Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 23 (1965)

Artikel: Die Sprache der Vererbung
Autor: Leupold, U.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-319539

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: 16.07.2025

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

U. Leupold

Die Sprache der Vererbung[1]

Es wird gerne gesehen und zeugt von klassischer Bildung des Typus A, wenn eine Antrittsvorlesung, altem Brauche folgend, mit einem Zitat aus dem Werk eines griechischen Klassikers eingeleitet wird. Den folgenden Betrachtungen über die «Sprache der Vererbung» hätten wir etwa die Belehrung voranstellen können, die ein alter Diener in einer Tragödie von Euripides der blonden Elektra erteilt, als er an Agamemnons Grabe eine Locke blonden Haares gefunden hat und aus der Ähnlichkeit der Haarfarbe auf die Rückkehr von Elektras Bruder Orestes schließt:

Denn gleichen Blutes Kinder
sind sich an Gestalt des Körpers
oftmals ähnlich auf das Täuschendste.

Nun ist aber die exakte Erforschung der Vererbungsgesetze noch so jungen Datums — bekanntlich beginnt sie erst 1865 mit der Veröffentlichung von Gregor Mendels «Versuchen über Pflanzenhybriden» — daß präzisere Einsichten in das Wesen der Vererbung ihren Niederschlag erst in der Literatur unseres Jahrhunderts gefunden haben. So erscheint es denn sinnvoller, etwa vom folgenden Zitat auszugehen, das allerdings nicht aus einer Tragödie, sondern aus einer Sammlung von Limericks stammt:

There was a young lady named Starkey,
who had an affair with a darky.
The result of her sins
was quadruplets, not twins:
one white, and one black, and two khaki!

[1] Antrittsvorlesung, gehalten am 23. Januar 1965 an der Universität Bern. Institut für allgemeine Mikrobiologie, Universität Bern.

Der Kenner wird diese Aufspaltung in einen weißen, einen schwarzen und zwei khakifarbene Nachkommen unschwer als das Ergebnis eines einfachen Mendel'schen Erbganges deuten können. Er wird allerdings auch erkennen, daß das Beispiel nicht nur in menschlicher, sondern auch in vererbungstheoretischer Hinsicht etwas vereinfacht dargestellt ist.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Hb A:	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	– – – –
Hb S:	Val	His	Leu	Thr	Pro	*Val*	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	– – – –
Hb C:	Val	His	Leu	Thr	Pro	*Lys*	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	– – – –
Hb G:	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	*Gly*	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	– – – –

Fig. 1 Beispiele von Aminosäuresubstitutionen in abnormalen Hämoglobinen. Oben: Teilsequenz einer Polypeptidkette (β-Kette) aus normalem Hämoglobin (Hämoglobin A). Darunter: Aminosäuresubstitutionen im Sichelzellhämoglobin (Hämoglobin S) und anderen abnormalen Hämoglobinen (Hämoglobine C, G San José). Val = Valin, His = Histidin, Leu = Leucin, Thr = Threonin, Pro = Prolin, Glu = Glutaminsäure, Lys = Lysin, Ser = Serin, Ala = Alanin, Gly = Glycin. — Nach C. Baglioni in Taylor, J. H., ed., 1963: Molecular Genetics, Part I. S. 405—475.

Beispiele einfacher, monohybrider Erbfälle, in denen nur ein Paar von zwei homologen oder «allelen» Formen eines Erbfaktors oder «Genes» aufspaltet, sind aber zur Genüge bekannt. Ein Beispiel, das uns bereits näher an die molekularen Grundlagen der Vererbung und damit an die Probleme der Sprache der Vererbung führt, ist dasjenige der Sichelzellanämie des Menschen. Etwa 8 % der amerikanischen Neger sind Träger einer Genmutation, die in Heterozygoten (d. h. in Trägern von mischerbiger Konstitution für die normale und die mutierte Allelform des betroffenen Erbfaktors) keine ernsten Konsequenzen hat, während Homozygote (d. h. Träger von reinerbiger Konstitution für das defekte Allel) gewöhnlich schon vor Erreichen der sexuellen Reife an einer fatalen Anämie sterben. Heterozygote wie Homozygote sind daran erkennbar, daß die roten Blutzellen nach Blutentnahme unter sauerstoffarmen Bedingungen eine sichelförmige Gestalt annehmen.

Die eingehende proteinchemische Analyse ergibt, daß der Unterschied zwischen normalem Blut und dem Blut von Sichelzellanämen den Eiweißanteil des Hämoglobins betrifft, des Blutfarbstoffs, der den Trans-

port von Sauerstoff und Kohlendioxyd im Organismus besorgt und der aus einem hochmolekularen Trägerprotein und einer niedermolekularen, eisenhaltigen Wirkgruppe besteht. Der Proteinanteil besteht aus einer langen, zu einer komplexen dreidimensionalen Struktur gefalteten und vernetzten Polypeptidkette, in welcher eine große Zahl von Einzelbausteinen, sogenannte Aminosäuren, linear verkettet sind. Die Reihenfolge der Aminosäuren, welche die Polypeptidkette aufbauen, ist in eingehenden Sequenzanalysen aufgeklärt worden (Braunitzer et. al. 1961. Konigsberg et. al. 1961). Sie wird durch ein besonderes Gen determiniert, das bei der Synthese der Polypeptidkette als eine Art von linearer Strukturvorlage oder Matrize für die korrekte Aufreihung der verschiedenen Typen von Aminosäuren dient. Der Vergleich der Aminosäuresequenz der Hämoglobinproteine gesunder Menschen mit derjenigen der entsprechenden Hämoglobinproteine erbkranker Menschen mit erblichen hämolytischen Anämien von der Art der Sichelzellanämie zeigt, daß Einzelmutationen im Strukturgen eines Proteines lokalisierte Strukturänderungen im Genprodukt zur Folge haben. Am Beispiel der Sichelzellanämie hat Ingram 1957 erstmals nachgewiesen, daß der Unterschied zwischen dem normalen Hämoglobin «A» und dem Sichelzellhämoglobin «S» nur ein Glied der Polypeptidkette betrifft, indem von den 146 Aminosäureresten nur ein einziger, nämlich ein Glutaminsäurerest, im Sichelzellhämoglobin durch einen Valinrest ersetzt ist (Fig. 1). Seither sind eine ganze Reihe von weiteren erblichen Anomalien der Hämoglobinstruktur auf Substitutionen von Einzelaminosäuren in verschiedenen Positionen der Polypeptidkette zurückgeführt worden.

Entsprechende Analysen sind auch an Mutantenproteinen von Mikroorganismen durchgeführt worden, mit Ergebnissen, die denjenigen der vergleichenden Analyse verschiedener menschlicher Hämoglobine mit unterschiedlichen erblichen Strukturdefekten völlig entsprechen. So hat Wittmann (1961) das Protein von 16 spontan entstandenen und 114 nitritinduzierten Tabakmosaikvirus-Mutanten mit veränderter Morphologie des Infektionsherdes untersucht und in etwa 1/3 der Mutanten Unterschiede in der Zusammensetzung des Proteines gefunden, welches in Form von etwa 2300 spiralförmig angeordneten, identischen Untereinheiten die Hülle des stäbchenförmigen Virus aufbaut. Die Unterschiede betreffen im typischen Fall wiederum stets nur eine der 158 Aminosäuren, welche, zu einer zusammenhängenden Polypeptidkette verbunden, die einzelne Proteineinheit aufbauen, und bestehen in der Ersetzung der betreffenden Aminosäure durch eine hievon verschiedene

Aminosäure. Für verschiedene dieser Mutanten wurde durch Sequenzanalyse die Stelle der Polypeptidkette, an der ein bestimmter Austausch stattgefunden hatte, lokalisiert. Auch Aminosäuresequenzanalysen, die von YANOFSKY und Mitarbeitern (1964) an mutativ veränderten Formen des Enzymes Tryptophansynthetase aus tryptophanabhängigen Mutanten des Bakteriums *Escherichia coli* durchgeführt worden sind, haben den Strukturdefekt in einer Reihe von Fällen auf die Substitution von Einzelaminosäuren der Polypeptidkette durch andere Aminosäuren zurückführen können.

Die bisher beschriebenen Mutationen lassen sich als das Ergebnis von Ereignissen deuten, welche die in der Struktur eines Genes begründete genetische Information lokal so umwandeln, daß ihr Sinn zwar nicht zerstört, aber doch verändert wird, so daß an dieser Stelle ein Fehlsinn mit der Bedeutung einer anderen Aminosäure als der ursprünglichen resultiert. Daß es auch Mutationen gibt, welche den Sinn einer genetischen Information lokal in einen Unsinn verwandeln, der keine Entsprechung innerhalb der für den Proteinaufbau zur Verfügung stehenden Aminosäuren besitzt, ist mit indirekten Methoden von BENZER und CHAMPE (1962) nachgewiesen und mit direkten Methoden von SARABHAI et al. (1964) bestätigt worden.

SARABHAI und Mitarbeiter haben Mutanten eines bakteriellen Virus untersucht, deren Defekt das Protein der Kopfhülle des Virusteilchens betrifft. Bakterielle Viren vom Typ des untersuchten Bakteriophagen T4 zeigen eine charakteristische morphologische Differenzierung in einen Kopfteil, dessen Proteinhülle aus einer großen Zahl von identischen Proteinuntereinheiten aufgebaut ist und im Innern ein dichtgepacktes Kettenmolekül von Desoxyribonucleinsäure umschließt, und einen Schwanzanteil aus Protein, mit dessen Hilfe sich das Virusteilchen bei der Infektion einer Bakterienzelle an die Zellwand der Wirtszelle anheftet. Eine Gruppe von Mutanten des Virus, in welchen das Strukturgen für die Synthese des Kopfproteins mutiert ist, kann nach Infektion eines bestimmten Stammes des Bakteriums *Escherichia coli* nicht mehr in intakter Form reproduziert werden. Normalerweise werden von der infizierten Zelle nach den genetischen Informationen des Genmaterials des infizierenden Virusteilchens sowohl die verschiedenen Proteinkomponenten als auch die Nucleinsäurekomponente zunächst separat in großer Auflage neusynthetisiert und anschließend zu Hunderten von reifen Nachkommenteilchen pro Zelle vereinigt, welche nach kurzer Zeit unter Lyse der Zelle freigesetzt werden. Nach der Infektion mit

Kopfproteinmutanten des interessierenden Typs kommt es in dem betreffenden Coli-Stamme (im Gegensatz zu andern Stämmen) deshalb nicht zur Ausbildung reifer Nachkommenteilchen, weil der Proteinsynthesemechanismus der Zellen dieses Stammes die mutierte Information lokal nicht mehr ablesen und in eine der üblichen Aminosäuren übersetzen kann.

Daß die genetische Information des zugrundeliegenden Strukturgenes nur lokal verändert ist, ergibt sich aus dem Befund, daß von der infizierten Zelle nach wie vor ein Fragment der Polypeptidkette synthetisiert wird, welche normalerweise die einzelne Proteinuntereinheit des Phagenkopfproteines aufbaut. Die Länge des Fragmentes ist je nach der zur Infektion verwendeten Virusmutante unterschiedlich, doch umfaßt sie stets den Anfang der Polypeptidkette, d. h. dasjenige der beiden Enden der Kette, bei welchem der gerichtete Ablauf des Aneinanderreihens von Aminosäuren auch bei der normalen Synthese beginnt. Dies läßt sich dahin interpretieren, daß Mutationen an verschiedenen Stellen der linearen Struktur des betreffenden Genes die in ihr enthaltene Information in Unsinn verwandeln können, und daß die Ablesung der Information und damit die Synthese der Polypeptidkette abbricht, sobald im Text eine Unsinnstelle erreicht ist.

Was ist die materielle Grundlage der genetischen Information, welche in der Struktur des einzelnen Genes enthalten ist und welche die Aufreihung von Aminosäuren zu einer Polypeptidkette von spezifischer Struktur diktiert? Wie wird diese Information reproduziert, damit sie bei jeder Zellteilung unverändert an die Tochterzellen weitergegeben werden kann? Wie wird die genetische Information bei der Proteinsynthese abgelesen und in spezifische Aminosäurereihenfolgen übersetzt? Welcher Art sind die seltenen mutativen Ereignisse, welche diese Information lokal so verändern können, daß der Austausch oder Ausfall einer Aminosäure im Genprodukt bewirkt wird?

Diese Grundfragen der Biologie sind vorwiegend mit Hilfe von Mikroorganismen beantwortet worden, und auf manche der aufgeworfenen Fragen haben wir erst in den allerletzten Jahren eine erste Antwort erhalten. Untersuchungen an Bakterien und Viren haben zunächst gezeigt, daß die genetischen Informationen eines Organismus in der Struktur einer bestimmten Nucleinsäureart, der Desoxyribonucleinsäure, enthalten sein müssen, welche bei allen zellulären Organismen einen regelmäßigen Bestandteil der Chromosomen und damit des Zellkerns darstellt und welche auch bei manchen Viren vorkommt. Zu den eindrück-

lichsten Beweisen dafür, daß die Desoxyribonucleinsäure (DNS) das eigentliche Genmaterial darstellt, d. h. in ihrer Struktur die genetische Information für ihre eigene Reproduktion wie auch für die Synthese von Proteinen enthält, gehört der Nachweis, daß bei der Infektion von Wirtszellen durch DNS-haltige Viren die Virus-Nucleinsäure allein genügt, um in der infizierten Zelle sowohl die Reproduktion der Virus-DNS als auch die Neusynthese von Virusprotein in Gang zu setzen. So dringt bei der Infektion von Zellen des Bakteriums *E. coli* durch Bakteriophagen lediglich die im Kopfteil des Virus enthaltene DNS in die Zelle ein, während die Proteinhülle des Virus an der Zelloberfläche der Wirtszelle zurückbleibt. Trotzdem ist die infizierte Zelle imstande, in kurzer Zeit zahlreiche Nachkommenviren zu synthetisieren, die je wieder aus einem DNS-Anteil und einer Proteinhülle bestehen. Die Vorgänge der DNS-Reproduktion und Proteinsynthese, die sich hierbei abspielen, sind dieselben, welche in der nicht-infizierten Zelle die Reproduktion der zelleigenen DNS und die Synthese von zelleigenen Proteinen ermöglichen. Verschieden ist nur die genetische Information, welche in der infizierten Zelle vom Virus beigesteuert wird und welche in der Struktur der im Phagenkopf eingeschlossenen Virus-DNS enthalten sein muß.

Die Fähigkeit zur Steuerung der eigenen identischen Reproduktion wie auch die Fähigkeit zur Steuerung der Synthese von Proteinen spezifischer Struktur beruhen auf der Fähigkeit der DNS, als direkte oder indirekte Matrize für die korrekte Aufreihung von niedermolekularen Bausteinen zu hochmolekularen Verbindungen von spezifischer, linearer Struktur zu dienen. Die genetische Information, welche diese Reihenfolge der Bausteine bestimmt, ist in der Reihenfolge der vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin enthalten, welche, mit Desoxyribose und Phosphat zu Nucleotiden verbunden, die Polynucleotidketten der DNS aufbauen. Das von Watson und Crick (1953) entwickelte Strukturmodell der DNS läßt erkennen, wie sich diese Verbindung identisch zu reproduzieren vermag: nämlich dadurch, daß sich die beiden Teilketten, welche im DNS-Molekül durch Wasserstoffbrücken zwischen gegenüberliegenden Basen zu einer spiralförmig gewundenen Doppelkette verbunden sind, voneinander trennen, wobei sich freie Nucleotideinheiten an die Basen der bereits existierenden Teilketten anlagern und durch Eingehen von Phosphatesterbindungen in der Längsrichtung zu neuen Teilketten zusammenfügen. Die beiden entstehenden Tochter-Doppelmoleküle stimmen in ihrer Struktur mit dem Muttermolekül überein, da wie in diesem aus Gründen komplementärer Struktur nur

bestimmte Basen — Adenin mit Thymin und Guanin mit Cytosin — zu paaren vermögen (Fig. 2).

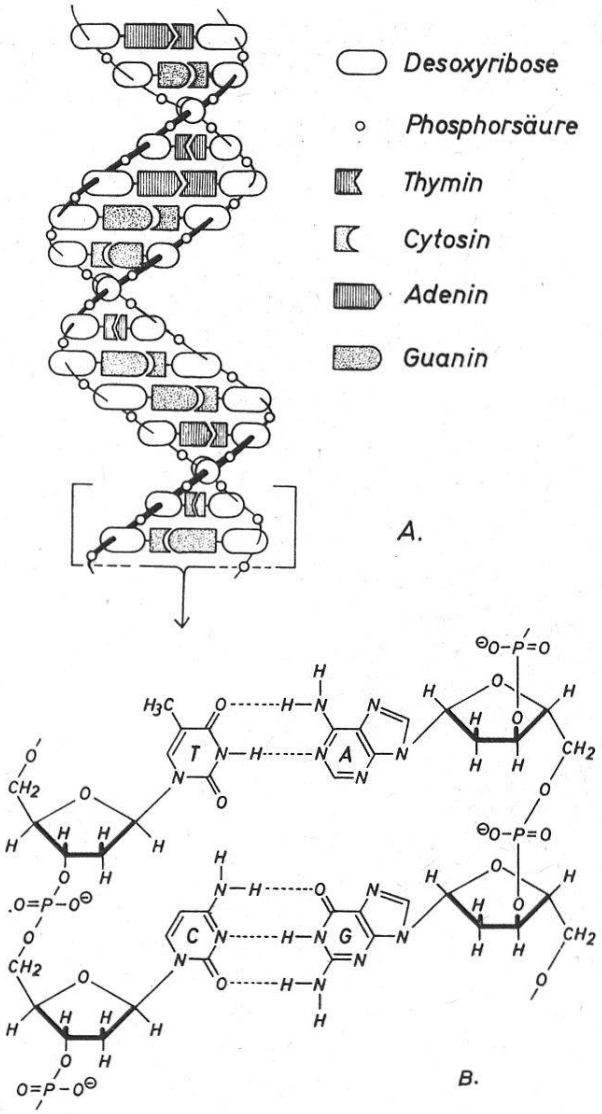

Fig. 2 WATSON-CRICK-Modell der Desoxyribonucleinsäure (DNS). A. Aufbau des Doppelstranges. B. Spezifische Basenpaarung. — Nach W. NULTSCH 1965: Allgemeine Botanik. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Das Prinzip der Basenkomplementarität, welches die identische Reproduktion der Gen-DNS ermöglicht, vermag auch die DNS-gesteuerte Synthese von Proteinen spezifischer Struktur zu erklären. Die in der Basenreihenfolge einer der beiden Teilketten der Gen-DNS enthaltene Information wird zunächst dazu verwendet, eine Ribonucleinsäure (RNS) von komplementärer Basenreihenfolge zu synthetisieren, die Messenger- oder Boten-RNS (m-RNS). Erst diese Ribonucleinsäure (ein Polynucleotid, in welchem Thymin durch das im Paarungsverhalten äquivalente Uracil ersetzt ist) dient, an cytoplasmatische Partikel, die Ribosomen,

gebunden, in einsträngiger Form als direkte Matrize für die Synthese einer Polypeptidkette mit bestimmter Aminosäurereihenfolge. Hierbei vermitteln spezifische Adaptormoleküle von Polynucleotidnatur, sogenannte Transfer- oder Träger-Ribonucleinsäuren (t-RNS), zwischen den einzelnen Aminosäuren und den ihnen entsprechenden komplementären Matrizenbereichen der Boten-RNS (Fig. 3).

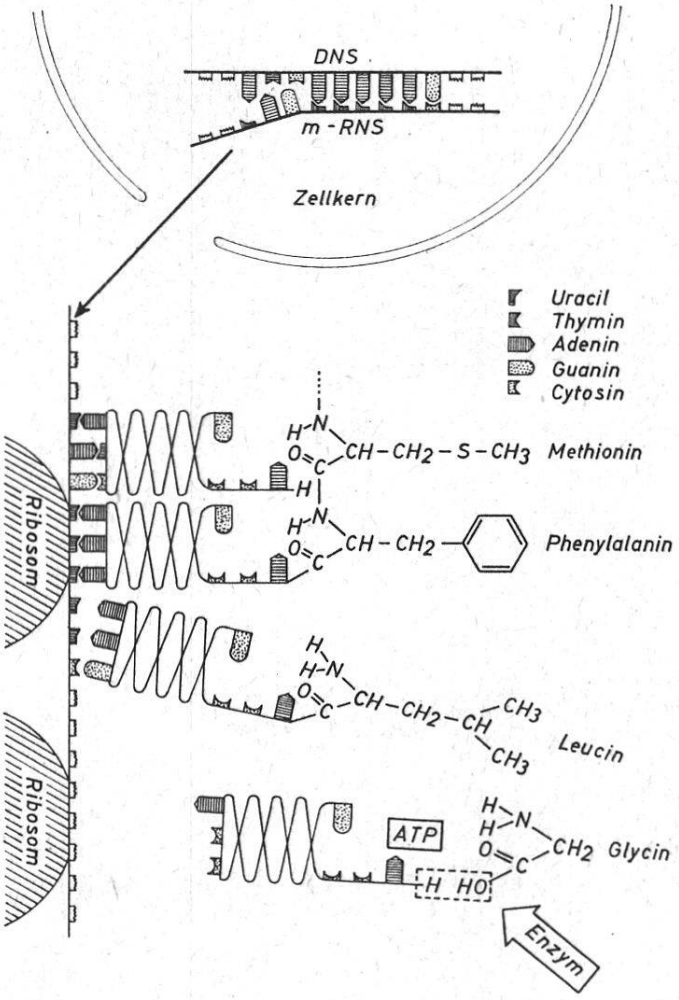

Fig. 3 Informationsübertragung und Proteinsynthese. — Nach W. Ultsch 1965: Allgemeine Botanik. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Die Synthese der Polypeptidkette besteht in einer schrittweisen Bindung der sukzessive an die Boten-RNS angelagerten Aminosäuren an die wachsende Polypeptidkette, unter jedesmaliger Freisetzung des Träger-RNS-Anteils. Dieser schrittweise Ablesevorgang spielt sich auf der Oberfläche von Ribosomen ab, welche die Ablesung der Information am einen Ende der Boten-RNS beginnen und sukzessive über die ganze Länge der Matrizenkette fortsetzen, um sie am anderen Ende unter Freisetzung der fertig synthetisierten Polypeptidkette zu verlassen und für

nachfolgende Ribosomen Platz zu machen. Die neusynthetisierte Polypeptidkette wird, eventuell nach Verbindung mit weiteren Polypeptidketten und mit prosthetischen Gruppen, spontan zu einem dreidimensionalen Proteinmolekül mit spezifischen biologischen Funktionen gefaltet und vernetzt, wobei die Möglichkeit der so entstehenden sekundären und tertiären Struktur des Proteins bereits durch die primäre Struktur, d. h. durch die Art und Reihenfolge der Aminosäuren in der ungefalteten Polypeptidkette determiniert sind.

Die genetischen Informationen eines Organismus sind also in einer Schrift aufgezeichnet, die nur vier verschiedene Schriftzeichen kennt, die vier verschiedenen Basen, welche am Aufbau der Gen-DNS beteiligt sind. Sie muß bei der Proteinsynthese in eine Schrift übersetzt werden, welche zwanzig verschiedene Schriftzeichen umfaßt, nämlich die zwanzig verschiedenen Aminosäuren, welche am Aufbau der Proteine teilnehmen. Die genetische Information ist in der DNS gleichsam in einem Code mit wenigen Symbolen verschlüsselt, vergleichbar der Morseschrift oder der Schrift, in welcher Christian MORGENSTERN des «Fisches Nachtgesang» verewigt hat. Man spricht denn auch häufig vom «Nucleinsäurecode» oder vom «genetischen Code» und vergleicht die Ablesung der genetischen Information bei der Proteinsynthese mit der Übersetzung eines Morsetextes in einen Normaltext, der die rund zwei Dutzend Buchstaben unseres gewöhnlichen Alphabetes verwendet. Der Informationsgehalt des einzelnen Gen-DNS-Moleküls, bzw. der von ihm synthetisierten Polypeptidkette, die immerhin bis zu einigen Hundert Aminosäuren umfassen kann, wäre dann mit dem Informationsgehalt eines Wortes zu vergleichen.

Reizvoller für manche der sich anbietenden Vergleiche mit menschlicher Schrift und Sprache ist es (wenn auch hinsichtlich der benötigten Zahlen von Schriftzeichen weniger gut übereinstimmend), die Basenschrift der Nucleinsäuren mit einer Buchstabenschrift von der Art unserer eigenen Schrift, und die Aminosäureschrift der Proteine mit einer Wort- oder Bilderschrift von der Art der chinesischen Schrift in Parallele zu setzen. Bestimmte Basensequenzen eines Nucleinsäuretextes würden demnach bestimmten Buchstabensequenzen mit Wortbedeutungen entsprechen, die in der Hieroglyphenschrift der Proteine je durch ein einheitliches Wortzeichen oder Ideogramm, nämlich eine der verschiedenen Aminosäuren dargestellt werden. Damit läßt sich der Informationsgehalt der DNS eines einzelnen Genes bzw. der von ihr synthetisierten Polypeptidkette mit demjenigen eines ganzen Satzes vergleichen.

Das Problem der Entzifferung der Nucleinsäureschrift, d. h. der verschiedenen Buchstabenfolgen oder Basensequenzen, welche den einzelnen Ideogrammen oder Aminosäuren der Proteinschrift entsprechen, wird damit der Entzifferung verschollener Schriften und Sprachen des Menschen vergleichbar. Was wir offenbar benötigen, ist eine Bilinguis oder Trilinguis von der Art der dreisprachigen Inschriften der altpersischen Könige aus dem Hause der Achämeniden, die es GROTEFEND, RAWLINSON, HINCKS, BOTTA und anderen um die Mitte des letzten Jahrhunderts erlaubten, nach der Entzifferung der altpersischen, in einer Buchstabenkeilschrift geschriebenen Texte auch die parallelen neuelamischen Texte in Silben-Keilschrift und die akkadischen Texte in babylonischer Silben-Wort-Keilschrift zu entziffern.

Im Unterschied zu den genannten Entzifferungsproblemen ist in unserem Falle aber die ideographische Schriftart mit der größeren Zeichenzahl bekannt, und es gilt, die unbekannte Buchstabenschrift mit der geringeren Zeichenzahl zu entziffern. Viel schwerer aber fällt der Umstand ins Gewicht, daß es zwar nicht an zweisprachigen Inschriften in Nucleinsäure- und Proteinschrift fehlt, daß aber der Lesung langer Basensequenzen in Nucleinsäuren nicht geringe technische Schwierigkeiten entgegenstehen. Demgegenüber ist es heute durchaus möglich, wie die erwähnten Beispiele gezeigt haben, die Aminosäuresequenzen selbst längerer Polypeptidketten zu bestimmen, obwohl auch hierzu die mehrjährige Arbeit größerer Forschungsgruppen notwendig ist. Man mußte deshalb zunächst hoffen, dem Problem der Natur der genetischen Schrift und Sprache auf indirekten Wegen näherzukommen, um Fragen wie die folgenden zu beantworten:

1. Zeigen die Wortreihenfolge in der DNS eines Genes und die Reihenfolge von Wortzeichen gleicher Bedeutung in der zugehörigen Polypeptidkette eine direkte co-lineare Entsprechung, wie dies im einfachsten Falle zu erwarten ist?
2. Haben die Wörter in der Nucleinsäureschrift gleiche oder unterschiedliche Länge? Welches ist die Zahl der Buchstaben pro Wort, falls alle Wörter gleiche Länge besitzen?
3. Wie werden benachbarte Wörter voneinander getrennt? Wird ein besonderes Zeichen als Worttrenner verwendet, ähnlich dem schrägen Keil in der altpersischen Buchstabenkeilschrift der Achämeniden-inschriften? Oder fehlt ein Worttrenner, wie in der neuelamischen Silben-Keilschrift und der babylonischen Silben-Wort-Keilschrift? Wird, falls ein Worttrenner fehlt, eine mögliche Mehrdeutigkeit des

Textes dadurch vermieden, daß wie in menschlichen Buchstabenschriften nur ausgewählte Zeichenfolgen den Sinn von Wörtern besitzen und alle übrigen Zeichenfolgen sinnlos sind (Fig. 4)?

GEDEBUKKEBEENSOVEROGUNDERGENERALKRIGSKOMMANDEERSERGEANT

Fig. 4 Beispiel einer Information ohne Worttrenner. Aus H. C. Andersen's Märchen von der Hirtin und dem Schornsteinfeger. Übersetzt: GEISSBOCKBEINSOBERUND-UNTERGENERALKRIEGSKOMMANDANTFELDWEBEL

4. Welches sind die individuellen Buchstabenfolgen der Nucleinsäureschrift, welche den einzelnen Wortzeichen der Proteinschrift entsprechen? Existiert eine einfache 1:1-Entsprechung in dem Sinne, daß jedes Wortzeichen der Proteinschrift nur durch eine Buchstabenfolge in der Nucleinsäureschrift wiedergegeben werden kann? Oder ist die Nucleinsäureschrift, um ein unschönes Fachwort der Molekularbiologie zu verwenden, «degeneriert», d. h. kann ein und dieselbe Wortbedeutung mit verschiedenen synonymen Buchstabenfolgen wiedergegeben werden?
5. Ist die Sprache der Vererbung universal, d. h. benutzen alle lebenden Organismen bei der Niederschrift genetischer Informationen dieselben Buchstabenfolgen, um bestimmte Wortbedeutungen auszudrücken?

Erste Antworten auf diese Fragen sind sowohl von der Genetik als auch von der Biochemie gegeben worden. Untersuchen wir zunächst die Methoden, die der Genetik zur Verfügung stehen, um tiefer in diese Probleme einzudringen. Das Ausgangsmaterial für die genetische Analyse der Schrift und Sprache der Vererbung sind Mutationen von der Art, wie sie eingangs beschrieben wurden. Wir haben bereits auf Grund der Analyse mutativ veränderter Proteine den Schluß gezogen, daß Genmutationen im allgemeinen eine genetische Information nur lokal verändern, und daß zwei Typen derartiger Punktmutationen vorkommen, solche, die einen Fehlsinn, und solche, die einen Unsinn ergeben. Spontane Mutationen dieser Art lassen sich als das Ergebnis von seltenen Fehlern auffassen, welche sich bei der Reproduktion der Gen-DNS einstellen können. Das Äquivalent aus dem Bereich der menschlichen Schrift und Sprache ist wohl bekannt: Jede Reproduktion eines Textes bringt die Gefahr von Fehlern mit sich, welche seinen Sinn verändern

Fehlsinn- und Unsinnmutation

Substitution: Oak bedstead, 3 ft. 6 in. with wife and wool mattress, new condition, £ 5 10. 0 lot.

Provincial Paper

Deletion: Our morality rate in Fairfield is low while our birthrate is high.

Alabama Paper

Addition: Aunts in the house are a serious nuisance and are not easily expelled once they have established a kingdom. Perhaps a chemist in your town could help you.

People's Friend

Separation: World peace, now as never before, depends for its preservation upon them asses.

Daily Paper

Unsinn: Mr. and Mrs. A. P. Hageman are rejoicing over the arrival of a mafwpy cmfwyp emfwpy cmfpwpp doing nicely.

Florida Paper

Fig. 5 Beispiele von Mutationen des Fehlsinn- und Unsinntyps. — Aus angelsächsischen Zeitungen (nach D. Parsons 1952: «It Must be True», und 1955: «True to Type»; Verlag Macdonald, London).

oder verstümmeln (Fig. 5). Die Ersetzung eines Buchstabens durch einen andern oder der Ausfall oder die Zufügung eines Buchstabens, können den Sinn eines Wortes in einen Fehlsinn verwandeln. Gleiches kann eine falsche Worttrennung bewirken. Meist aber werden Druck- oder Schreibfehler in einer Sprache wie der unsrigen, in welcher nur ausgewählte Buchstabenfolgen die Bedeutung von Wörtern besitzen, den ursprünglichen Sinn in Unsinn verwandeln.

Die Tageszeitung, die durch das Verschulden ihres Setzers einen peinlichen Fehlsinn publiziert hat, kann den Schaden dadurch wieder gutmachen, daß sie in der nächsten Nummer eine Berichtigung publiziert. Dies ist das Äquivalent einer Rückmutation. Die Gefahr ist allerdings nicht zu übersehen, daß dabei wiederum neue Setzfehler sich einschleichen können, die einen neuen Fehlsinn ergeben (Fig. 6). Aber auch dann ist der Fall nicht verloren. Die sicherste Methode, eine nochmalige Blamage zu vermeiden, wird sein, den Setzer zu veranlassen, aus den beiden fehlerhaften Zeilen der Vortage durch Bruch und Wiedervereinigung des Zeilensatzes die richtige Information zu rekonstruieren

Vorwärts- und Rückmutation

By an unfortunate typographical error we were made to say last week that the retiring Mr. ––– was a member of the defective branch of the police force. Of course this should have read: «The detective branch of the police farce.»

New Zealand Paper

Rekombination

(The defective branch of the police force
The detective branch of the police farce)

↓

(The defective branch of the police farce
The detective branch of the police force)

Fig. 6 Beispiele von Rückmutation und Rekombination. — (Quelle wie in Fig. 5).

und diese für die endgültige Berichtigung in der dritten Nummer zu verwenden. Dies ist das Äquivalent der genetischen Rekombination durch Bruch und kreuzweise Wiedervereinigung homologer Chromosomen. Der Setzer wird um so wahrscheinlicher zum Ziel gelangen, je weiter voneinander entfernt die beiden Fehler im Text stehen, denn um so wahrscheinlicher wird er die Zeilen nicht außerhalb, sondern zwischen den beiden Fehlern brechen und wieder vereinigen. In derselben Weise ist die Wahrscheinlichkeit und damit die Häufigkeit der genetischen Rekombination einer normalen Geninformation aus zwei unterschiedlich mutativ veränderten Geninformationen von der Distanz der beiden Punktmutationen in der linearen DNS-Struktur des Genes abhängig.

Dieses Prinzip läßt sich bekanntlich dazu verwenden, aus der Häufigkeit von Austauschnachkommen mit normaler Erbkonstitution aus Kreuzungen von Mutanten mit Defekten in verschiedenen, gekoppelten Genen auf die relativen Abstände und Lagebeziehungen der zugrundeliegenden Gene innerhalb eines ganzen Chromosomenfadens zurückzuschließen. Die Tatsache, daß Bruch und Wiedervereinigung homologer Chromosomen (sog. «crossing-over») auch innerhalb der Grenzen eines einzelnen Genes möglich sind, d. h. innerhalb eines chromosomalen DNS-Bereiches mit einheitlicher Matrizenfunktion in der Synthese einer Polypeptidkette, läßt sich dazu ausnützen, auch die Feinstruktur des einzelnen Genes zu erforschen. Intragene Austauschereignisse, die

aus zwei unterschiedlich defekten Mutantenallelen die wilde Allelform eines Genes rekonstruieren, sind aber so selten, daß sie in Kreuzungen von Mutanten höherer Organismen schwer nachzuweisen sind, da die nötigen Nachkommenzahlen nicht erreicht werden können. Bei Mikroorganismen ist es dagegen ohne weiteres möglich, in einer einzigen Kulturschale eine Million oder mehr Nachkommenzellen einer Kreuzung zweier Mutanten mit unterschiedlichen Defekten im selben Gen auf das Vorkommen seltener Austauschnachkommen mit normaler Genkonstitution hin zu prüfen. Voraussetzung ist lediglich, daß ein selektiver Nährboden zur Verfügung steht, der nur den seltenen Rekombinanten von Wildtypkonstitution, nicht aber der großen Zahl von Nachkommenzellen von elterlicher Mutantenkonstitution eine Vermehrung und damit die Bildung von makroskopisch sichtbaren Zellkolonien erlaubt.

Die beobachteten intragenen Austauschhäufigkeiten sind mehr oder weniger additiv und erlauben, wie im klassischen Falle der Kreuzung von Mutanten mit Defekten in verschiedenen Genen ein und desselben Chromosomes, lineare Genkarten aufzustellen, innerhalb welcher die relativen Abstände der verschiedenen Genorte durch die beobachteten Häufigkeiten des genetischen Austausches gegeben sind. Im Unterschied zu einer Chromosomenkarte aber gibt eine derartige Genkarte nicht die gröbere Struktur eines ganzen Chromosomes, sondern die Feinstruktur eines einzelnen Genes wieder. Die einzelnen Mutationsorte entsprechen mutativen Änderungen in verschiedenen Basenpaaren der zugrundeliegenden Gen-DNS.

Im Falle eines Enzyms, der Tryptophansynthetase von *E. coli*, welche in der funktionsfähigen Wildform eine Teilreaktion der Biosynthese der Aminosäure Tryptophan katalysiert, haben YANOFSKY et al. (1964) die Ergebnisse einer vergleichenden Analyse der genetischen Feinstruktur des zugrundeliegenden Genes einerseits und der Aminosäuresequenz in der das Enzym aufbauenden Polypeptidkette anderseits veröffentlicht. Die völlige Co-Linearität, welche die Reihenfolge der untersuchten Mutationen in der Genkarte und die Reihenfolge der durch sie verursachten Aminosäureaustausche in der Polypeptidkarte auszeichnet (Fig. 7), bestätigt die Annahme einer direkten linearen Entsprechung von Gen und Genprodukt auf das schönste. Eine völlige Übereinstimmung zwischen der Reihenfolge verschiedener Unsinnmutationen im Strukturgen für das Kopfprotein des Bakteriophagen T4 und der Länge

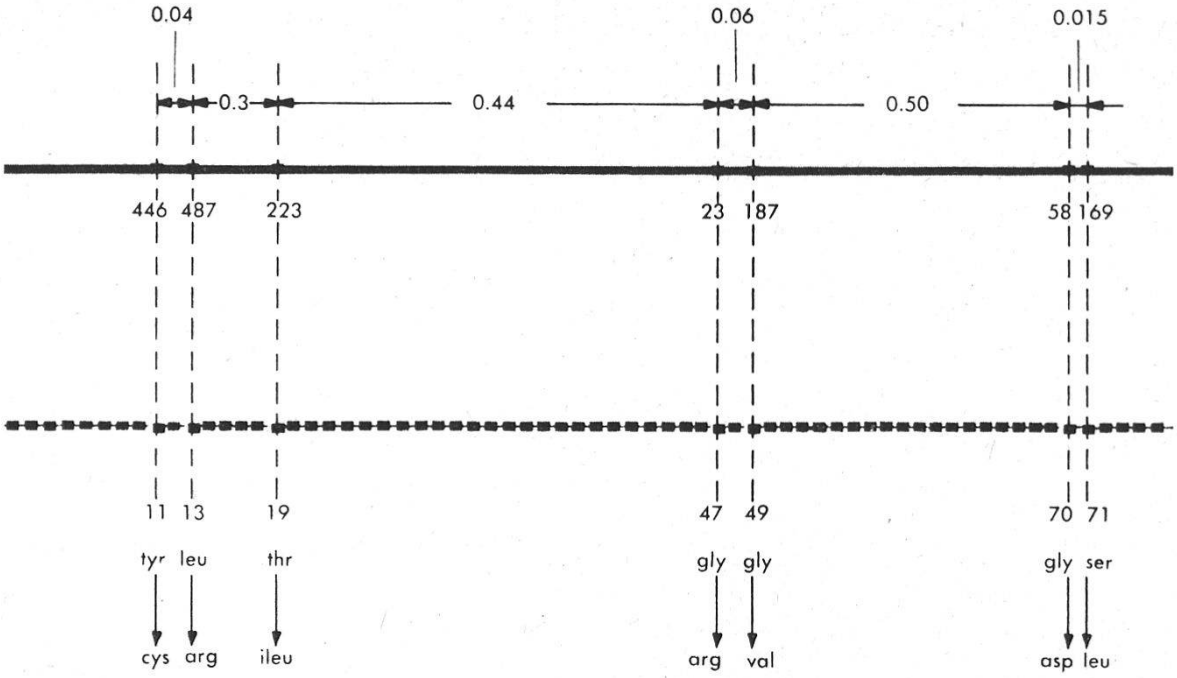

Fig. 7 Co-Linearität zwischen Gen und Genprodukt. Oben: Teil der Genkarte des Strukturgens der Tryptophansynthetase (A-Protein) von *E. coli* mit 7 rekombinatorisch unterscheidbaren Mutationsorten und ihren relativen genetischen Abständen. 446, 487, 223 usw. = Sammlungsnummern von Mutanten, welche in intragenen Kreuzungsversuchen an den betreffenden Mutationsorten lokalisiert werden konnten. — Unten: Teil der Polypeptidkette der Tryptophansynthetase (A-Protein) von *E. coli* mit den Aminosäuresubstitutionen, die in Aminosäuresequenzanalysen an isolierten Mutantenproteinen der verschiedenen Mutanten nachgewiesen werden konnten. 11, 13, 19 usw. = Positionsnummern der substituierten Aminosäurereste innerhalb der Polypeptidkette. Die Reihenfolge der Aminosäuresubstitutionen in der Polypeptidkette stimmt mit der Reihenfolge der Mutationsorte in der Genkarte überein. — Nach C. Yanofsky, B. C. Carlton, J. R. Guest, D. R. Helinski und U. Henning 1964, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. *51*, 266—272 (aus J. D. Watson 1965: «Molecular Biology of the Gene», Verlag W. A. Benjamin, New York, Amsterdam).

der nach Mutation noch synthetisierten Proteinfragmente ist auch von Sarabhai et al. (1964) festgestellt worden.

Auf der Grundlage von derartigen Analysen der Gen-Feinstruktur ist es auch möglich, die Reaktion individueller Mutationsorte mit verschiedenen mutagenen Agentien zu studieren und aus dem Verhalten gegenüber Agentien mit bekannten Wirkungen auf die DNS Rückschlüsse auf die Natur der zugrundeliegenden Basenpaare zu ziehen. Hierzu gehören verschiedene chemische Agentien wie zum Beispiel die salpetrige Säure, basenanaloge Verbindungen und Hydroxylamin. So kann die mutagene Wirkung der salpetrigen Säure auf die oxydative Desaminierung zweier der vier die DNS aufbauenden Basen, des Adenins und des Cytosins,

zurückgeführt werden (SCHUSTER 1960, SCHUSTER und VIELMETTER 1960). Die Produkte dieser Desaminierung, Hypoxanthin bzw. Uracil, zeigen die Paarungseigenschaften von Guanin bzw. Thymin. Sie werden dementsprechend bei der nächsten DNS-Verdoppelung mit Cytosin bzw. Adenin paaren und in den folgenden Reproduktionsschritten durch ihre normalen Äquivalente, Guanin und Thymin, ersetzt. Das Endergebnis besteht in einem Falle in der Ersetzung des Basenpaares Adenin-Thymin durch das Basenpaar Guanin-Cytosin, im andern Falle umgekehrt in der Umwandlung des Basenpaares Guanin-Cytosin in das Basenpaar Adenin-Thymin.

Beim Bakteriophagen T4 haben CHAMPE und BENZER (1962) in Rückmutationsversuchen eine große Zahl von Mutationsorten des sogenannten rII-Genes auf ihre Reaktion gegenüber Hydroxylamin untersucht, welches in der DNS ausschließlich Cytosin angreift (FREESE at al., 1961), und sie nach dem Eintreten oder Ausbleiben einer mutagenen Wirkung als Guanin-Cytosin- bzw. Adenin-Thymin-Paare identifiziert.

Daß Acridinfarbstoffe nicht wie salpetrige Säure, Hydroxylamin und andere mutagene Agentien Basensubstitutionen, sondern den Verlust oder Gewinn von einzelnen Basenpaaren in der Gen-DNS bewirken, haben CRICK et al. (1961) gezeigt. Wenn acridin-induzierte rII-Mutationen des Bakteriophagen T4, die an verschiedenen Stellen der rII-Karte lokalisiert sind, im Kreuzungsversuch durch intragene Rekombination zu Doppelmutanten vereinigt werden, erweisen sich manche der geprüften paarweisen Kombinationen als wild. Die acridininduzierten rII-Mutationen zerfallen hierbei in zwei Klassen, derart, daß nur Mutationen entgegengesetzten Typs in paarweisen Kombinationen sich gegenseitig aufheben, während Mutationen derselben Klasse auch in paarweiser Kombination als Doppelmutanten noch den Phänotyp von rII-Mutanten ergeben und erst in dreifacher Kombination als Dreifachmutanten in einem wilden Phänotyp resultieren.

Diese Befunde geben eine überraschende Antwort auf die Fragen nach der Wortabgrenzung und Wortlänge in der Schrift und Sprache der Nucleinsäuren. CRICK und Mitarbeiter nehmen an, daß Acridine an beliebigen Stellen der Gen-DNS sowohl Basendeletionen als auch Basenadditionen verursachen können, und daß die eine Klasse acridin-induzierter Mutanten durch einen Verlust, die andere durch einen Gewinn eines Basenpaares charakterisiert ist. Die in der Gen-DNS des rII-Genes niedergelegte genetische Information, die in Fig. 8 vergleichsweise durch den einfachen deutschen Satz

«MAN LAS, NUN SEI DER ZAR TOT»

symbolisiert wird, ist dadurch in der einen Mutantenklasse um einen Buchstaben verkürzt, in der anderen Mutantenklasse um einen Buchstaben verlängert. CRICK et al. nehmen an, daß die genetische Information der Gen-DNS bzw. Boten-RNS bei der Proteinsynthese gerichtet abgelesen wird; daß alle Wörter einer Nucleinsäurebotschaft gleiche Länge aufweisen; und daß die Grenzen zwischen den einzelnen Wörtern dieser Botschaft nicht durch Worttrenner irgendwelcher Art, sondern einzig und allein durch den Startpunkt der Ablesung festgelegt werden, indem von hier aus die Basensequenzen in regelmäßigen Gruppen von je drei Basen pro Wort abgelesen werden. Unter dieser Annahme muß die Deletion oder Addition einer Base vom Punkt an, wo der Ablesevorgang die veränderte Konstellation erreicht, zu einer Verschiebung der Wortgren-

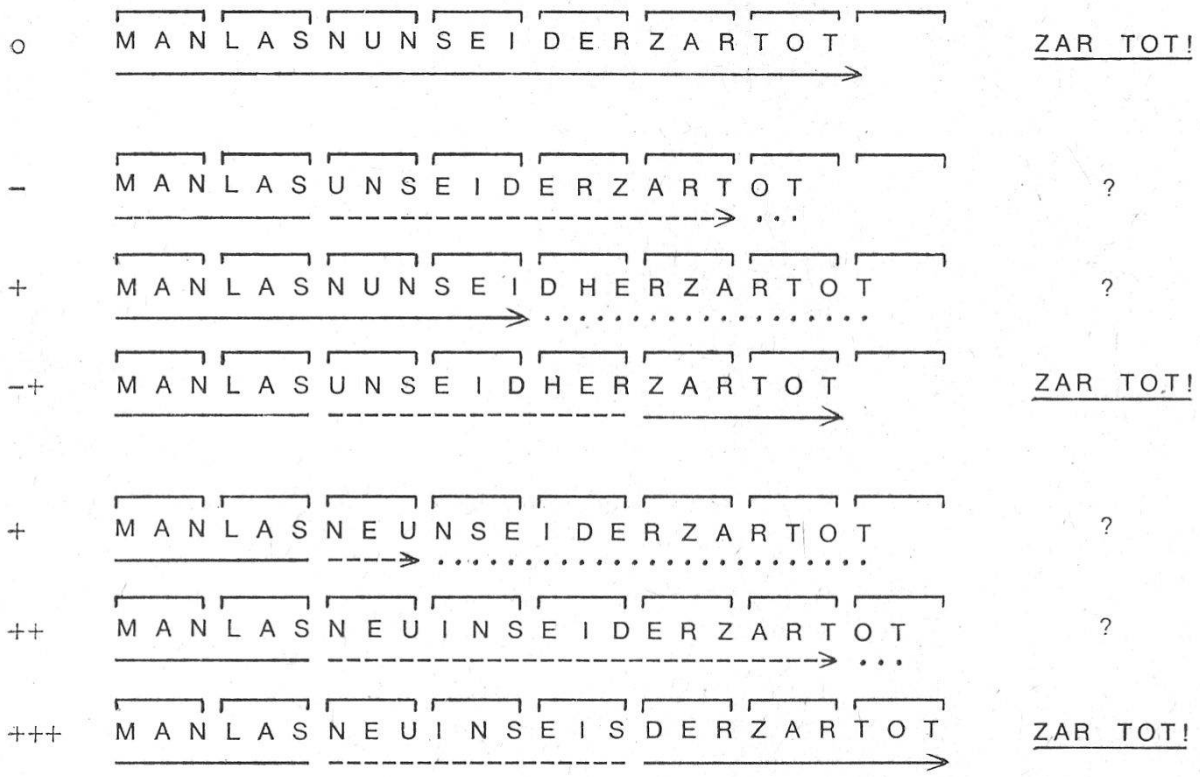

Fig. 8 Beispiele von Raster-Mutationen. Durch die Deletion (—) oder Addition (+) eines Buchstabens, welche in der Ableserichtung zu einer Verschiebung des Ableserasters und damit zu einer Verschiebung der Wortgrenzen führt, wird der ursprüngliche Sinn der Information (————) in Fehlsinn (— — — —) oder Unsinn (.....) verwandelt. Die Kombination von zwei Mutationen des entgegengesetzten Vorzeichens (— +) und die Kombination von drei Mutationen des gleichen Vorzeichens (+ + +) bringen die Ablesung wieder in Phase.

zen führen, die den Sinn der ganzen weiteren Botschaft verändert oder zerstört, indem sie ein Kauderwelsch von Fehlsinn und Unsinn ergibt. Die veränderte Botschaft wird die Bildung einer völlig verschiedenen, oft wohl auch unvollständigen Polypeptidkette diktieren, da die Synthese nach Erreichen einer Unsinnstelle abbrechen muß.

Nun kann aber die Ablesung nach dieser Interpretation dadurch wieder in Phase gebracht werden, daß entweder in der Nähe der ersten Mutation eine zweite Mutation des entgegengesetzten Typs, oder aber zwei weitere Mutationen desselben Typs eingeführt werden. Dies läßt lediglich kurze Basensequenzen zwischen den einzelnen Mutationen im Gen und entsprechend kurze Aminosäuresequenzen im Genprodukt verändert. Das mag für die Funktionsfähigkeit des gebildeten Proteines in manchen Fällen belanglos sein, da diese nur von der korrekten Konfiguration eines kleinen Teilbereiches der Proteinoberfläche abhängt, die nach Faltung und Vernetzung der Polypeptidkette zum dreidimensional gebauten Proteinmolekül entssteht. Das Äquivalent dieses «aktiven Bereiches» liegt in unserem illustrierenden Beispiel im einzig wesentlichenTeilinhalt der Botschaft am Ende des Satzes: «ZAR TOT!» Sie bleibt sowohl nach Kombination einer Deletion mit einer Addition eines Buchstabens als auch nach dem Ausfall oder der Zufügung dreier Buchstaben erhalten. Es gibt schweizerische Tageszeitungen, die keinen Augenblick zögern würden, gestützt auf das verstümmelt übermittelte Telegramm ihres Auslandskorrespondenten «MAN LAS NEU INS EIS DER ZAR TOT» sofort eine Sondernummer über die letzten Stunden des Zaren unter der Schlagzeile «ZAR TOT!» herauszugeben.

Der Befund, daß drei Acridinmutationen derselben Klasse die Ablesung einer genetischen Information durch dreifache Verschiebung des Ableserasters wieder in Phase zu bringen vermögen, kann nur dahin interpretiert werden, daß die Wörter der Nucleinsäuresprache einheitlich drei Buchstaben umfassen. Nun bietet aber eine derartige Triplettsprache 4^3 oder 64 Möglichkeiten von verschiedenen Dreiersequenzen, während nur 20 verschiedene Aminosäuren zu spezifizieren sind. In einer nicht-degenerierten Nucleinsäuresprache, in welcher jeder Aminosäure nur ein Basentriplett entspräche, müßte demnach eine mutative Verschiebung des Ableserasters zahlreiche Unsinntripletts erzeugen, da über $^2/_3$ der möglichen Tripletts keine Aminosäure zu determinieren vermöchten. Die Wahrscheinlichkeit, den Ausfall einer Base in einem Bereich der Gen-DNS durch die Einfügung einer Base in einem anderen Genbereich wettmachen zu können, wäre damit gering, da die unkorri-

gierte Zwischensequenz sehr häufig nicht lesbare Unsinntriplette enthalten müßte, welche zum Abbruch der Ablesung führen würden. Die Tatsache, daß zum mindesten in einem Teilbereich des rII-Genes die große Mehrzahl der paarweisen Kombinationen von acridin-induzierten Mutationen entgegengesetzten Vorzeichens den wilden Phänotyp rekonstituieren, läßt den Schluß zu, daß die genetische Sprache stark degeneriert sein muß, d. h. daß der Großteil der 64 möglichen Triplettsequenzen sinnvoll ist und daß deshalb für manche Anminosäuren mehr als ein Basentriplett existieren muß.

Damit hat die Genetik bereits wesentliche generelle Erkenntnisse über die Natur der Nucleinsäuresprache beitragen können und bereits auch in Verbindung mit der proteinchemischen Sequenzanalyse Methoden ausgearbeitet, die zur Entzifferung der einzelnen Basentripletts beitragen können. Dieser Zugang zur Entschlüsselung des Nucleinsäurecodes ist allerdings beschwerlich, und wesentlich weiter hat ein anderer, rein biochemischer Weg geführt, der sich 1961 überraschend eröffnet hat. Er beruht auf der Verwendung eines zellfreien Extraktes aus *E. coli*, der unter gewissen Bedingungen in vitro Protein zu synthetisieren vermag, wobei diese Proteinsynthese durch die Zugabe von natürlichen oder synthetischen Boten-Ribonucleinsäuren stimuliert werden kann.

Wie zuerst Nirenberg und Matthaei (1961) gefunden haben, stimuliert das synthetische Homopolynucleotid Poly-Uridylsäure spezifisch den Einbau von Phenylanalin, unter Bildung von reinem Poly-Phenylanalin. Da keine andern der geprüften, synthetischen Polynucleotide mit reiner oder gemischter Basenzusammensetzung die Poly-Uridylsäure als Matrize für die Synthese reinen Poly-Phenylanalins zu ersetzen vermögen, besteht das Basenwort für Phenylalanin in der Sprache der Boten-RNS offenbar ausschließlich aus Nucleotideinheiten des Uracils. Da nach Crick et al. (1961) die Länge des einzelnen Nucleinsäurewortes drei Basen umfaßt, muß demnach das Basentriplett UUU das Symbol für Phenylalanin darstellen.

In derselben Weise konnten die Arbeitsgruppe von Nirenberg und Matthaei einerseits und von Ochoa und Mitarbeitern anderseits in den letzten Jahren zahlreiche Nucleinsäurewörter für die übrigen Aminosäuren identifizieren, dadurch, daß der Einbau verschiedener Aminosäuren in das Protein des *E. coli*-Systems unter dem Einfluß von verschiedenen anderen, reinen und gemischten Polynucleotiden synthetischen Ursprungs analysiert wurde. Dabei hat sich gezeigt, daß — in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der genetischen Analyse acridin-

induzierter Phagenmutanten — die Nucleinsäuresprache weitgehend degeneriert sein muß, da die große Mehrzahl der 64 möglichen Tripletts bestimmten Aminosäuren zugeordnet werden kann. Das zeigt die nachfolgende Tabelle, welche die den einzelnen Aminosäuren zugewiesenen Basentripletts zusammenfaßt (Fig. 9). Für jede der 20 verschiedenen Aminosäuren sind zwei, vier oder gar sechs verschiedene Basentripletts nachgewiesen oder doch wahrscheinlich gemacht worden. Hierbei lassen sich gewisse Regelmäßigkeiten erkennen. Von den verschiedenen synonymen Basentripletts, die zusammen ein und dieselbe Aminosäure deter-

1. Base ↓	← 2. Base →				3. Base ↓
	U	C	A	G	
U	PHE	SER	TYR	CYS	U
					C
	LEU	SER	UNSINN	TRY	A
					G
C	LEU	PRO	HIS	ARG	U
					C
	LEU	PRO	GLU-NH_2	ARG	A
					G
A	ILEU	THR	ASP-NH_2	SER	U
					C
	MET	THR	LYS	ARG	A
					G
G	VAL	ALA	ASP	GLY	U
					C
	VAL	ALA	GLU	GLY	A
					G

Fig. 9 Das genetische Wörterbuch (Stand Ende 1965; die angegebenen Basensequenzen sind noch nicht in jedem Fall gesichert, aber doch wahrscheinlich). Die 64 Basentripletts, welche insgesamt 20 verschiedene Aminosäuren determinieren, sind in der Sprache der Boten-RNS ausgedrückt (U, C, A, G = Nucleotide der Basen Uracil, Cytosin, Adenin und Guanin). Die Reihenfolge der Basen innerhalb der einzelnen Tripletts (1., 2., 3. Base) entspricht der Reihenfolge der Ablesung in der Proteinsynthese. In der 3. Stellung können sich die Pyrimidinbasen Uracil und Cytosin und ebenso die Purinbasen Adenin und Guanin, zum Teil sogar auch alle vier Basen gegenseitig vertreten.

minieren, haben je zwei, zum Teil sogar vier Tripletts die erste und zweite der drei Basen gemeinsam. Nur für zwei der 64 möglichen Triplettsequenzen ist bisher eindeutig nachgewiesen worden, daß sie für die proteinsynthetisierenden Mechanismen des Wildtyps von *E. coli* Unsinn bedeuten.

Die in der Tabelle angegebenen Basensequenzen sind noch nicht in allen Fällen gesichert und basieren zum Teil erst auf beobachteten Aminosäuresubstitutionen in Mutantenproteinen, wobei angenommen wird, daß diese auf Substitutionen von Einzelbasen in den zugrundeliegenden Tripletts beruhen. Tatsächlich besteht eine gute Übereinstimmung zwischen dem experimentell bestimmten NIRENBERG-OCHOA-Code und derartigen Aminosäuresubstitutionen in Mutantenproteinen. Dies gilt besonders auch für die von WITTMANN (1963) untersuchten nitrit-induzierten Mutationen, die das Hüllprotein des Tabakmosaikvirus betreffen.Es wurde erwähnt, daß salpetrige Säure Cytosin zu Uracil und Adenin zu Hypoxanthin desaminiert. Uracil ist bereits ein natürlicher Baustein der Gen-RNS des Tabakmosaikvirus, während Hypoxanthin wie in Fällen, wo DNS das Genmaterial darstellt, in den folgenden Reproduktionsschritten durch die gleichsinnig paarende natürliche Base, Guanin, ersetzt wird. In der Tat lassen sich die beobachteten nitrit-induzierten Aminosäuresubstitutionen des Virus-Hüllproteines in ihrer großen Mehrzahl im Rahmen des NIRENBERG-OCHOA-Codes als das Ergebnis von Basensubstitutionen des Typs C → U oder A → G interpretieren.

Die schöne Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Mutationsforschung und denjenigen der rein biochemischen Analyse der Natur der Schrift und Sprache der Vererbung verleiht zusätzliches Vertrauen in die Brauchbarkeit der Resultate der in vitro-Methode von NIRENBERG, OCHOA und Mitarbeitern. Diese Übereinstimmung erstreckt sich auch auf Aminosäuresubstitutions-Analysen an menschlichen Hämoglobinen und anderen Proteinen (JUKES 1963) und macht es wahrscheinlich, zusammen mit anderen Ergebnissen, daß alle Organismen von den Coliphagen und ihren Wirtsbakterien und dem Tabakmosaikvirus und seinen Wirtspflanzen bis zum Kaninchen und Menschen dieselbe Sprache oder doch nahe verwandte Varianten ein und derselben universellen Sprachfamilie sprechen.

Die Verwandtschaft, die sich zwischen verschiedenen Basensequenzen mit gleicher Aminosäurebedeutung abzeichnet, ist in erster Annäherung durchaus vergleichbar der Ähnlichkeit der Lautfolgen, welche in verwandten menschlichen Sprachen dieselbe Wortbedeutung besitzen. So

beginnt bekanntlich das Wort für «Mutter» in allen indogermanischen Sprachen, in denen es in dieser Form noch vorkommt, mit m, und die Endung r der rekonstruierten indogermanischen Urform *mātēr ist in der Mehrzahl dieser Sprachen noch erhalten. Der mittlere Konsonant t und die Vokale ā und ē der indogermanischen Urform sind ebenfalls als solche erhalten oder aber durch andere Laute mit gleicher Funktion ersetzt.

Ebenso ist es möglich, daß zwar nicht eine völlig einheitliche, allen Organismen gemeinsame Erbsprache existiert, sondern eine Familie von verschiedenen Sprachen, welche aber sehr nahe verwandt sind und welche deshalb aus einer gemeinsamen Ursprache entstanden sein müssen. Wie im einzelnen die Wortauswahl in der Gen-DNS verschiedener Organismen und Organismengruppen aussieht, ist heute noch nicht bekannt. Die nachgewiesene «Degeneration» der genetischen Sprache mag nicht so sehr darauf beruhen, daß ein Organismus wie *E. coli* bei der Niederschrift seiner genetischen Informationen von verschiedenen gleichbedeutenden Wörtern alle wahllos nebeneinander in gleicher Häufigkeit verwendet, als daß seine proteinsynthetisierenden Mechanismen ein Wort nicht nur in seiner muttersprachlichen Hauptform, sondern auch in einzelnen vom Organismus seltener oder überhaupt nicht verwendeten fremdsprachlichen Nebenformen wiedererkennen. Es ist möglich, daß in der Ursprache alle Triplettsequenzen sinnvoll waren, und daß die heutige Unfähigkeit eines Organismus, einzelne neu durch Mutation entstandene Basensequenzen als sinnvoll zu erkennen, das Ergebnis von Verlustmutationen in Strukturgenen für einzelne Komponenten des proteinsynthetisierenden Übersetzungssystemes darstellen. Mutationen in umgekehrter Richtung, welche bestimmte Unsinnmutationen wieder als Sinn ablesen lassen, sind bekannt (Benzer und Champe 1962, Garen und Siddiqi 1962).

Es ist auch denkbar, daß einzelne Basentrippletts zwar nicht die Bedeutung einzelner Aminosäuren, wohl aber den Sinn anderer Informationen an die Mechanismen der Proteinsynthese wie den des Befehls «Stop!» am Ende der einzelnen Genbotschaft besitzen, daß also selbst Unsinntripletts in anderer Bedeutung sinnvoll sind. Tröstlicher aber für unser philosophisches Weltbild und der flexiblen, phantasiereichen und schöpferischen Natur des Lebens viel eher entsprechend, ist die Deutung, daß der Sinn solchen Unsinns im Unsinn selbst liegt, in der Freiheit des Lebens, in der Suche nach immer neuen evolutiven Ausdrucks- und Entwicklungsmöglichkeiten auf der ganzen Skala von Variationen

existierender genetischer Informationen vom Sinn über den Fehlsinn bis zum Unsinn spielen zu können. Daß auch im Unsinn bleibende Werte liegen können, haben Dichter wie Christian MORGENSTERN, Eduard LEAR und Lewis CARROL gezeigt: Man denke nur an das unsterbliche Gedicht vom Jabberwock in «Alice Through the Lookingglass»! Um mit einem Zitat von Ernst HEIMERAN zu schließen:

Stunden, wo der Unsinn waltet,
Sind so selten, stört sie nie!
Schöner Unsinn, glaubt mir Kinder,
Er gehört zur Poesie.