

**Zeitschrift:** Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

**Herausgeber:** Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

**Band:** 139 (1959)

**Artikel:** Methoden, Denkweisen und Ergebnisse der Erbforschung an Bakterien

**Autor:** Kaudewitz, F.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-90525>

### **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:** 13.01.2026

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

# **Methoden, Denkweisen und Ergebnisse der Erbforschung an Bakterien**

Von  
F. KAUDEWITZ

Max-Planck-Institut für Virusforschung, Tübingen

Eines der Grundphänomene, durch die sich Lebewesen von Gegenständen der unbelebten Welt unterscheiden, ist der Vorgang der Vererbung. Er führt dazu, daß über lange Geschlechterfolgen hinweg die Nachkommen ihren Vorfahren gleichen oder doch zumindest in vielen charakteristischen Einzelheiten sehr ähnlich sind. Eine große Anzahl von Leistungen der Form- und Gestaltbildung, des Stoffwechsels, ja beim Menschen sogar der geistigen Betätigung sind erbbedingt. Die Befähigung zu ihrer Durchführung wird vererbt. Sie alle klingen trotz ihrer Vielfalt im einzelnen Lebewesen zu einer wohlgefügtten Einheit zusammen, denn ohne Ordnung ist nur Chaos, nicht aber Leben möglich. Ein jedes Lebewesen erweist sich damit als Leistungsgefüge. Die Durchführung aller solcher erbbedingter Einzelleistungen wird durch das Erbgut des betreffenden Lebewesens gesteuert. Und auch dieses Erbgut ist ein Gefüge, zusammengesetzt aus einzelnen Erbfaktoren, von denen jeder die Durchführung einer bestimmten Leistung überwacht. Mit JOHANNSEN, der als erster diese Zusammenhänge erkannte, bezeichnen wir solche Erbfaktoren als Gene. Ihre Bedeutung für die Vererbung ist so grundlegend, daß die Lehre von der Vererbung den Namen Genetik erhielt.

Der Vorgang der Vererbung wird dem Betrachter daran erkennbar, daß die Angehörigen aufeinanderfolgender Generationen die gleichen Leistungen aufweisen. Daraus ergibt sich der zwingende Schluß, daß auch die Wirkung der diese Leistungen steuernden Gene in langen Zeiträumen sich nicht ändert. Die Konstanz der Leistungsfähigkeit ist damit ein charakteristisches Merkmal eines jeden Genes. Dennoch treten, wenn auch sehr selten, Änderungen erbbedingter Leistungen auf, welche auf die spontane Änderung der Leistungsfähigkeit eines bestimmten Genes zurückgeführt werden können. Wir nennen solche Erbänderungen Mutationen. Sie sind so außerordentlich selten, daß die Wahrscheinlichkeit für die Mutation eines bestimmten Genes im Durchschnitt nur  $10^{-8}$  beträgt. Unter  $10^8$  lebenden Zellen würde sich daher durchschnittlich nur eine einzige befinden, welche eine ganz bestimmte, von uns gesuchte Mutation aufweist.

Trotz dieser Seltenheit von Erbänderungen bildet dennoch die Mutationsforschung ein sehr wichtiges und fruchtbares Teilgebiet der Erbforschung im allgemeinen. Ihre Aufgabe war und ist es, einen Vorgang und seine Auswirkungen – die Mutation – zu untersuchen, dessen Seltenheit eine solche Untersuchung außerordentlich erschwert. Was liegt näher, als nach Objekten zu fahnden, welche durch ihre Eigenart für derartige Untersuchungen besonders geeignet sind. Wie aber sollen diese Lebewesen beschaffen sein? – Seltene Vorgänge werden mit um so größerer Wahrscheinlichkeit beobachtbar, je höher die Anzahl der zur Beobachtung herangezogenen Lebewesen ist, von denen jedes einzelne nur mit außerordentlich geringer Wahrscheinlichkeit den gesuchten Vorgang zeigt. Man braucht daher als Objekte der Mutationsforschung Lebewesen, die sich leicht in großer Menge züchten lassen. Als solche bieten sich Mikroorganismen an. Aus diesen Überlegungen heraus begann vor rund 20 Jahren die Erbforschung Untersuchungen an Viren, Bakterien und niederen Pilzen. In wie großer Zahl sich beispielsweise Bakterien für die Zwecke der Mutationsforschung züchten lassen, möge ein Zahlenbeispiel erläutern: Auf der Oberfläche eines kreisförmigen, 10 cm im Durchmesser betragenden, festen Nährbodens von 1,5 cm Dicke, einer sogenannten Agar-Platte, deren Herstellung nur wenige Rappen kostet, vermögen rund  $10^{10}$  Bakterien zu wachsen. Die gleiche Anzahl ist in 2 ccm Nährbouillon züchtbar, wobei die Generationsdauer (die Zeit zwischen 2 Teilungen einer Bakterienzelle) rund 30 Min. beträgt.  $10^{10}$ , das ist eine Zahl, welche kaum noch irgendwelche Zahlenvorstellungen vermittelt. Daher soll ein Vergleich dieser Zahl Farbe verleihen: Auf der ganzen Erde leben heute rund  $3 \times 10^9$  Menschen, also nur ein Drittel derjenigen Anzahl, welche die Bakterienpopulation einer einzigen Agar-Platte bildet.

Die Mutationsforschung an Bakterien hat die in sie gesetzten Hoffnungen voll erfüllt. Eine Unzahl von Einzelerkenntnissen, die in ihrer Gesamtheit ein vielseitiges Bild des Mutationsvorganges ergeben, wurden uns bisher durch sie vermittelt. Auch heute noch sind diese Untersuchungen in vollem Flusse. Im Rahmen der vorliegenden Darstellung ist es aus zeitlichen Gründen unmöglich, Einzelheiten abzuleiten. Nur einige wenige Befunde, denen auch praktische Bedeutung zukommt, mögen genannt werden: Mit der Anwendung der Antibiotika zur Bekämpfung der Erreger bakterieller Infektionskrankheiten zeigte sich in ständig zunehmendem Maße, daß gewisse Erregerstämme resistent gegen bestimmte Antibiotika geworden waren. Die genetische Erforschung dieses Phänomens bewies eindeutig, daß eine derartige Resistenz der einzelnen Bakterienstämme gegen ein bestimmtes Antibiotikum durch eine oder mehrere unabhängig voneinander entstandene Mutationen verursacht wird. Durch solche Erbänderungen entstehen beispielsweise aus zuvor Penicillinempfindlichen Bakterien solche, die jede nur denkbare Penicillindosis ungeschädigt überleben können. Die Ergebnisse der Erforschung von Einzelheiten der Entstehung dieser Resistenz gegen Penicillin erlauben es heute, das genannte Antibiotikum erfolgversprechender am Krankenbett anzuwenden. Weitere Untersuchungen stellten sicher, daß die Mu-

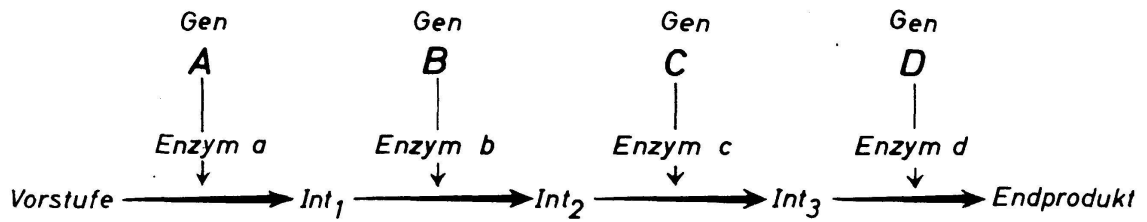
tation zu Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum spontan vor Anwendung des Antibiotikums erfolgt und nicht durch dieses induziert wird. Das Antibiotikum selektiert lediglich derartige resistente Mutanten dadurch, daß es die nicht zur Resistenz mutierten Zellen abtötet.

Die vielfältigen Ergebnisse der Mutationsforschung an Bakterien erlaubten Aussagen über das Wesen des Vorganges der Wirkungsänderung der Gene. Die Erforschung der Struktur und räumlichen Anordnung dieser Elemente der an Bakterien beobachtbaren Erbvorgänge war zumindest in der hinter uns liegenden Epoche vorwiegend Gegenstand bakterieller Rekombinationsgenetik. Schon seit GREGOR MENDEL stand der Kreuzungsversuch von Angehörigen zweier erbverschiedener Rassen im Mittelpunkt der Erbforschung. Im Verlauf einer solchen Kreuzung werden Erbfaktoren der beiden Kreuzungspartner, welche damit vor Durchführung der Kreuzung in zwei verschiedenen Individuen vorliegen, in einem einzigen Lebewesen der Nachkommengeneration vereinigt. War eine solche Neukombination oder Rekombination von Genen zweier verschiedener Zellen in einer einzigen auch bei Bakterien möglich? Es schien zunächst, als ob diese Frage verneint werden müßte, bis dann schließlich Untersuchungen von AVERY, MACLEOD, MCCARTY sowie von LEDERBERG und TATUM und von ZINDER und LEDERBERG eindeutig nachwiesen, daß sich an Bakterienzellen ebenfalls Kreuzungsversuche durchführen lassen. — Naturwissenschaftliche Untersuchungen führen nur sehr selten geradlinig zur vollständigen Aufklärung der am Endpunkt der Versuche durch diese bekannt gewordenen Zusammenhänge. So ist auch die bakterielle Kreuzungsgenetik Zickzackwege gegangen. Im folgenden sollen jedoch die einzelnen Themenkreise so entwickelt werden, wie sie sich uns heute mit mehr oder weniger großer Geschlossenheit darstellen, ohne daß dabei an allen Punkten dem historischen Ablauf der Untersuchungen gefolgt werden wird.

Zuvor jedoch müssen einige Bemerkungen über die Art genetischer Wirkungen gemacht werden, welche bei Erbversuchen an Bakterien gewöhnlich zur Beobachtung gelangen. Die Zellen des in der Natur vertretenen Wildtyps zahlreicher Bakterienarten, wie beispielsweise des Darmbewohners *Escherichia coli*, vermögen aus bestimmten anorganischen Salzen und einer als Energiequelle benutzten Kohlenstoffverbindung, einem sogenannten Minimalmedium, alle die zahlreichen chemischen Verbindungen zu synthetisieren, aus denen sich ihr Zelleib aufbaut und die zur Durchführung des intermediären Stoffwechsels benötigt werden. Die synthetischen Fähigkeiten einer solchen winzigen Bakterienzelle übersteigen damit in vieler Hinsicht diejenigen des menschlichen Organismus. Der Syntheseweg zu jeder zelleigenen Verbindung führt gewöhnlich (Abb. 1) von einer Vorstufe über mehrere Intermediärprodukte schließlich zum Endprodukt. Jeder der in dieser Synthesekette enthaltenen Syntheseschritte verläuft dabei in der lebenden Zelle nur dann, wenn er durch ein bestimmtes, für diesen Schritt bezeichnendes Enzym katalysiert wird. Ein jedes dieser Enzyme aber kann von der Zelle nur unter der Wirkung eines bestimmten Genes hergestellt werden. Mu-



### Wildtyp



### Mangelmutante

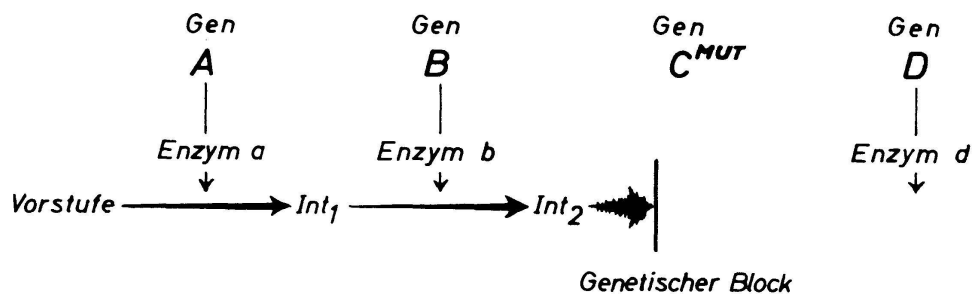


Abb. 1

Oben: Schema der Steuerung einer Biosynthesekette durch spezifische Enzyme, deren Entstehung an die Wirkung bestimmter Gene gebunden ist (genetische Situation einer Wildtypzelle)

Unten: Unterbrechung der gleichen Synthesekette durch Mutation eines Genes (C) und dadurch erzeugten Ausfall der Bildung des Enzyms c (durch genetischen Block gekennzeichnete genetische Situation einer Mangelmutante)

tiert ein solches Gen, so entfällt gewöhnlich dadurch diese steuernde Wirkung, so daß keine enzymatisch wirksamen Moleküle des betreffenden Enzyms mehr gebildet werden. Der entsprechende Reaktionsschritt (in Abb. 1, unten von  $Int_2$  nach  $Int_3$ ) kann nicht mehr durchgeführt werden. Das vor dem Reaktionsschritt liegende Intermediärprodukt bleibt unverarbeitet liegen und wird daher angehäuft. Die Synthesekette ist unterbrochen, das Endprodukt entsteht nicht mehr. Die betreffende Zelle weist dadurch einen tödlichen Mangel auf, welcher durch genetischen Block hervorgerufen, durch eine Mutation entstand. Sie ist eine Mangelmutante. Im Versuch kann die Lebensfähigkeit einer solchen Mangelmutante wieder dadurch hergestellt werden, daß dem Minimalmedium das ausgefallene Endprodukt als Wachsfaktor zugesetzt wird. Derartige Mangelmutanten, welche die Befähigung zur Synthese bestimmter Aminosäuren, Purine, Pyrimidine oder andere synthetische Fähigkeiten eingebüßt haben und sich dadurch von Zellen des Wildtyps genetisch unterscheiden, werden gewöhnlich zu bakteriengenetischen Untersuchungen verwendet. Ihre Einführung als Objekte genetischer Forschung geschah durch BEADLE unter Verwendung von Zellen des Pilzes *Neurospora*. Dieser Forscher

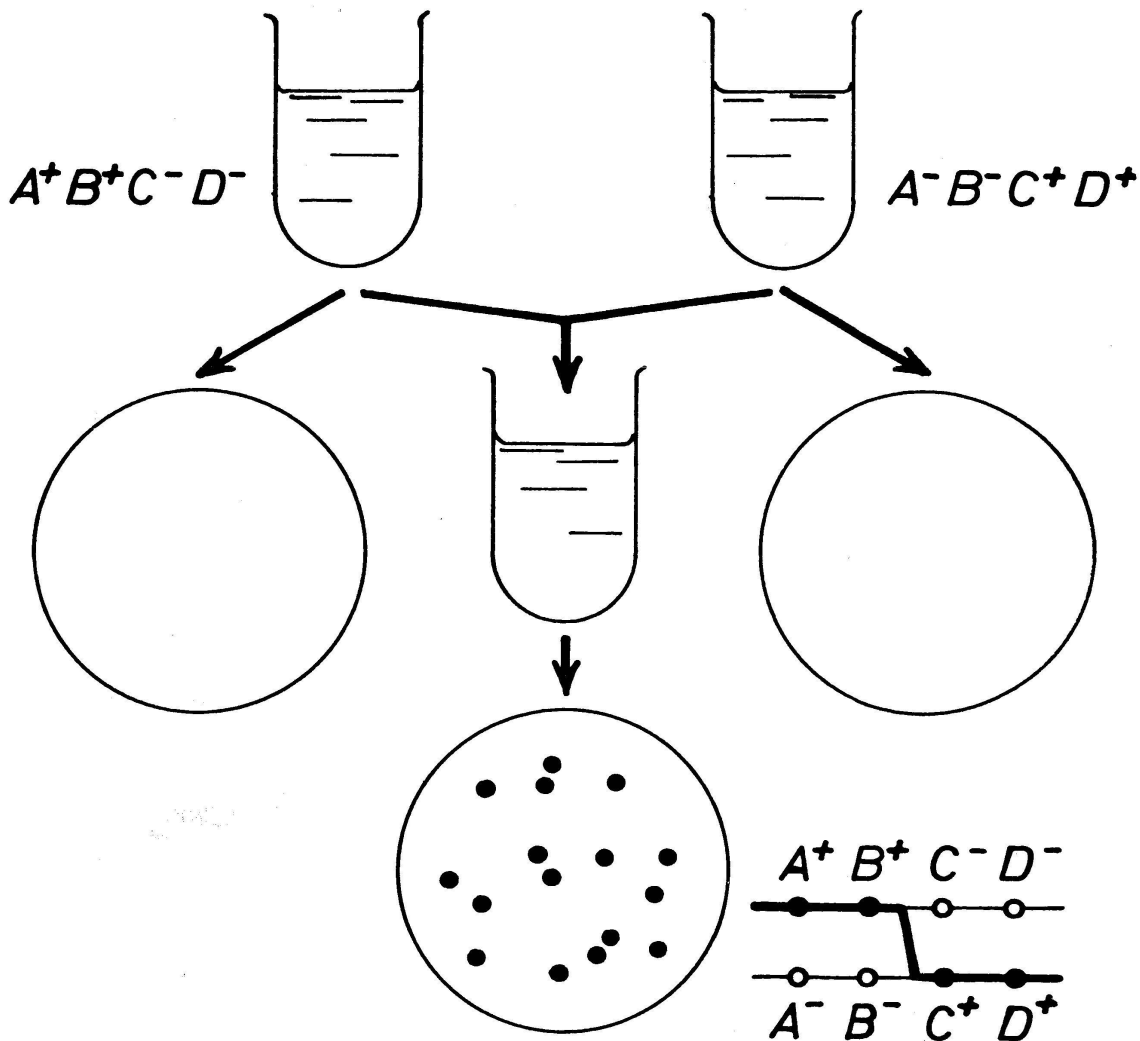


Abb. 2

Rekombination des Genoms zweier doppelter Mangelmutanten von *E. coli*, Stamm K12, zum Wildtyp (Schema)

wurde damit zum Begründer der mikrobiologischen, «biochemischen Genetik», eine Tat, die ihre Würdigung durch die 1958 erfolgte Verleihung des Nobelpreises erfuhr.

Zwei weitere Nobelpreisträger des Jahres 1958, LEDERBERG und TATUM, arbeiteten mit solchen Mangelmutanten von *Escherichia coli* mit der Sammlungsbezeichnung K 12, wobei jeder ihrer Stämme mindestens zwei voneinander unabhängige Mutationen und damit den Ausfall zur Befähigung der Synthese von mindestens zwei verschiedenen für die Zelle lebensnotwendigen Stoffen aufwies. Die zu den Versuchen verwendeten Mutanten waren paarweise reziprok. Diese Bezeichnung besagt, daß in der Mutante 1 diejenigen Gene im Wildtypzustand vorlagen (in Abb. 2,  $A^+ B^+$ ), welche in Mutante 2 zur Funktionslosigkeit mutiert waren ( $A^- B^-$ ). Ein gleiches galt für die mutierten Gene von 1 ( $C^- D^-$ ), die in 2 Wildtypcharakter aufwiesen ( $C^+ D^+$ ). Keiner dieser Stämme wuchs daher auf Minimalmedium (Abb. 2). Wurden jedoch Zellsuspensionen der beiden

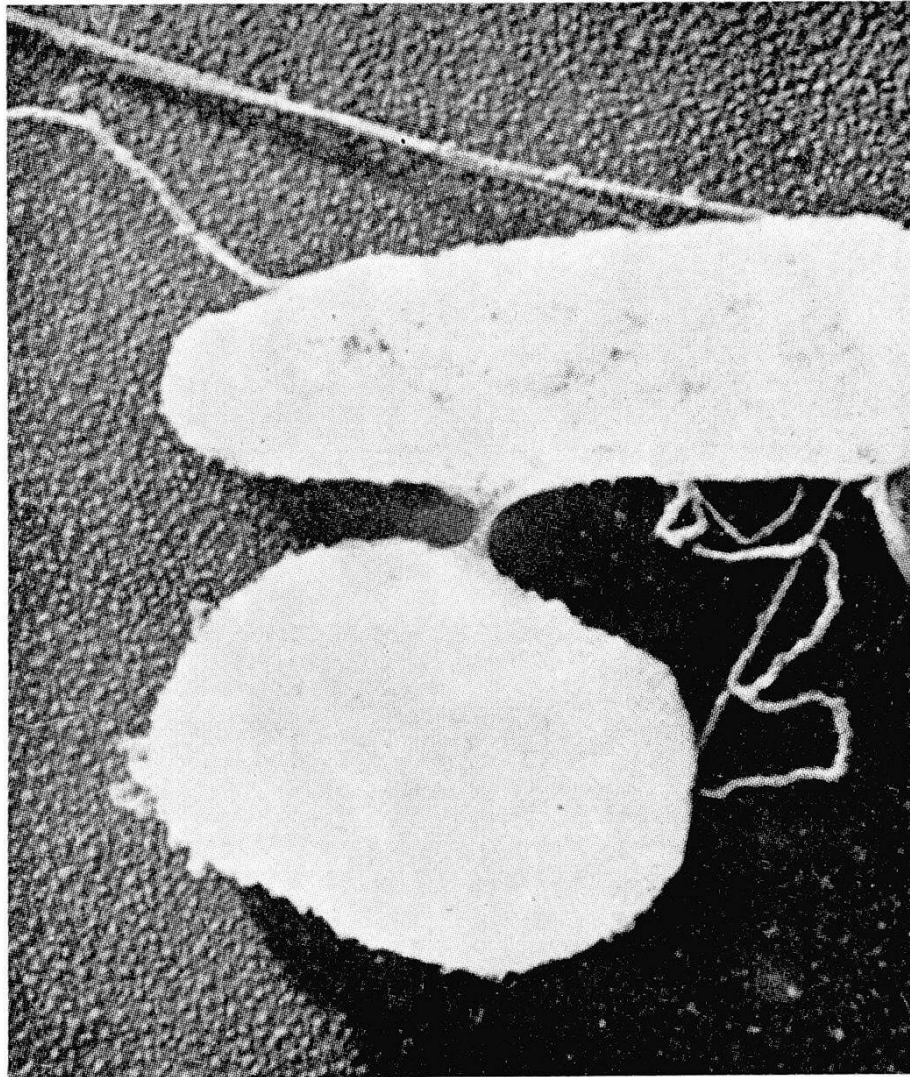


Abb. 3

Elektronenoptische Aufnahmen zweier rekombinierender Bakterienzellen von *E. coli*, Stamm K12, verschiedenen Paarungstyps (aus WOLLMAN,<sup>1</sup>JACOB und HAYES, 1956)

Stämme miteinander gemischt und diese Mischung auf einer aus Minimalmedium bestehenden Agar-Platte ausgestrichen, so entstanden nach Bebrütung Einzelkolonien. Jede von ihnen war durch Vermehrung einer einzigen Zelle hervorgegangen, welche die Synthesebefähigung des Wildtyps aufwies. Das Erbgefüge einer jeden dieser Zellen mußte daher aus den Wildtypgenen von zwei Zellen kombiniert worden sein, die als reziproke Mangelmутanten den beiden zur Kreuzung verwendeten Stämmen angehörten (Abb. 2, unten rechts). Es lag eine Rekombination von Teilen der Erbgefüge zweier erbungleicher Zellen vor.

Weitere Untersuchungen, an denen sich andere Autoren (JACOB, WOLLMAN, HAYES) führend beteiligten, bewiesen, daß dieser Rekombination die Übertragung der Gene des einen Kreuzungspartners in den anderen vorangeht. Eine solche Übertragung ist ein Vorgang, an dem die übertragende Zelle aktiv, die empfangene Zelle passiv beteiligt ist. Nur die

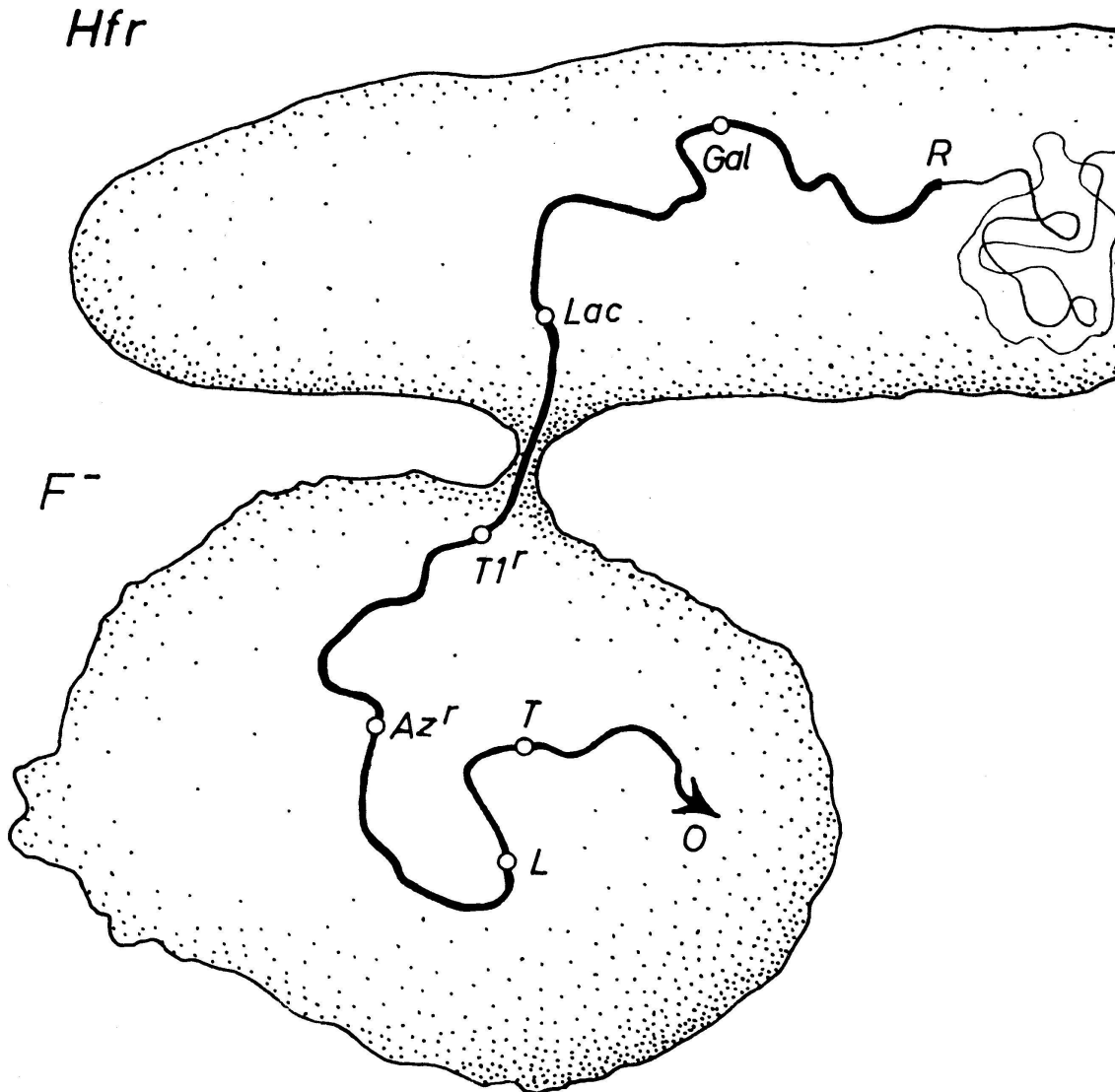


Abb. 4

Schematische Darstellung des in Abb. 3 als elektronenoptische Aufnahme gezeigten Chromosomentransfers aus einer als Spender dienenden Hfr-Zelle in den F<sup>-</sup>-Partner im Verlauf der Rekombination zweier Zellen von *E. coli*, Stamm K12

Zellen bestimmter Stämme eignen sich als aktive Spender. Sie werden als F<sup>+</sup> im Gegensatz zu den ausschließlich als Empfänger benutzbaren F<sup>-</sup>-Stämmen bezeichnet. In jüngster Zeit gelang es (Abb. 3), die Konjugation zweier *Escherichia coli*-Zellen elektronenoptisch darzustellen. Eine solche Aufnahme bestätigt und erweitert Befunde, die zuvor schon mit anderen Mitteln erhoben wurden: Die beiden konjugierenden Zellen nehmen körperlichen Kontakt miteinander auf, wobei zwischen beiden eine Plasmabrücke gebildet wird. Durch diese wandert im Verlauf von etwa 40 Minuten (Abb. 4) ein fadenförmiges Gebilde, welches die Gene der Zelle trägt, aus der F<sup>+</sup> in die F<sup>-</sup>-Zelle hinüber. Seine Ähnlichkeit mit einem Chromosom höherer Organismen führt dazu, daß es gewöhnlich ebenfalls als Chromosom bezeichnet wird, ohne daß es bisher je optisch

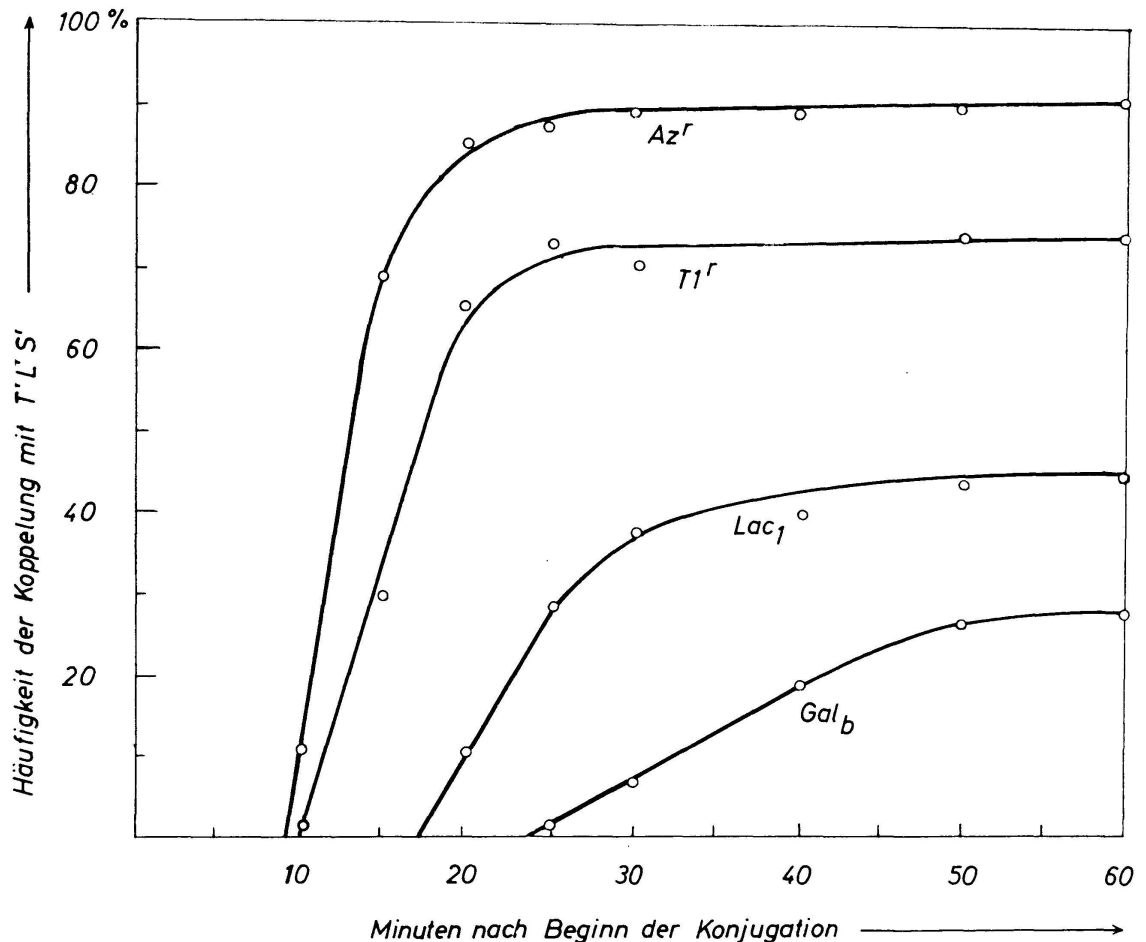


Abb. 5

Zeitliche Aufeinanderfolge der Übertragung der Gene *Az<sup>r</sup>*, *T1<sup>r</sup>*, *Lac*- und *Gal<sub>b</sub>* im Verlauf des Transfers eines Hfr.-Chromosoms in eine *F<sup>-</sup>*-Zelle. Im Versuch wird diese Aufeinanderfolge als Abhängigkeit der Koppelungshäufigkeit der genannten Gene mit dem Genkomplex *T<sup>+</sup> L<sup>+</sup>* von der seit Übertragungsbeginn verfloßenen Zeit meßbar (nach WOLLMAN, JACOB und HAYES verändert)

dargestellt werden konnte. Die Befunde, auf die sich die Aussage der Abb. 4 stützt, sind nämlich indirekter Natur: Wird tatsächlich aus der *F<sup>+</sup>*- in die *F<sup>-</sup>*-Zelle das *F<sup>+</sup>*-Chromosom stets mit dem gleichen Ende voran in die *F<sup>-</sup>*-Zelle hinüber geschoben, dann müssen die auf diesem Chromosom angeordneten Gene um so später in der Empfängerzelle ankommen, je weiter ihr Genort von dem vorderen Ende des Chromosoms entfernt liegt. Eine solche Vermutung ist dadurch prüfbar, daß die konjugierenden Zellen zu verschiedenen Zeiten nach Konjugationsbeginn voneinander getrennt werden und anschließend der Gengehalt der Empfängerzelle untersucht wird. Abb. 5 zeigt das Ergebnis einer solchen Untersuchung. Sie beweist, daß im Verlaufe einer Konjugation die Gene *Az<sup>r</sup>*, *T1<sup>r</sup>*, *Lac<sub>1</sub><sup>o</sup>* und *Gal<sub>b</sub>* in der genannten Reihenfolge nacheinander in der Empfängerzelle eintreffen. Diese zeitliche Reihenfolge muß daher die räumliche Aufeinanderfolge ihrer Genorte auf dem *F<sup>+</sup>*-Chromosom widerspiegeln, ein Tatbestand, der zur Herstellung einer Chromosomenkarte der Gene einer *Escherichia coli*-Zelle ausgenutzt werden kann (Abb. 6a).

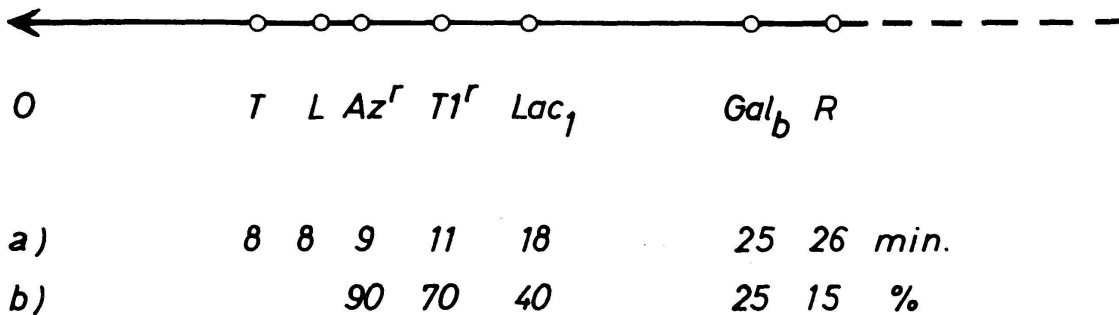


Abb. 6

Genorte eines Segmentes des Hfr-Chromosoms (s. auch Abb. 8b)

a) Aus dem in Abb. 5 dargestellten Versuchsergebnis gewonnene Zeitwerte für das erste Auftreten der betreffenden Gene in der F<sup>-</sup>-Zelle, ausgedrückt in Minuten seit Übertragungsbeginn. b) Koppelungshäufigkeit der betr. Gene mit dem Genkomplex TL (nach WOLLMAN, JACOB und HAYES verändert)

Die genannten Befunde erlauben eine Beschreibung und Deutung des Vorganges der Übertragung des F<sup>+</sup>-Chromosoms in die F<sup>-</sup>-Zelle. Sie sagen nichts über den eigentlichen Vorgang der Rekombination, der Vereinigung von Teilen des Erbgutes beider Zellen aus. Dazu müssen Abschnitte des F<sup>+</sup>- und F<sup>-</sup>-Chromosoms miteinander zu einer neuen einheitlichen Struktur verschmelzen. Untersuchungen von ANDERSON und anderen Autoren, deren Ergebnisse mit Befunden an Viren und anderen niederen Organismen in Einklang stehen, machen es wahrscheinlich, daß die Rekombination kein einfacher Stückaustausch ist, sondern einen Vermehrungsvorgang voraussetzt (Abb. 7). Die durch diese Arbeiten gestützten Vorstellungen sind folgende: Am Ende der Konjugation liegen in der F<sup>-</sup>-Zelle je ein F<sup>-</sup>- und ein F<sup>+</sup>-Chromosom vor. Sie paaren sich und leiten damit die identische Verdoppelung ein. Bei dieser Verdoppelung benutzt das neu entstehende Tochterchromosom eines der beiden vorhandenen Chromosomen als Matrize (in Abb. 7 das mit Hfr bezeichnete Chromosom), kann jedoch im Verlauf der fortschreitenden Verdoppelung zu dem anderen Chromosom hinüberwechseln und vom Wechsellpunkt an die Struktur von dessen Genen abbilden. Ist dies der Fall, so enthält nach vollendeter Verdoppelung das neue Chromosom bis zum Wechsellpunkt die Duplikate der Gene des F<sup>+</sup>-Chromosoms, nach dem Wechsellpunkt diejenigen des F<sup>-</sup>-Chromosoms.

Die dargestellten Zusammenhänge erlauben eine Voraussage: Besitzen gleich lange Chromosomenabschnitte die gleiche Wahrscheinlichkeit, einen derartigen Wechsellpunkt aufzuweisen, dann werden die Gene eines der beiden nach der Konjugation vorliegenden Chromosomen auf dem neu entstandenen Tochterchromosom um so häufiger miteinander gekoppelt bleiben, je näher sie einander benachbart sind, um so unwahrscheinlicher also das Auftreten eines Wechsellpunktes zwischen ihren beiden Genorten ist (Abb. 7). Ein solcher Zusammenhang erlaubt abermals, nun aber mit einer weiteren von der oben genannten unabhängigen Methodik, die Aufstellung von Genkarten. Dazu müssen die Koppelungshäufigkeiten von Genen des Hfr-Chromosoms nach erfolgter Rekombina-

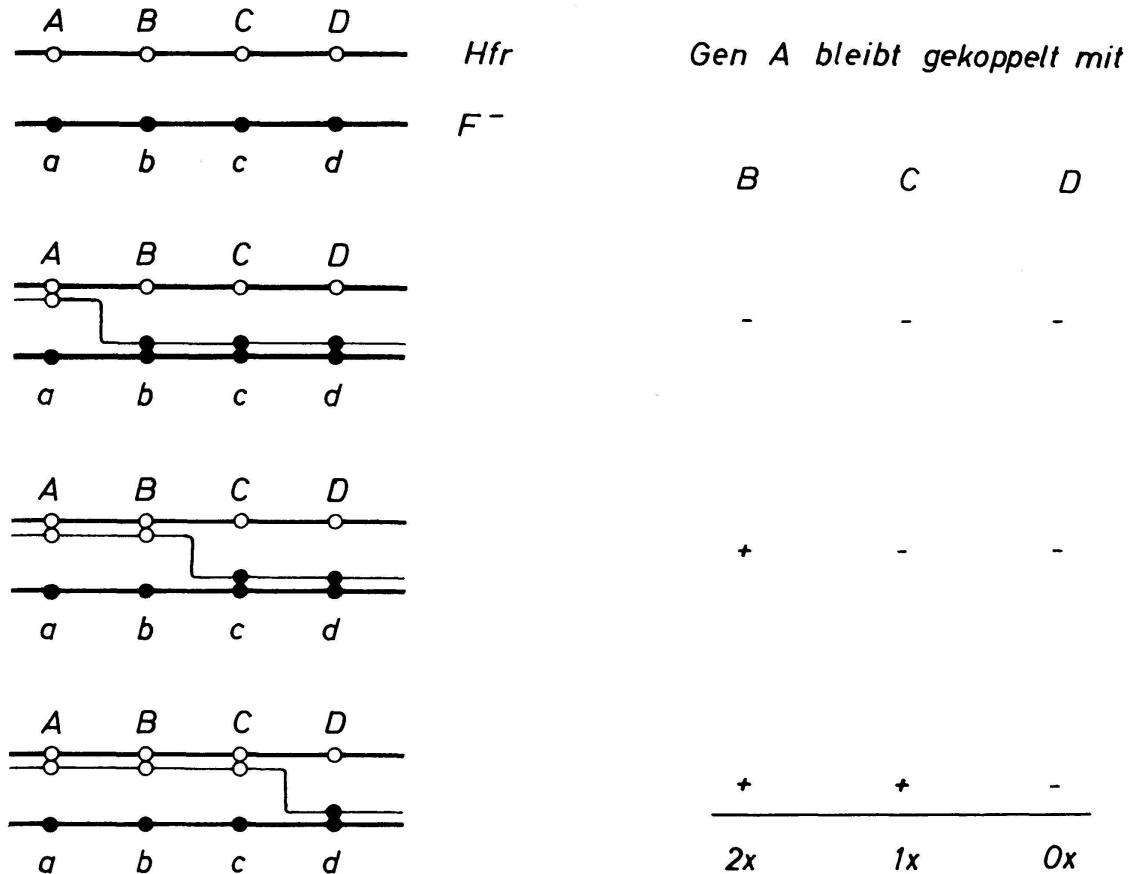


Abb. 7

Schema der Beziehung zwischen Koppelungshäufigkeit im Verlauf der Rekombination und linearem Abstand zweier Gene des Hfr-Chromosoms

tion untersucht werden. In Abb. 6b ist angegeben, in wieviel Prozent der Fälle die uns nun schon bekannten Gene  $Az^r$ ,  $T1^r$ ,  $Lac_1$  und  $Gal_b$  des  $F^+$ -Chromosoms mit den beiden sehr eng benachbarten und daher als eine Einheit benutzten Genen TL gekoppelt auftreten. Es zeigt sich dabei, daß die Koppelungswahrscheinlichkeit in der genannten Reihenfolge abnimmt. Daraus ist zu schließen, daß in der gleichen Reihenfolge die räumliche Entfernung zu TL wächst. Von besonderem Interesse ist ein Vergleich dieses Ergebnisses mit dem aus der Beobachtung des zeitlichen Verlaufes der Konjugation gewonnenen Befund (Abb. 6a). Beide stehen miteinander in vollständiger Übereinstimmung und sprechen damit für den Wahrheitsgehalt der in Abb. 4 durchgeführten Deutung des Konjugationsvorganges. Die Gesamtheit der Befunde beweist einen sehr wichtigen Zusammenhang: Auch bei *Escherichia coli* und damit wohl auch bei anderen Bakterien sind die Gene auf einer linearen Struktur angeordnet, welche durch ihre Funktion als Genträger einem Chromosom höher organisierter Lebewesen vergleichbar ist.

Untersuchungen von JAKOB und WOLLMAN lassen Schlüsse zu, welche Gestalt dieses Chromosom in einer nicht in Konjugation befindlichen Zelle von *Escherichia coli* einnimmt. Oben wurden Zellen von  $F^+$ -Stämmen als zur Konjugation geeignet bezeichnet. Diese Aussage



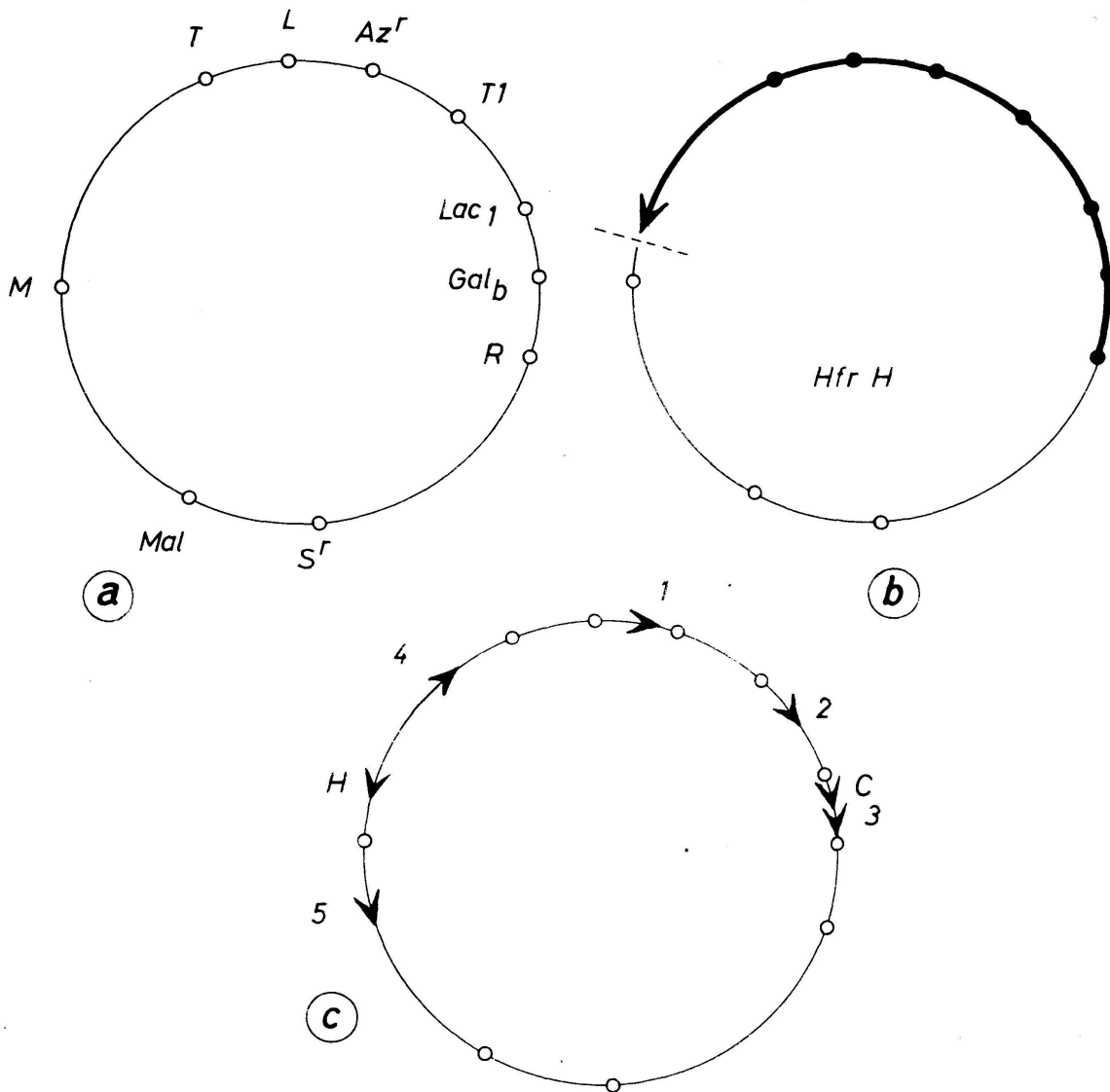


Abb. 8

a) Schema der Ringstruktur des Chromosoms einer  $F^+$ -Zelle des Stammes K12 mit eingezeichneten Genorten. b) Schema des Hfr-Chromosoms eines (nach seinem Entdecker HAYES mit H bezeichneten) Stammes. Der verstärkt wiedergegebene Teil bezeichnet das bei der Übertragung in die  $F^-$ -Zelle gelangende Chromosomen-segment. Die Genkarte der Abb. 6 stellt das gleiche Segment dar. c) Lage der Öffnungspunkte und Markierung der Schubrichtung während der Übertragung, wie sie für die Chromosomen von 7 weiteren Hfr-Stämmen ermittelt wurden (nach JACOB und WOLLMAN umgezeichnet)

bedarf einer Erweiterung. Das  $F^+$ -Chromosom weist Ringform auf (Abb. 8a). Es muß erst durch eine Mutation geöffnet werden, um Stäbchenform anzunehmen und damit zur Rekombination geeignet zu sein. Diese Mutation tritt in  $F^+$ -Zellen mit der Wahrscheinlichkeit von  $10^{-5}$  ein. Sie bestimmt nicht nur den mit dem Mutationsort identischen Öffnungspunkt des Ringchromosoms, sondern gleichzeitig auch den Anfangspunkt 0 und damit die Wanderrichtung des nun fadenförmigen Chromosoms im Verlaufe der Konjugation. Derartig mutierte  $F^+$ -Zellen führen unter günstigen Bedingungen mit 100% iger Wahrscheinlichkeit die

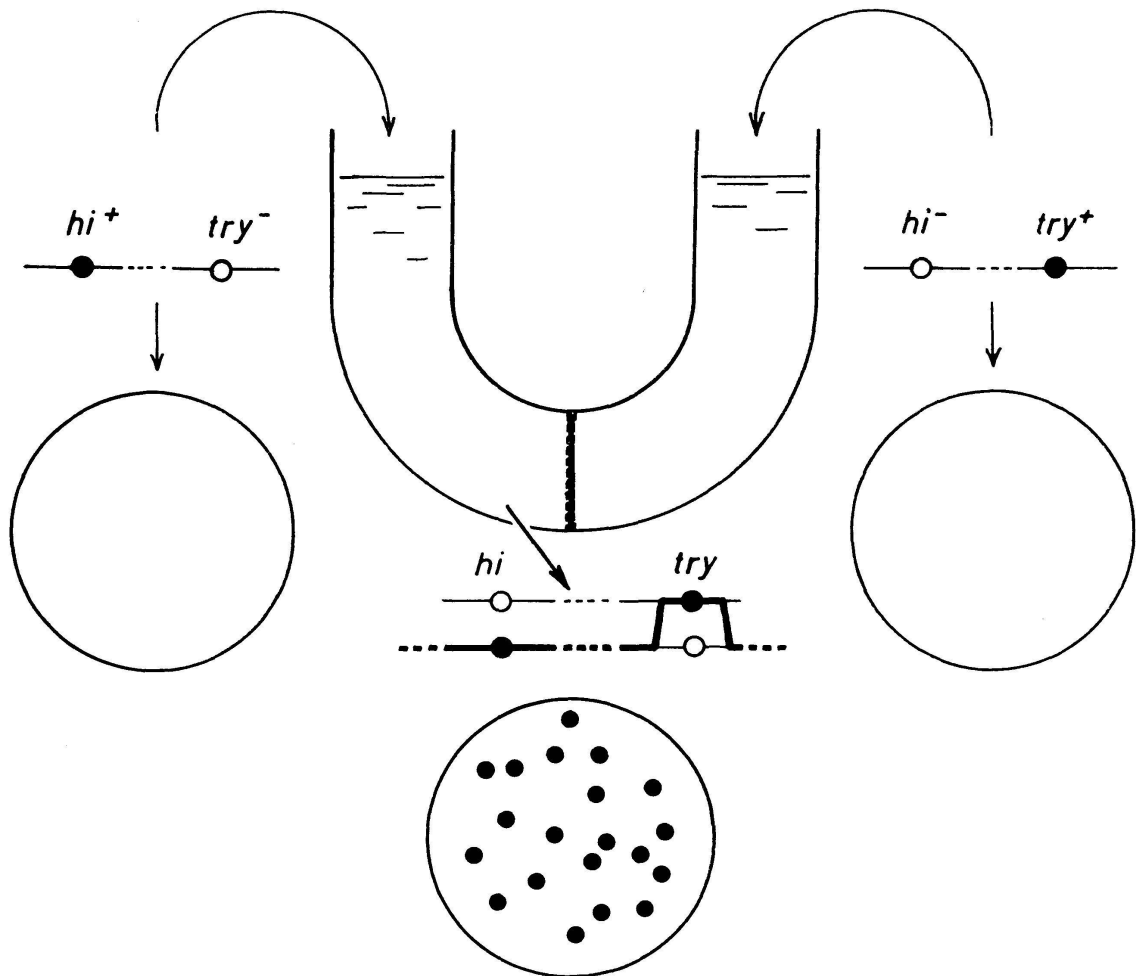


Abb. 9

Schematische Darstellung des Versuches von ZINDER und LEDERBERG, der zur Entdeckung der Transduktion führte (Einzelheiten im Text)

Konjugation mit  $F^-$ -Zellen durch. Sie werden daher als Hfr-Zellen (high frequency of recombination) bezeichnet. Im Verlaufe der letzten Jahre gelang es mehreren Autoren, eine Reihe von Hfr-Stämmen zu isolieren, deren zur Ringöffnung führende Mutation an verschiedenen Stellen des  $F^+$ -Ringchromosoms stattgefunden hatte, wobei einzelne dieser Stämme sich auch durch die Verschiedenheit der Wanderrichtung ihres Chromosoms unterschieden. Sie sind in Abb. 8c dargestellt. Die Chromosomenkartierung der Abb. 6 bezog sich auf einen von HAYES isolierten Hfr-H-Stamm, dessen geöffnetes Chromosom in Abb. 8b wiedergegeben ist.

Diese zuerst an *Escherichia coli* K12 durch LEDERBERG und TATUM entdeckte Form der Rekombination des Erbgutes zweier Bakterienzellen blieb nicht die einzige ihrer Art. Wenige Jahre später, im Jahre 1952, verwendete im Labor von LEDERBERG der damalige Doktorand ZINDER zwei verschiedene Mangelmutanten der Bakterienart *Salmonella typhimurium* zu seinen Versuchen (Abb. 9). Der eine dieser beiden Stämme hatte durch Mutation die Befähigung zur Synthese der Aminosäure Histidin, der andere der Aminosäure Tryptophan eingebüßt. Keiner der

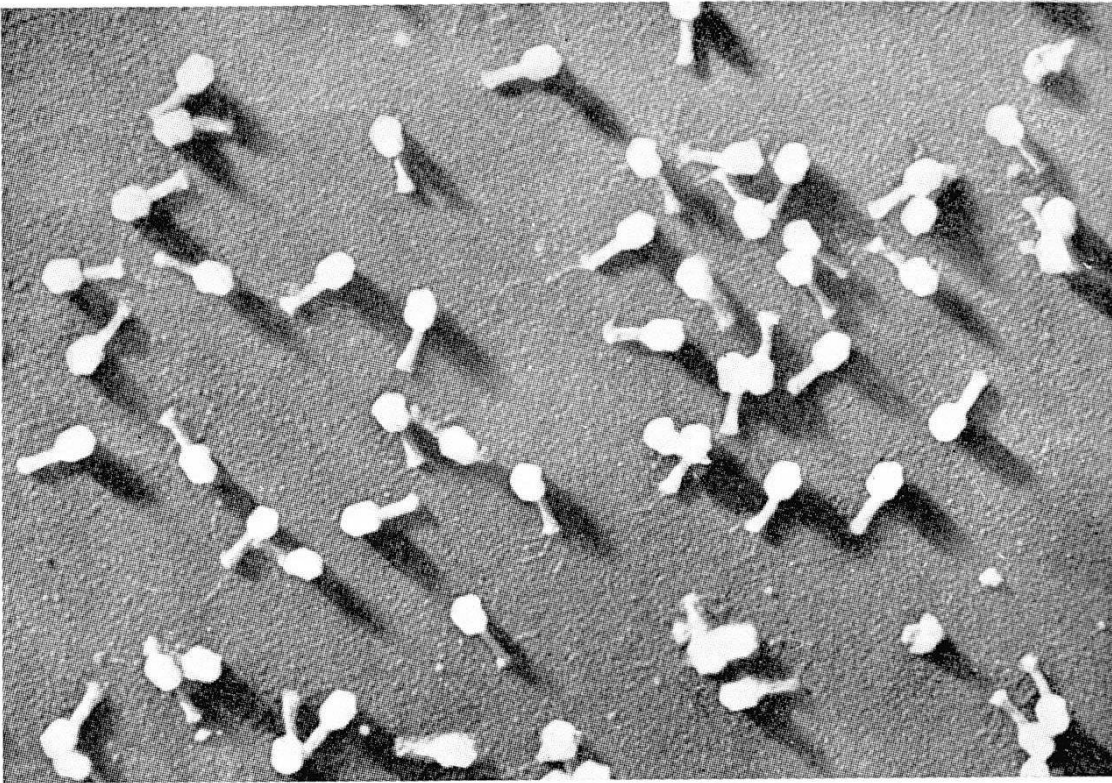


Abb. 10

Elektronenoptische Aufnahme einzelner Partikel des Phagen T2 von *E. coli* (nach HERRIOT und BARLOW, 1953)

beiden reziproken Stämme konnte daher auf Minimalmedium wachsen. Bei seinen weiteren Versuchen benutzte ZINDER ein U-Rohr, deren Schenkel durch ein bakteriendichtes, im Rohr befindliches Filter voneinander abgetrennt waren. In jeden Schenkel wurde die Zellsuspension einer der beiden Mangelmutanten gefüllt (Abb. 9). Das zwischen ihnen befindliche Bakterienfilter verhinderte die Berührung zweier, den beiden verschiedenen Stämmen angehörenden Zellen und machte damit eine Rekombination nach dem Schema der an K12 beobachteten unmöglich. Dennoch ließen sich wenige Stunden nach Versuchsbeginn aus dem die Tryptophan-Mangelmutante enthaltenden Schenkel des U-Rohres Wildtypzellen isolieren, welche zum Wachstum auf Minimalmedium befähigt waren. Rückmutation der Tryptophan-Mangelmutante zum Wildtyp konnte ausgeschlossen werden, so daß es sich abermals um eine Rekombination des  $hi^+$ -Gens der Tryptophan-Mangelmutante mit dem  $try^+$ -Gen der Histidin-Mangelmutante handeln mußte. Weitere Versuche zeigten, daß der Gentransport durch das Filter an Partikel von Virusgröße gebunden war, welche sich als Bakteriophagen erwiesen.

Bakteriophagen sind Viren, welche nur in Bakterien zur Vermehrung gelangen. Sie zeichnen sich durch eine hohe Wirtsspezifität aus. Von Art zu Art unterscheiden sie sich in ihrer Form, sind jedoch in den meisten Fällen aus einem kugeligen bis hexagonalen (Abb. 10) Kopf und einem daran befindlichen mehr oder weniger langen, bei einzelnen Arten sehr

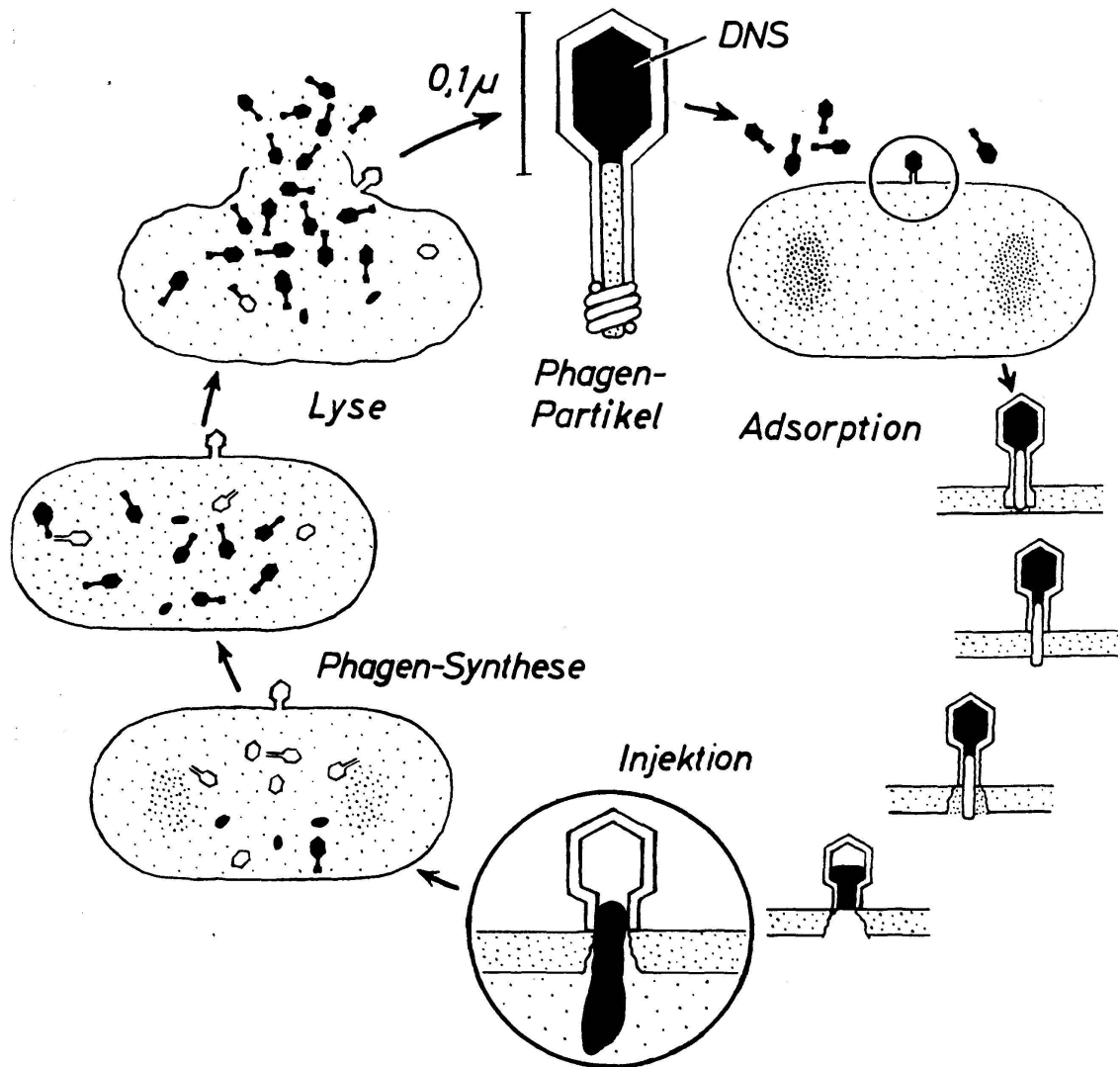


Abb. 11

Vermehrungszyklus eines virulenten Bakteriophagen (Schema)

stark reduzierten Schwanzteil aufgebaut. Im Innern des Kopfteiles befindet sich (Abb. 11) als genetische Substanz des Bakteriophagen eine Verbindung mit der Bezeichnung Desoxyribonucleinsäure (DNS). Der erste Schritt der Phagenvermehrung ist die Adsorption der Schwanzspitze einer Phagenpartikel an der Außenmembran des zukünftigen Wirtsbakteriums. Über mehrere Zwischenstufen hinweg erfolgt schließlich die Injektion der Phagen-DNS in die Bakterienzelle, während die Phagenmembran an der Bakterienoberfläche verbleibt. Unter dem Einfluß der Phagen-DNS beginnt die Zelle neue Phagenpartikeln zu synthetisieren, welche nach Lyse der Zelle in das Außenmedium frei werden und weitere Bakterien befallen können. Abb. 12 zeigt eine elektronenoptische Aufnahme von Zellen der Bakterienart *Mycobacterium spec.*, die mit Phagen befallen sind. Die Zelle oben links enthält in ihrem Inneren bereits neu synthetisierte Phagen. An ihrer Oberfläche haften noch Membranen von Phagenpartikeln, deren injizierte DNS zur Phagensynthese führte.



Abb. 12

Vermehrung eines Bakteriophagen (*Phagus lacticola*) in Zellen von *Mycobacterium* spec. (elektronenoptische Aufnahme von PENSO)

Die Zelle in der Bildmitte kann erst vor wenigen Sekunden von Phagen befallen worden sein, da diese noch mit DNS prall gefüllte Kopfteile aufweisen, ihre DNS also noch nicht injiziert haben.

Von diesem Vermehrungsmodus virulenter Phagen unterscheidet sich derjenige der sogenannten temperierten Phagen. Die Injektion ihrer DNS führt nicht sofort zum Einsetzen der Synthese neuer Phagenpartikeln. Die eingedrungene DNS nimmt vielmehr als Prophage einen voraus-sagbaren, für die betreffende Phagenart spezifischen Genort auf dem Bakterienchromosom ein und wird vor jeder Zellteilung mit den Genen des Bakteriums synchron verdoppelt. Erst viele Generationen später setzt dann aus noch unbekannten Gründen die Phagensynthese ein, welche zur Lyse der Zelle führt. Zellen, die einen Phagen enthalten, werden daher als «lysogen» bezeichnet.

ZINDER arbeitete mit halbt temperierten Phagen. Ihre Partikel führen durch Injektion der DNS dazu, daß ein bestimmter Prozentsatz der infizierten Bakterienzellen lysiert, der Rest aber die Infektion überlebt und lysogen wird. Derartige Bakteriophagen besitzen die Fähigkeit, im Verlaufe ihrer Synthese innerhalb der Bakterienzelle Teile des Bakterienchromosoms zusammen mit Teilen ihrer DNS in ihren Kopfteil einzuschließen und später in eine andere Bakterienzelle zu injizieren. Dadurch ist ein Transport von Genen aus einer als Spender dienenden Bakterienzelle in eine andere, die Empfängerzelle, möglich, wobei eine Phagenpartikel als Transportmittel benutzt wird. In der Empfängerzelle findet dann, ganz ähnlich wie bereits für K12 dargestellt, eine Rekombination

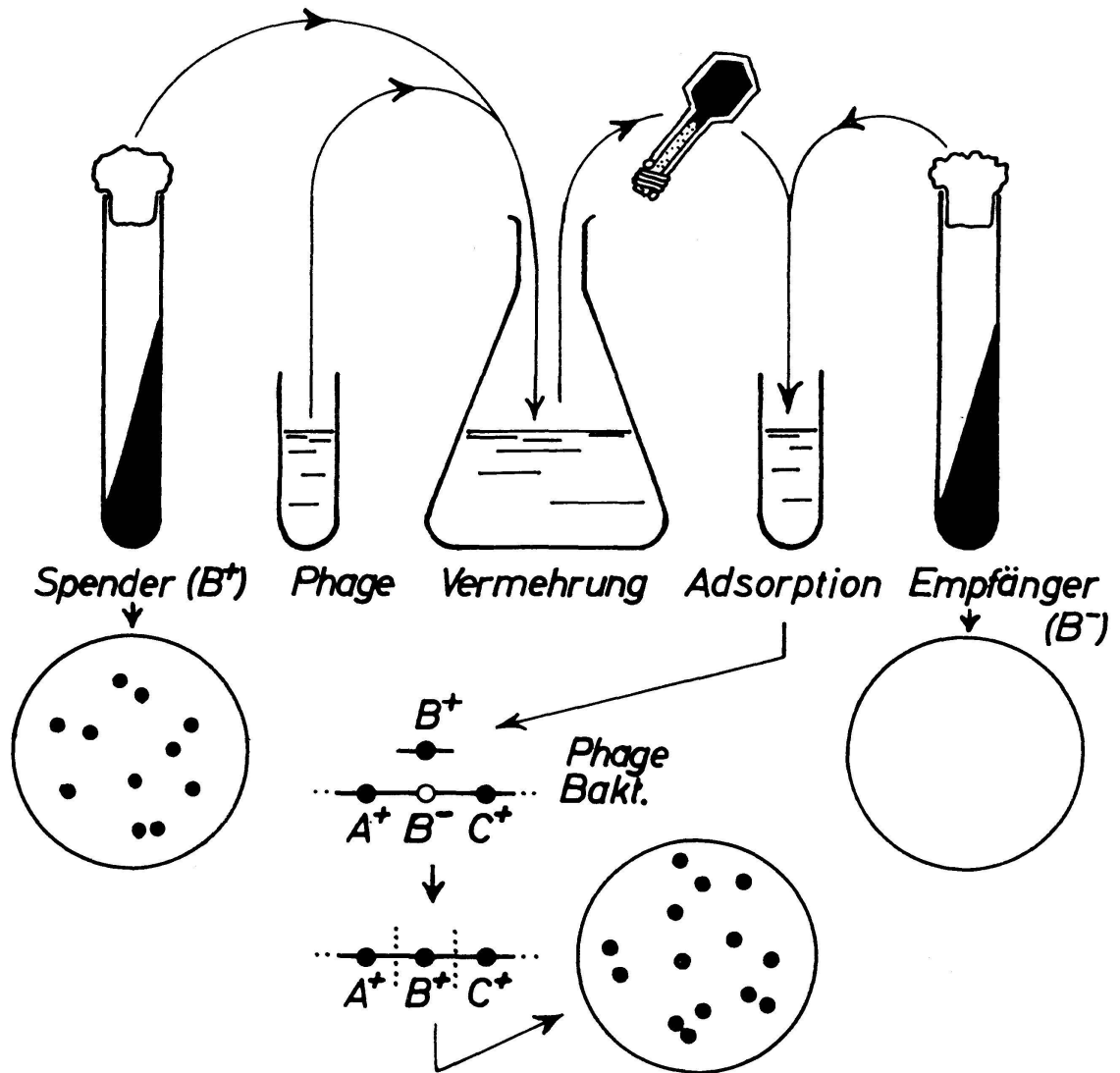


Abb. 13

Schematische Darstellung des Verlaufes der rekombinativen Transduktion einer Mangelmutanten  $B^-$  zum Wildtyp  $B^+$

der Gene beider Zellen statt. Eine solche Übertragung von bakteriellen Genen mit Hilfe eines Phagen heißt Transduktion. Sie wird in der bakteriengenetischen Forschung in weitem Maße als Mittel der Kreuzung zweier Bakterienstämme verwendet.

Folgen wir dem Ablauf einer sogenannten Wildtyptransduktion: Sie dient dazu, das zur Funktionslosigkeit mutierte Gen einer Mangelmutanten (in Abb. 13 das Gen  $B^-$ ) durch das homologe Wildtyp-Gen ( $B^+$ ) des Wildstammes zu ersetzen. Zellen des als Spender dienenden Wildtyps gelangen zusammen mit zur Transduktion geeigneten Bakteriophagen in ein Medium, in dem innerhalb der Bakterienzellen die Phagenvermehrung stattfindet. Die aus der Suspension gewonnenen Phagen enthalten nun bakterielle Gene des Spenderstammes, unter denen sich auch das Gen  $B^+$  befindet. Diese Phagen werden mit Zellen des Empfängerstammes  $B^-$  gemischt und injizieren nach Adsorption an der



Bakterienmembran ihre DNS zusammen mit den in ihnen enthaltenen Genen der Spenderzelle. Gelangt so ein Chromosomenstück, welches das Gen  $B^+$  enthält, in eine Empfängerzelle, dann kann es in den Nachkommen dieser Zelle an Stelle des Genes  $B^-$  treten und damit diese Zelle zum Wildtyp machen. Sie ist im Gegensatz zu ihrer Mutterzelle zum Wachstum auf Minimalmedium in gleicher Weise geeignet wie die Spenderzelle, der das Gen  $B^+$  entstammt.

Im Verlaufe einer Transduktion werden immer nur kleine Chromosomenbruchstücke, welche die Orte nur weniger Gene enthalten, in die Empfängerzelle übertragen. Ganz ähnlich wie dies für *Escherichia coli* K12 dargestellt wurde, läßt sich auch bei Transduktionsexperimenten die Rekombinations- und Koppelungshäufigkeit zur Aufstellung von Genkarten benutzen. Die Kleinheit des übertragenen Chromosomenstückes bedingt jedoch einen im Vorstehenden bisher nicht erwähnten Aussagebereich solcher Experimente. Transduktionsversuche erlauben nicht ohne weiteres die Feststellung der Lagebeziehungen weit voneinander entfernt liegender Gene. Sie erweisen sich vielmehr als ein ausgezeichnetes Mittel, die Feinstruktur innerhalb eines einzigen Genortes zu erforschen und die Lagebeziehungen eng benachbarter Gene zu erhellen. Ein Beispiel möge dies erläutern:

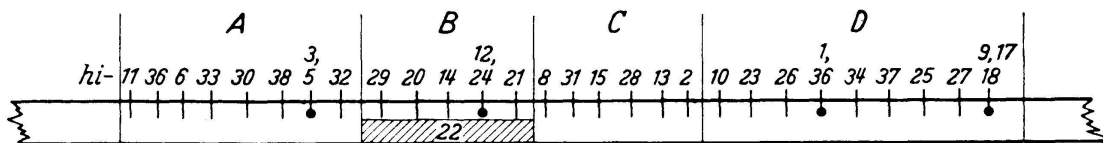


Abb. 14

Lagebeziehung und Feinstruktur der Gene der letzten Schritte der Histidinsynthese (Einzelheiten im Text). (Aus P. HARTMAN, 1956)

Der Arbeitskreis um DEMEREC hatte eine größere Anzahl von Histidin-Mangelmutanten der Bakterienart *Salmonella typhimurium* isoliert. Ihre von P. HARTMAN vorgenommene Transduktionsanalyse führte zur Aufstellung der in Abb. 14 wiedergegebenen Genkarte. Sie zeigt vier benachbarte Genorte A, B, C, D. Jeder dieser Genorte weist eine ganze Reihe voneinander unterschiedlicher Mutationsorte auf, die mit verschiedenen Zahlen gekennzeichnet sind. Alle in einem Genort liegenden Mutationsorte führen zum Ausfall des gleichen Enzyms und damit zum gleichen Phänotyp. Zwischen zwei Mutationsorten eines einzigen Genortes ist eine Wildtyprekombination möglich. Diese Mutationsorte sind daher auch Rekombinationsorte. Derartige Tatbestände mögen zunächst recht verwickelt erscheinen. Für unser heutiges Genkonzept besitzen sie jedoch außerordentliche Bedeutung. Sie zeigen, daß ein als Genort bezeichneter Chromosomenabschnitt, welcher die Synthese eines einzigen bestimmten Enzyms steuert, gleichzeitig aus zahlreichen Mutations- und Rekombinationsorten zusammengesetzt ist. Damit bahnt sich eine Wandlung und teilweise Auflösung des klassischen Genbegriffes an, welcher



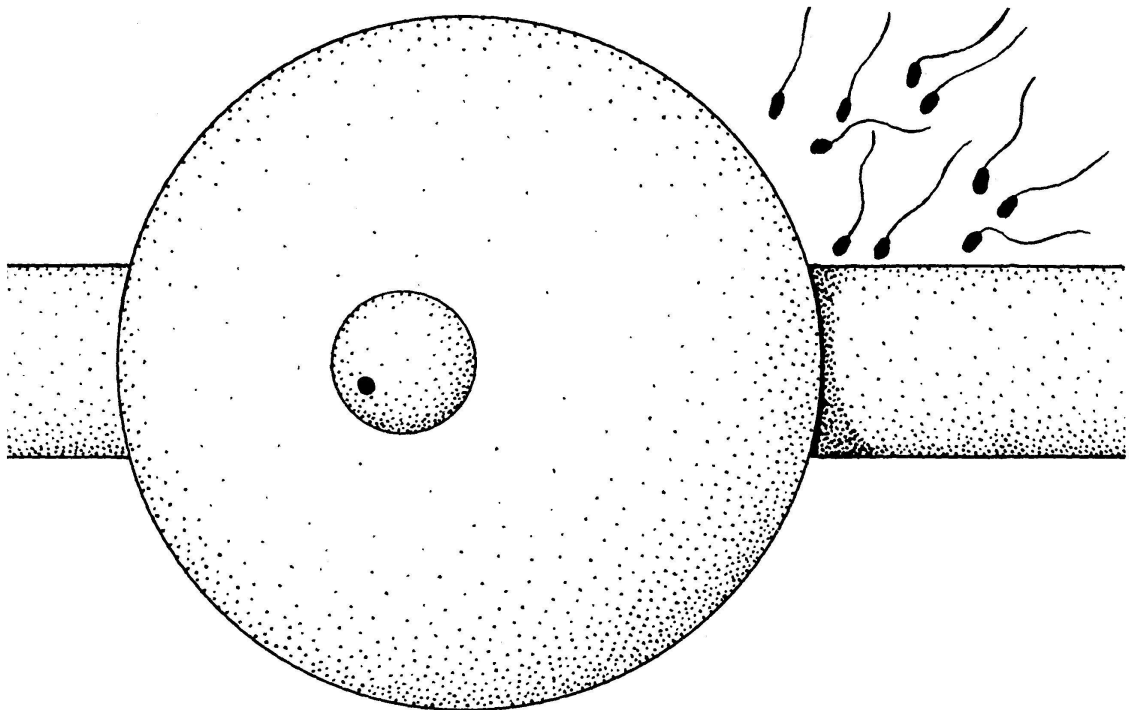


Abb. 15

Im gleichen Größenmaßstab ausgeführte schematische Darstellung eines menschlichen Haares, einer menschlichen Eizelle und menschlicher Spermien

das Gen gleichzeitig als kleinste Einheit genetischer Wirkung, der Mutation und der Rekombination betrachtete.

Im Zusammenhang mit der Darstellung von Problemen der Mutationsgenetik war als charakteristisches Merkmal eines Genes die über zahlreiche Generationen hinweg beobachtbare Konstanz seiner Leistung genannt worden. Gene sind Objekte der materiellen Welt. Sie müssen aus einem chemisch definierbaren, außerordentlich stabilen Baumaterial bestehen. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn die biochemische Genetik im Laufe ihrer Entwicklung bald nach der chemischen Natur des Baumaterials dieser Gene, der «genetischen Substanz», zu fragen begann. Das erstaunliche Ausmaß der Organisationsleistung, die dieses Material vollbringt, entzieht sich unserer Vorstellungskraft. Ein Größenvergleich vermag einen Begriff dieser Leistung zu geben: In Abb. 15 sind schematisch im gleichen Größenverhältnis eine menschliche Eizelle, ein menschliches Haar und menschliche Spermien dargestellt. Bei der Befruchtung vereinigen sich ein Spermienkopf und eine derartige Eizelle zur Zygote. Diese enthält den doppelten, jedes Spermium den einfachen Satz der Gene eines Menschen. Es läßt sich leicht der Rauminhalt derjenigen Spermien errechnen, welche die Eizellen befruchteten, aus denen alle heute lebenden, rund 3 Milliarden zählenden Menschen hervorgingen: Alle diese Spermien ließen sich in den Glasknöpfen von 3 Stecknadeln unterbringen. Das Baumaterial aller Gene, welche für die erbgelbundenen Leistungen der heute lebenden Menschen verantwortlich sind, würde

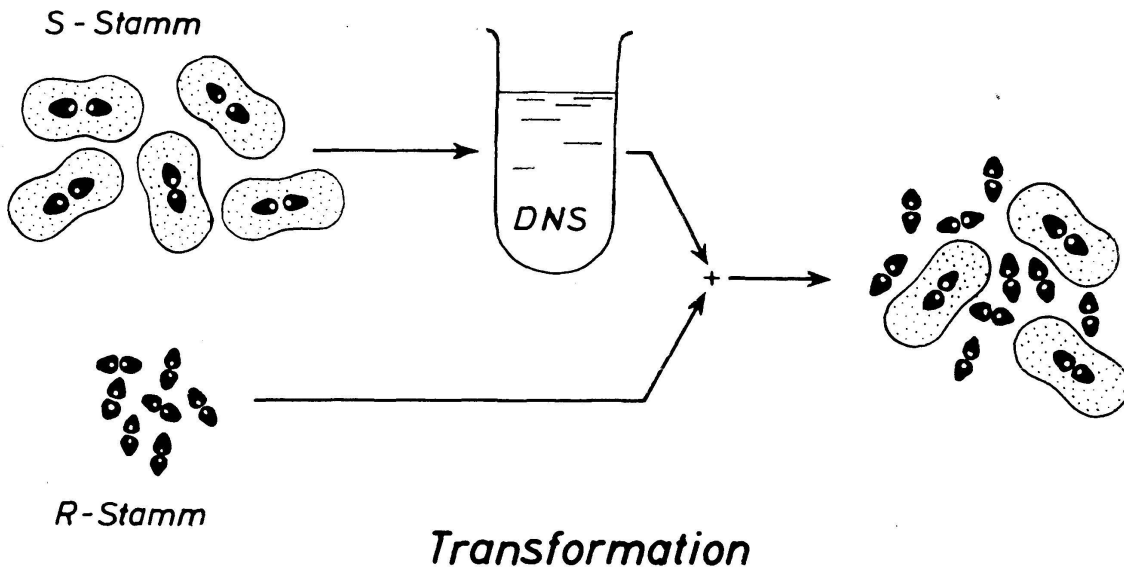


Abb. 16

Übertragung der genetisch bedingten Fähigkeit zur Kapselbildung durch Transformation auf nicht kapselbildende Zellen von *Pneumococcus* (Schema)

damit das Doppelte davon, also den Rauminhalt von 6 Stecknadelköpfen beanspruchen.

Welcher Art ist das Baumaterial dieser Gene, dem eine derartige, ans Wunderbare grenzende Leistungsfähigkeit zukommt? Auf diese Frage geben Versuche an Bakterien Auskunft, welche bereits am Beginn der vierziger Jahre dieses Jahrhunderts durch AVERY, MACLEOD und McCARTY ausgeführt wurden. Sie verwendeten dazu zwei Stämme der Bakterienart *Pneumococcus*, des Erregers der Lungenentzündung. Die Zellen des sogenannten S-Stammes (Abb. 16) besitzen die Fähigkeit zur Bildung einer Polysaccharidkapsel, welche jeweils zwei als Diplococcen vorliegende Zellen umgibt. Sie sind pathogen. Die Zellen des R-Stammes vermögen auf Grund einer Mutation die Kapsel nicht mehr zu bilden. Sie sind also «Kapsel-Mangelmutanten» und haben dabei auch ihre Pathogenität eingebüßt. Die Autoren stellten aus Zellen des S-Stammes einen Extrakt her und reinigten ihn so weit, daß er zu mindestens 99,9% aus Desoxyribonucleinsäure bestand. Wurde derartige DNS mit Zellen des R-Stammes gemischt, so erlangten etwa 1% der Nachkommen dieser Zellen wieder die Befähigung zur Kapselbildung. Sie erwiesen sich als genetisch stabil und identisch mit Zellen des S-Stammes. Diese und später durchgeführte Versuche ließen nur den einen Schluß zu: Das Baumaterial der Gene ist Desoxyribonucleinsäure. Das Kapsel<sup>+</sup>-Gen des S-Stammes gelangt in einem derartigen «Transformations»-Versuch in Gestalt seines Baumaterials, der DNS, in Zellen des R-Stammes und ersetzt auf dem Wege der Rekombination in diesen Empfängerzellen das Kapsel<sup>-</sup>-Gen. Damit ist nach der Nennung der K12-Rekombination und der Transduktion der dritte bisher bekanntgewordene Weg bakterieller Genrekombination, die Transformation, beschrieben.

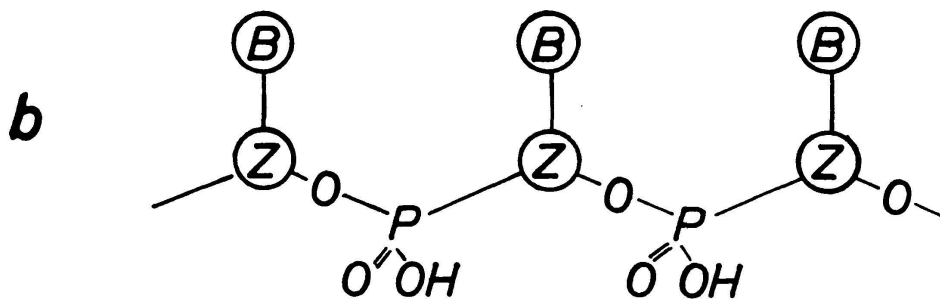
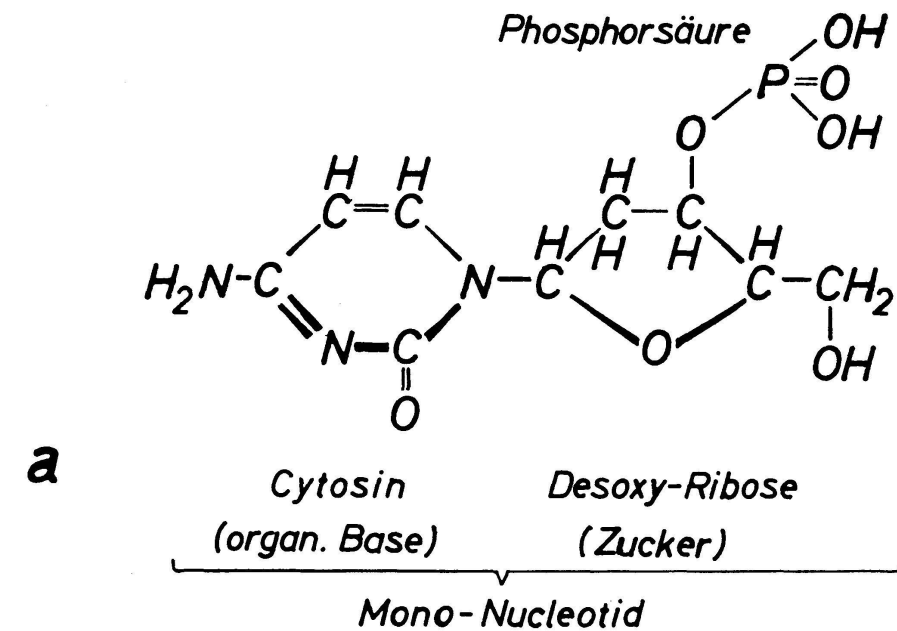


Abb. 17

a) Aufbau eines Mononucleotids der DNS aus einem Molekülteil Phosphorsäure, einem Molekülteil Desoxyribose und einem Molekülteil organischer Base. b) Art der Verknüpfung aufeinanderfolgender Mononucleotide innerhalb eines fadenförmigen DNS-Moleküls. Z = Zucker = Desoxyribose, B = organische Base

Der chemische Aufbau der Desoxyribonucleinsäure ist wohl bekannt. Sie besteht aus fadenförmigen Makromolekülen mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen. Jedes dieser Moleküle setzt sich aus einer großen Anzahl sogenannter Mononucleotide zusammen. Abb. 17a zeigt den schematischen Aufbau eines solchen Mononucleotids. Es besteht aus einem Molekül Phosphorsäure, Desoxyribose und einer organischen Base. Von Wichtigkeit ist dabei, daß in der DNS vier verschiedene derartige Basen, das Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin, vorkommen. Wie Abb. 17b zeigt, sind die Mononucleotide im DNS-Faden über den Phosphorsäuremolekülteil miteinander verknüpft. Wie aber kann ein derartiges Molekül genetische Wirksamkeit erlangen? Auch diese Frage ist heute beantwortbar geworden: Vererbung bedeutet die Weitergabe der Befähigung zur Durchführung bestimmter Leistungen. Sie ist also unter dem Bilde einer Informationsübermittlung zu verstehen. Träger dieser

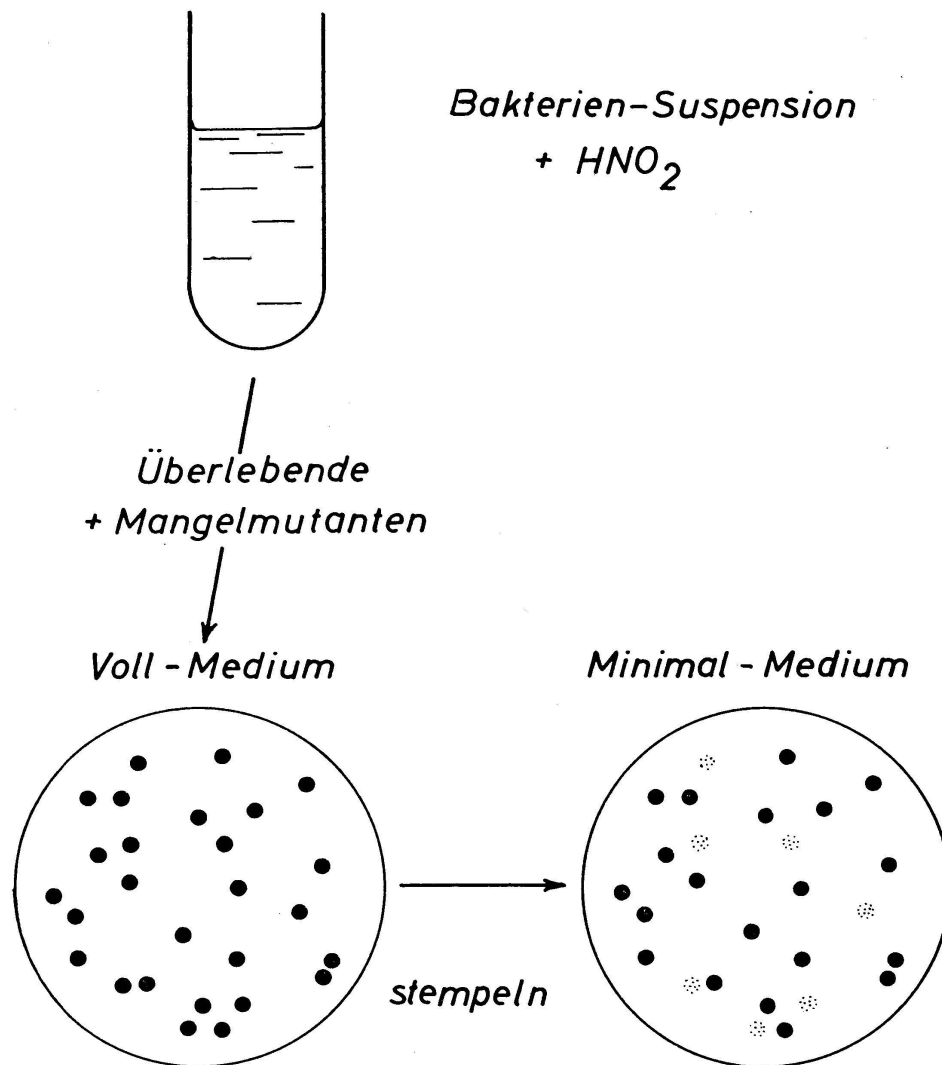


Abb. 18

Schema des Versuchesablaufes bei der Induktion auxotropher Mutanten von *E. coli* durch Behandlung mit salpetriger Säure

Information sind die Gene, ist damit die DNS. So, wie beispielsweise in der Morseschrift einzig und allein durch die sinnvolle Anordnung von Punkten und Strichen eine Information gespeichert und weitergegeben werden kann, ist dies auch in den Makromolekülen der DNS möglich. Hier jedoch sind es nicht drei verschiedene Elemente, wie die Punkte, Striche und Buchstabenzwischenräume der Morseschrift, sondern nur die vier unterschiedlichen Basen, und damit Mononucleotidtypen. So sind die Basen in der spezifischen Art ihrer Aufeinanderfolge innerhalb eines DNS-Makromoleküls die Träger genetischer Information und damit genetischer Wirkung.

Wenn diese Aussage zutrifft, müßte es möglich sein, durch chemische Umwandlung einzelner Basen eines DNS-Moleküls die in ihnen enthaltenen genetischen Informationen zu verändern oder gar ihres Sinnes zu berauben und dadurch Mutationen herzustellen. Aufbauend auf Unter-

suchungen an Ribonucleinsäure des Tabakmosaikvirus, die von SCHUSTER und SCHRAMM sowie von MUNDY und GIERER durchgeführt wurden, behandelte der Referent Zellen von *Escherichia coli* mit salpetriger Säure (Abb. 18). Dadurch werden die Basen Adenin, Guanin und Cytosin der DNS zu den für die DNS unphysiologischen Basen Hypoxanthin, Xanthin und Uracil desaminiert. Zellen, welche diese Behandlung überlebten, wurden auf einem sogenannten Vollmedium ausgestrichen, das alle von Mangelmутanten benötigten Wachsfaktoren enthält. Nach Bebrütung wuchsen Kolonien heran. Es war zu vermuten, daß die in einzelnen der Mutterzellen dieser Kolonien durchgeführte Basenveränderung der DNS zu Mutationen geführt hatte, welche diese Mutterzellen zu Mangelmutanten machten. Einzelne der Kolonien sollten daher aus solchen Mangelmutanten bestehen. Um dies zu prüfen, wurde, einer von LEDERBERG eingeführten Technik folgend, mit Hilfe eines sterilen Samstempels das Koloniemuster der Vollmedienplatte auf eine aus Minimalmedium bestehende Platte übertragen. Auf dieser können Mangelmutanten nicht wachsen. Tatsächlich ergab der Vergleich beider Platten, daß bis zu 2% der auf Minimalmedium gestempelten Kolonien nicht weiter wuchsen. Sie bestanden, wie eine anschließend durchgeführte Prüfung ergab, aus Mangelmutanten. Derartige Versuche erlauben damit, bei Bakterien durch eine an der DNS angreifende chemische Reaktion mit wohl bekanntem Reaktionsmechanismus die in dieser DNS niedergelegte genetische Information zu verändern und dadurch Mutationen zu erzielen.

Der Kreis der Darstellung schließt sich. Sie war davon ausgegangen, daß die Bakteriengenetik ihre Entstehung der Suche nach geeigneten Objekten für mutationsgenetische Forschungen verdanke. Daran anknüpfend waren die drei Hauptformen bakterieller Rekombination, die K12-Rekombination, Transduktion und Transformation, beschrieben und für ihre Anwendung in der bakteriellen Kreuzungsgenetik bezeichnende Beispielen genannt worden. Sie führten zur Frage nach der chemischen Struktur des Baustoffes der Gene. Dieses erwies sich als Desoxyribonucleinsäure, deren spezifischer molekularer Aufbau Träger genetischer Informationen ist. Durch eine chemisch klar überschaubare Reaktion, die Desaminierung mit Hilfe von salpetriger Säure, ließen sich dieser Molekulaufbau und damit gleichzeitig die genetische Wirkung der DNS ändern: es entstanden Mutationen. Damit wird ein Weg erkennbar, den die genetische Forschung zu beschreiten beginnt: Sie wird zur molekularen Genetik und versucht die Spezifität bestimmter an der lebenden Zelle beobachtbarer, erbgebundener Merkmale auf die Spezifität des molekularen Aufbaues von DNS-Molekülen zurückzuführen, deren genetische Wirkung die beobachteten Merkmale bedingt.

#### Literatur

- ANDERSON, T. F.: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **23**, 47 (1958).  
 AVERY, O. T., C. M. MACLEOD und M. MCCARTY: J. Exp. Med. **79**, 137 (1944).  
 HARTMAN, P. E.: Carnegie Inst. Washington Publ., Nr. 612, 36 (1956).  
 JACOB, F., und E. L. WOLLMAN: Symp. Society Exp. Biol., London (1957).

- WOLLMAN, E.L., F. JACOB und W. HAYES: Cold Spring Harbor Symp. Quant.Biol. **21** (1956).
- JOHANNSEN, W.: Über Erbllichkeit in Populationen und in reinen Linien. Gustav Fischer, Jena 1903.
- KAUDEWITZ, F.: Z. Naturforsch. **14b**, 528 (1959).
- LEDERBERG, J., und E. M. LEDERBERG: J. Bacteriol. **63**, 399 (1952).
- und E.L. TATUM: Nature **158**, 558 (1946).
- MUNDRY, K.W., und A. GIERER: Z. Vererbl. **89**, 614 (1958).
- PENSO, G.: VI. Intern. Congr. Microbiol., Symp. Interaction of Virus and Cells, pag. 58 (1953).
- SCHUSTER, H., und G. SCHRAMM: Z. Naturforsch. **13b**, 697 (1958).
- ZINDER, N., und J. LEDERBERG: J. Bact. **64**, 679 (1952).