

Die Mutabilität der Bakterien

Von Werner Gottschalk.

Die experimentelle Mutationsforschung — eine noch sehr junge Disziplin der Biologie — hat uns seit ihrem Bestehen nicht nur aufschlußreiche Einblicke in das Gefüge des Chromosomenbaues gegeben, sie hat im vergangenen Jahrzehnt darüber hinaus sehr wesentliche Beiträge zu einem der aktuellsten Probleme der modernen Biologie geliefert, nämlich zur Frage nach der Natur des Gens. Vor wenigen Jahren hat die Mutationsforschung nunmehr auch die Bakterien in den Kreis ihrer Untersuchungsobjekte einbezogen, und es ist zu erwarten, daß die noch immer bestehende tiefe Kluft zwischen den Bakterien und Blaualgen als „kernlosen“ Organismen einerseits und dem großen Reich der kernhaltigen Organismen auf der anderen Seite durch die Bearbeitung der Mutationsvorgänge an Bakterien überbrückt werden kann.

Ehe auf die Problematik dieses Arbeitsgebietes eingegangen werden kann, ist es notwendig, den neuesten Stand unseres Wissens über die Bakterienzelle zu rekapitulieren. Das Wesen der Bakterienzelle ist zum guten Teil in ihren Größenabmessungen, d. h. in ihrer Kleinheit begründet. Der Durchmesser einer normalen Pflanzenzelle liegt in der Größenordnung von etwa 20—100 μ . Chromosomen, die sich in einem Kernteilungsstadium befinden, in dem sie gute Einblicke in ihre Feinstruktur gestatten, sind etwa 10—30 μ lang. Demgegenüber liegt die durchschnittliche Länge eines Bakteriums in einer Größenordnung von 0,1 bis 1 μ ! Eines der hervorstechendsten Charakteristika der Bakterienzelle ist bekanntlich ihre hohe physiologische Aktivität. Sie findet ihren Ausdruck vor allem in der enormen Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Bakterien. Unter günstigen Lebensbedingungen teilt sich z. B. *Bacillus megaterium* jede halbe

Stunde einmal. Das bedeutet, daß das Gesamtvolumen dieses Organismus innerhalb dieser kurzen Zeit verdoppelt werden muß, eine enorme stoffwechselphysiologische Leistung, die bei keinem vielzelligen Organismus auch nur annäherungsweise erreicht wird. Die Mehrzahl der hierfür notwendigen Reaktionen sind Oberflächenreaktionen. Je kleiner ein Organismus ist, um so größer ist seine relative Oberfläche. Es hat also den Anschein, als stünde die hohe physiologische Aktivität der Bakterienzelle in einer unmittelbaren Beziehung zu ihrer Kleinheit.

Die geringen Größenabmessungen sind der Hauptgrund dafür, daß unser Wissen über die Struktur der Bakterien noch immer sehr lückenhaft ist. Es ist noch immer nicht gelungen, den morphologischen und strukturellen Aufbau der Bakterienzelle in einem Maße zu erfassen, das uns die Möglichkeit gibt, die Bakterienzelle mit den Zellen anderer ein- oder vielzelliger Organismen exakt in Beziehung zu setzen und Homologien zwischen ihnen festzulegen. Daran ändert vorerst auch die Verwendung des Elektronen-Mikroskops nichts; es hat nur das bereits Bekannte bestätigen können, zu grundsätzlich neuen Einsichten ist man mit Hilfe des Elektronenmikroskops bei der Bakterienzelle bislang noch nicht gekommen.

Das Wesen einer normalen fortpflanzungsfähigen Zelle ist auf das engste an das Vorhandensein eines Zellkerns geknüpft. Die Erforschung des komplizierten Mechanismus der Vererbung konnte erst in Angriff genommen werden, nachdem vor fünfzig Jahren durch Sutton und Boveri der Zusammenhang zwischen dem erblichen Verhalten eines Organismus und dem Verhalten seiner Chromosomen während der Reduktionsteilung aufgedeckt wurde, seitdem wir also wissen, daß die Mehrzahl der im Vererbungsexperiment in Erscheinung tretenden Gene in einer artspezifischen Weise auf den Chromosomen lokalisiert ist. Es ist in diesem Zusammenhang belanglos, ob ein Organismus eine sexuelle Differenzierung aufweist oder ob er nur zu rein vegetativer Fortpflanzung befähigt ist. Mit jedem Fortpflanzungsvorgang ist gleichzeitig ein Vererbungsprozeß verbunden, und die Vererbung, d. h. die Weitergabe eines spezifischen Genotypus, wird durch eine agame, rein vegetative Fortpflanzungsweise eben-

so garantiert wie in Verbindung mit einem Sexualvorgang. Der Vorzug der Sexualität liegt lediglich in der Möglichkeit, erbverschiedene Organismen zu vereinigen und damit die Voraussetzungen für das Zustandekommen neuer erbkonstanter Genotypen zu schaffen. Entscheidend für den Vererbungseffekt ist das Vorhandensein von Chromosomen, ferner die Fähigkeit der Zelle bzw. des Kerns, die Chromosomen in voller Identität zu reproduzieren und sie in Verbindung mit einem gesetzmäßig ablaufenden Verteilungsmechanismus auf die Tochterzellen zu übertragen.

Wenn wir nun versuchen, diese für das Wesen einer Zelle scheinbar unerläßlichen Voraussetzungen auf die Bakterienzelle zu übertragen, so sehen wir uns gewissen Schwierigkeiten gegenüber. Die Bakterien sind — neben den Blaualgen — die einzigen Organismen, bei denen es auch mit modernsten Methoden noch nicht gelungen ist, einen echten Zellkern nachzuweisen. Es besteht aber gar kein Zweifel, daß die Bakterien eine streng geregelte Vererbung besitzen, die in ihrem Effekt der Vererbung bei vegetativer Fortpflanzung gleichkommt. Daraus folgt, daß in der Bakterienzelle genetisch wirksame Elemente vorhanden sein müssen und daß diese Elemente im Verlauf der Zellteilung in einer gesetzmäßig geregelten Weise auf die Tochterzellen verteilt werden.

Bringt man die Feulgen-Färbung zur Anwendung, so erhält man in der Bakterienzelle eine positive Nuklealreaktion (Stille, Piekarski). Es ist also in der Zelle Desoxyribosenukleinsäure (DNA) — die nicht nur für die Chromosomen, sondern wahrscheinlich für die Gene charakteristische Substanz — vorhanden. In etwas älteren Arbeiten wird eine diffuse Anfärbung der ganzen Zelle beschrieben, die von Rippel u. a. dahingehend gedeutet wird, daß eine diffuse Verteilung der DNA im ganzen Bakterium vorliegt. Diese Beobachtung führte zunächst zu dem Schluß, daß das ganze Bakterium einem Kern homolog zu setzen sei, eine Hypothese, die jedoch bald verworfen wurde, weil die physiologische Leistung des Bakteriums nicht von einem Kern allein zustande gebracht werden kann, es ist hierfür eine ganze Zelle notwendig. Es wurde daraufhin die bis vor wenigen Jahren allgemein anerkannte Hypothese aufgestellt, daß die Bakterienzelle wohl genetische Komponenten besitzt, daß diese aber nicht in besonderen

Organellen der Zelle lokalisiert sind. Damit entfielen aber alle Anhaltspunkte, die Bakterienzelle als Zelle schlechthin aufzufassen, und die Sonderstellung der Bakterien wurde neu erhärtet.

Es ist heute bekannt, daß die Grundlage der eben formulierten Hypothese, die diffuse Verteilung der DNA, unzutreffend war. Nach neueren Untersuchungen vor allem von Piekarski ist nicht die DNA, sondern die Ribosenukleinsäure (RNA) diffus in der Bakterienzelle verteilt. Bei Anwendung von Kernfarbstoffen ergibt sich dadurch eine gleichmäßige Ausfärbung der ganzen Bakterienzelle. Die RNA liegt gewissermaßen wie ein Vorhang über den sonst noch in der Zelle vorhandenen Strukturen. Man muß diesen Vorhang zunächst einmal beseitigen. Das kann durch die Einwirkung von Salzsäure oder aber durch die Anwendung des Ferments Ribonuklease geschehen. In beiden Fällen wird die RNA eliminiert, und es lassen sich nun mit der Feulgen- oder der Giemsa-Färbung nuklealpositive Körper im Bakterium nachweisen. Sie werden mit Piekarski als N u k l e o i d e bezeichnet. Diese Nukleotide sind autonome Bestandteile der Bakterienzelle. Sie entsprechen nach unserem heutigen Wissen wohl nicht morphologisch, aber funktionell entweder dem Zellkern oder nach neuesten amerikanischen Ansichten den Chromosomen höherer Organismen. Die Homologien gründen sich auf folgenden Untersuchungsergebnissen:

1. Die Nukleotide entstehen niemals neu im Bakterium, sondern stets nur aus ihresgleichen.
2. Sie besitzen die Fähigkeit zur Teilung, und ihr Teilungsverhalten steht in einer bestimmten Beziehung zur Teilung des Bakteriums. Sie teilen sich vor jeder Zellteilung und werden bei den sporenbildenden Bakterien über die Spore an die nächste Generation weitergegeben.
3. Sie enthalten DNA, also die Substanz, die bei höheren Organismen ausschließlich in den Chromosomen lokalisiert ist und zwar speziell in den Chromomeren, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Gene enthalten.

Irgendwelche Vorgänge, die als Mitose gedeutet werden könnten, sind bisher in sich fortpflanzenden Bakterienzellen nicht

beobachtet worden, desgleichen konnte kein Nukleolus nachgewiesen werden. Die Nukleioide sind etwa $0,3 \mu$ groß, eine Feinstruktur ist auch im Elektronenmikroskop nicht erkennbar. Nach neueren Arbeiten von Bisset sollen die Nukleioide aus zwei Chromosomen zusammengesetzt sein; dieser bis jetzt noch allein-stehende Befund kann wohl nicht verallgemeinert werden.

Seit wenigen Jahren wird das Mutationsverhalten der Bakterien in immer steigendem Maße bearbeitet, und es ist zu erwarten, daß die Ergebnisse dieser Forschungsrichtung helfen werden, unseren Einblick in das Wesen der Bakterienzelle zu vertiefen. Die Untersuchungen werden sowohl an spontan entstandenen als auch an experimentell erzeugten Mutanten vorgenommen. Es mag zunächst etwas unverständlich erscheinen, daß man Mutationsexperimente an Organismen vornimmt, bei denen das Vorhandensein der Sexualität noch nicht endgültig erkannt werden konnte. Entscheidend für mutative Vorgänge ist stets der Nachweis, daß eine bestimmte genetisch manifest gewordene Veränderung am Organismus auf die Mutation eines einzigen Gens zurückzuführen ist. Der einfachste Weg, diesen Nachweis zu führen, liegt in der Kreuzung der Mutante mit der genetisch bekannten Wildform und in der genetischen Analyse der Bastard-Nachkommen. Dieser Weg kann bei den Bakterien vorerst noch nicht beschritten werden. Es lassen sich jedoch mit Hilfe biochemischer Methoden auch bei agamen Organismen Einblicke in das Wesen ihres Erbapparates gewinnen, auf die jetzt näher eingegangen werden soll.

Als Mutationen lassen sich bei Bakterien folgende Kriterien erfassen: Morphologische Veränderung der Kolonien, Anfälligkeit gegen Bakteriophagen, Resistenz gegenüber Giftstoffen wie Penicillin, Streptomycin, gegen Röntgenstrahlen und mutagene Chemikalien. Von besonderer Bedeutung sind jedoch die sog. „biochemischen Mutationen“ geworden, deren Wirkung darin besteht, daß das mutierte Bakterium einen bestimmten Stoff einer Reaktionskette — etwa eine Aminosäure oder ein Vitamin — nicht mehr selbst herstellen kann und demzufolge zugrunde geht. Gibt man die fehlende Substanz dem Kulturmedium zu, so wachsen die Bakterien weiter.

Dieser Befund stellt eine auffallende Parallele zu den Ergebnissen dar, die bei gleichlaufenden Versuchen am Pilz *Neurospora* und an *Drosophila* gewonnen wurden. Sie führten dort zur Aufstellung der Arbeitshypothese, daß die erste unmittelbare Wirkung eines Gens darin besteht, ein spezifisches Ferment in seiner Wirkungsaktivität zu steuern (Beadle, Tatum, Butenandt). Die Analogie zwischen den bei Bakterien aufgefundenen biochemischen Mutationen und den entsprechenden Genmutationen bei *Neurospora* und *Drosophila* legt die Annahme nahe, daß in der Bakterienzelle Gene oder doch genähnliche Körper vorhanden sein müssen und daß diese Körper ähnliche mutative Veränderungen erfahren können wie die realen Gene höherer Organismen.

Die Genetik an höheren Organismen zeigt, daß eine unmittelbare Wechselwirkung zwischen einem Gen und einem bestimmten Merkmal ein selten realisierter Ausnahmefall ist. In der Regel beteiligen sich entweder mehrere Gene an der Ausprägung eines Merkmals oder ein bestimmtes Gen wirkt sich auf die Ausgestaltung mehrerer Merkmale am Organismus aus. Der zuletzt genannte Fall, die Polyphänie oder Pleiotropie, konnte bereits mehrfach auch bei Bakterien beobachtet werden. So ist die durch eine Mutation entstandene Phagenresistenz bei *Bacterium coli* häufig mit charakteristischen morphologischen Veränderungen der Kolonien und mit einer Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit verbunden. Aus der Häufigkeit, mit der diese Mutation auftritt, läßt sich errechnen, daß es sich bei diesem Phänomen nicht um die gleichzeitig ablaufende Mutation mehrerer voneinander unabhängiger Gene handelt, sondern daß der Vorgang tatsächlich nur auf die Veränderung eines einzigen Gens zurückzuführen ist.

Für die Erfassung der mutierten Bakterien sind verschiedene Methoden ausgearbeitet worden. Wegen der Kleinheit der Organismen arbeitet man in der Regel nicht mit Einzel-Individuen, sondern mit ganzen Kolonien. Es muß bei der Kultur nur dafür Sorge getragen werden, daß jede Kolonie aus einer einzigen Mutterzelle entsteht, daß sie also einen Klon, einen erblich einheitlichen Genotypus darstellt. Mutationen, die zu äußerlich sichtbaren Veränderungen führen, werden unmittelbar mikroskopisch

ausgezählt. Für die morphologisch nicht faßbaren biochemischen Mutationen ist die von Tatum für *Neurospora* entwickelte Methode übernommen worden. Tatum ging von folgenden Überlegungen aus: Ein normales Bakterium ist in der Lage, auf einem sog. *Minimal-Medium* zu wachsen. Dieses Medium enthält außer Zucker und anorganischen Nährsalzen nur noch einige Vitamine. Treten nun Mutationen auf, die die Bildung eines bestimmten Teilprodukts einer Synthesekette, etwa der Eiweiß- oder einer Vitamin-Synthese, unmöglich machen, so kann das betreffende Individuum auf dem *Minimal-Medium* nicht mehr wachsen. Man kann andererseits *Maximal-Medien* herstellen, die eine größere Anzahl von Aminosäuren und Vitaminen zusätzlich enthalten und auf denen alle in diesem Zusammenhang interessierenden Mutanten wachsen können. Schließlich stellt man noch *Partial-Medien* her, das sind *Minimal-Medien*, denen je ein spezifischer Stoff — eine Aminosäure oder ein Vitamin — zugesetzt ist, Substanzen, von denen bekannt ist, daß sie im Aufbaustoffwechsel des Bakteriums eine Rolle spielen.

In der Praxis geht man folgenden Weg: Man läßt zunächst ein stark wirkendes mutagenes Agens, etwa Röntgen- oder UV-Strahlen, auf eine Bakterien-Suspension einwirken, um eine hohe Mutationsrate zu erzielen. Die behandelten Bakterien kultiviert man auf *Maximal-Medien* weiter. Man erhält also auch von den mutierten Organismen Kolonien, weil im *Maximal-Medium* alle lebensnotwendigen Substanzen enthalten sind. Dann werden Teile dieser Kolonien auf *Minimal-Böden* übergeimpft. Da hier nur die nicht-mutierten Organismen weiterwachsen können, kann man diese leicht von den mutierten trennen. Die mutierten Kolonien werden schließlich auf *Partial-Medien* verschiedener Zusammensetzung gebracht. Auf diese Weise läßt sich die Substanz ermitteln, die das Bakterium auf Grund der Veränderung eines bestimmten Gens nicht mehr selbst produzieren kann.

Eine dritte Möglichkeit der Feststellung von Mutationen liegt schließlich darin, daß man einer Bakterien-Suspension Bakteriophagen im Überschuß zusetzt. Nach der Bakteriolyse wachsen nur die phagenresistenten Mutanten weiter. Die gleiche Methode kann

für alle möglichen Bakteriengifte, auch für Strahlen, Anwendung finden.

Aus der Mutationsforschung an höheren Organismen ist uns bekannt, daß das Zustandekommen von Mutationen in sich teilenden Geweben weitgehend vom Entwicklungsstadium der betreffenden Zellen abhängig ist. So werden z. B. Chromosomen-Mutationen in der Regel in Ruhekernen ausgelöst, während die Chromosomen sich teilender Kerne gegenüber den mutationsauslösenden Prinzipien offenbar resistenter sind. Ähnliche Beobachtungen liegen an einigen Objekten auch für Genmutationen vor. Bei den Bakterien hat man teils in Ruhe-, teils in Teilungsstadien bevorzugt eine höhere Mutabilität bestimmter Gene nachweisen können. Die Farbmutationen von *Bacterium prodigiosum* kommen sowohl in der wachsenden als auch in der ruhenden Bakterienzelle zustande, während die Phagenresistenz-Mutationen bei *Bacterium coli* bis jetzt nur während der Wachstumsphase aufgefunden werden konnten.

In einer Population höherer Organismen mit ihrer relativ geringen Individuenzahl treten mutierte Organismen nur selten auf. Bei Bakterien liegen in dieser Beziehung andere Verhältnisse vor. Eine Oberflächenkultur von 1 mm Durchmesser enthält etwa hundert Millionen bis eine Milliarde Einzelindividuen. In derartig riesenhaften Populationen wird eine relativ hohe Anzahl von Mutanten vertreten sein. Ein Bakterienklon wird daher niemals einen einheitlichen Genotypus, sondern stets ein Gemisch verschiedener Genotypen darstellen, in dem der Selektion eine große Bedeutung zukommt. Diese Erkenntnis ist für die Interpretation einiger Phänomene notwendig, deren Deutung zunächst große Schwierigkeiten bereitet. Hierher gehört die dem Bakteriologen wohlbekannte Erscheinung, daß Bakterienkulturen innerhalb längerer Zeiträume langsame, gleitende Veränderungen erfahren können. Es hat dabei oft den Anschein, als stellten diese Umwandlungen Anpassungsreaktionen der Kultur an veränderte Umweltbedingungen, etwa Ernährungsbedingungen, dar. Es lag nahe, dieses Phänomen im lamarckistischen Sinne zu deuten. Diese Interpretation stand jedoch im Gegensatz zur streng darwinistisch ausgerichteten Mutationslehre an höheren Organismen.

Aus diesem Grunde wurde der Begriff „Mutation“ in der Bakteriologie zunächst völlig vermieden. Man sprach von „Dissoziation“ und hielt das eben erwähnte Phänomen eher für die Folge einer Dauermodifikation. Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß die in den Einzelindividuen einer Kultur abgelaufenen Mutationsschritte — genau wie bei den höheren Organismen — ungerichtet verlaufen und nicht durch die Kulturbedingungen induziert werden. Die anscheinend gerichtete, auf Zweckmäßigkeit abgestellte Anpassung der Gesamtpopulation muß als Folge der Selektion gewertet werden und kann nicht für die Bestätigung lamarckistischer Gedangengänge herangezogen werden. Ein Beweis hierfür wurde von Luria und Delbrück an *Bacterium coli* erbracht.

Das *Bacterium coli* weist eine relativ hohe Anfälligkeit gegenüber Bakteriophagen auf, es finden sich jedoch häufig phagenresistente Mutanten. Luria und Delbrück teilten nun eine Kultur von *Bacterium coli* in viele kleine Teilkulturen auf und setzten diesen Teilkulturen Phagen zu. Wenn die Resistenz erst durch die Anwesenheit der Bakteriophagen induziert würde, so könnte jedes Bakterium in diesen Teilkulturen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit resistent werden. Es müßte folglich in jeder Teilkultur ein gewisser, etwa gleich hoher Prozentsatz resistenter Kolonien entstehen. Das ist jedoch nicht der Fall. Der Anteil phagenresistenter Klone variiert in den verschiedenen Teilkulturen sehr stark. Das kann aber nur so gedeutet werden, daß die Resistenz unabhängig vom Bakteriophagen, also ohne diesen, entstanden ist. Es sind bereits vor dem Zusatz der Phagen resistente Mutanten in der Kultur vorhanden, die dem Zufall nach auf die Teilkulturen verteilt werden und die den verschieden hohen Anteil resistenter Klone pro Subkultur hervorrufen. Die zugesetzten Phagen induzieren also keine Anpassung der Kultur, sie lesen nur die resistenten Mutanten aus.

In der gleichen Weise muß auch die sog. „enzymatische Adaption“ verschiedener Bakterien erklärt werden. Man versteht darunter folgendes Phänomen: Es gibt Nährsubstanzen, die von bestimmten Bakterienarten nicht verwertet werden können, weil die für die Verwendung dieser Stoffe notwendigen Enzyme

im Bakterium nicht vorhanden sind. Es ist nun schon mehrfach beobachtet worden, daß ein derartiger Bakterienstamm nach einigen Tagen oder Wochen die ihm fehlenden Enzyme bildet und damit in der Lage ist, den Nährstoff zu verwerten. Er vererbt diese Eigenschaft sogar auf seine Nachkommen. Daß es sich hierbei nicht um eine Vererbung erworbener Eigenschaften im Sinne Lamarcks handelt, wurde von Ryan in einem ähnlich gelagerten Fall an *Bacterium coli* gezeigt. Ryan fand eine histidin-abhängige Mutante, die in einem histidin-freien Nährmedium zunächst nicht wuchs. Nach einigen Tagen erschienen jedoch einige gut ausgebildete Kolonien, die ohne den Histidin-Zusatz auskamen. Eine genaue Analyse dieses Vorgangs erbrachte folgenden Sachverhalt: In der histidin-freien Minimal-Kultur entstanden zunächst viele Mikro-Kolonien aus nur etwa 10^4 Zellen. Das Wachstum dieser Mikro-Kolonien wurde durch noch anwesende Histidinspuren ermöglicht. In diesen Kolonien laufen spontan ungerichtete Mutationen ab, dabei treten offenbar auch Mutanten auf, die in der Lage sind, ohne den Histidin-Zusatz zu gedeihen. Aus diesen Mutanten entstanden die voll ausgebildeten, anscheinend adaptierten Kolonien. Der ganze Vorgang unterbleibt, wenn man ein absolut histidin-freies Medium verwendet. Es kommt also auch hier nicht zu einer direkten Anpassung bestimmter Kolonien, es werden vielmehr aus einer größeren Anzahl völlig ungerichtet abgelaufener Mutationen die Positiv-Mutanten herausselektioniert.

Im Anschluß an die Bearbeitung spontaner Mutationen soll noch auf Untersuchungsergebnisse eingegangen werden, die in Verbindung mit experimentell ausgelösten Mutationen an Bakterien gewonnen wurden. Als mutagenes Agens wurden zunächst Röntgenstrahlen verwendet. Die ersten quantitativen Untersuchungen an bestrahlten Bakterien wurden 1940 von Lincoln an *Phytomonas stewartii* durchgeführt. Dabei wurde eine unmittelbare Abhängigkeit der Mutationsrate von der zur Anwendung gekommenen Röntgendosis festgestellt, man erhielt eine Eintrittfer-Kurve. Damit war eine offenkundige Parallele zwischen den Bakterien-Mutationen und den Gen-Mutationen an höheren Organismen, etwa an *Drosophila*, aufgefunden. Die notwendigen Röntgendosen variieren dabei nicht nur von Art zu Art sehr, es

zeigen vielmehr schon verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart eine verschiedenartige Resistenz gegenüber der Bestrahlung. Die Letaldosis liegt für die meisten Bakterien zwischen 3000 und 1 000 000 r, Milzbrandsporen sind sogar noch erheblich resistenter. Entsprechende Ergebnisse erhielt Kaplan nach UV-Bestrahlung an *Bacterium prodigiosum*. Auch das Licht erwies sich gegenüber dem *B. prodigiosum* als mutagen. Dabei wurde eine interessante Beobachtung gemacht. Es zeigte sich nämlich, daß die Anzahl der Mutationstreffer gegenüber den Tötungstreffern relativ hoch ist. Während bei UV-Bestrahlung auf einen Mutationstreffer etwa 150 Tötungstreffer fallen, sind es bei den Lichtversuchen nur 3! Man kann auf diese Weise sehr hohe Mutationsraten experimentell erzeugen. Schließlich ist es gelungen, auch mit Hilfe von Chemikalien bei Bakterien Mutationen auszulösen. Als mutagen erwiesen sich u. a. das Senfgas und Alkalihalogenide, also Substanzen, deren mutagene Wirkung auch an höheren Organismen bekannt ist.

Daß man durch die Bearbeitung von Mutationsvorgängen an Bakterien auch zur Klärung von Problemen beitragen kann, die an höheren Organismen noch völlig offen stehen, zeigt folgender Fall: Es ist bis heute noch nicht endgültig entschieden, ob mutagene Agenzien eine direkte oder eine indirekte Wirkung auf die Gene ausüben. Die Treffer-Theorie, die ja als erste das Auftreten von Gen-Mutationen nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen exakt quantitativ zu erfassen versuchte, forderte zunächst eine direkte Wirkung der Strahlen. In den vergangenen 10 Jahren ist jedoch eine Reihe mutagener Agenzien aufgefunden worden, die diese Ansicht nicht mehr uneingeschränkt rechtfertigt. Das gilt vor allem für die UV-Strahlen und für eine laufend steigende Anzahl von Chemikalien, die in ihrer quantitativen und qualitativen Wirkung den Röntgenstrahlen völlig entsprechen. Die Mikrobiologie hat zu dieser Frage einen interessanten Beitrag geliefert. Stone hat in Verbindung mit Versuchen an *Staphylococcus aureus* zunächst nur das Nährmedium ohne Bakterienzusatz mit UV bestrahlt und hat die Kokken erst einige Stunden nach der Bestrahlung auf das bestrahlte Medium übertragen. Es entstanden penicillin-resistente Mutanten in einer Häufigkeit, die

weit über dem Anteil spontaner Mutationen lag. Eine eingehende Untersuchung dieses Vorgangs erbrachte den überraschenden Befund, daß die Mutanten offenbar nicht durch die Wirkung der UV-Strahlen zustande gekommen waren, sondern daß durch die Bestrahlung im Nährmedium Peroxyde entstanden, die die Mutationsauslösung bewirkten. Die UV-Strahlen konnten in ihrer Wirkung durch Zusatz von H_2O_2 in einer bestimmten Konzentration vollständig ersetzt werden. In diesem Fall ist wohl eindeutig bewiesen, daß die Wirkung eines als mutagen bekannten Agens, der UV-Strahlen, nicht direkt, sondern indirekt auf dem Umweg über mutationsauslösende Substanzen an das Gen herangetragen wird.

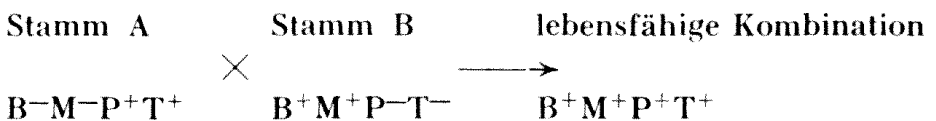
Wenn wir jetzt in einer kurzen Zusammenfassung versuchen, uns ein Bild vom Wesen der Bakterien-Mutation zu machen, so ergibt sich in einigen wesentlichen Punkten eine deutliche Parallele zum Mutationsverhalten der Gene höherer Organismen. Es lassen sich folgende Gemeinsamkeiten feststellen:

1. Sprunghafter Ablauf der Mutation, es sind keine Übergangsformen zwischen der normalen und der mutierten Form vorhanden.
2. Ungerichteter Ablauf der Mutation.
3. Auslösung der Mutationen durch die gleichen Agenzien (Röntgenstrahlen, UV-Strahlen, bestimmte Chemikalien).
4. Übereinstimmung in der Wirkungsweise der Mutation im Organismus, z. B. Ausfall eines bestimmten Ferments als Folge der Mutation eines Gens und damit Blockierung von Reaktionsabläufen im mutierten Organismus.

Man kann daraus wohl den Schluß ziehen, daß die Erbsubstanz der Bakterien in Form submikroskopischer Einheiten vorliegt, die offenbar einen ähnlichen submikroskopischen Bau und damit auch Wirkungsmechanismus besitzen wie die Gene der höheren Organismen. Es läßt sich noch nicht endgültig entscheiden, ob die eingangs erwähnten DNA-haltigen Nukleotide die Träger dieser „Bakterien-Gene“ sind, ob sie also den Chromosomen kernhaltiger Organismen völlig homolog zu setzen sind. Ein Nachweis könnte erst in Verbindung mit der zytogenetischen

Analyse von Bakterien-Bastarden geführt werden, die vorerst noch unmöglich ist. Es erscheint daher ratsam, nomenklatorisch noch zwischen den „Bakterien-Genen“ und den „Chromosomen-Genen“ zu unterscheiden.

Abschließend sei noch kurz das Problem der Sexualität der Bakterien erwähnt, das ja in engstem Zusammenhang mit dem Verteilungsmechanismus der im Bakterium vorhandenen Erbinheiten stehen muß. Da die Bakterien bis vor wenigen Jahren noch als kernlose Organismen angesprochen wurden, war der Ablauf einer sexuellen Fortpflanzung undenkbar. In den letzten Jahren wurden jedoch Untersuchungsergebnisse publiziert, die die Möglichkeit des Ablaufs von Sexualvorgängen bei den Bakterien zumindest nicht ausschließen. Es ließen sich zunächst mehrfach Verschmelzungsvorgänge zwischen den Nukleoiden benachbarter Bakterien und ihre spätere Trennung beobachten. Wichtiger aber sind einige Befunde, die Lederberg an *Bacterium coli* erhielt. Lederberg arbeitete mit 2 verschiedenen biochemischen Doppelmutanten. Der Stamm A konnte Biotin und Methionin nicht mehr selbst herstellen, der Stamm B Prolin und Threonin. Die beiden mutierten Stämme wurden zunächst in flüssigem Medium gemischt kultiviert und dann auf ein Minimal-Medium gebracht. Hier dürften beide Stämme nicht wachsen, es erschienen jedoch einige Kolonien. Aus der Häufigkeit, mit der diese Kolonien auftraten, ließ sich errechnen, daß es sich nicht um Rückmutationen handelt. Das Auftreten dieser lebensfähigen Kolonien versuchte Lederberg damit zu erklären, daß zwischen den beiden Stämmen eine „Kreuzung“ und in Verbindung damit ein „Faktorenaustausch“ zustande gekommen sei. Theoretisch wäre es denkbar, daß durch diese Vorgänge lebensfähige Kombinationen entstehen:



Es handelt sich bei diesem Phänomen um den bisher einzigen beschriebenen Fall dieser Art, der noch nicht dazu berechtigt, weitreichende Schlüsse über das Vorhandensein der Sexualität bei den Bakterien generell zu ziehen. Sollte sich diese Hypothese an-

hand eines breiteren empirischen Untersuchungsmaterials unterbauen lassen, so müßten auch für die Bakterien Vorgänge angenommen werden, die bei kernhaltigen Organismen als crossing-over bekannt sind und hier das Vorhandensein von Chromosomen voraussetzen. Die Analogie zu den komplizierten zytogenetischen Erscheinungen der höheren Organismen ist überraschend, wenn wir uns auch noch keine Vorstellungen über den mechanischen Ablauf derartiger Vorgänge in der Bakterienzelle machen können.

Die erst wenige Jahre alte Arbeitsrichtung der Mutationsforschung an Bakterien hat bereits recht aufschlußreiche Zusammenhänge zwischen der Bakterienzelle und der Zelle kernhaltiger Organismen erarbeitet. Zu ganz entsprechenden Ergebnissen hat die zytologische Bearbeitung dieser Organismengruppe geführt. Es hat den Anschein, als verringerten sich damit die Gegensätze, die zwischen der Bakterienzelle und der Zelle schlechthin noch immer bestehen. Vielleicht erfordert die überaus hohe physiologische Aktivität — das hervorstechendste Charakteristikum der Bakterienzelle — ihre abweichende Struktur, ohne daß in dieser Differenz ein prinzipieller Unterschied im Wesen der beiden Zelltypen gesehen werden darf.