

Biosynthese eines Enzyms

Information, Induktion, Repression*)

Von Prof. Dr. JACQUES MONOD**)

Service de Biochimie Cellulaire, Institut Pasteur, Paris

Die genetische und biochemische Untersuchung des Systems, das bei *Escherichia coli* für die Synthese der β -Galactosidase verantwortlich ist, ergab, daß die Fähigkeit zur Enzymsynthese von einem Gen bestimmt wird, das offenbar die gesamte Information über die Struktur des Proteinmoleküls enthält. Ein zweites Gen, dem ersten unmittelbar benachbart, aber von ihm funktionell unabhängig, steuert die Bildung eines Repressors, dessen Aufgabe es ist, die Aktivität des galactosidase-synthetisierenden Systems zu hemmen. Extrazelluläre Induktoren, welche die Synthese des Enzyms stimulieren, wirken als Antagonisten des intrazellulären Repressors.

1. Einleitung

Die Biosynthese eines Enzyms wird von zweierlei Faktoren gesteuert: solchen, die unspezifisch bei Proteinsynthesen allgemein beteiligt sind, und solchen, die spezifisch für die Bildung eines bestimmten Enzyms oder Enzym-Systems verantwortlich sind. Nur von der spezifischen Steuerung soll hier die Rede sein.

Das Experiment hat gezeigt, daß zur Synthese eines Enzyms drei Arten spezifischer Faktoren nötig sind: Gene, Induktoren, Repressoren. Ihre Bedeutung und ihr Zusammenwirken sollen hier besprochen werden. Dabei wird sich die Diskussion hauptsächlich auf das Enzym β -Galactosidase aus dem Bakterium *Escherichia coli* erstrecken, ein System, das sich als besonders günstig für derartige Studien erwiesen hat.

2. Die Wirkung spezifischer Repressoren

Man kennt bereits seit Jahren einen der enzymatischen Induktion¹⁾ entgegengesetzten Effekt, der darin besteht, daß die Anwesenheit eines Zuckers, z. B. Glucose, im Nährmedium einer Bakterienkultur die Synthese einiger Enzyme teilweise oder vollständig unterdrückt^{2–4)}. Dieser „Glucose-Effekt“ macht sich durch die Erscheinung der Diauxie⁵⁾ beim Wachstum der Bakterienkultur bemerkbar^{6, 7)}. Er

betrifft hauptsächlich die induzierbaren (adaptiven) Enzyme, kann sich aber auch auf konstitutive Enzyme auswirken, das heißt, auf Enzyme, zu deren Bildung in den Zellen kein spezifischer Induktor notwendig ist.

Seine im Gegensatz zum Induktions-Effekt geringere Spezifität (Glucose kann die Synthese einer ganzen Reihe verschiedener Enzyme hemmen, wogegen als Induktoren allein die Substrate eines Enzyms oder einige sterische Analoga geeignet sind) schien zunächst auf eine grundsätzlich andersartige Natur des Glucose-Effektes zu deuten. 1953 wurden jedoch hochspezifische Hemmeffekte bei der Biosynthese von Enzymen entdeckt, z. B. bei der konstitutiven β -Galactosidase einiger *E. coli*-Stämme. Die Synthese dieses Enzyms wird durch sein Reaktionsprodukt Galactose oder sogar durch einige seiner Substrate, z. B. durch Lactose⁸⁾, gehemmt. Auch die Biosynthese der Tryptophan-Synthetase, eines bei der Tryptophan-Bildung mitwirkenden Enzyms, wird spezifisch sowohl vom Tryptophan als auch von verschiedenen Strukturanalogen gehemmt⁹⁾. Ebenso ist die Bildung des komplizierten, für die Methionin-Biosynthese verantwortlichen Enzymsystems in *E. coli* durch Methionin spezifisch hemmbar^{10, 11)}.

Im Anschluß an diese ersten Beobachtungen wurden weitere Beispiele dieser Erscheinung untersucht. So wird die Bildung jedes der Enzyme, die in einer Folge von Syntheseschritten N-Acetylornithin in Arginin umwandeln, vom Arginin gehemmt^{12, 13)}. Die Biosynthese der vier Enzyme, die am Aufbau des Pyrimidin-Kerns aus Asparaginsäure beteiligt sind, wird in Gegenwart von Uracil vollständig unterdrückt¹⁴⁾. Entsprechende spezifische Effekte ließen sich bei der Biosynthese der für den Purinaufbau verantwortlichen Enzyme nachweisen¹⁵⁾. Im Laufe der letzten zwei Jahre sind zahlreiche andere Beispiele dieser Erscheinung entdeckt worden^{16, 17)}.

⁸⁾ J. Monod u. G. Cohen-Bazire, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 236, 417 [1953].

⁹⁾ J. Monod u. G. Cohen-Bazire, ebenda 236, 530 [1953].

¹⁰⁾ M. Cohn, G. N. Cohen u. J. Monod, ebenda 236, 476 [1953].

¹¹⁾ S. Wiejesundera u. D. D. Woods, Biochem. J. 55, viii [1953].

¹²⁾ H. J. Vogel in W. D. McElroy u. B. Glass: The Chemical Basis of Heredity. Johns Hopkins Press, Baltimore 1957, S. 276.

¹³⁾ L. Gorini u. W. K. Maas, Biochim. biophysica Acta 25, 208 [1957].

¹⁴⁾ R. A. Yates u. A. B. Pardee, J. biol. Chem. 227, 677 [1957].

¹⁵⁾ B. Magasanik in W. D. McElroy u. B. Glass: The Chemical Basis of Development. Johns Hopkins Press, Baltimore 1958, S. 485.

¹⁶⁾ A. B. Pardee: Ciba Symposium on the Regulation of Cell Metabolism, J. u. A. Churchill Ltd., London 1959, S. 295.

¹⁷⁾ B. Magasanik, A. K. Magasanik u. F. C. Neidhardt: ebenda S. 334.

*) Erweiterte und ergänzte Fassung eines am 21. 6. 1957 vor dem GDCh-Ortsverband Freiburg/Brsg. gehaltenen Vortrags.

**) Diese Arbeit wurde unterstützt von der „National Science Foundation“, vom „Jane Coffin Childs Memorial Fund“ und vom „Commissariat à l’Energie Atomique“.

¹⁾ Anm. d. Übers.: Als Induktion bezeichnet man die Erscheinung, daß manche Enzyme von Bakterien nur dann synthetisiert werden, wenn das Kulturmedium das Substrat des Enzyms (oder eine chemisch ähnliche Verbindung) enthält. Unter solchen Bedingungen gebildete Enzyme nennt man induzierbare oder adaptive Enzyme. Daneben gibt es konstitutive Enzyme, deren Synthese keines extrazellulären Induktors bedarf.

²⁾ F. Dienert, Ann. Inst. Pasteur 14, 139 [1900].

³⁾ M. Stephenson u. J. Yudkin, Biochem. J. 30, 506 [1936].

⁴⁾ E. F. Gale, Bacteriol. Rev. 7, 139 [1943].

⁵⁾ Anm. d. Übers.: Von Diauxie spricht man, wenn Mikroorganismen von den in ihrem Kulturmedium enthaltenen Substanzen zunächst nur diejenigen verbrauchen, für die sie konstitutive Enzyme besitzen, und später die Substrate, für deren Nutzung adaptive Enzyme gebildet werden müssen. Beide Wachstumsperioden sind deutlich voneinander getrennt.

⁶⁾ J. Monod: Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Thèse Doctorat ès Sciences, Hermann Edit., Paris 1942.

⁷⁾ M. Cohn u. K. Horibata, im Druck.

Man kann also heute annehmen, daß diese Erscheinung — zumindest bei Bakterien — eine Regel darstellt, die sich folgendermaßen formulieren läßt: Ein essentieller Metabolit hemmt selektiv die Biosynthese der Enzyme, die für seine eigene Synthese verantwortlich sind. Vogel hat für diesen Effekt die Bezeichnung „Repression“ vorgeschlagen, die wir hier verwenden wollen. Es sei betont, daß der Ausdruck „Repression“ ausschließlich einen spezifischen Hemmeffekt bei der Biosynthese eines Enzyms bedeutet und nicht mit der bekannten Hemmung der Aktivität von Enzymen durch ihre Umsetzungsprodukte verwechselt werden darf.

Wie man sieht, sind die Wirkungen der Repression denen der Induktion entgegengesetzt gleich. Verursacht durch zum Teil sehr entfernte Produkte der Enzymwirkung, macht sich die Repression durch eine Blockierung der Enzymsynthese bemerkbar, während die meistens durch ein Substrat verursachte Induktion die Geschwindigkeit der Enzym-Synthese vergrößert. Unter diesen Umständen scheint es gerechtfertigt, für beide Effekte einen einzigen, sowohl für die induzierbaren als auch für die konstitutiven Systeme gültigen Grundmechanismus anzunehmen. Dazu kann man sich zwei einander ausschließende Hypothesen überlegen:

1. Die Primär-Reaktion ist eine Induktion. In diesem Fall würde der Repressor als Antagonist eines externen oder internen Induktors wirken¹⁸⁾.

2. Die primäre Reaktion ist „negativ regulierend“, d. h. sie ist eine Repression. Dann würde der Induktor als Antagonist eines internen Repressors wirken^{19–21)}.

Um eine dieser Hypothesen zu bestätigen, müßte man entweder zeigen, daß an einem repressiblen System ein Induktions-Mechanismus beteiligt ist, oder daß in einem induzierbaren System ein spezifischer Repressions-Mechanismus nachzuweisen ist.

Beides war bisher nicht möglich. Wie oben erwähnt sind aber die meisten induzierbaren Systeme glucose-empfindlich, sie zeigen also einen nicht-spezifischen Repressions-Effekt. Magasanik und Mitarbeiter^{15, 17, 19)} konnten kürzlich zeigen, daß der Glucose-Effekt in vieler Hinsicht den spezifischen Repressions-Effekten vergleichbar ist. Sie nahmen daher an, daß die Glucose die Rolle einer bevorzugten Vorstufe des internen Repressors spielt. Diese Hypothese ist deswegen von großem Wert, weil sie die verschiedenen spezifischen und nicht-spezifischen Repressions-Effekte, die bei der Biosynthese von Enzymen beobachtet werden, auf denselben Grundmechanismus zurückführt. Sollte sie sich bestätigen lassen, so wäre die zweite der beiden oben genannten Hypothesen (S. 686) sehr wahrscheinlich richtig. Die Frage ist also: Ist an der Steuerung der Biosynthese eines induzierbaren Enzymsystems ein interner und spezifischer Repressor beteiligt oder nicht? Neuere Untersuchungen an *Escherichia coli*-Mutanten, bei denen die Bedingungen für die Synthese der β -Galactosidase geändert sind, scheinen eine erste Antwort zu geben.

3. β -Galactosidase und Galactosid-Permease bei *E. coli*

Zunächst möchte ich die Eigenschaften des Enzyms β -Galactosidase beschreiben, das die Hydrolyse der Lactose und anderer β -Galactoside bei *E. coli* katalysiert. Dieses

¹⁸⁾ M. Cohn u. J. Monod, in: Adaptation in Microorganisms. Cambridge University Press 1953, S. 132.

¹⁹⁾ F. C. Neidhardt u. B. Magasanik, Nature [London] 178, 801 [1956]; J. Bact. 73, 253 [1957]; B. Magasanik, F. C. Neidhardt u. A. P. Levin: Physiological Adaptation. Amer. Physiol. Soc., Washington 1958, S. 159.

²⁰⁾ H. J. Vogel, Proc. nat. Acad. Sci. USA 43, 491 [1957].

²¹⁾ A. B. Pardee, F. Jacob u. J. Monod, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 246, 3125 [1958].

von Cohn^{22, 23)} gereinigtes Enzym wurde kürzlich von Wallenfels und Zarnitz^{24, 25)} kristallisiert. Es ist ein Protein, dessen hohes Molekulargewicht (750000) sicher durch die Polymerisation einer kleineren Einheit bedingt ist, denn das Molekül enthält sechs spezifische Acceptor-Stellen für Galactoside und sechs amino-endständige Threonin-Reste²⁶⁾. Nur β -Galactoside werden von der β -Galactosidase hydrolysiert und auch transgalactosidiert. Thio-galactoside, die man durch Ersatz des glykosidischen Sauerstoff-Atoms gegen Schwefel erhält, werden nicht hydrolysiert. Sie besitzen aber für das Enzym eine Affinität, die der von O-Galactosiden fast gleichkommt.

Die β -Galactosidase ist ein intrazelluläres Enzym. Deshalb müssen die Galactoside, sollen sie umgewandelt werden, in die Zellen eindringen. Man weiß bereits seit einigen Jahren, daß dafür die Galactosid-Permease verantwortlich ist, ein Permeationsfaktor, der die kinetischen Eigenschaften und die Spezifität eines Enzyms besitzt^{27–29)}. Bakterien mit viel β -Galactosidase, aber ohne Galactosid-Permease, setzen, solange sie unverletzt sind, Lactose nicht oder nur äußerst langsam um. Umgekehrt können Bakterien, die Galactosid-Permease, nicht aber β -Galactosidase besitzen Galactoside in sich aufnehmen und anreichern, ohne sie weiter zu verarbeiten.

Bei normalen *E. coli*-Stämmen (Wildstämmen) sind sowohl die β -Galactosidase als auch die Galactosid-Permease induzierbar. Die wirksamsten Induktoren sind Alkyl-galactoside oder Alkyl-thio-galactoside. Thiogalactoside sind besonders bequem anzuwenden, da sie weder von der β -Galactosidase hydrolysiert noch irgendwie anders von dem Bakterium umgesetzt werden²⁷⁾.

4. Genetik des Systems β -Galactosidase — Galactosid-Permease bei *E. coli*

Es ist seit langem bekannt^{30–32)}, daß genetische Mutationen bei *E. coli*-Stämmen die Fähigkeit, Galactoside und vor allem Lactose umzusetzen, beeinflussen können. Die biochemischen Auswirkungen dieser Mutationen schienen solange nicht eindeutig, als man nicht erkannt hatte, daß die Galactosid-Permease ein von der β -Galactosidase verschiedener Faktor ist. Etwas vereinfacht kann man die spontanen oder induzierten Mutationen, die bei *E. coli* auftreten und die Umsetzungen der Galactoside spezifisch betreffen, in drei Klassen einteilen^{31, 28)}.

1. Ein Mutationstyp, den wir z-Mutationen nennen wollen,

$$z^+ \rightleftharpoons z^-$$

macht sich durch den Verlust (z^-) oder den Erwerb (z^+) der Fähigkeit, β -Galactosidase zu synthetisieren, bemerkbar.

2. Eine zweite Mutationsart (y-Mutationen)

$$y^+ \rightleftharpoons y^-$$

bewirkt den Verlust (y^-) oder den Erwerb (y^+) der Fähigkeit, die Galactosid-Permease zu synthetisieren.

3. Eine dritte Mutationsart (i-Mutationen)

$$i^+ \rightleftharpoons i^-$$

kann man an dem Erwerb (i^-) oder dem Verlust (i^+) der Fähigkeit erkennen, die Galactosidase und die Permease

²²⁾ M. Cohn u. J. Monod, Biochim. biophysica Acta 7, 153 [1951].

²³⁾ M. Cohn, Bacteriol. Rev. 21, 140 [1957].

²⁴⁾ K. Wallenfels u. M. L. Zarnitz, diese Ztschr. 69, 482 [1957].

²⁵⁾ M. L. Zarnitz: Dissertation, Universität Freiburg/Brs. 1958.

²⁶⁾ M. Cohn, persönl. Mitteilung.

²⁷⁾ J. Monod: Enzymes, Units of Biological Structure and Function. Academic Press, New York 1956, S. 7.

²⁸⁾ H. V. Rickenberg, G. N. Cohen, G. Buttin u. J. Monod, Ann. Inst. Pasteur 91, 829 [1956].

²⁹⁾ G. N. Cohen u. J. Monod, Bacteriol. Rev. 21, 169 [1957].

³⁰⁾ I. M. Lewis, J. Bacteriol. 28, 619 [1934].

³¹⁾ J. Monod u. A. Audureau, Ann. Inst. Pasteur 72, 868 [1946].

³²⁾ J. Lederberg, Genetics 32, 505 [1947].

konstitutiv, d. h. ohne einen externen Induktor zu synthetisieren.

Die z- und y-Mutationen sind insofern spezifisch, als sie entweder die Galactosidase oder die Permease betreffen. Die i-Mutationen beeinflussen immer Galactosidase und Permease zugleich.

Die drei Mutationsarten sind voneinander unabhängig, da alle Phänotypen, die durch Kombination der verschiedenen Allele³³⁾ möglich sind (s. Tabelle 1), bis auf einen gefunden werden konnten.

| Genotyp | Biochemischer Phänotyp | | | |
|---|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| | Mit Induktor Galac- tosidase | Permease | Ohne Induktor Galac- tosidase | Permease |
| z ⁺ y ⁺ i ⁺ | + | + | — | — |
| z ⁺ y ⁺ i ⁻ | — | + | — | — |
| z ⁺ y ⁻ i ⁺ | + | — | — | — |
| z ⁺ y ⁻ i ⁻ | + | + | + | + |
| z ⁻ y ⁺ i ⁺ * | — | — | — | — |
| z ⁻ y ⁺ i ⁻ ** | — | — | — | — |
| z ⁻ y ⁻ i ⁺ | + | — | + | — |
| z ⁻ y ⁻ i ⁻ | — | + | — | + |

*) Dieser Genotyp konnte noch nicht isoliert werden, da er durch Rekombination nur schwierig zu erhalten ist und sich nicht selektiv züchten läßt.

**) Dieser Genotyp konnte bei einem Stamm beobachtet werden, bei dem vollständiger Verlust der Lac-Region des *Escherichia coli*-Chromosoms eingetreten war.

Tabelle 1. Biochemische Genotypen und Phänotypen des Systems β -Galactosidase — Galactosid-Permease

Die genetische Analyse (durch Rekombination und Transduktion³⁴⁾ dieser verschiedenen Mutationen hat gezeigt, daß sie auf einen ganz engen Bereich des Chromosoms von *E. coli* beschränkt sind, den wir „Lac“-Region nennen wollen. Diese Tatsache ist bemerkenswert, doch haben Demerec³⁵⁾ und Hartman³⁶⁾ bewiesen, daß eine enge Assoziation der Gene, die metabolische Reaktionsketten steuern, bei den Enterobakterien fast eine Regelmäßigkeit ist.

Die klassischen Arbeiten von Lederberg³⁴⁾ — sie sind durch Versuche von Wollman und Jacob^{37, 38)} bestätigt worden — über die Kinetik des Chromosomen-Überganges bei der Konjugation von *E. coli*-Zellen haben ergeben, daß die Lac-Region sich in gleicher Entfernung von den Genorten „Threonin“ (T) und „Galactose“ (Gal) befindet. Die erst in letzter Zeit in Angriff genommene Analyse der Feinstruktur der Lac-Region²¹⁾ lieferte bis jetzt nur ein sehr unvollständiges Bild, wie es in Abb. 1 dargestellt ist. Man sieht aber, daß alle z-Mutationen an einem Ende der Region, die y-Mutationen am anderen Ende zu finden sind; die i-Mutationen liegen wahrscheinlich dazwischen. Die Lage einiger z-Mutationen relativ zueinander und zu einer der i-Mutationen konnte eindeutig aufgeklärt werden.

Es ist zu betonen, daß die genetischen Entfernungen innerhalb dieser Region äußerst klein sind und daß im besonderen die Koppelung zwischen den einzelnen z-Mutationen und zwischen den z- und i-Mutationen sehr eng ist. Die Häufigkeit von Rekombinationen zwischen z und i ist um den Faktor 100 oder 1000 kleiner, als entsprechende Werte etwa für die Genorte „Threonin“ oder „Galactose“.

³³⁾ Anm. d. Übers.: Allele Erbfaktoren oder kurz Allele sind die Zustandsformen eines Gens, die phänotypische Unterschiede hervorrufen. Sie können durch Mutation und Rückmutation ineinander übergehen.

³⁴⁾ Vgl. J. Lederberg, diese Ztschr. 71, 473 [1959].

³⁵⁾ M. Demerec, I. Blomstrand u. Z. E. Demerec, Proc. nat. Acad. Sci. USA 41, 359 [1955].

³⁶⁾ P. E. Hartman: Genetic Studies with Bacteria. Carnegie Institution of Washington, Publ. Nr. 672, 1956, S. 35.

³⁷⁾ E. Wollman u. F. Jacob, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 240, 2449 [1955].

³⁸⁾ F. Jacob u. E. Wollman: Replication of Macromolecules. Symp. Soc. Exptl. Biol. 12, Cambridge University Press 1958, S. 75.

³⁹⁾ F. Jacob u. E. Wollman: 7. Intern. Congr. Microbiol., Almqvist & Wiksell, Stockholm 1958, S. 15.

Das bedeutet, daß die Länge des Lac-Abschnittes höchstens $\frac{1}{200}$ der Gesamtlänge des *E. coli*-Chromosoms ausmacht.

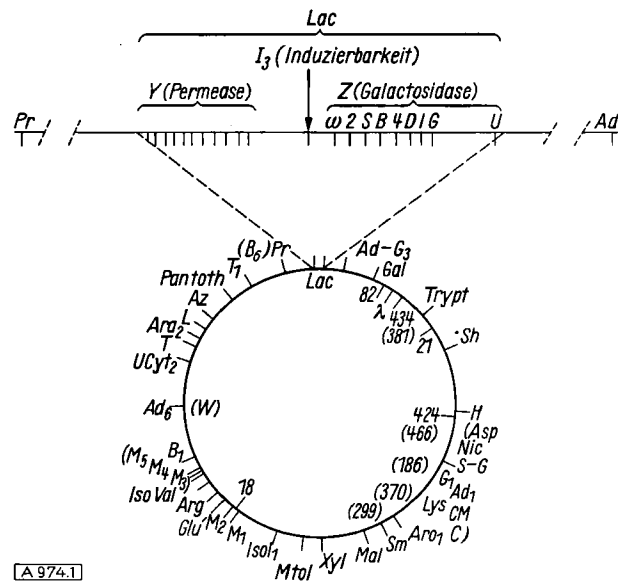


Abb. 1. Struktur des Lac-Abschnitts auf dem Chromosom von *Escherichia coli*. Der obere Teil der Abbildung zeigt eine vergrößerte schematische Wiedergabe des Lac-Abschnitts. Auf dem Kreis im unteren Teil der Abbildung ist die Lage des Lac-Abschnitts relativ zu anderen bekannten Genorten auf der Koppelungsgruppe von *Escherichia coli* angegeben, vgl. ³⁹⁾

Diese extrem gedrängte Anordnung läßt vermuten, daß die Lac-Region eine Funktionseinheit ist, die aber — je nach dem Struktur-Element, das bei einer Mutation verändert wird — sehr verschieden beeinflußt werden kann. Um genaueres darüber zu erfahren, müssen wir nach der Rolle, welche die z- und i-Mutationen spielen und nach der Art der gegenseitigen Wechselwirkung fragen. Man könnte z. B. annehmen, daß die z-Region die genetische Information für die Struktur des Proteins β -Galactosidase trägt, während die i-Region die Bedingungen bestimmt, unter denen diese Information an das Cytoplasma weitergegeben wird.

5. Die genetische Kontrolle der Protein-Struktur

Ist die Annahme gerechtfertigt, daß die z-Region die strukturelle Information für das Enzym-Protein β -Galactosidase enthält? — Ist sie es, so folgt, daß Mutationen in der z-Region sich entweder durch den vollständigen Verlust der Fähigkeit zur Synthese des Proteins oder durch eine nachweisbare Veränderung der Struktur des Proteins bemerkbar machen müssen⁴⁰⁾.

Man hat also versucht, bei z-Mutanten, die eine aktive β -Galactosidase nicht synthetisieren können, ein Protein nachzuweisen, das der β -Galactosidase immunologisch identisch oder analog ist. Unter 16 genetisch verschiedenen z-Mutanten, die bis heute untersucht wurden, bilden tatsächlich acht ein Protein, das die β -Galactosidase aus ihrer Verbindung mit einem spezifischen Antikörper verdrängt. Unter diesen acht sind vier, die eine vollständige Kreuzreaktion geben, d. h. die β -Galactosidase vollkommen verdrängen, während die vier anderen nur teilweise kreuzreagieren, d. h. sich nur zu 20 bis 60% mit dem Antikörper verbinden. Einige dieser Proteine besitzen sogar noch eine sehr schwache, aber doch signifikante Galactosidase-Aktivität⁴¹⁾.

⁴⁰⁾ y-Mutationen sind natürlich ebenso Interessant wie die z-Mutationen, aber die Schwierigkeit, in vitro die Galactosid-Permease nachzuweisen, hat es bis jetzt nicht erlaubt, sie näher zu untersuchen.

⁴¹⁾ D. Perrin, A. Bussard u. J. Monod, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 249 [1959], im Druck.

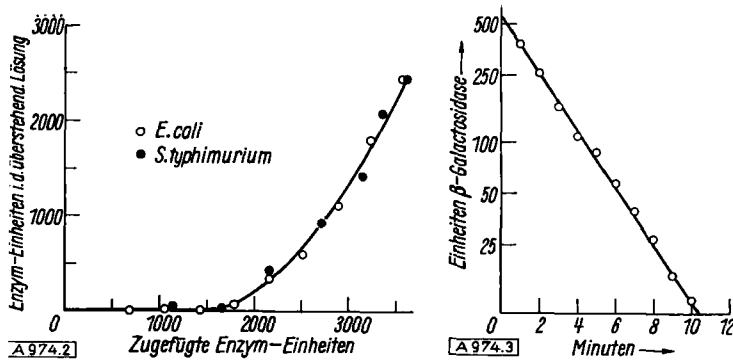


Abb. 2 (links). Immunologische Titration der β -Galactosidase aus *Escherichia coli* und aus einem Stamm von *Salmonella typhimurium*, der den Lac-Abschnitt von *Escherichia coli* erhalten hat. Steigende Mengen des aus dem einen oder dem anderen Stamm isolierten Enzyms wurden zu gleichen Mengen Antiserum gegeben. Nach 48 Stunden wurde der Niederschlag entfernt und die enzymatische Aktivität in der überstehenden Lösung bestimmt. Nach⁴²⁾

Abb. 3 (rechts). Thermische Inaktivierung einer Mischung von β -Galactosidase aus *Escherichia coli* und von β -Galactosidase aus einem Stamm von *Salmonella typhimurium*, auf den der Lac-Abschnitt von *Escherichia coli* übertragen wurde. Das Gemisch enthielt 20 % *E. coli*-Enzym und 80 % Enzym aus *Salmonella typhimurium*. Temperatur: 58 °C. Die monomolekulare Inaktivierung mit konstanter Geschwindigkeit zeigt, daß die beiden Enzyme im Hinblick auf ihr thermisches Verhalten identisch sind. Nach⁴²⁾

Diese Beobachtungen zeigen, daß Mutationen in der z-Region sich durch eine Änderung der Struktur des Proteins β -Galactosidase bemerkbar machen. Sie zeigen außerdem, daß sich die von verschiedenen Mutanten dieser Region gebildeten Proteine nicht nur von der Galactosidase, sondern auch voneinander unterscheiden, und beweisen damit, daß die z-Region eine Information für die Struktur der β -Galactosidase enthält.

Man wird nun fragen, ob diese Region die gesamte in Frage kommende Information enthält. Cohn, Lennox und Spiegelman^{41a)} konnten durch Transduktion das Lac-Segment von *E. coli* auf *Shigella dysenteriae* übertragen, ein Bakterium, das normalerweise weder β -Galactosidase noch Permease synthetisieren kann. Nun weiß man, daß die durch einen Bakteriophagen in der Transduktion übertragenen Chromosomenabschnitte ganz klein sind. Nach der Transduktion synthetisiert *Shigella dysenteriae* jedoch eine β -Galactosidase, die mit dem Enzym aus *Escherichia coli* identisch ist. In letzter Zeit konnte Changeux⁴²⁾ — diesmal durch Rekombination — das Lac-Segment vom *E. coli*-Chromosom auf *Salmonella typhimurium* übertragen und damit die Synthese von β -Galactosidase und Galactosid-Permease in diesem Bakterium hervorrufen. Auch hier stimmen sowohl die spezifischen Aktivitätseigenschaften der Galactosidase und Permease als auch die immunologischen Eigenschaften und der Koeffizient der thermischen Inaktivierung der β -Galactosidase mit den Werten und Eigenschaften der *E. coli*-Enzyme überein (vgl. Abb. 2 und 3). Wäre die Struktur eines Proteins nicht durch ein Gen, sondern durch mehrere Gene oder noch allgemeiner durch einen genetischen und biochemischen „Kontext“ bestimmt, dann wären diese Ergebnisse nicht zu erwarten. Man darf somit annehmen, daß der Lac-Abschnitt — genauer: die z-Region — die gesamte für die Struktur des Moleküls β -Galactosidase notwendige Information enthält.

6. Die genetische Kontrolle der Repression und der Induzierbarkeit

Es bleibt jetzt zu fragen, wie die i-Mutationen dafür sorgen, daß die in der z-Region enthaltene Information wirksam wird. Erinnern wir uns, daß in *E. coli*-Wildstämmen (i^+z^+) die „z-Information“ nur dann zur Auswirkung kommt,

^{41a)} M. Bohn, E. Lennox u. S. Spiegelmann, *Biochim. biophysica Acta* [1959], im Druck.

⁴²⁾ J.-P. Changeux, persönl. Mitteilung.

d. h. daß das Enzym nur dann synthetisiert werden kann, wenn ein spezifischer Induktor vorhanden ist. Bei den konstitutiven Mutanten (i^-z^+) andererseits wird die Information von selbst wirksam, das Enzym wird ohne einen Induktor synthetisiert. Wie kann man den genetischen und biochemischen Unterschied zwischen der Form i^+ und der Form i^- deuten? Um hier eine Antwort zu finden, muß man sowohl die cytoplasmatische Auswirkung der verschiedenen Allele der i- und z-Mutationen untersuchen als auch ihre gegenseitige Beeinflussung, wenn sie in der Zelle entweder auf demselben oder auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind. Dank einer Technik, die es erlaubt, die Kinetik der β -Galactosidase-Synthese in den Zygoten von *E. coli* zu bestimmen, d. h. in Zellen, die bei der Konjugation von männlichen und weiblichen Bakterien entstehen, konnte man diese Fragen experimentell bearbeiten.

Zunächst sei erwähnt, daß nach Wollman und Jacob³⁷⁾ die Konjugation bei *E. coli* im wesentlichen in der partiellen Übertragung eines Chromosoms einer männlichen auf eine weibliche Zelle besteht. Diese Übertragung ist gerichtet, d. h. das Chromosom dringt immer von derselben Seite ein und sie ist außerdem progressiv, so daß eine künstliche mechanische Unterbrechung des Vorgangs den Augenblick zu bestimmen gestattet, in dem irgendein Gen des Chromosoms in das Cytoplasma der weiblichen Zelle eindringt. Schließlich — und das ist sehr wichtig — scheint es, daß ausschließlich genetisches Material übertragen wird und daß praktisch keine Verschmelzung oder Übertragung von Cytoplasma stattfindet. Nach Ablauf der Konjugation enthält die Zygote das Cytoplasma der weiblichen Zelle, zwei oder drei Chromosomen weiblichen Ursprungs und ein Chromosom oder einen Chromosomenabschnitt der männlichen Zelle.

Die erste Frage, die man sich nun hinsichtlich der Beziehungen zwischen i- und z-Mutationen zu stellen hat, ist die, ob diese Mutationen dieselbe Funktionseinheit betreffen, d. h. das gleiche Gen oder Cistron im Sinne von Benzer⁴³⁾, oder ob sie im Gegenteil zwei verschiedene Cistronen verändern und sich dann unabhängig voneinander im Cytoplasma auswirken können. Im ersten Fall wäre ein Zusammenspiel zwischen z- und i-Mutation nur möglich, wenn beide in der gleichen genetischen Struktur und im gleichen Chromosom sitzen; z- und i-Strukturen, die auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, könnten nicht miteinander reagieren. Im zweiten Fall wäre die gegenseitige Beeinflussung von einer genetischen Assoziation unabhängig, und die Anordnung der Allele z und i auf verschiedenen Chromosomen würde zum gleichen Resultat führen wie die Lokalisation der beiden Allele auf dem selben Chromosom.

Man erzeugt also Zygoten durch Konjugation männlicher Zellen der Struktur z^{+i+} mit weiblichen Zellen der Struktur z^{-i-} . Beide Stämme werden unter Ausschluß eines Induktors gemischt. Beide Eltern können das Enzym nicht synthetisieren, da die männliche Form induzierbar und die weibliche eine z^{-} -Mutante ist. Abb. 4 zeigt, daß die Zygoten, die durch Injektion des Chromosoms z^{+i+} in die weiblichen Zellen z^{-i-} gebildet werden, beträchtliche Mengen des Enzyms synthetisieren. Die Synthese beginnt praktisch sofort nach dem Eindringen des z^{+i+} -Segmentes des männlichen Chromosoms in die weibliche Zelle. Man kann berechnen, daß die Geschwindigkeit der Enzymsynthese genau dem entspricht, was man — bei Berücksich-

⁴³⁾ S. Benzer in W. D. McElroy u. B. Glass: *The Chemical Basis of Heredity*. Johns Hopkins Press, Baltimore 1957, S. 70. — Anm. d. Übers.: Als Cistron bezeichnet Benzer einen Chromosomen-Abschnitt, der als genetische Einheit wirkt, innerhalb dessen aber an verschiedenen Stellen (loci) Mutationen auftreten können (vgl. die Darstellung des z-Abschnittes in Abb. 1).

tigung der Zahl der gebildeten Zygoten – erwarten sollte, wenn das Gen z^+ plötzlich voll wirksam wird.

Die Kurve „ohne Induktor“ in Abb. 4 zeigt, daß die Enzymsynthese bei den Zygoten nach einiger Zeit aufhört. Wir wollen später noch auf diese Erscheinung zurückkommen und im Augenblick nur das während der ersten 40 Minuten nach der Zygotenbildung erhaltene Ergebnis berücksichtigen, d. h. daß man bei dieser Kreuzung ein sofortiges und vollständiges Zusammenspiel der weiblichen

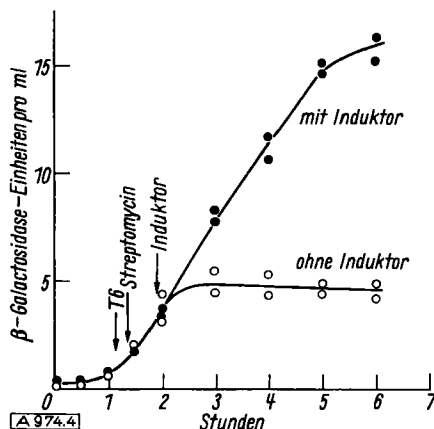


Abb. 4. Synthese von β -Galactosidase durch Zygoten von *Escherichia coli*, die durch Konjugation männlicher z^+i^+ -Zellen (gegen T6-Phagen und Streptomycin sensibel) mit weiblichen z^-i^- -Zellen (gegen T6-Phagen und Streptomycin resistent) gebildet wurden. Die männlichen und weiblichen Zellen wurden zur Zeit 0 gemischt. Nach etwa 25 Minuten trat der z^+i^+ -Abschnitt vom männlichen in das weibliche Bakterium über. Man sieht, daß sowohl mit als auch ohne Induktor die Synthese mit gleicher Geschwindigkeit etwa 90 Minuten andauerte. Von diesem Augenblick an stellten die Zygoten die Synthese ein, wenn sie keinen Induktor erhielten. Setzte man aber einen Induktor zu (Pfeil), so ging die Synthese weiter. Streptomycin und T6-Phagen wurden zugefügt, um die männlichen Zellen abzutöten und die Konjugation abzubrechen

i^- -Struktur und der männlichen z^+ -Struktur beobachtet. Man darf die Möglichkeit ausschließen, daß dies auf die Bildung von Rekombinanten des Typs z^+i^- zurückgeht. Solche Rekombinanten sind nämlich äußerst selten, weil die z^- und i^- -Mutationen sehr eng benachbart sind. Man wird sich aber fragen, ob die Wechselwirkung zwischen z^+ und i^- wirklich über das Cytoplasma erfolgt und nicht etwa durch Paarung der homologen Abschnitte der männlichen und weiblichen Chromosomen zu erklären ist. Man kann dies ausschließen, wenn man die Kreuzung in umgekehrtem Sinne vornimmt, das heißt, wenn man männliche Zellen der Struktur z^-i^- und weibliche Zellen der Struktur z^+i^+ verwendet. Das Experiment wird, wie das erste, in Anwesenheit eines Induktors durchgeführt. Das Ergebnis ist dem des ersten Experimentes vollständig entgegengesetzt: die Zygoten bilden keine Spur Enzym, selbst nicht nach mehreren Stunden. Da die beiden Kreuzungen symmetrisch sind, ist die genetische Struktur der gebildeten Zygoten die gleiche. Allein das Cytoplasma ist verschiedener Herkunft, denn es wird nur von der weiblichen Zelle geliefert, die im ersten Fall eine z^-i^- -Struktur, im zweiten Fall eine z^+i^+ -Struktur besaß. Die einzig mögliche Erklärung für die entgegengesetzten Eigenschaften der beiden Zygoten-Typen ist dann, daß die induzierbare oder konstitutive Wirkung des z^+ -Gens allein durch das Cytoplasma bedingt wird, mit dem zusammen es sich in der gleichen Zelle befindet, und nicht durch seine enge Assoziation mit der induzierbaren oder konstitutiven Form des Gens i im gleichen Chromosom. Diese Versuche zeigen also, daß die z^- und i^- -Mutationen auf unabhängige Cistronen einwirken, die sich dann gegenseitig über das Cytoplasma beeinflussen.

Wir müssen nun fragen, worin diese „cytoplasmatische Botschaft“ besteht, die vom Gen i ausgesendet wird, und die eine induzierbare oder konstitutive Synthese durch das Gen z bestimmt. Wir finden uns hier der Alternative gegenüber, die oben bereits definiert wurde (vgl. Seite 686): Die Botschaft könnte entweder ein Induktor sein, der bei den konstitutiven, nicht aber bei den induzierbaren Bakterien vorkommt, oder er könnte ein Repressor sein, der bei den induzierbaren Zellen vorhanden ist, bei den konstitutiven aber fehlt. Im ersten Fall würde das konstitutive Allel i^- die Synthese eines Induktors kontrollieren, im zweiten Fall müßte das induzierbare Allel i^+ die Synthese eines Repressors bestimmen.

Wäre die erste Hypothese richtig, dann müßte man bei der Injektion des Segmentes z^-i^- in eine weibliche Zelle der Struktur z^+i^+ erwarten, daß sich das konstitutive Gen i^- auswirkt und daß sich ein Induktor im Cytoplasma anreichert, der nach einiger Zeit die Synthese der β -Galactosidase in Abwesenheit eines externen Induktors hervorruft. Wir haben nun aber gesehen, daß bei einer solchen Kreuzung überhaupt keine Synthese zu beobachten ist, selbst nicht nach mehreren Stunden, während beim umgekehrten Experiment ein Gen in der Zygote äußerst rasch wirksam wurde. Dieses Ergebnis ist also kaum mit der Annahme vereinbar, daß das Gen i^- die Synthese eines Induktors bestimmt.

Wenn die Repressor-Hypothese richtig ist, erklären sich die gefundenen Resultate von selbst. Denn bei der Überführung eines z^+i^+ -Chromosoms in eine weibliche Zelle der Struktur z^-i^- müßte man erwarten, daß sich der Repressor allmählich in den Zellen anreichert und sie dadurch induzierbar macht, so daß die Zellen das Enzym nach einiger Zeit nur noch in Gegenwart eines externen Induktors synthetisieren können. Gerade dieses Resultat liefert aber das in Abb. 4 dargestellte Experiment: Sofort nach der Injektion des z^+i^+ -Segmentes in eine weibliche Zelle mit der Struktur z^-i^- beginnt, ohne daß ein Induktor zugegen ist, eine intensive Synthese der Galactosidase, die aber nach etwa 60 Minuten vollkommen aufhört. Sie kann durch Zugabe eines externen Induktors reaktiviert werden. Dies zeigt, daß die Zygoten zunächst infolge des von der weiblichen Zelle geerbten Cytoplasmas konstitutiven Charakter haben, auf Grund des vom männlichen Elternteil geerbten Genes i^+ dann aber induzierbar werden.

Diese Schlußfolgerungen konnten kürzlich durch eine andere Experimentiertechnik bestätigt werden. Es ist bekannt, daß temperierte Bakteriophagen in ihre genetische Struktur gelegentlich Teile des Genbestandes der Wirtszelle einbauen können. Diese zunächst zufällige Assoziation kann zur Regel werden, indem einige Bakterienstämme dauernd Prophagen erzeugen, die Träger eines bestimmten Bakterien-Gens sind. Einen solchen Prophagen als Träger der Lac-Region fand Luria⁴⁴⁾ in einigen Stämmen von *E. coli* und *Shigella*. Durch besondere technische Verfahren ist es möglich, eine Bakteriophagen-Suspension zu erhalten, die ziemlich reich an Trägerphagen der Lac-Region ist. Die Infektion eines *E. coli*- z^-i^- -Stammes mit einem z^+i^+ -Phagen verursacht nach etwa 15 Minuten eine bemerkenswert starke Synthese von β -Galactosidase. Das Ergebnis entspricht also ganz dem, das man durch Kreuzung einer weiblichen z^-i^- -Zelle mit einer männlichen z^+i^+ -Zelle erhält. Außerdem erlaubt diese Technik, ein Experiment durchzuführen, das mit der Konjugationstechnik nicht zu verwirklichen ist: man kann ein Acceptor-Bakterium der Struktur z^-i^+ mit einem Trägerphagen der

⁴⁴⁾ S. Luria, persönl. Mitteilung.

Struktur z^+i^- infizieren⁴⁵⁾. Die infizierten Bakterien synthetisieren keine Spur Enzym, es sei denn, ein Induktor wäre zugegen. Dies zeigt eindeutig, daß sich die z^+ - und i^+ -Strukturen sowohl in trans- als auch in cis-Stellung gegenseitig beeinflussen:

| | |
|--------------------|--------------------|
| z^+i^+ | z^+i^- |
| z^-i^- | z^-i^+ |
| cis | trans |

Daraus folgt, daß die z - und i -Mutationen zu verschiedenen Cistronen (Genen) gehören⁴⁶⁾.

Zusammenfassend können wir sagen, daß alle hier besprochenen Beobachtungen Argumente zugunsten jener Hypothese liefern, nach der die Induzierbarkeit der β -Galactosidase-Synthese bei Wildstämmen von *E. coli* auf die interne Bildung eines Repressors zurückgeht, die durch das Gen i^+ bestimmt wird. Lassen wir uns aber von keiner Hypothese a priori beeinflussen, so beweisen diese Resultate streng genommen nur:

1. daß die i - und z -Mutationen zu zwei getrennten Genen (Cistronen) gehören, obgleich sie extrem eng benachbart sind und auf das gleiche enzymatische System einwirken;
2. daß das induzierbare Allel (i^+) des Gens i das aktive Allel ist, während das konstitutive Allel (i^-) inaktiv ist.

Diese Tatsachen zwingen zwar zu dem Schluß, daß eine negative oder positive „cytoplasmatische Botschaft“ für die gegenseitige Beeinflussung der Gene i und z verantwortlich ist. Sie schließen aber die Hypothese, daß ein interner Induktor an der konstitutiven Synthese beteiligt ist, nicht notwendig aus.

Man könnte die Induktor-Hypothese zum Beispiel durch die Annahme begründen, daß sowohl die induzierbaren als auch die konstitutiven Bakterien einen Induktor kontinuierlich bilden, daß aber bei den induzierbaren Zellen ein vom Gen i^+ gesteuertes Enzym diesen Induktor immer wieder zerstört. Die Mutation $i^+ \rightarrow i^-$ müßte dann zum Verlust dieses zerstörenden Enzyms und damit zu einer Anreicherung des internen Induktors bei den konstitutiven Bakterien führen. Dieses Schema würde sowohl das Überwiegen des i^+ -Gens als auch die Kinetik seiner Wirkungsweise berücksichtigen, wenn es in das i^- -Cytoplasma eingeführt wird.

7. Die genetische Kontrolle der Proteinsynthese. Versuch einer Verallgemeinerung

Nach der Hypothese, daß induzierbare Mutanten einen internen Repressor enthalten, müßten konstitutive Mutanten mehr Enzym synthetisieren als induzierbare Bakterien nach Induktion. Es scheint, daß diese Voraussage tatsächlich zutrifft: Im allgemeinen synthetisieren die i^-z^+ -Mutanten 30 bis 100% mehr β -Galactosidase als induzierte Wildstämme. Gleiches fand man für andere Systeme, bei denen konstitutive Mutanten isoliert und untersucht werden konnten: Amylomaltase aus *Escherichia coli*⁴⁷⁾, Penicillinase aus *Bacillus cereus*⁴⁸⁾, Glucuronidase aus *Escherichia coli*⁴⁹⁾ und Galactokinase aus *Escherichia coli*⁵⁰⁾.

Die Induktion der β -Galactosidase ist, wie die Induktion der meisten induzierbaren Enzyme, gegenüber dem Glucose-Effekt sehr empfindlich. Magasanik^{13, 17, 19)} hält den Glucose-Effekt für einen Repressionseffekt (S. 686), was in unserem Fall zu folgender Voraussage führt: Wenn die i^- -

Mutanten die Fähigkeit verloren haben, einen spezifischen Repressor zu synthetisieren, so müssen sie in Bezug auf die β -Galactosidase auch ihre Empfindlichkeit für den Glucose-Effekt eingebüßt haben. Alle anderen Enzym-Systeme sollten davon nicht berührt werden. Genau das trifft nun zu, wie man schon ziemlich lange weiß¹⁸⁾.

Diese Tatsachen unterstützen also stark die Hypothese, daß das Gen i die Synthese eines spezifischen Repressors kontrolliert, der für die Induzierbarkeit der β -Galactosidase verantwortlich ist, und man darf annehmen, daß entsprechendes für alle anderen induzierbaren Enzyme gilt. Man weiß, daß Rückkoppelung durch Repression bei Syntheseketten die Regel zu sein scheint (vgl. Seite 685). Bis jetzt konnte man annehmen, daß das Endprodukt einer solchen Synthesekette als Repressor wirkt. Sind jedoch die Mechanismen der Repression bei aufbauenden und bei induzierbaren abbauenden Enzymen im Prinzip gleich, so ist zu erwarten, daß auch in den synthetischen Systemen ein gesonderter Repressor wirkt, dessen Biosynthese von einem spezifischen Gen gesteuert wird. Als in letzter Zeit Cohen und Jacob⁵¹⁾ das System der Tryptophan-Synthese untersuchten, fanden sie dort die gleichen Verhältnisse wie bei der β -Galactosidase: spezifische Mutationen heben in diesem System den Repressions-Effekt auf und wirken sich durch eine stark ansteigende Synthese auf jedes der Enzyme aus, die in einer Synthesekette von der Shikimisäure zum Tryptophan führen. Außerdem fanden sie 1. daß diese Mutationen ein Gen (r_T) betreffen, das von den Genen, welche die Synthesen der Enzyme kontrollieren, getrennt ist, und 2. daß das enthemmende Allel (r_T^-) gegenüber dem hemmenden Allel (r_T^+) rezessiv ist. Da die Mutation $r_T^+ \rightarrow r_T^-$ nicht, wie man erwarten sollte, den Vorrat an intrazellulärem Tryptophan verringert, sondern ihn im Gegenteil vergrößert, ist es klar, daß Tryptophan selbst nicht die Rolle des Repressors spielen kann: er muß vielmehr aus Tryptophan unter der Kontrolle des Gens r_T^+ synthetisiert werden.

Analoge Effekte sind von den gleichen Verfassern bei anderen Syntheseketten, besonders bei der, die vom Homocystein zum Methionin führt, beobachtet worden.

In dem Maße, wie sich diese Beobachtungen auf andere Systeme ausdehnen lassen, wird die Hypothese eines internen spezifischen Repressors zu einer allgemeinen Vorstellung über die Steuerung von Protein-Synthesen führen. Gemäß dieser Vorstellung, würde die Biosynthese eines Proteins von zwei genetischen Faktoren mit verschiedenen Aufgaben kontrolliert werden: Der eine Faktor, das „Informator-Gen“, enthielte die Information für die Struktur des Protein-Moleküls, während der andere Faktor, das „Regulator-Gen“, die Synthese eines spezifischen Repressors bestimmte, der die Auswirkung des Informator-Genes, d. h. die Proteinsynthese hemmt. Im Falle induzierbarer Enzyme läßt sich die Wirkung des Repressors durch einen externen (vielleicht auch internen) Induktor aufheben. Die schon bekannten Beispiele erlauben die Vorhersage, daß im allgemeinen ein Repressor-Gen die Synthese mehrerer Enzyme, die zur gleichen Synthesekette gehören, hemmen kann. Das Informator-Gen wird dagegen in der Regel nur die Struktur eines einzigen Proteins determinieren.

Dieses allgemeine Schema könnte natürlich sehr gut auf das Gebiet der Entwicklungsbiochemie und der Zelldifferenzierung ausgedehnt werden. Übrigens wird seit längerer Zeit in der Embryologie die Meinung vertreten, daß die enzymatische Adaptation bei den Mikroorganismen als Beispiel für die Erklärung von Differenzierungserscheinungen dienen kann. Leider sind zur Zeit die biochemische und

⁴⁵⁾ Das Experiment läßt sich mit der Konjugationstechnik nicht durchführen, weil die als männliche Partner notwendigen z^+i^- -Bakterien bereits viel mehr Enzym enthalten, als die Zygoten jemals synthetisieren könnten.

⁴⁶⁾ S. Luria, F. Jacob u. J. Monod, unveröffentlicht.

⁴⁷⁾ G. Cohen-Bazire u. M. Joliet, Ann. Inst. Pasteur 84, 1 [1953].

⁴⁸⁾ M. Kogut, M. R. Pollock u. E. J. Tridgell, Biochem. J. 62, 391 [1956].

⁴⁹⁾ F. Stoeber, persönl. Mitteilung.

⁵⁰⁾ G. Buttin, persönl. Mitteilung.

⁵¹⁾ G. N. Cohen u. F. Jacob, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 248, 3490 [1959].

enzymatische Beschreibung der Differenzierung, und vor allem die Experimentiermöglichkeiten auf diesem Gebiet, nicht genügend entwickelt, so daß man vorläufig keine genauen Prüfungen vornehmen kann. Es bleibt aber, daß höchstwahrscheinlich die meisten, wenn nicht alle induzierbaren Systeme und die anabolischen Systeme bei den Bakterien einer negativen Regulierung unterworfen sind; diese wird in jedem Fall durch einen besonderen Repressor bewirkt, welcher unter der Kontrolle eines spezifischen Gens synthetisiert wird.

Die Frage nach der chemischen Natur des Repressors und nach seinem Wirkungsmechanismus ist damit akut geworden. Im Prinzip müßte ein Vergleich der induzierbaren und konstitutiven Stämme die biochemische Identifizierung des Repressors gestatten. Aber diese Aufgabe bietet außerordentliche technische Schwierigkeiten, so daß bis jetzt noch nicht einmal ein erster Schritt auf dem Weg zu ihrer Lösung getan werden konnte.

Zusammenfassung

Genetiker und Biochemiker haben nachweisen können, daß die Synthese verschiedener Enzyme durch drei Typen spezifischer Faktoren, die selektiv auf ein einziges Enzym oder Enzymsystem wirken, gesteuert wird:

1. Die Mutation eines Informator-Gens kann die Fähigkeit zur Synthese eines Enzyms ausschalten oder wiederherstellen.

2. Bei induzierbaren Systemen führt erst die Zugabe eines Induktors zur Synthese des Proteins.

3. In anderen Fällen unterdrückt die Zugabe eines Metaboliten die Synthese eines oder mehrerer Enzyme, der Stoff wirkt als Repressor.

Diese drei Effekte sind im allgemeinen unabhängig voneinander und konnten bei verschiedenen Systemen beobachtet werden. Die genetische und biochemische Untersuchung des Systems, das für die Synthese der β -Galactosidase bei *E. coli* verantwortlich ist, ergab, daß die Fähigkeit, β -Galactosidase zu synthetisieren, zunächst von einem Gen bestimmt wird, das offenbar die gesamte Information trägt, die für die Struktur des Proteinmoleküls notwendig ist. Ein zweites Gen – dem ersten unmittelbar benachbart, doch von ihm funktionell unabhängig – steuert die Bildung eines Repressors, dessen Aufgabe es ist, die Aktivität des galactosidase-synthetisierenden Systems zu hemmen. Externe Induktoren, welche die Synthese der Galactosidase in Gang bringen, wirken als Antagonisten des internen Repressors.

Dieses Schema für die Steuerung der β -Galactosidase-Bildung scheint auch für viele andere Systeme gültig zu sein, insbesondere für die meisten induzierbaren Enzyme und für Enzym-Systeme, welche die Biosynthese essentieller Metaboliten bei Bakterien katalysieren.

Übersetzt von Dipl.-Chem. G. Scheuerbrandt, Freiburg/Brsg.
Eingegangen am 10. Juni 1959 [A 974]

Konstitution und Eigenschaften grenzflächenaktiver Stoffe

II. Sorption von anionischen grenzflächenaktiven Stoffen an Textilfasern*)

Von Prof. Dr. phil. H. KÖLBEL und Dipl.-Ing. K. HÖRIG**)

Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

Es wird die Sorption von homologen Reihen anionischer grenzflächenaktiver Stoffe (Na-Seifen, Na-n-Alkylsulfate, n-Alkylschwefelsäuren und p-n-Alkylbenzol-sulfonsäuren) an Textilfasern gemessen und ausgewertet. Die Unterschiede in der chemischen Konstitution verschiedener anionischer grenzflächenaktiver Stoffe üben nur einen geringen Einfluß auf die Sorption aus. Bei den Textilfasern führen dagegen oft schon geringe Konstitutionsänderungen zu großen Sorptionsunterschieden. Fasern mit sorptionsaktiven Gruppen (NH_2 -, NH - und OH -Gruppen) in den Fasermolekülen weisen eine wesentlich stärkere Sorption auf als andere Fasern. Es werden Modellvorstellungen über den Mechanismus des Sorptionsvorganges entwickelt. Sie besagen, daß die Sorption durch Attraktionskräfte als Folge intermolekularer Wechselwirkung zwischen den Fasermolekülen und den einzelnen grenzflächenaktiven Anionen bewirkt wird. Bei Fasern ohne sorptionsaktiven Gruppen werden die grenzflächenaktiven Anionen in statistischer Verteilung parallel zu den Fasermolekülen sorbiert. Bei Fasern mit sorptionsaktiven Gruppen werden die hydrophilen Gruppen der grenzflächenaktiven Anionen fast ausschließlich an diesen unter Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung sorbiert, während sich der hydrophobe Rest parallel an die Fasermoleküle anlagert.

Einleitung

S. H. Lehner¹⁾ sowie H. A. Neville und C. A. Jeanson²⁾ zeigten, daß anionische grenzflächenaktive Stoffe aus wäßriger Lösung von Textilfasern sorbiert werden. In der Folgezeit maßen vor allem E. Götte³⁾, R. G. Aickin⁴⁾, K. Swanson und R. C. Palmer⁵⁾ sowie A. S. Weatherburn und Mitarbeiter⁶⁾ die Sorption verschiedener Textilfasern und verfolgten den Einfluß von p_{H} , Temperatur und Konzentration der Lösungen auf die Sorption.

*) Erste Mitteilung vgl. diese Ztschr. 71, 211 [1959].

**) Dissertation K. Hörig, Technische Universität Berlin 1959.

¹⁾ S. H. Lehner, Amer. Dyestuff Reporter 22, 13, 21 [1933].

²⁾ H. A. Neville u. C. A. Jeanson, J. phys. Chem. 37, 1001 [1933].

³⁾ E. Götte, Fette, Seifen, Anstrichm. 56, 583, 670 [1954].

⁴⁾ R. G. Aickin, J. Soc. Dyers Colorists 60, 60, 286 [1944].

⁵⁾ K. Swanson u. R. C. Palmer, ebenda 66, 632 [1950].

⁶⁾ A. S. Weatherburn, G. R. F. Rose u. C. H. Bayley, Can. J. Research 28 F, 51 [1950]; Textile J. Australia 28, 826, 888, 1094, 1134 [1953].

Unser Ziel war es, den Einfluß der chemischen Konstitution von anionischen, grenzflächenaktiven Stoffen und Textilfasern auf die Sorption aufzuklären. Zu diesem Zwecke wurde die Sorption von homologen Reihen definierter grenzflächenaktiver Modellsubstanzen (Na-n-Alkylsulfate, n-Alkylschwefelsäuren, Na-Seifen und p-n-Alkylbenzol-sulfonsäuren) an verschiedenen Textilfasern gemessen. (Wolle, Baumwolle, Cuprama® = Kupferspinnfaser, Aceta® = Chemie-Acetatseide, Dralon® = Polyacrylnitril-Spinnfaser, Diolen® = Polyesterfaser, Perlon®, Rilsan® = Polyamid-Spinnfaser, Nylon 66 und Brulon® = Nylon 610.)

Die Messungen und ihre Ergebnisse

Zu 2 g Textilfasern (auf Faser-Trockengewicht berechnet) wurde die temperierte 0,01 n-Lösung eines grenzflächenaktiven Stoffes zugefügt, bei den freien Säuren je 50 ml und bei den Na-Salzen je 10 ml. Nach einer bestimm-