei Systemen mit H-Brücken wie z.B. Ameisensäure oder Benzoesäure. Im Vergleich dazu ist die Art der Isomere eher von untergeordneter Bedeutung. Gut, hier suggerieren die Zahlenwerte ein Gleichgewicht zwischen Tetrameren und Octameren, aber, wie die Autoren zugeben, könnte es auch eines zwischen Pentameren und Dekameren sein. Vielleicht sind auch ganz andere Formen von Wasserclustern denkbar. So sprechen gegen die postulierten Strukturen der Tetramere und Octamere die Ergebnisse der Beugungsexperimente, die sozusagen das räumliche Mittel aus einem Schnappschuß der Flüssigkeitsstruktur liefern. Bei einem angenommenen O-O-Abstand von 2.89 Å müßten bei der Existenz von quadratischen Tetrameren und kubischen Octameren Abstände von 4.09 Å und 5.01 Å bevorzugt zu finden sein, das zweite Maximum in der Paarverteilungsfunktion liegt jedoch bei 4.5 Å<sup>[1]</sup>, was mehr für eine tetraedrische Struktur spricht. Dieser Hinweis schmälerst jedoch nicht die grundsätzliche Bedeutung dieser Arbeit.

- [1] *Water—a Comprehensive Treatise*, Vol. 1–6 (Hrsg.: F. Franks), Plenum, New York, 1975.  
 [2] S. W. Benson, E. D. Siebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4269.  
 [3] J. P. Hansen, I. R. McDonald, *Theory of Simple Liquids*, Academic Press, New York, 1976.  
 [4] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, 1987.

## Ein Meilenstein der Genom-Sequenzierungen: die vollständige DNA-Sequenz des Chromosoms III der Hefe \*\*

Von Ernst-L. Winnacker\*

Die Bäcker- oder Bierhefe zählt zu den nützlichsten Organismen, die unsere eigene Art *Homo sapiens* umgeben und derer wir uns zu unserer Ernährung und Erbauung gleichermaßen gerne bedienen. Dabei ist es aber nicht geblieben. Seit Jahrzehnten schon gilt sie als eines der beliebtesten und wichtigsten Werkzeuge der Biochemie und Molekularbiologie. Sie ist billig, leicht zu handhaben und dennoch nicht einfach ein Bakterium, sondern eben ein eukaryontischer Mikroorganismus mit (fast) allen Attributen einer höheren Zelle, angefangen beim Zellkern und sich fortsetzend über die Zellorganellen, wie Mitochondrien und Lysosomen, bis hin zu einem für höhere Organismen so typischen Merkmal wie dem der Geschlechtlichkeit. Die großen Biochemiker dieses Jahr-

hunderts, von Eduard Buchner über Hans Krebs zu Feodor Lynen, um nur einige zu nennen, haben sie genauso für ihre Zwecke eingesetzt, wie Genetiker und Molekularbiologen. Was wüßten wir heute ohne die Arbeiten an der Bäckerhefe, über den Aufbau von Zellmembranen, über den Zellzyklus, über Mechanismen der Signalübertragung und über den intrazellulären Proteintransport?

Daß dennoch erst seit acht Jahren die genaue Anzahl ihrer Chromosomen, nämlich 16, bekannt ist, mag vor diesem Hintergrund verwundern. Diese auf den ersten Blick auch keineswegs umwerfende Erkenntnis hat seinerzeit dennoch in der Molekularbiologie Furore gemacht, war sie doch nicht einfach das Resultat des Blickes durch ein Mikroskop – dafür sind die Chromosomen der Hefe viel zu klein –, sondern das Ergebnis des Einsatzes einer neuen Elektrophoresetechnik, der Pulsfeld-Gelelektrophorese. Durch eine geschickte Anordnung von Elektroden und mittels zeitlich gestaffelter Stromstöße ermöglicht diese von Cantor und Schwartz entwickelte Methode die Auf trennung auch sehr großer biologi-

[\*] Prof. Dr. E.-L. Winnacker  
 Laboratorium für molekulare Biologie  
 Genzentrum und Institut für Biochemie  
 Am Klopferspitz, W-8033 Martinsried

[\*\*] Ich danke Herrn H. W. Mewes und Herrn H. Domdey für Hilfe.

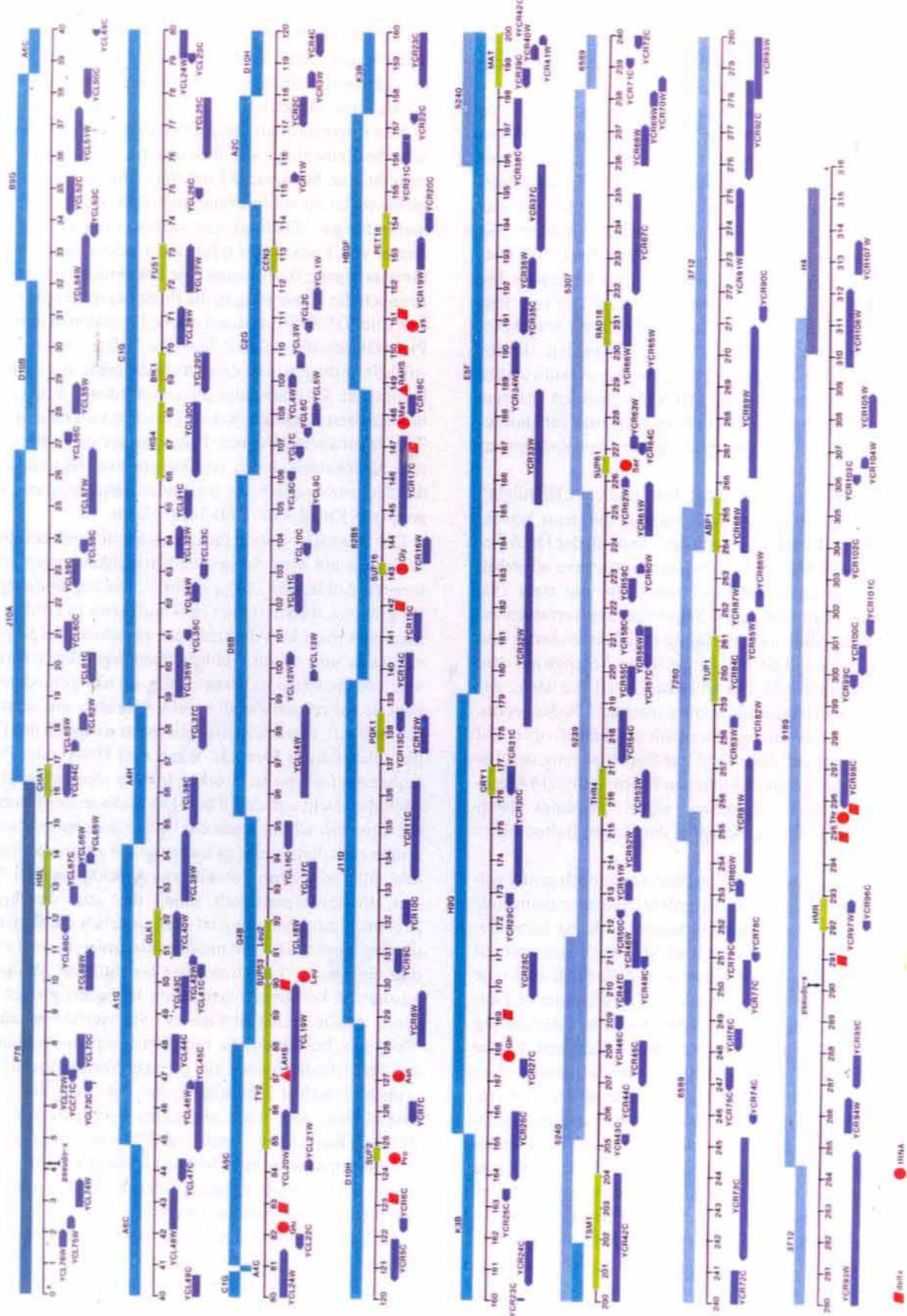


Abb. 1. Position von offenen Leserahmen und bekannten genetischen Markern auf dem Chromosom III der Hefe.

scher Makromoleküle, bis hin eben zu ganzen Chromosomen<sup>[1]</sup>. Diese lassen sich dadurch nicht nur einfach zählen, sondern auch in Substanz isolieren. Damit wurde diese Methode zu einer der entscheidenden Voraussetzungen, einzelne Chromosomen lebender Organismen, also auch der Bäckerhefe, in ihrer Struktur aufzuklären.

Ein erstes Ergebnis dieser Bemühungen wurde nun vor einigen Wochen bekannt, als ein Consortium aus 35 europäischen Laboratorien die gesamte DNA-Sequenz des Chromosoms III der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* mit seinen 315 357 Basenpaaren publizierte (Abb. 1)<sup>[2]</sup>. Initiator und Koordinator des vor drei Jahren gestarteten Projektes, für das die Europäische Kommission den beteiligten 147 Wissenschaftlern 5 ECU (1 ECU  $\approx$  2 DM) pro Basenpaar bezahlte, war der belgische Biochemiker André Goffeau. Ihm standen als Mitcoordinatoren Stephen G. Oliver vom Manchester Biotechnology Center UMIST in England, der für die Verteilung der einzelnen DNA-Proben verantwortlich war, sowie die Arbeitsgruppe MIPS (Martinsried Institute for Protein Sequences) am Max-Planck-Institut für Biochemie als Zentrum für die Verarbeitung der Sequenzdaten zur Seite.

Die Frage, ob diese Nachricht denn nun ein „Highlight“ in der *Angewandten Chemie* wert sei, mag durchaus berechtigt sein. In der Tat ist die verwendete Technik der DNA-Sequenzierung nämlich keineswegs neu; die Autoren schreiben selbst, daß nur ca. 25 000 Basenpaare, also nur etwa 7%, mittels neuer, automatisierter Sequenzierungsverfahren erhalten wurden; alles andere erfolgte eher konventionell und von Hand, basierend auf den Sangerschen Arbeiten aus dem Jahre 1977. Auch stellt das Chromosom III der Hefe, das drittkleinste der Hefechromosomen, nur gute 2% des gesamten Hefegenoms dar und ist damit allenfalls ein Tropfen auf den heißen Stein auf dem Wege zur Sequenzierung des Gesamtgenoms mit seinen 14 Millionen Basenpaaren (14 Megabasenpaare (MBp)) anzusehen, wobei allerdings dieser „Tropfen“ immerhin ca. 30 Seiten der *Angewandten* füllen würde.

Und dennoch kann dieses Ergebnis kaum hoch genug eingeschätzt werden. Es stellt die größte zusammenhängende DNA-Sequenz dar, die jemals erhalten wurde, nachdem der bisherige Rekord vom Genom des Cytomegalovirus mit gut 230 000 Basenpaaren gehalten wurde. Außerdem ist es die erste Sequenz eines ganzen, intakten Chromosoms und damit ein Meilenstein auf dem Wege zur Charakterisierung menschlicher Chromosomen, des wirklichen und letzten Ziels dieser Bemühungen. Auch die organisatorische Leistung hinter dem Projekt darf nicht unterschätzt werden; indem es hier gelang, 35 europäische Laboratorien zusammen zu spannen und für zweieinhalb Jahre auf ein bestimmtes wissenschaftliches Ziel zu fixieren, wird dieser Erfolg zum Vorbild und Maßstab für noch größere, weltumspannende Arrangements werden, ohne die die Sequenzierung des menschlichen Genoms nicht vorstellbar ist. Schließlich aber fasziiniert dieses Resultat jedoch in erster Linie wegen des Reichtums seiner wissenschaftlichen Resultate und Überraschungen. Die Sequenz enthält 182 offene Leserahmen, die für Proteine mit einer Länge von mehr als 100 Aminosäuren codieren. Auf der klassischen Genkarte waren für das Chromosom III der Hefe bislang nur 34 Gene verzeichnet. Klassisch-genetische und biochemische Verfahren konnten also selbst in einem so gut untersuchten Organismus, wie es

die Bäckerhefe ist, nur 20% der tatsächlichen Anzahl von Genen lokalisieren. Extrapoliert man dieses Resultat auf das Genom des Menschen, der genetisch sehr viel schlechter untersucht ist als die Bäckerhefe, dann müssen von nun an die Schätzungen über die Zahl unserer Gene ganz wesentlich heraufgesetzt werden, auf 500 000 und mehr. Auch ein Ergebnis dieser Arbeit!

Nun interessiert an einer DNA-Sequenz jedoch nicht so sehr die Reihenfolge der Basenpaare, sondern ihre Umsetzung in eine biologische Funktion. Die DNA ist zunächst nichts weiter als ein Informationsträger, ein multipler Informationsträger allerdings, der vielerlei Signale für eine Unmenge von Funktionen trägt, nicht zuletzt auch diejenigen für seine eigene Vermehrung. Die Bekannteste unter ihnen ist dennoch die Umsetzung in die Proteine, weswegen die Analyse einer DNA-Sequenz auf offene Leserahmen immer erste Priorität genießt. So auch hier. Da Hefegene nur selten gesägt vorliegen, war diese Aufgabe nicht allzu schwer zu bewältigen. Es blieb dann die entscheidende Frage, welche biologischen Funktionen die ermittelten Leserahmen haben. Zur Beantwortung dieser Frage stehen dem Biochemiker und Molekularbiologen mindestens zwei Optionen offen, der Sequenzvergleich mit bekannten Sequenzen und die sogenannte Knock-Out(KO)-Technologie.

Der Sequenzvergleich im Computer ist heute ein Routineverfahren und wird, der großen Nützlichkeit wegen, selbst in unseren Anfängerpraktika geübt<sup>[3]</sup>. Die zugrundeliegenden Programme müssen immer zwei Aufgaben zu erfüllen in der Lage sein, nämlich Ähnlichkeiten zwischen zwei Sequenzen zu finden und diesen Ähnlichkeiten Signifikanz beizumessen, also die Frage zu beantworten, ob eine gefundene Ähnlichkeit auf reinem Zufall beruht oder eben auf echter Verwandtschaft. Einfach zu analysieren ist natürlich das Extrem der vollständigen Identität. Wenn zwei DNA- oder Proteinsequenzen über weite Strecken hinweg identisch sind, dann kann dies nicht auf Zufall beruhen. Schwieriger jedoch wird die Situation schon, wenn die beiden Sequenzen Zwischenräume enthalten, wenn es konservative Aminosäureaustausche gibt, oder wenn Proteine aus Abschnitten oder Domänen zusammengestückelt sind, die aus verschiedenen Proteinen stammen. Es sind dies natürlich die Situationen, die den Biochemiker am meisten interessieren, weiß er doch, daß biologische Funktion trotz beachtlicher Aminosäureaustausche konserviert sein kann. Es bedarf großer Erfahrung, solche „Low-Stringency“-Suchverfahren auf eine Weise durchzuführen, die funktionell verwandte Sequenzen auf der Grundlage auch nur geringer Verwandtschaften mit großer Sicherheit identifiziert. Bei der Güte der heutigen Programme, aber auch angesichts der rasch wachsenden Zahl von Sequenzen – Ende Juni 1992 waren es ca. 90 Millionen Basenpaare in bald 60 000 Leserahmen – ist es daher immer zuverlässiger möglich, unbekannte Leserahmen bestimmten Proteinfamilien zuzuordnen.

Im konkreten Fall des Chromosoms III der Hefe gelang dies für 54 der insgesamt 145 unbekannten Leserahmen. Sie weisen Verwandtschaft etwa zu Protein-Kinasen, zu Ionenkanälen, zu Methyl-Transferasen, zu Peptidyl-prolyl-*cis-trans*-Isomerasen und zu G-Proteinen auf. Bemerkenswert ist dabei, daß diese Verwandtschaften nicht nur zu entsprechenden Proteinen aus der Hefe existieren, sondern bis zu Organismen wie der Taufliege *Drosophila*, dem Krallenfrosch *Xenopus*, dem Tabak und sogar *Homo sapiens* reichen.

Diese Erkenntnis führt zu einer neuen Definition des Gens. Wenn es nämlich richtig ist, daß Gene aus Organismen, die das ganze Spektrum des Lebens überdecken, mit denen der Hefe nicht nur eng verwandt sind, sondern diese sogar funktionell ersetzen können, dann läßt sich das Gen im organischen Sinne nicht mehr definieren. Statt von einem Hefe-Gen, einem Fliegen-Gen oder einem menschlichen Gen zu sprechen, müssen wir stattdessen das Gen als ein Continuum der biologischen Information ansehen, das die Natur in seiner Funktion über Jahrtausende hinweg konserviert hat, sofern es sich denn als brauchbar erwiesen hat.

Ungewöhnlich war unter den im vorliegenden Fall gefundenen Verwandtschaften die hohe Homologie zum Gen *nifS* aus dem Nitrogenase-Operon stickstofffixierender Bakterien (Abb. 2). Da Hefe Stickstoff nicht fixieren kann, dieses Gen

diese „Computer-Biochemie“ die Arbeit entscheidend erleichtert.

Der zweite Weg, an die Funktion der unbekannten Leserahmen heranzukommen, ist über die sogenannte Gen-Inaktivierung. Dieser auch „Knock-out“ genannte Prozeß beruht auf dem Prinzip der generellen genetischen Rekombination<sup>[4]</sup>. Man versteht darunter den Austausch von DNA zwischen zwei identischen (homologen) DNA-Doppelsträngen. Dieses Phänomen ist normalerweise für die genetische Vielfalt der Nachkommen bei der geschlechtlichen Vererbung verantwortlich. Wenn nämlich mütterliche und väterliche Chromosomen nach der Befruchtung zusammen zu liegen kommen, findet zwischen identischen Sequenzabschnitten entlang der Chromosomen ein echter, materieller Austausch von DNA zwischen den jeweiligen Strängen statt, so daß Chromosomen-Chimären entstehen. Im allgemeinen läuft dieser Austausch statistisch, d. h. an beliebigen Stellen entlang der Chromosomen ab. Welche Abschnitte eines gegebenen Chromosoms vom mütterlichen oder vom väterlichen Chromosom stammen, ist daher nicht vorauszusagen und hat natürlich auch nur dann einen Effekt auf den Phänotyp, wenn sie sich beide an einer bestimmten Stelle unterscheiden. Dies ist auch innerhalb ein- und derselben Spezies nicht selten, was die Unterschiede im Phänotyp zwischen Eltern und ihren Nachkommen erklärt.

Der Vorgang der Rekombination kann unter gewissen Umständen auch gezielt ablaufen. Bringt man in eine lebende Zelle, etwa in eine Hefezelle, ein Plasmid mit einer nur kurzen DNA-Sequenz ein, dann wird durch Rekombinationsereignisse zwischen dieser DNA-Sequenz und ihrem Partner auf einem der Hefechromosomen mit einer bestimmten Effizienz das endogene Gen durch das exogene Gen ausgetauscht. Wenn in dem externen Abschnitt der Leserahmen durch Mutation zerstört war, dann wird diese Mutation durch den Rekombinationsprozeß in das Chromosom eingebracht und damit das endogene Gen zerstört. Da dieser Austauschprozeß nicht besonders effizient ist, wird meist dem inaktivierten Leserahmen noch ein Gen hinzugefügt, auf dessen Gegenwart selektioniert werden kann, etwa eine Antibiotika-Resistenz. Die Inaktivierung eines beliebigen Gens wird auf diese Weise mit einem Selektionsmarker verknüpft, so daß nur die inaktivierten Zellen in Gegenwart des Antibiotikums wachsen und auf diese Weise leicht von den nicht ausgetauschten Zellen unterschieden werden können. In der Folge läßt sich dann an den selektierten Zellen beobachten, welche Konsequenz die Inaktivierung des fraglichen Gens für die Zelle im einzelnen hat.

Für 55 der unbekannten Leserahmen aus dem Chromosom III ist dies bereits durchgeführt worden. Bei drei der Gene war ihr Ausfall für die Zelle tödlich; bei 24 wurden eine Reihe von phänotypischen Veränderungen beobachtet, die von Hitze- oder Kälteempfindlichkeit über Sterilität bis hin zu veränderter Morphologie reichen. Sie waren zwar mit dem Leben vereinbar, aber dennoch erkennbar. Die zugrundeliegenden biochemischen Defekte können nun einzeln analysiert werden. Bei gut der Hälfte der Leserahmen hatte ihr Verlust keinerlei Einfluß auf den Phänotyp. Dies hat außerordentlich überrascht, kann man doch nicht allen Ernstes vermuten, daß die Hälfte der Gene der Hefe für ihre Existenz entbehrlich ist. Selbst wenn es sich hier einfach um redundante Systeme handelt, die die Natur zur Sicherung des Überlebens der Spezies eingebaut hat, so muß auch dies letz-

aber dennoch für ihre Existenz essentiell ist, muß es sich hier um ein Genprodukt handeln, das zwar in entsprechenden Bakterien an der Bildung der Proteine des Nitrogenase-Operons beteiligt ist, aber diese biochemische Leistung auch bei der Biosynthese anderer Proteine zu erfüllen vermag und auch erfüllen muß. Man nimmt an, daß es sich um eine „modulierende“ Funktion handelt, um eine Funktion also, die genereller Natur ist und vielleicht bei der Bildung von tRNA aus ihren Vorläufern oder bei der Faltung von Proteinen beteiligt ist.

Wenn die Suche nach Proteinfamilien nicht mehr weiter führt, kann sie auch auf Proteindomänen hin ausgedehnt werden. Es gehört zu den wichtigsten Erfahrungen der Biochemie aus den vergangenen Jahren, daß Proteine auch unterschiedlicher Funktion sequenzverwandte Domänen tragen können, die sie bestimmten Teilfunktionen zuordnen. Membranproteine, welcher Kategorie auch immer, zeichnen sich durch Transmembran-Domänen aus, die sie in die Membran verankern, DNA-bindende Proteine durch sogenannte Zinkfinger oder Helix-Loop-Helix-Motive, mit deren Hilfe sie spezifische DNA-Sequenzen erkennen; kurze Abschnitte basischer Aminosäuren prädestinieren ein Protein für den Zellkern, nucleotidbindende Domänen, an denen ATP gebunden und hydrolysiert wird, finden sich bei bestimmten Typen von Transportproteinen. Die Suche auch nach solchen und anderen Domänen war hier ebenfalls erfolgreich, so daß über die Sequenzvergleich-Verfahren insgesamt etwa 42 % der unbekannten Leserahmen bestimmten Funktionen zugeordnet werden konnten. Die Biochemie wird diese Voraussagen im einzelnen nachzuprüfen haben. Ihr wird durch

ten Endes ein Selektionsvorteil bedeutet haben, hätte doch die Hefe Genabschnitte, die sie nicht braucht, im Laufe der Jahrtausende verloren.

Die Knock-Out-Experimente zeigen damit, daß die Molekularbiologie der Biochemie auf diesem Felde weit voraus ist und wie wenig wir letzten Endes selbst über einen anscheinend erschöpfend analysierten Organismus wie die Bäckerhefe wissen. Die Sequenzermittlung des Chromosoms III der Hefe eröffnet daher in vieler Hinsicht ungewahnte Perspektiven für eine neue Biologie und Biochemie der Hefe, an die bislang nicht zu denken war. Nicht nur die Zahl der Gene ist also sehr viel größer als gedacht; die Analyse der Funktion ihrer Produkte führte nur bei der Hälfte der Gene zu Assoziationen mit bekannten biochemischen Funktionen. Was sich hinter der anderen Hälfte verbirgt, werden nun zukünftige Arbeiten zu untersuchen haben.

Ähnliche Goldadern lassen vermutlich auch die Genomprojekte für die vielen anderen Organismen erwarten, die inzwischen initiiert wurden, angefangen vom Spülwurm *C. elegans* über die Ackerschmalwand *A. thaliana* bis hin zu *Homo sapiens*. Selbst die eifrigsten Befürworter dieser Projekte hätten derart interessante wissenschaftliche Perspektiven nicht erwartet. So ist die Diskussion über Sinn und Unsinn auch des Projektes einer Kartierung und Sequenzierung des menschlichen Genoms weitgehend verstummt. Längst sind weltweit die Weichen für seine Bearbeitung gestellt. Es ginge im Rahmen eines solchen Highlights zu weit, sie im

einzelnen zu beschreiben. Klar ist allerdings, daß seine Dimensionen um Größenordnungen aufwendiger sind als die des Hefeprojektes. Das menschliche Genom ist ca. 300mal größer als das der Hefe. Im vergangenen Jahr wurde, weltweit gesehen, täglich im Durchschnitt ein menschliches Gen identifiziert und charakterisiert. Bei 500 000 Genen würde es also nach heutigem Stand noch einige hundert Jahre dauern, bis dieses Projekt beendet ist. Der Optimismus, es dennoch in 15 bis 20 Jahren abgeschlossen zu haben, kann also nicht nur auf der bloßen Verbesserung bestehender Verfahren bauen, sondern bedarf der Entwicklung grundsätzlich neuer Kartierungs- und Sequenziermethoden. Diese sind vielleicht in Sicht. Es ist zu hoffen, daß man sich angesichts der zu erwartenden Ergebnisse auch in unserem Lande dieses Projektes intensiv annimmt, die pharmazeutische Industrie eingeschlossen. Gerade sie wird aus den beschriebenen Möglichkeiten fast ebenso schnellen Nutzen ziehen können wie die biomedizinische Grundlagenforschung.

- [1] D. C. Schwarz, C. R. Cantor, *Cell* **1984**, 37, 67.
- [2] S. G. Oliver et al., *Nature* **1992**, 357, 38; J. Hodgson, *Biotechnology* **1992**, 10, 760.
- [3] W. R. Pearson, D. J. Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 2444; zur Einführung in diese Materie siehe: R. F. Doolittle, *Of Urfs and ORFs*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, 1986; MIPS NEWS, ein Rundbrief des Martinsried Institute for Protein Sequences, Am Klopferspitz 18, W-8033 Martinsried bei München (Fax: national 089-85782655, international 49 89 85782655).
- [4] R. J. Rothstein, *Methods Enzymol.* **1983**, 101, 202; M. E. Goebel, T. D. Petes, *Cell* **1986**, 46, 983.

Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PC's lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

## ANGEWANDTE CHEMIE

Herausgegeben  
von der Gesellschaft  
Deutscher Chemiker

### 30-Jahre-Aufsatzregister - gedruckt und auf Diskette -

Viele Aufsätze der Angewandten Chemie sind Klassiker geworden. Um den Zugriff auf diese wichtigen Dokumente der rasanten Entwicklung unseres Fachs zu erleichtern, wurde das 30-Jahre-Register geschaffen. Dieses Register, das Wörter- und Geschichtsbuch zugleich ist, bietet Ihnen:

1. Ein Verzeichnis aller Autoren mit Kennzeichnung der Hauptautoren und Angabe des Aufsatztitels in Englisch.
2. Ein englisches Stichwortregister mit den Hauptautoren als Schlüsselinformation.
3. In beiden Teilregistern die vollständige Information über Erscheinungsjahr sowie erste und letzte Seitenzahl des Aufsatzes in der deutschen und der englischen Ausgabe.

Die elektronische Version des Registers können Sie für DM 98.- (plus Versandkosten) auf 5-1/4-Zoll- und 3-1/2-Zoll-Disketten erhalten.

Wenn Sie noch nicht über ein Exemplar der **gedruckten Version** verfügen, sollten Sie jetzt rasch zugreifen. Um unser Lager zu räumen, bieten wir einen Restposten des Registers zum reduzierten Preis von DM 48.- (plus Versandkosten) an. Bestellungen werden nach Eingang bearbeitet. Bestellen Sie bitte telefonisch oder schriftlich bei der Redaktion oder bei **VCH, Software und Datenbanken, Postfach 10 11 61, W-6940 Weinheim, Tel. 0 62 01/6 06-271, Telefax 0 62 01/6 06-3 28**.