

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 25 (1969)

Artikel: Vererbung der Form eines Bakteriophagen

Autor: Kellenberger, E.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307761>

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: 03.04.2026

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

Vererbung der Form eines Bakteriophagen

E. KELLENBERGER, Genf

Zusammenfassung

Die Erforschung der Nukleinsäure hat zur Entdeckung des genetischen Kodes geführt und damit zu der wichtigen Tatsache, daß die Aminosäuresequenz, d. h. die Primärstruktur jedes Proteins, durch die Reihenfolge der Kodons im Gen bestimmt ist. Die Tertiärstruktur eines Proteins ist im wesentlichen eine direkte Konsequenz der Primärstruktur. Dadurch ist es möglich geworden, die enzymatisch oder anderweitig aktiven Bereiche der so hochspezifisch wirksamen Proteine durch das Studium von Mutanten zu untersuchen. Es hat sich weiter auch gezeigt, daß die meisten Enzyme Oligomere sind, deren Untereinheiten oder Protomere nicht aktiv sind. Erst der Zusammenbau führt dazu, daß der aktive Bereich ausgebildet wird. Die Indizien mehren sich, die zeigen, daß durch diese «Oligomerisation» die Konformation des Protomers leicht verändert wird. Durch solche allosterische Effekte kann man viele Regulationsvorgänge erklären. In unserem Laboratorium beschäftigt sich eine Gruppe seit längerer Zeit mit der morphopoietischen Regulation oder, einfacher ausgedrückt, mit dem Mechanismus der genetisch bedingten Formbestimmung.

Die Kapside (Proteinhüllen oder -membranen) von Viren sind ebenfalls aus Untereinheiten aufgebaut, meistens einer einzigen Art. In vielen Fällen hat man beobachtet, daß dieselben Untereinheiten zu verschieden geformten Produkten zusammgebaut werden können. Im Falle des Kopfs vom Phagen T4 ist es besonders leicht, diesen Polymorphismus zu untersuchen, weil hier dessen genetische Kontrolle weitgehend bekannt ist. Mindestens 8 Genprodukte sind notwendig, um einen normalen Kopf zu bilden. Ist nur ein Teil dieser Genprodukte verfügbar, dann entstehen die verschiedenen polymorphen Produkte: kurze isometrische Köpfe, τ -Partikel in länglicher oder kugeliger Form sowie ein- und mehrschichtige tubuläre Formen oder «Polyköpfe». Mit meinen Mitarbeitern, vor allem U. LAEMMLI, ist es uns mit Hilfe verschiedener Methoden (biochemischer, serologischer und genetischer) gelungen, zu zeigen, daß diese 6 polymorphen Formen als Hauptbestandteil die gleiche Proteinuntereinheit enthalten, nämlich das Produkt von Gen Nr. 23. Mit Hilfe genetischer Methoden konnten wir zeigen, welche zusätzlichen Genprodukte für jedes dieser Zusammenbauprodukte obligatorisch sind.

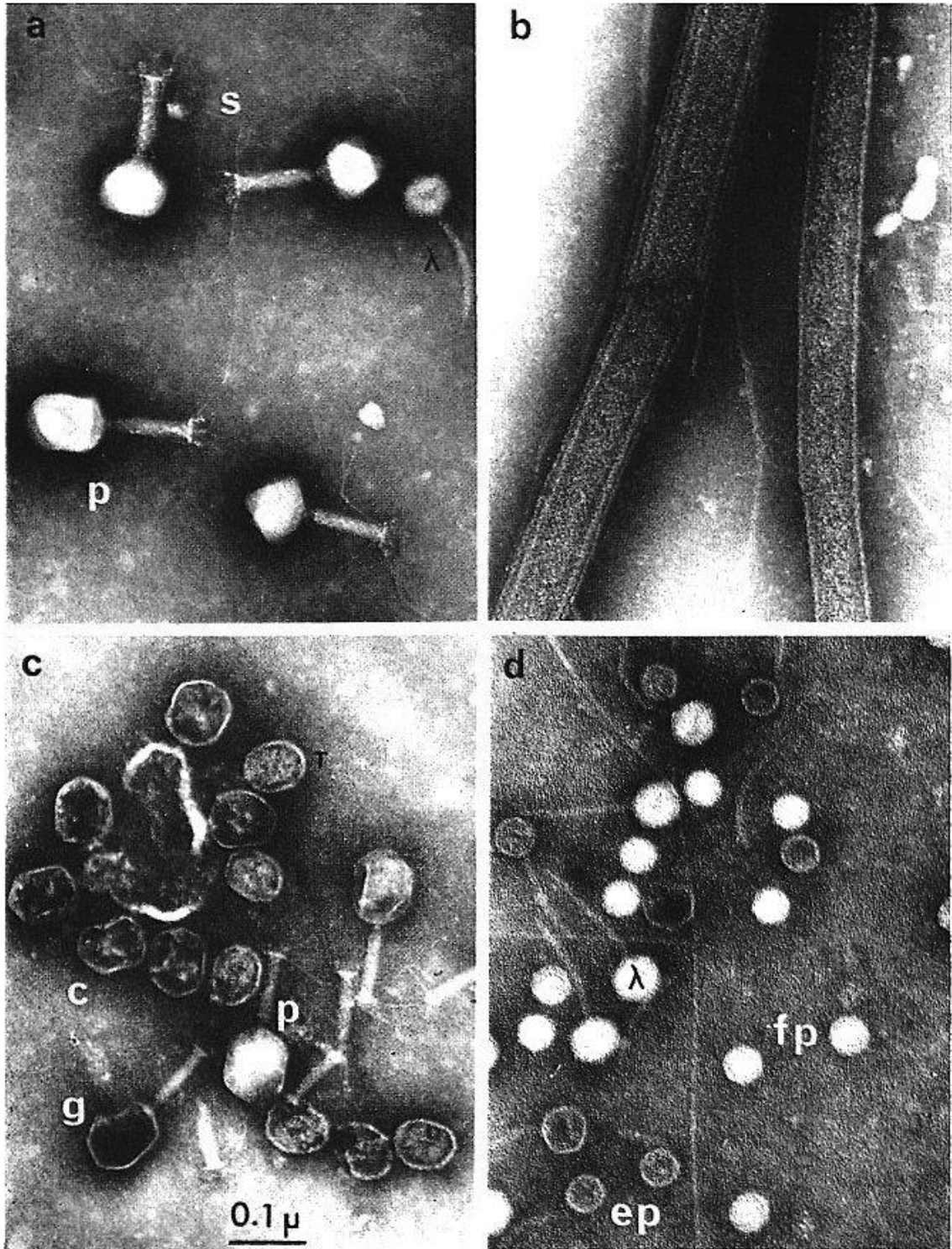


Abb. 1. a-c: Einige der polymorphen Strukturen, die aus P23 gebaut werden (alle mit Phosphorwolframat negativ kontrastiert). - a) Normaler, prolater T4-Phage (p) und seine kurzköpfige Variante (s). Zum Vergleich wird ein λ -Phage gezeigt (Mikrographie von F. EISERLING). - b) Mehrschichtige und einschichtige Polyköpfe. (Mikrographie von C. M. To). - c) τ -Partikel (τ) sind zwischen «ghosts» (g), normalen Phagen (p) und leeren Kapsiden (c) zu erkennen. Im Vergleich zu den Kapsiden sind die τ -Partikel kleiner und unterscheiden sich durch ihren «core» (Mikrographie von E. BOY DE LA TOUR). - d) Eine Mischung aus normalen λ -Phagen (λ) und dem schwanzlosen $p\lambda$, der keine Nukleinsäure enthält. Es sind sowohl gefüllte $p\lambda$ (fp) als leere $p\lambda$ (ep) zu sehen. λ -«ghosts» sind ebenfalls sichtbar. Es ist zu bemerken, daß festgestellt wurde, daß die

Diese Untersuchungen ergeben in diesem Falle eines verhältnismäßig großen Kapsids, daß die Untereinheit allein – in ihrer Konformation und ihren spezifischen Bindungseigenschaften – nicht alle Information enthält, um die Form des zusammengebauten Produktes zu bestimmen. Die Vorgänge sind hier sicher komplexer als bei den Kapsiden kleiner kugeliger Viren oder beim Protein des TMV, wo die Proteinuntereinheit im wesentlichen allein die Information für die Form des Endproduktes trägt.

In allen diesen Strukturen sind die Untereinheiten in regelmäßiger Weise einschichtig angeordnet und bilden die sog. Flächenkristalle. Wir fanden, daß die kristallographischen Parameter der Flächenkristalle der verschiedenen polymorphen Varianten des T4-Kopfs etwas verschieden sind und daß auch die chemischen Bindungen zwischen den Untereinheiten (Produkt 23) verschieden stark sind.

Die formgebenden Eigenschaften gewisser Gene sind schon bekannt. Ihr Wirkungsmechanismus harret jedoch der Aufklärung. Eine Reihe von Arbeitshypothesen werden gegenwärtig getestet. Vorerst muß festgestellt werden, ob das zu untersuchende Genprodukt im fertigen Phagenkopf oder in einem Vorläuferpartikel vorhanden ist. Erst wenn diese Möglichkeiten ausgeschlossen worden sind, kann man nach katalytischen Wirkungen suchen.

Es steht jetzt schon fest, daß der geordnete Zusammenbau nicht reguliert wird, indem ein Genprodukt nach dem anderen, in streng geregelter zeitlicher Folge produziert wird; im Gegenteil, alle die Proteine, die am Zusammenbau beteiligt sind, werden gleichzeitig produziert. Man kann sich aber nicht vorstellen, daß ein Phagenkopf nicht sequentiell gebaut wird; man muß daher annehmen, daß die Morphopoiese auf dem Niveau des Genproduktes geregelt wird. Eine in diesem Zusammenhang besonders interessante Genwirkung wurde von meinen Mitarbeitern schon näher untersucht: Die Wirkung des Gens 31 ist obligatorisch für alle geordneten, polymorphen Produkte. Ist dessen Produkt inaktiv oder abwesend, dann aggregiert sich das Protein 23 zu geometrisch ungeformten «Klumpen» (oder «lumps»). Es scheint sich nicht um eine aspezifische, generelle Wirkung auf den Vermehrungsmechanismus zu handeln, da z. B. die Phagenschwänze in ganz normaler Weise synthetisiert werden.

Résumé

L'étude des acides nucléiques a permis la découverte du code génétique et en même temps du fait important que la séquence des acides aminés, c'est-à-dire la structure primaire de chaque protéine, est déterminée par la succession linéaire des éléments du gène. La structure tertiaire d'une pro-

«gefüllten» p₂ keine Nukleinsäure enthalten (Mikrographie von E. KELLENBERGER). –
Abbildung aus: E. KELLENBERGER: Polymorphic assemblies of the same major virus
protein subunit, in: Nobel Symposium, Stockholm 1968.

téine est en général une conséquence directe de la structure primaire. C'est ainsi qu'il est devenu possible d'étudier à l'aide de mutations les sites d'activité enzymatique des protéines. On a trouvé que la plupart des enzymes sont des oligomères, dont les sous-unités ou protomères sont dépourvus d'activité. C'est seulement lorsqu'ils sont combinés que l'on atteint l'état actif. Il semble de plus en plus se confirmer que la conformation des protomères est légèrement modifiée par cette oligomérisation. C'est par de tels effets allostériques que l'on peut expliquer plusieurs phénomènes de régulation. Dans nos laboratoires, un groupe s'occupe depuis longtemps de la régulation morphopoïétique ou, exprimé plus simplement, du mécanisme de la détermination génétique de la forme.

Les capsides (enveloppes ou membranes protéiques) des virus sont aussi formés de sous-unités, la plupart du temps de la même espèce. On a pu observer dans plusieurs cas que les mêmes sous-unités peuvent être assemblées pour donner des produits ayant une forme différente. Il est particulièrement facile d'étudier ce polymorphisme dans le cas de la tête du phage T⁴, parce que son contrôle génétique est bien connu. Il faut au moins les produits de 8 gènes pour former une tête normale. Si l'on ne dispose que d'une partie de ces gènes, on voit se former plusieurs assemblages de forme différente: de petites têtes isométriques, des particules τ de forme allongée ou sphérique, ainsi que plusieurs formes tubulaires à une couche ou à plusieurs couches, dites «polytêtes». Avec mes collaborateurs, en particulier U. LAEMMLI, nous avons montré, en employant plusieurs méthodes différentes (biochimiques, sérologiques et génétiques), que ces 6 variantes polymorphes contiennent comme composante essentielle la même sous-unité protéique, le produit du gène 23. Des méthodes génétiques ont mis en évidence les gènes supplémentaires, nécessaires pour chacune de ces variantes.

Ces recherches ont montré dans les cas de ce capsidite relativement grand que, à elles seules, les sous-unités isolées – de par leur conformation et leur faculté de former des liaisons chimiques – ne contiennent pas toute l'information nécessaire pour déterminer la forme du produit assemblé. Dans ce cas, les processus sont certainement plus complexes que dans les capsides de petits virus sphériques ou dans la protéine du TMV, où la forme de l'assemblage est déterminée essentiellement par les propriétés des sous-unités.

Dans toutes ces structures, les sous-unités sont arrangées régulièrement en couche et forment un «cristal de surface». Nous avons trouvé que les paramètres cristallographiques ne sont pas les mêmes pour les différents assemblages du produit 23. Nous avons également constaté que les liaisons chimiques entre les sous-unités 23 sont de force différente pour différentes variantes polymorphes.

Le rôle morphopoïétique de plusieurs gènes est connu, mais leur mécanisme d'action reste à expliquer. Plusieurs hypothèses de travail sont actuellement à l'étude. Tout d'abord, il faut déterminer si le produit d'un gène examiné se trouve dans la tête du phage terminé, ou dans un précurseur de

celle-ci. Ce n'est que lorsque ces deux possibilités ont été exclues, que l'on peut commencer l'étude d'une activité catalytique éventuelle.

On sait que l'assemblage ordonné n'est pas réglé de telle sorte que les produits des gènes soient fabriqués les uns après les autres selon un horaire strictement suivi; bien au contraire, toutes les protéines qui participeront à l'assemblage sont synthétisées en même temps. Il est difficile de s'imaginer qu'une tête de phage ne soit pas construite par séquences; il faut donc admettre que la morphopoïèse se règle au niveau des produits du gène. Une de ces fonctions génétiques particulièrement intéressantes a été étudiée plus à fond par mes collaborateurs; l'action du gène 31 est indispensable à chaque assemblage polymorphe ordonné. Si ce produit 31 est inactif ou absent, la protéine 23 s'agrège en amas sans forme géométrique (« Klumpen » ou « lumps »). Il ne semble pas qu'il s'agisse d'un effet général aspécifique agissant sur le mécanisme de multiplication, car les queues des phages sont synthétisées de manière tout à fait normale.

Riassunto

Lo studio degli acidi nucleici ha condotto alla scoperta del codice genetico ed in tal modo del fatto importante che la sequenza degli aminoacidi, cioè la struttura primaria di ogni proteina, è determinata dalla successione del codice nel gene. La struttura terziaria di una proteina è in sostanza una conseguenza diretta della struttura primaria. In tal modo è divenuto possibile studiare nelle proteine, che hanno un'attività così altamente specifica, le regioni enzimatiche, o aventi altra attività, mediante lo studio di mutanti. Si è inoltre potuto constatare che la maggior parte degli enzimi sono degli oligomeri, le cui sottounità o protomeri non sono attive. Lo stato attivo è ottenuto soltanto mediante la loro combinazione. Aumentano gli indizi accennanti al fatto che, durante questa « polimerizzazione » la conformazione del protomero viene leggermente cambiata. Mediante tali effetti allosterici si possono spiegare molti processi di regolazione. Da parecchio tempo nel nostro laboratorio un gruppo si occupa della regolazione morfopoietica o più semplicemente del meccanismo della determinazione genetica della forma.

I capsidi dei virus (involuceri o membrane proteiche) sono pure composti da sottounità, generalmente di una sola specie. In molti casi si è potuto osservare che le stesse sottounità possono essere riunite a formare diversi prodotti. Nel caso della testa del fago T4 è particolarmente facile studiare questo polimorfismo poichè in tal caso il controllo genetico è ben conosciuto. Sono necessari almeno 8 prodotti genetici per la formazione di una testa normale. Se solo una parte di questi prodotti genetici è a disposizione, allora si formano i diversi prodotti polimorfici: teste isometriche corte, particelle τ a forma allungata o rotonda, come pure forme tubolari unistratificate o pluristratificate dette « politeste ». Con i miei collaboratori, specialmente U. LAEMMLI, e grazie all'impiego di diversi metodi (biochimici, sierologici, genetici), siamo riusciti a dimostrare che queste 6 forme polimorfe conten-

gono come costituente principale la stessa sottounità proteica e precisamente il prodotto del gene 23. Per via genetica abbiamo potuto dimostrare quali geni diano i prodotti supplementari necessari per ognuna di queste forme.

Da queste ricerche risulta che, nel caso di un capside relativamente grande, la sottounità – nella sua conformazione e nelle sue proprietà specifiche di legame – non contiene tutte le informazioni necessarie per determinare la forma del prodotto. In questo caso i processi sono sicuramente più complessi che nel caso dei capsidi dei virus piccoli e sferici e della proteina del TMV. Si può constatare inoltre che la coesione delle sottounità nei cosiddetti «cristalli di superficie» polimorfici può essere molto diversa e che in più anche i parametri del reticolo cristallino possono essere leggermente variabili.

Le proprietà formative di alcuni geni sono già note. Il loro meccanismo d'azione deve però ancora essere spiegato. Attualmente viene esaminata una serie di ipotesi. Innanzitutto bisogna stabilire se il prodotto genetico da analizzare si trovi nella testa definitiva dei fagi o in un precursore. Soltanto dopo aver escluso queste possibilità è possibile intraprendere la ricerca di un'azione catalitica.

E' già ora chiaro che la composizione ordinata non viene regolata nel senso che un prodotto genetico sia fabbricato dopo l'altro in una rigida successione temporale; al contrario tutte le proteine che partecipano alla costruzione sono prodotte contemporaneamente. Non è però possibile immaginare che una testa di fago non si formi per tappe; bisogna perciò ammettere che la morfopoiesi venga regolata al livello del prodotto genetico.

Un'azione genetica particolarmente interessante in rapporto a tale questione fu già studiata in dettaglio dai miei collaboratori: l'azione del gene 31 è obbligatoria per ogni prodotto polimorfico ordinato. Nel caso che tale prodotto non sia presente o sia inattivo, la proteina 23 si aggrega producendo ammassi senza forma geometrica detti «lumps». Non sembra che si tratti di un'azione aspecifica e generale sul meccanismo della moltiplicazione, dato che per esempio le code dei fagi vengono sintetizzate in modo assolutamente normale.

Summary

Research on the nucleic acids led to the discovery of the genetic code and thus to the important fact that the amino acid sequence, i.e. the primary structure of every protein, is determined by the sequence of nucleotides in the gene. The tertiary structure of a protein is essentially the direct consequence of the primary structure. It has therefore become possible to investigate the sites of enzymatic and other activities of proteins by the study of mutants. It was shown that most enzymes are oligomers of which the subunit or protomer is not active. It is the assembly which leads to the development of the active sites. Evidence is accumulating showing that the conformation of the protomer is slightly changed by these «oligomerisa-

tions». Such allosteric effects can explain many of the known regulatory phenomena. In our laboratory, a group of research workers is concerned with the morphopoietic regulation or, to put it more simply, with the mechanism of the genetic determination of form.

The capsids (protein shells or membranes) of viruses are also built from subunits, mostly of one single species. In many cases it was observed that the same subunits can be assembled into differently formed products. In the case of the head of the phage T4, it is especially easy to investigate this polymorphism because its genetic control is particularly well known. At least 8 gene products have to cooperate in forming a normal head. If only a part of these gene products are available, then different polymorphic variants occur: short (isometric) heads, τ -particles in an isometric or prolate form, and single-layered and multi-layered tubular forms or "poly-heads". With my coworkers, especially U. LAEMMLI, we have shown with different methods (biochemical, serological and genetic) that these 6 polymorphic variants contain as main component the same protein subunit, namely the product of gene 23. With the help of genetic methods we determined the additional gene products which are obligatory in the assembly of each of these variants.

Our experiments demonstrate that in this case of a relatively large capsid the subunit alone – in its conformation and its chemical binding properties – does not contain all the information necessary to determine the form of the assembly product. The process is certainly more complex than in the capsids of smaller spherical viruses or in TMV protein, where the protein subunits by themselves determine the form of the assembly product.

In all these structures, the subunits are regularly arranged in a monolayer, forming the surface lattice. We found that the crystallographic parameters of the surface lattices of different polymorphic assemblies of product 23 are not identical; we found also that the chemical interactions holding the subunits together varied.

The form-specifying properties of several genes are known. Their mechanism of action, however, still awaits an explanation. Several working hypotheses are presently tested. First it has to be established whether or not the gene product to be tested is present in the mature phage head or in a precursor particle. Once these possibilities are excluded, one can search for a possible catalytic action.

We already know that the ordered assembly is not regulated by the sequential synthesis of each gene product according to a strict time schedule; on the contrary, all the proteins involved in the assembly are produced simultaneously. Since one can barely imagine that a phage head is not built up in sequential steps, one assumes that the assembly is regulated at the level of the gene-products. One particularly interesting gene action has been studied in detail by my collaborators: The action of gene 31 is a pre- or corequisite of all ordered polymorphic variants. If the product 31 is inactive or absent, then the protein 23 aggregates into geometrically un-

defined lumps. It seems that we do not deal with an aspecific, general action on the mechanism of multiplication, since other assemblies, as for instance of the phage tail, are unimpaired.

Alle Arbeiten sind basiert auf dem System der bedingt letalen Mutation, beschrieben in:

EPSTEIN R. H., BOLLE A., STEINBERG CH., KELLENBERGER E., BOY DE LA TOUR E., CHEVALLEY R., EDGAR R. S., SUSMAN M., DENHARDT G. H. und LIELAUSIS A.: Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 28, 375-394 (1963).
EDGAR R. S. und EPSTEIN R. H.: Sci. American 212, 71-78 (1965).

Die Morphogenese des T4-Bakteriophagen, inklusive Schwanz, ist beschrieben in: WOOD W. B. und EDGAR R. S.: Sci. American 217, 60-74 (1967).

Die folgenden Arbeiten geben eine Übersicht über die Beobachtungen, Problemstellungen und Arbeitshypothesen betreffend die Morphopoiese des Phagenkopfs:

KELLENBERGER E., in: Principles of biomolecular organization (hsg. von G. E. W. WOLSTENHOLME und M. O'CONNOR), S. 192-226. Churchill Ltd., London 1966.

KELLENBERGER E.: Sci. American 215, 32-39 (1966).

KELLENBERGER E., in: Symmetry and function of biological systems at the macromolecular level. 11th Nobel Symposium (hrsg. von A. ENGSTRÖM und B. STRANDBERG), S. 349-366. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1969.

Die einzelnen Experimente werden detailliert beschrieben in den folgenden Arbeiten, die zum Teil erst im Druck oder in Vorbereitung sind:

FAYRE R., BOY DE LA TOUR E., SEGRÉ N. und KELLENBERGER E.: J. Ultrastruct. Res. 13, 318-342 (1965).

KELLENBERGER E. und BOY DE LA TOUR E.: J. Ultrastruct. Res. 13, 343-358 (1965).

KELLENBERGER E., BOY DE LA TOUR E. und EISERLING F.: J. Ultrastruct. Res. 21, 335-360 (1968).

LAEMMLI U. K. und EISERLING F. A.: Molec. gen. Genet. 101, 333-345 (1968).

KELLENBERGER E.: Virology 34, 549-561 (1968).

LAEMMLI U. K.: Diss. Genf.

LAEMMLI U. K. u. Mitarb.: eine Arbeit in Vorbereitung, zwei im Druck. J. molec. Biol. 1969.

YANAGIDA M., BOY DE LA TOUR E., ALFF-STEINBERGER C. und KELLENBERGER E.: J. molec. Biol., im Druck.

Adresse des Autors: Prof. Dr. E. Kellenberger, Institut de Biologie moléculaire de l'Université, 24, Quai Ecole-de-Médecine, 1211 Genève.