

Vererbare DNS-Änderungen^[**]

Von Ernst Freese^[*]

Mutationen und Rekombinationen beruhen auf erblichen Änderungen der DNS, die sich hauptsächlich in den Chromosomen von Zellen befindet. Mutationen können spontan auftreten oder durch energiereiche Strahlung sowie durch Chemikalien ausgelöst werden. In diesem Aufsatz werden die Entwicklungen behandelt, die seit der Entdeckung der DNS-Struktur zum molekularen Verständnis der Punktmutationen, der großen Chromosomenänderungen und der Rekombinationen geführt haben. Zum Schluß werden aus den gewonnenen Erkenntnissen Konsequenzen für die menschliche Gesellschaft gezogen.

1. Einleitung

Nachdem *Watson* und *Crick* – basierend auf Versuchen von *Wilkins*, *Chargaff* und anderen – im Jahre 1953 die Struktur der Desoxyribonucleinsäure (DNS) aufgeklärt hatten, war es zum erstenmal möglich, die molekularen Grundlagen von Mutationen und Rekombinationen zu untersuchen.

1953 war bereits bekannt, daß der überwiegende Teil der Erbinformation in den Chromosomen enthalten ist. Diese bestehen aus DNS, Ribonucleinsäure (RNS) und Protein. Für die Merkmale des Phänotyps sind jeweils bestimmte Stellen eines Chromosoms verantwortlich, wie *Morgan*^[1] und seine Schule durch Kreuzungsversuche mit *Drosophila*-Mutanten zeigten. Diese Forscher fanden, daß gewisse Eigenschaften nicht unabhängig voneinander vererbt werden (segre-

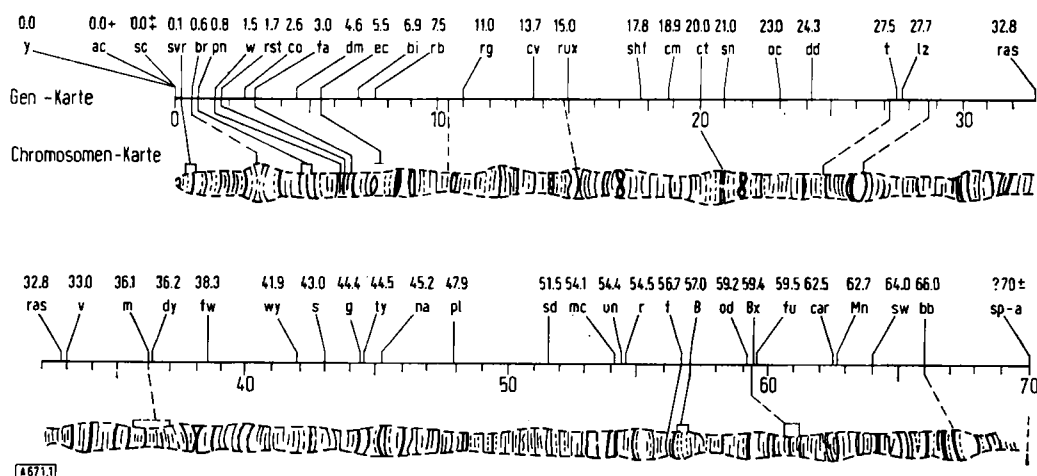


Abb. 1. Korrelation der Gen- (oben) und Chromosomenkarte (unten) eines Speicheldrüsenchromosoms von *Drosophila melanogaster* [1a].

[*] Dr. E. Freese
National Institute of Neurological Diseases and Stroke,
National Institutes of Health, Public Health Service,
U.S. Department of Health, Education and Welfare,
Laboratory of Molecular Biology
Bethesda, Maryland 20014 (USA)

[**] Nach einem Vortrag auf dem Symposium der American Chemical Society über die Geschichte der DNS (San Francisco, USA, vom 31. März bis 3. April 1968).

gieren), wie es nach den Mendelschen Gesetzen zu erwarten wäre, sondern häufiger assoziiert bleiben. Sie bestimmten den genetischen Abstand zweier derart gekoppelter phänotypischer Eigenschaften aus der Häufigkeit, mit der Rekombinationen dieser elter-

[1] T. H. Morgan, Amer. Naturalist 1910, 44.

[1a] Neu gezeichnet nach C. B. Bridges, J. Heredity 26, 60 (1935).

lichen Merkmale in der Nachkommenschaft auftraten. Die sich so ergebenden Gen-Karten vieler gekoppelter Merkmale erwiesen sich stets als eindimensional. Reziproke Rekombinationen verschiedener elterlicher Merkmale geschahen gleich häufig, eine Tatsache, die *Morgan* durch reziprokes Überkreuzen (crossing-over) erklärte.

Durch cytologische Prüfung der Speicheldrüsenchromosomen von *Drosophila*, in denen etwa 2000 Chromosomenstränge parallel liegen, konnten die phänotypischen Merkmale den Querbanden der Chromosomen zugeordnet werden, und die oben erwähnten „Kopplungs- oder Gen-Karten“ ließen sich 1:1 mit den cytologisch gewonnenen „Chromosomenkarten“ in Beziehung setzen (Abb. 1).

Chromosomenänderungen können jedoch nicht nur durch Rekombination der Information zweier homologer Chromosomen, sondern auch durch Mutationen zustandekommen, d.h. durch vererbare Änderungen der Erbinformation innerhalb eines Chromosoms. Eindeutig gesicherte spontane Mutationen beschrieb *Bauer* [2], und *Muller* [3] erzeugte die ersten künstlichen Mutationen durch Röntgenstrahlen.

Die Region innerhalb eines Chromosoms, die eine spezifische phänotypische Eigenschaft bestimmt, nannte man ein Gen. Nachdem die Isolierung biochemischer Mutanten gelungen war, postulierten *Beadle* und *Tatum* [4], daß ein Gen jeweils die Information eines Enzyms bestimme. Da man sich die Gene als komplizierte Moleküle vorstellte, aufgereiht längs des Chromosomenstranges wie die Perlen einer Kette, forderte man folgerichtig, daß die Gene nicht nur die kleinsten Einheiten der Funktion, sondern auch der Mutation und Rekombination seien.

Diese Vorstellung wurde jedoch unhaltbar, als der Bau der DNS erkennen ließ, daß zu einer Funktionseinheit zahlreiche Nucleotidpaare gehören sollten. *Benzer* wies nach [5], daß Mutationen an vielen genetischen Orten innerhalb einer Funktionseinheit auftreten und durch Rekombinationen getrennt werden können (Abb. 2). Der Begriff Gen sollte daher auf die Funktionseinheit beschränkt bleiben.

Aber auch die funktionelle Definition eines Gens ist nicht scharf. Wenn ein DNS-Abschnitt für die Bildung eines Proteins zuständig ist, könnte man ein Gen als gerade die Basensequenz definieren, die anschließend in das vollständige Polypeptid übersetzt wird. Wenn aber das Endprodukt Transfer- oder Ribosomen-RNS ist, sollte das korrespondierende Gen diese Information enthalten. Ganz ähnlich könnte man einen Operator- oder Promotor-Abschnitt, der die Transkription der benachbarten DNS in Messenger-RNS kontrolliert und der selbst in kein anderes Produkt abgebildet wird, als Gen bezeichnen. Der Begriff Gen ist also nur ungenau definiert, jedoch brauchbar, solange man nicht detaillierte Kenntnisse über die Art der betreffenden Funktionseinheit hat.

Ein anderer vager Ausdruck wird zur Beschreibung des Ausmaßes einer Mutation gebraucht. Um kleine

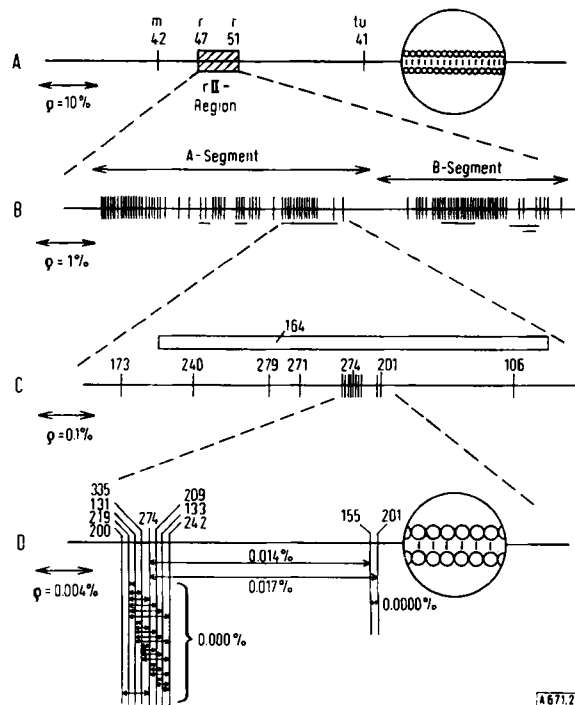


Abb. 2. Feststellung der genetischen Feinstruktur innerhalb der Genregion, die die r_{II} -Funktion des Bakteriophagen T4 bestimmt. B, C und D sind aufeinanderfolgende Vergrößerungen eines Teils der Region A. Die kleinen Kreise bedeuten Nucleotide (Vergrößerung in A: 750-fach, in D: 7,5-fach). ρ = Rekombinationshäufigkeit; m, tu und r sind die für die „Minute Plaque“- „Turbid Plaque“- bzw. „Rapid Lysis“-Mutationen verantwortlichen Stellen. Die Zahlen bedeuten Mutanten-Nummern [5a].

von großen Erbänderungen zu unterscheiden, definiert man als Punktmutation eine Mutation, die nach den jeweils durchgeführten Untersuchungen auf einen Punkt beschränkt zu sein scheint. Hierzu werden cytologische Befunde, Rekombinationsexperimente, Funktionstests oder Sequenzanalysen von Proteinen oder schließlich von der RNS der Mutanten herangezogen. Im idealen Falle würde man als Punktmutation die Abwandlung eines einzigen Nucleotidpaares der DNS definieren. Da jedoch noch keine Sequenzanalyse der DNS möglich ist, kann die Punktmutation nur mehr oder weniger indirekt der Änderung eines einzigen Nucleotidpaares zugeordnet werden, wenn auch die Beweisführung in einigen Fällen recht überzeugend ist. Das Gegenteil von Punktmutationen sind große Chromosomenänderungen, bei denen gleichzeitig viele Nucleotidpaare betroffen sind.

2. Punktmutationen

Um die molekularen Eigenschaften von Punktmutationen verstehen zu können, benötigte man Agentien, die ausschließlich solche Mutationen hervorrufen und mit den Nucleinsäuren in bekannter Weise reagieren. Das erste erfolgversprechende Reagens war das thyminanalogue 5-Bromuracil, von dem man wußte, daß es in DNS eingebaut wird, und mit dem *Litman* und *Pardee* [6] Mutationen im Bakteriophagen T4 in-

[5a] *S. Benzer*, Brookhaven Sympos. Biology 8, 3 (1955).

[6] *R. M. Litman* u. *A. B. Pardee*, Nature (London) 178, 529 (1956).

[2] *E. Bauer*, Bibl. Gen. IV, 1924.

[3] *H. J. Muller*, Science (Washington) 66, 382 (1927).

[4] *G. W. Beadle* u. *E. L. Tatum*, Proc. nat. Acad. Sci. USA 27, 499 (1941).

[5] *S. Benzer*, Proc. nat. Acad. Sci. USA 41, 344 (1955).

duziert hatten. Benzer und Freese^[7] zeigten durch Feinstruktur-Rekombinationsexperimente, daß sich solche Mutationen genetisch wie Punktmutationen verhalten; ihr Verteilungsmuster (über ein Gen) unterscheidet sich jedoch von dem spontaner Mutationen. Freese fand weitere mutagene Basen^[8], z. B. 2-Aminopurin, und erklärte die Induzierung von Mutationen als Fehler bei der Paarung der Basen während oder nach dem Einbau des Basenanalogs in die DNS.

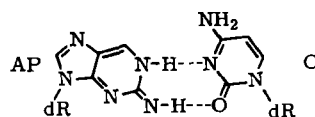
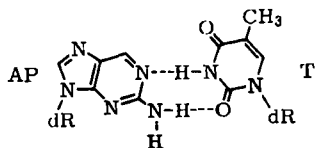
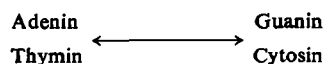


Abb. 3. Normale Basenpaarung von 2-Aminopurin (AP) mit Thymin (T), seltene Basenpaarung von 2-Aminopurin mit Cytosin (C).

Abbildung 3 zeigt die Basenpaarung von 2-Aminopurin, dessen Einbau in DNS bewiesen ist. 2-Aminopurin kann anscheinend normal (über zwei Wasserstoffbrücken) mit Thymin paaren. Gelegentlich paart es aber auch mit Cytosin, wobei vielleicht zuerst nur eine H-Brücke zum Cytosin gebildet wird. Diese könnte eine tautomere Umlagerung des 2-Aminopurins bewirken, worauf sich die zweite Wasserstoffbrücke bilden kann. Auch beim 5-Bromuracil wurde eine tautomere Verschiebung zur Enolform angenommen, um die Paarung dieser Base mit Guanin anstelle des normalen Partners Adenin zu erklären. Man kann bisher noch nicht messen, wie häufig solche tautomeren Formen auftreten.

Als Alternative hierzu schlugen Lawley und Brooks^[9] vor, daß die Basenanaloga als Ionen anders als in der nichtionisierten Form paaren könnten. Die Häufigkeit, mit der die Base in die ionisierte Form übergeht, sollte aber zu hoch sein, um deren mutagenen Effekt ohne zusätzliche Annahmen zu erklären.

Wie jedoch auch immer die Fehler bei der Basenpaarung zu deuten sind, auf jeden Fall induzieren die Basenanaloga die Substitution von Basenpaaren gemäß



Diese Basenänderungen, die Freese „Transitionen“ genannt hat, sollten durch Basenanaloga in beiden Richtungen induziert werden können, als Folge von Fehlern beim Baseneinbau oder bei der Replikation (Abb. 4)^[8,10]. Die Umkehrbarkeit von Transitionen folgt aus der Beobachtung, daß Mutanten, die durch ein Basenalogon induziert wurden, durch die gleiche Substanz zum ursprünglichen Phänotyp rückgewandelt werden konnten. Dennoch induzieren die Basenanaloga Mutationen vorwiegend in einer Richtung^[10].

[7] S. Benzer u. E. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 44, 112 (1958).

[8] E. Freese, J. molecular Biol. 1, 87 (1959).

[9] P. D. Lawley u. P. Brookes, J. molecular Biol. 4, 217 (1962).

[10] E. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 45, 622 (1959).

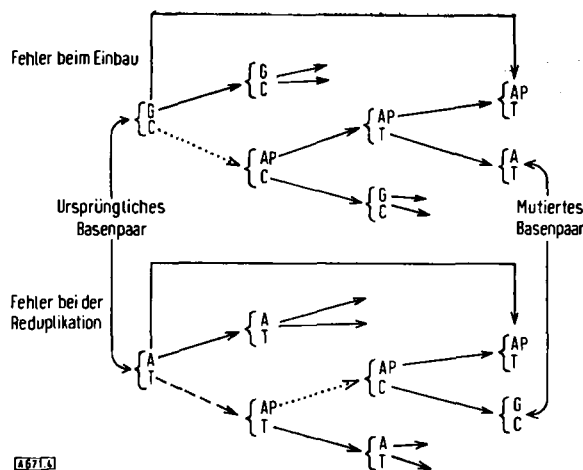


Abb. 4. Austausch von Basenpaaren durch Fehler beim Einbau oder der Replikation von 2-Aminopurin. Die veränderte Basensequenz bleibt bei weiteren Verdopplungen erhalten und ist vom Basenalogon unabhängig geworden (G = Guanin, C = Cytosin, AP = 2-Aminopurin, A = Adenin, T = Thymin).

Nach einigen DNS-Verdopplungen ist der Austausch eines Basenpaares genetisch fixiert und bleibt fortan bei allen Verdopplungen erhalten, selbst wenn das Basenalogon entfernt wird.

Während alle bisherigen Mutationen in vivo induziert wurden, gelang es Mundry und Gierer^[11], beim Tabakmosaikvirus mit salpetriger Säure in vitro Mutationen auszulösen, die wiederum durch Paarung von desaminiertem Cytosin und Adenin mit einer falschen komplementären Base erklärt wurden. Desaminiertes Guanin sollte danach nicht mutagen wirken^[12], eine Vorstellung, deren Richtigkeit von Vielmetter und Schuster^[13] bewiesen wurde (Abb. 5).

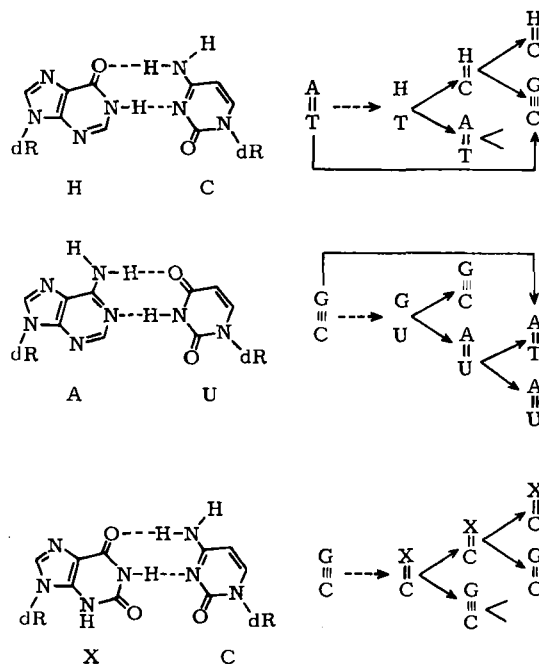


Abb. 5. Durch Desaminierung mit salpetriger Säure induzierte Änderungen von Basenpaaren (H = Hypoxanthin, X = Xanthin, andere Abkürzungen siehe Legende zu Abb. 4).

[11] K. W. Mundry u. A. Gierer, Z. Vererb.-Lehre 89, 614 (1958).

[12] E. Freese, Brookhaven Sympos. Biology 12, 63 (1959).

[13] W. Vielmetter u. H. Schuster, Biochem. biophysic. Res. Commun. 2, 324 (1960).

Etwa zur gleichen Zeit fand man, daß seit langem als mutagen bekannte äthylierende Reagentien Mutationen am T4-Phagen auslösen^[14]. Sie reagieren hauptsächlich mit N-7 des Guanins und induzieren Transitionen von Basenpaaren (GC in AT)^[15-17] (Abb. 6). Äthylierende Substanzen reagieren jedoch auch mit Cytosin und Adenin und bewirken Änderungen, die zu inaktiver DNS führen (s. u.) (Übersichten s. ^[18, 19]).

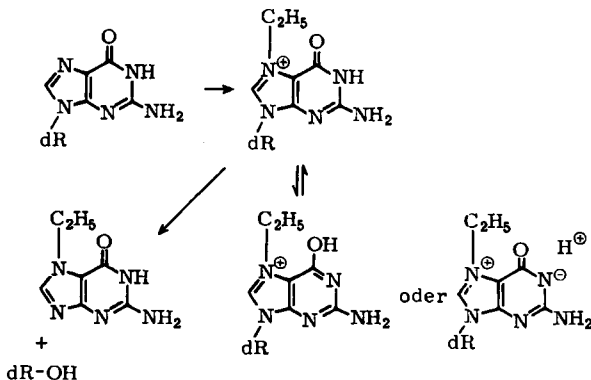


Abb. 6. Reaktionen von alkyliertem Guanin bewirken zuerst mutagene DNS-Abwandlungen (Basenmodifikationen) und später inaktivierende DNS-Änderungen (Abtrennung der Base).

Die am spezifischsten reagierende mutagene Substanz ist Hydroxylamin (oder sein *O*-Methylderivat)^[20, 21]. Es induziert nur Punktmutationen und reagiert ausschließlich mit Cytosin, wenn es nicht durch Reaktion mit Luftsauerstoff Radikale bildet.

Man arbeitet dabei am besten mit 1 M oder konzentrierterer Hydroxylaminlösung, die 0,05 M Pyrophosphat enthält (pH = 6,5)^[22]. Mit Hydroxylamin entstehen 6-Hydroxyamino-cytosin oder 4-Hydroxyamino-4,5-dihydrocytosin oder 4,6-Bis(hydroxyamino)-4,5-dihydrocytosin, deren Mengenverhältnis von der Substitution an C-5 abhängt. Die substituierten Cytosine paaren offensichtlich überwiegend mit Adenin, so daß das Basenpaar Guanin-Cytosin gegen Adenin-Thymin ausgetauscht wird (Übersicht s. ^[23]).

Die Deutung der induzierten Mutationen als Fehler bei der Paarung von Basenanaloga paßt gut zum ursprünglichen Vorschlag von Watson und Crick^[24], nach dem spontane Mutationen durch Fehler bei der Paarung von normalen Basen in ihren tautomeren Formen entstehen sollten. Wenn jedoch alle Punktmutationen auf derartige Paarungsfehler zurückzu-

führen wären, so sollten lediglich Basentransitionen möglich sein. Diese einfache Vorstellung wurde von Freese^[10] widerlegt, denn beim Phagen T4 erwiesen sich praktisch alle durch die obengenannten Basenanaloga induzierten Mutationen als umkehrbar, während dieses nur bei 14% der spontanen Mutationen und bei nahezu keiner der durch Proflavin (3,6-Diaminoacridin) induzierten Mutationen der Fall ist. Die meisten spontanen Mutationen müssen deswegen andere Ursachen haben. Freese hielt hierfür den Austausch eines Purinderivates gegen einen Pyrimidinabkömmling für sehr wahrscheinlich (Abb. 7). Daß

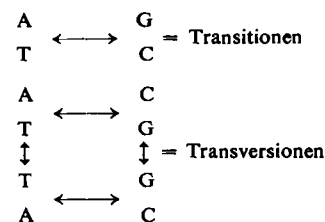


Abb. 7. Die beiden Typen des Austauschs von Basenpaaren.

derartige „Transversionen“ tatsächlich vorkommen, wurde erhärtet, als durch Entfernung einiger weniger Guaninbasen aus DNS (durch Erniedrigen des pH-Wertes oder durch Zusatz von Äthylsulfonsäure-äthylester) Mutationen rückgängig gemacht werden konnten, was mit keinem nur Basentransitionen induzierenden Agens gelang^[25]. Abbildung 8 zeigt mehrere Möglichkeiten für den Austausch von Basenpaaren bei Entfernung einer Purinbase.

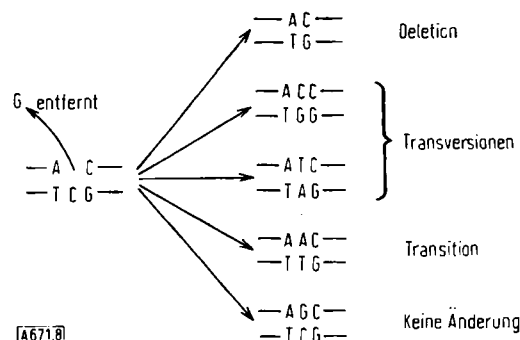


Abb. 8. Möglichkeiten der Änderung von Basenpaaren nach Entfernung einer Base aus der DNS.

Ein anderes Modell zur Erklärung von nicht durch Transitionen induzierten Mutationen stammt von Brenner et al.^[26]. Angeregt durch Beobachtungen von Lerman^[27], nach denen Proflavin zwischen DNS-Basen eingebaut werden kann, schlugen sie vor, daß in Gegenwart von Proflavin bei der DNS-Replikation einzelne Nucleotide ausgelassen oder zusätzlich eingebaut werden. Im Einklang hiermit beobachteten Crick et al.^[28] bei den durch Proflavin induzierten Mutationen zwei Arten (+ und -) hinsichtlich ihrer

[25] E. B. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 47, 540 (1961).
 [26] S. Brenner, L. Barnett, F. H. C. Crick u. A. Orgel, J. molecular Biol. 3, 121 (1961).
 [27] L. S. Lerman, J. molecular Biol. 3, 18 (1961).
 [28] F. H. C. Crick, L. Barnett, S. Brenner u. R. J. Watts-Tobin, Nature (London) 192, 1227 (1961).

- [14] A. Loveless, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B 150, 486, 497 (1959).
 [15] P. Brookes u. P. D. Lawley, J. chem. Soc. (London) 1960, 539.
 [16] E. Bautz u. E. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 46, 1585 (1960).
 [17] D. R. Krieg, Genetics 48, 561 (1963).
 [18] P. Brookes u. P. D. Lawley, J. cellular comparat. Physiol. 64, Suppl. I, 111 (1964).
 [19] E. Freese u. E. B. Freese, Radiat. Res. (Suppl.) 6, 97 (1966).
 [20] E. Freese, E. B. Freese u. E. Bautz, J. molecular Biol. 3, 133 (1961).
 [21] E. Freese, E. Bautz u. E. B. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 47, 845 (1961).
 [22] E. Freese u. E. B. Freese, Biochemistry 4, 2419 (1965).
 [23] J. H. Phillips u. D. M. Brown in J. N. Davidson u. W. E. Cohn: Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology. Academic Press, New York 1967, Bd. 7, S. 349.
 [24] J. D. Watson u. F. H. C. Crick, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 18, 123 (1953).

Fähigkeit, die r_{II} -Funktion bei doppelter Mutation wiederherzustellen. Crick et al. [28] schlugen daraufhin die „Rasterverschiebungs-Hypothese“ vor, nach der bei Verlust einer Base der Raster für die Übersetzung des Nucleinsäurecodes nach links und bei Einbau einer zusätzlichen Base nach rechts verschoben wird.

Eine Entscheidung, worauf die nicht durch Transitionen bedingten Mutationen nun tatsächlich beruhen, konnte demnach nur durch Korrelation der durch die Mutation eingetretenen Änderungen der Aminosäuresequenzen der Proteine und der Basen in der DNS getroffen werden. Einerseits fand Yanofsky [29], daß eine bestimmte Aminosäure in der Tryptophan-Synthetase durch Punktmutationen gegen vier verschiedene Aminosäuren ausgetauscht werden konnte. Da man von Versuchen zur zellfreien Synthese von Proteinen her weiß, daß der Einbau jeder Aminosäure von drei Basen bestimmt wird (genetischer Code), könnten Transitionen jeweils eines Basenpaares nur für drei der vier Austausch-Aminosäuren verantwortlich sein. Folglich sollte wenigstens eine der beobachteten vier Aminosäureänderungen von einer Basentransversion herrühren. Ähnliche Ergebnisse stammen von Weigert und Garen [30]. Für einen speziellen Bakterienstamm konnten Yanofsky et al. [31] aus Sequenzanalysen von Proteinen sogar auf eine große Häufigkeit spontaner Transversionen $AT \rightarrow CG$ schließen. Andererseits bewiesen Terzaghi et al. [32], daß der Informationsraster, der beim Phagen T4 die Botschaft der DNS in Lysozym übersetzt (Abb. 9), durch proflavininduzierte Mutationen verschoben wird. Danach erzeugt Proflavin also eindeutig Verluste (Deletionen) und zusätzlichen Einbau (Insertionen) einer oder mehrerer DNS-

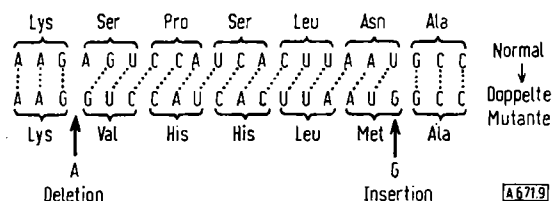


Abb. 9. Verschiebung des Rasters bei Deletion und Insertion eines Basenpaares der DNS des Phagen T4 und Auswirkung auf die Aminosäuresequenz des Lysozyms.

Basen. Folglich sind alle denkbaren Änderungen von Basenpaaren tatsächlich möglich: Transitionen, Transversionen, Deletionen und Insertionen. Darüber hinaus gibt es vermutlich Umkehrungen (Inversionen) und Wiederholungen (Reiterationen) von Basensequenzen, jedoch fehlen dafür bisher experimentelle Beweise.

All diese Änderungen einzelner Basenpaare können nicht nur künstlich ausgelöst werden, sondern ereignen sich auch spontan, wobei es von der Art des Organismus abhängt, welche Art der Änderung am häufigsten

auftritt. In diesem Zusammenhang verdient eine Beobachtung von Speyer [33] Beachtung, nach der die Häufigkeit spontaner Mutationen, zumindest bis zu einem gewissen Grade, von DNS-Polymerase kontrolliert wird. Eine hitzeempfindliche Phagenmutante mit einer veränderten Polymerase zeigt viel häufiger spontane Mutationen als der ursprüngliche Phage.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob die identische Verdoppelung der DNS tatsächlich von der richtigen Paarung der alten mit der neuen DNS-Base über Wasserstoffbrücken abhängt, oder ob schon die zur Replikation nötigen Enzymsysteme die Fähigkeit haben, stets Guanin mit Cytosin und Adenin mit Thymin zu paaren [33]. Zur Lösung dieses Problems wurde untersucht, ob die durch abgeänderte Basen bewirkte Induktion von Mutationen bei Anwesenheit von Mutantenpolymerase sich von der Induktion in Gegenwart der normalen Polymerase unterscheidet [34]. Wäre die Polymerase für die korrekte Verdopplung der DNS verantwortlich und könnte das Enzym die Basen unterscheiden, dann sollten zumindest einige der abgeänderten Basen von originalem und von Mutantenenzym unterschiedlich erkannt werden. Ein solches Verhalten konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Autoren postulierten daher, daß die komplementären Basen sich über Wasserstoffbrücken paaren, während die DNS-Polymerase nur die richtige Struktur, Lage und Winkel der Zuckerphosphat-Komponente des eintretenden Nucleotidtriphosphates erkennt. Vermutlich ist die Mutantenpolymerase gegen Abweichungen von der richtigen Konformation weniger empfindlich als die normale Polymerase.

Eine andere Phagenmutante wurde kürzlich von Drake [34a] gefunden, die sowohl spontan als auch mit 5-Bromuracil Mutationen mit verringerter Geschwindigkeit produziert. Es ist nicht bekannt, ob diese Mutation eine direkte Basenerkennung bewirkt oder ob die genauer diskriminierende Mutantenpolymerase die kleinen Änderungen in der Lage der Desoxyribosephosphatgruppe erkennen kann, die durch eine Änderung der Basenstruktur im Nucleotid bewirkt werden.

Häufigkeit, Spezifität und molekulare Mechanismen spontaner Mutationen variieren von Organismus zu Organismus. Die Häufigkeit von Mutationen, d. h. der Erzeugung neuer Basensequenzen, bestimmt die Evolutionsgeschwindigkeit eines Organismus. Jedoch haben viele Veränderungen eines Basenpaares in der DNS keine Änderung phänotypischer Merkmale zur Folge, entweder, weil der Aminosäurecode degeneriert ist, oder weil Änderungen einiger Aminosäuren keinen Einfluß auf die enzymatischen Eigenschaften eines Proteins haben, oder weil einige Teile der DNS vom Organismus funktionell nicht gebraucht werden. So erklärt sich, daß Bakterien mit erstaunlich ähnlichen biochemischen und sonstigen Eigenschaften sehr verschiedene Mengenverhältnisse GC/AT haben können.

[29] C. Yanofsky, Biochem. biophysic. Res. Commun. 18, 898 (1965).

[30] M. G. Weigert u. A. Garen, Nature (London) 206, 992 (1965).

[31] C. Yanofsky, C. E. Cox u. V. Horn, Proc. nat. Acad. Sci. USA 55, 274 (1966).

[32] E. Terzaghi, Y. Okada, G. Streisinger, J. Emrich, M. Inouye u. A. Tsugita, Proc. nat. Acad. Sci. USA 56, 500 (1966).

[33] F. Speyer, Biochem. biophysic. Res. Commun. 21, 6 (1965).

[34] E. B. Freese u. E. Freese, Proc. nat. Acad. Sci. USA 57, 650 (1967).

[34a] J. Drake, persönliche Mitteilung.

nen [35, 36]. Das Basenverhältnis hat sich anscheinend nur langsam mit einer vom jeweiligen Organismus abhängenden Geschwindigkeit geändert. Aber nur die Bakterien konnten überleben, deren phänotypische Eigenschaften sehr ähnlich blieben oder deren geänderte Merkmale ihnen einen neuen Lebensbereich eröffneten [37, 38].

3. Große Chromosomenänderungen

Um zu verstehen, wie große Chromosomenänderungen zustande kommen, muß man wissen, wie die DNS im Chromosom eingebaut ist. Beispielsweise könnten DNS-Moleküle mit verschiedenem Informationsgehalt als Seitenketten zur Hauptachse des Chromosoms angeordnet sein. Jedoch wissen wir aus genetischen Experimenten von *Pritchard* [39] und anderen, daß Mutationen eines Gens im selben Informationsband liegen wie weit entfernte angebrachte Markierungen für andere Funktionen. Es wurde daher vorgeschlagen, daß die DNS-Moleküle eindimensional als langer Doppelstrang im Chromosom angeordnet sind und durch Peptide, die stets mit einem der beiden Stränge verbunden sind, kovalent zusammengehalten werden [40, 41]. Chromosomen höherer Organismen könnten mehrere identische Informationsstränge parallel zueinander enthalten, wie man nach der Entdeckung der Chromatid- und Subchromatidstränge in den Chromosomen vermutete. Zur Zeit dieser Modelle hatte man für DNS Molekulargewichte von höchstens 10 Millionen gefunden. Später zeigte *Davison* [42], daß die DNS bei der Isolierung in Untereinheiten zerlegt wird, und daß sorgfältig gewonnene DNS-Moleküle viel größer sind, anscheinend ohne Grenze nach oben. Jedoch zeigten Messungen der Entwindungsdauer der rotierenden DNS-Doppelspirale, daß in größeren Chromosomen Drehpunkte im Informationsband vorhanden sein müssen [43, 44], zumindest, während sich die DNS verdoppelt. Es ist jedoch nicht bekannt, ob alle Unterbrechungen im Doppelstrang von DNase erzeugt werden oder ob Peptidbrücken vorhanden sind. Auf jeden Fall scheint DNS der Hauptbestandteil des Informationsbandes zu sein. Chromosomenbrechende Reagentien, die mit DNS reagieren, verursachen die Chromosomenbrüche folglich sehr wahrscheinlich durch eine DNS-Änderung.

Die Wirkung von Reagentien auf Chromosomen läßt sich cytologisch sehr leicht studieren. Es treten Unterbrechungen zwischen den parallelen Strängen (Chromatiden oder Sub-

chromatiden) eines Chromosoms auf, oder man beobachtet einen Austausch. Abgebrochene Chromosomenenden sind offensichtlich „klebrig“ und bleiben an anderen derartigen Enden haften [45]. Solche Chromosomenaberrationen führen später zum Chromosomenbruch oder zu anderen großen Chromosomenänderungen.

Ein direktes Maß für den biologischen Effekt chromosomen-teiler Reagentien auf DNS ist die Inaktivierung von transformierender DNS (Abb. 10a) und die Häufigkeit, mit der Mutationen induziert werden (Abb. 10b). Zwischen mutagenen und inaktivierenden DNS-Abänderungen läßt

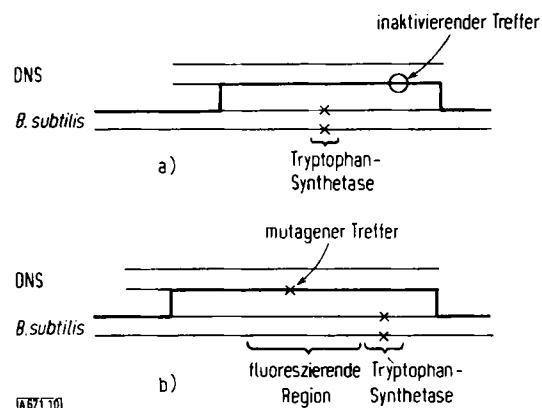


Abb. 10. Messung inaktivierender und mutagener DNS-Änderungen der transformierenden DNS von *B. subtilis*. a) Inaktivierung des Gens für die Tryptophan-Synthetase. b) Mutation durch eine mutagene DNS-Änderung der Region, die mit dem Gen für die Tryptophan-Synthetase gekoppelt ist, und deren Ausschaltung fluoreszierende Kolonien erzeugt (wenn die Platten nur suboptimale Mengen von Indol enthalten).

sich unterscheiden, indem man die Häufigkeit gekoppelter Mutationen pro letalem Treffer mißt [19]. Dieses zeigt Abbildung 11: Mutagene DNS-Änderungen, die z. B. von 1 M Hydroxylaminlösung hervorgerufen werden, erzeugen

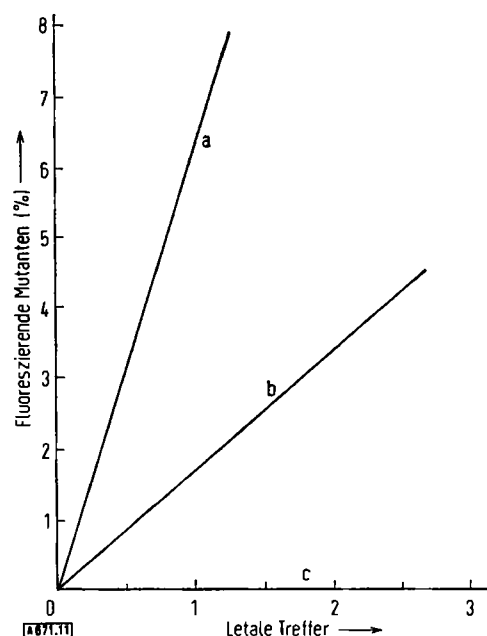


Abb. 11. Messung der Punktmutationen erzeugenden Wirkung im Vergleich zur inaktivierenden Wirkung mehrerer Chemikalien auf transformierende DNS. Der mutagene Effekt wird durch die Zahl der fluoreszierenden Kolonien gemessen. Die letalen Treffer sind gleich -ln der Fraktion der überlebenden Organismen mit dem Tryptophanmerkmal. a) 1 M Hydroxylamin in 0,05 M Pyrophosphat, pH = 7,5, 70°C. b) 0,1 M salpetrige Säure, pH = 4,2, 37°C. c) 0,01 M Hydroxylamin oder 0,001 M H₂O₂ oder 0,001 M Disuccinylperoxid oder pH = 4,2 (ohne Zusätze) oder UV-Bestrahlung.

[45] B. A. Kihlman: Actions of Chemicals on Dividing Cells. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. 1966.

[35] N. Sueoka, Proc. nat. Acad. Sci. USA 45, 1480 (1959).

[36] R. Rolfe u. M. Meselson, Proc. nat. Acad. Sci. USA 45, 653 (1959).

[37] E. Freese, J. theoret. Biol. 3, 82 (1962).

[38] N. Sueoka, Proc. nat. Acad. Sci. USA 48, 582 (1962).

[39] R. M. Pritchard, Heredity 9, 343 (1955).

[40] E. Freese, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 23, 13 (1958).

[41] J. H. Taylor, Proc. 10th int. Congr. Genetics, Montreal 1, 63 (1958).

[42] P. F. Davison, Proc. nat. Acad. Sci. USA 45, 1560 (1959).

[43] E. B. Freese u. E. Freese, Biochemistry 2, 707 (1963).

[44] P. F. Davison, J. molecular Biol. 22, 97 (1966).

Punktmutationen; die Mutanten geben sich in diesem Beispiel als fluoreszierende Kolonien zu erkennen. Solche DNS-Änderungen verhindern die DNS-Verdopplung nicht und führen folglich nicht zum Chromosomenbruch. Im Gegensatz dazu unterbinden die inaktivierenden DNS-Abwandlungen – z.B. durch H_2O_2 – die Tätigkeit der transformierenden DNS, wie die Zahl der letalen Treffer [gleich –In (überlebende Fraktion)] zeigt. Punktmutationen werden kaum induziert. Solche DNS-Änderungen machen offensichtlich eine normale DNS-Verdopplung unmöglich.

In Abbildung 12 sind die Auswirkungen der primären DNS-Abwandlungen auf Genotyp und Phänotyp zusammengestellt. Einige Änderungen bleiben wirkungslos, weil sie die

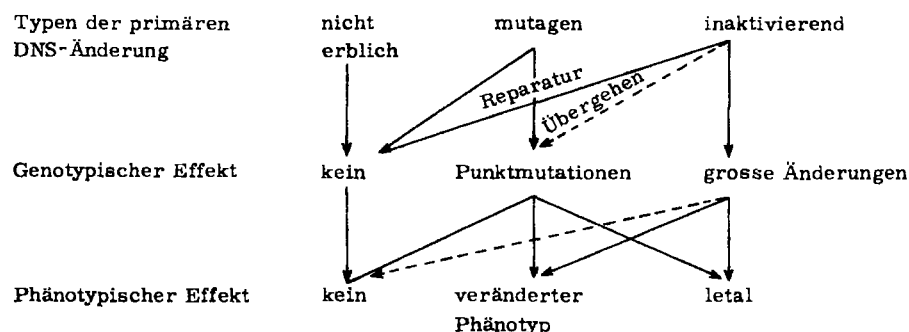


Abb. 12. Primäre DNS-Änderungen und ihre Auswirkungen auf Genotyp und Phänotyp.

Verdopplung der DNS nicht beeinflussen (z.B. Methylierung) oder weil sie rückgängig gemacht werden können (s.u.). Abbildung 13 zeigt die Typen inaktivierender DNS-Änderungen (Übersicht siehe [19]).

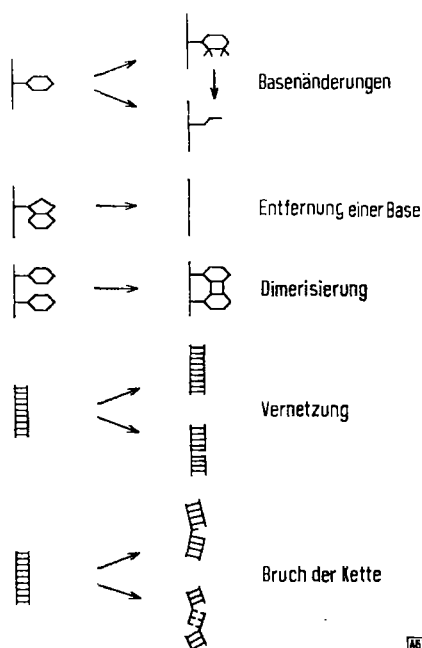


Abb. 13. Inaktivierende DNS-Abwandlungen.

Die ersten künstlichen Mutationen und Chromosomenbrüche löste Muller [3] mit Röntgenstrahlen aus. Röntgenstrahlen inaktivieren auch die transformierende DNS [46]; Sauerstoff [47] verstärkt die Wirkung der Strahlen erheblich (Übersicht siehe [45]). Die DNS wird also nicht nur direkt durch ionisierende Treffer, sondern auch indirekt durch oxidierend wirkende Radikale abgewandelt. Viele andere radikal erzeugende Reagentien, z.B. Peroxide und autoxidale Substanzen wie Hydroxylamine, Hydrazine und Phenole,

[46] R. M. Drew, Radiation Res. 3, 116 (1955).

[47] J. M. Thoday u. J. Read, Nature (London) 160, 608 (1947).

bewirken ebenfalls Chromosomenbrüche und Inaktivierung der DNS (Übersicht siehe [19]). OH-Radikale sättigen die Doppelbindungen zwischen C-5 und C-6 in Pyrimidinen [48,49] (Abb. 14). Sie lösen weniger häufig auch Basen aller vier Arten aus der DNS und bewirken so einen Bruch

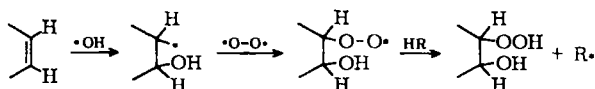


Abb. 14. Reaktion der Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 in Pyrimidinen mit OH-Radikalen. Das Hydroxy-Hydroperoxy-Derivat des Thymins ist relativ stabil, während das des Cytosins weiterreagiert.

der Zuckerphosphatkette durch β -Eliminierung, wie am Beispiel der Oligodesoxyadenylsäure gezeigt werden konnte [50] (Abb. 15). Solche Radikalreaktionen führen zu inaktiver DNS, da die Zahl der durch Radikale ausgelösten Punktmutationen zu vernachlässigen ist.

Eine weitere wichtige Klasse chromosomenbrechender Substanzen bilden die alkylierenden Reagentien; als

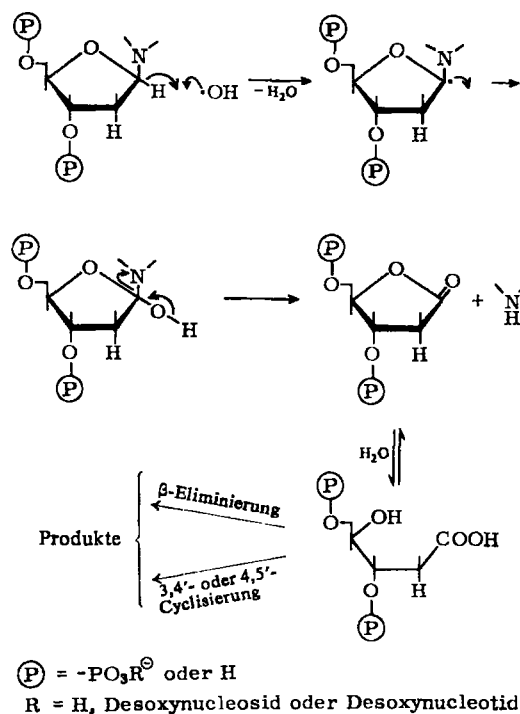


Abb. 15. Bruch der DNS-Kette bei Einwirkung von OH-Radikalen.

[48] J. Weiss: Les Peroxydes Organique en Radiobiologie. Masson, Paris 1958.

[49] R. Latarjet, B. Ekert u. D. Demerseman, Radiation Res. (Suppl.) 3, 247 (1963).

[50] H. J. Rhaese u. E. Freese, Biochim. biophysica Acta 155, 476 (1968).

erstes Beispiel wurde Stickstoff-Lost (Bis(2-chlor-äthyl)methylamin) zur Induktion von Mutationen von *Auerbach* und *Robson*^[52] eingeführt. Weitere wohl-bekannte alkylierende Agentien sind Alkylsulfate, Epoxide, Äthylenimine, Lactone und Diazoverbindungen, die aus *N*-Alkylnitroso-Verbindungen im Alkalischen entstehen (Übersicht s.^[45]). Alle diese Substanzen reagieren mit nucleophilen Gruppen.

Nach *Brookes* und *Lawley*^[51] setzen sich z.B. Alkylsulfate mit Guanin, Adenin und Cytosin um; N-7 von Guanin wird bevorzugt alkyliert. Wenn die DNS unmittelbar vor der Verdopplung alkyliert wird, bilden sich zahlreiche Punktmutationen, anscheinend durch Fehler bei der Paarung des alkylierten Guanins (Abb. 6). Die Alkylguaninmoleküle lösen sich dann jedoch bald aus der DNS heraus, und dadurch entstehen inaktivierende DNS-Änderungen und Brüche, deren Zahl mit der Zeit nach der Behandlung wächst^[14, 16, 17]. Mit gleicher Häufigkeit wie die Basen werden auch die Phosphorsäureester alkyliert. Die intermediär gebildeten Triester hydrolysieren gelegentlich, wobei die Zuckerphosphatketten bricht^[51, 53].

Die Entfernung von Purinbasen, die auch durch niedrigen pH-Wert oder hohe Temperatur bewirkt wird, führt manchmal zu Vernetzungen im DNS-Doppelstrang (Abb. 13). Solche Querverbindungen werden auch durch UV-Licht, salpetrige Säure und besonders häufig durch bifunktionelle alkylierende Agentien erzeugt (s. ^[19, 45]).

Viele der obengenannten Agentien verursachen neben inaktivierenden DNS-Änderungen Chromosomenaberrationen und Chromosomenbrüche^[45]. Außerdem werden Mutationen ausgelöst, die auf großen Chromosomenänderungen beruhen, wie durch spezielle genetische Methoden gezeigt werden konnte^[54].

Einige Agentien bilden scheinbar Ausnahmen dieses Zusammenhanges von Chromosomenbrüchen und Inaktivierung der DNS. Das liegt zum Teil an Schutzmaßnahmen der Zelle, wie an einigen Beispielen gezeigt werden soll.

Wie *Oehlkers*^[55] am Urethan gefunden hat, erzeugen gewisse Carbamidsäureester Chromosomenbrüche, inaktivieren jedoch die transformierende DNS nicht^[56]. Diese Carbamidsäureester können durch Enzyme, die in vielen Organismen vorkommen^[57], zu *N*-Hydroxycarbamidsäureestern hydroxyliert werden, die nunmehr die DNS inaktivieren^[58, 59] und Chromosomenbrüche bewirken^[60]. Carbamidsäureester scheinen also auf die Chromosomen der Zelle einzuwirken; bei diesen Reaktionen entstehen schließlich Radikale. Aromatische Amine verhalten sich ähnlich.

Ascorbinsäure und H₂O₂ inaktivieren die DNS schnell^[61, 62], lösen aber normalerweise keine Chromosomenbrüche

aus^[63, 64]. Diese Verbindungen werden mit der Nahrung aufgenommen oder sind natürliche Stoffwechselprodukte, welche von den Zellenzymen angegriffen werden. H₂O₂ wird z.B. rasch durch Katalase oder Peroxidase zerstört. Solche Substanzen kommen vermutlich nur selten dicht genug an die Chromosomen heran, die den größten Teil der Zeit durch die Kernmembran geschützt sind. Sie könnten jedoch wirksam werden, wenn der Stoffwechsel der Zelle sich ändert. So kann z.B. H₂O₂ in gewissen Gewebekulturen, bei denen die Konzentration an Katalase stark herabgesetzt ist, Chromosomenbrüche bewirken^[63].

Andere Schutzmaßnahmen sind in Abbildung 16 zusammengestellt.

Von besonderem Interesse ist die Fähigkeit einiger Enzyme, beschädigte DNS wieder auszubessern. *Setlow* und *Carrier*^[65] sowie *Boyce* und *Howard-Flanders*^[66] konnten dieses Phänomen auf molekularer Ebene deuten. Sie fanden, daß dimeres Thymin,

Strukturell: Zellmembran, nur gewisse Moleküle können eintreten
Kernmembran, schützt während der DNS-Verdopplung
Kondensation der DNS in Chromosomen, vermeidet Zerreißen während der Chromosomen-Segregation
Genauigkeit des Segregationsvorgangs.

Enzymatisch: Zerstörung gefährlicher Chemikalien
Spezifität der Nucleotid-Kinase und -Replicase vermeidet Inkorporierung falscher Nucleotide
Ausschneiden falscher Basen und Reparatur
Reparatur von Einzelstrang-Brüchen durch Kopieren des komplementären Stranges und Schließen der Lücke
Reparatur von Doppelstrang-Brüchen durch Zusammenheften und Verbinden der Bruchstellen
Kontrolle des pH-Wertes, der Ionenkonzentration, etc. in der Zelle.

Abb. 16. Schutzmaßnahmen der Zelle gegen DNS-Änderungen.

welches innerhalb eines DNS-Stranges nach UV-Bestrahlung auftrat, herausgeschnitten werden kann, wonach die defekte Stelle wieder repariert wird. Zur Ausbesserung wird augenscheinlich der intakte komplementäre DNS-Strang kopiert^[67]. Inzwischen weiß man, daß auch andere DNS-Beschädigungen, z.B. durch alkylierende Reagentien verursachte Brüche, ausgebessert werden können. Einige der reparierenden Enzyme spielen eine Rolle bei den Rekombinationen^[68] und wahrscheinlich auch bei der normalen DNS-Verdopplung, bei der die durch DNasen verursachten Lücken, die als „Drehpunkte“ dienen, wieder geschlossen werden müssen.

[51] H. J. Rhaese u. E. Freese, noch unveröffentlicht.

[52] C. Auerbach u. J. M. Robson, *Nature* (London) 157, 302 (1946).

[53] P. Alexander u. K. A. Stacey, *Ann. New York Acad. Sci.* 68, 1225 (1958).

[54] B. B. Webber u. F. J. De Serres, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 53, 430 (1965).

[55] F. Oehlkers, *Z. Vererb.-Lehre* 81, 313 (1943).

[56] E. B. Freese, *Genetics* 51, 953 (1965).

[57] E. Boyland u. R. Nery, *Biochem. J.* 94, 198 (1965).

[58] E. B. Freese, J. Gerson, H. Taber, H. J. Rhaese u. E. Freese, *Mutation Res.* 4, 517 (1967).

[59] R. De Giovanni-Donnelly, S. M. Kolbye u. J. A. Dipaolo, *Mutation Res.* 4, 543 (1967).

[60] E. Borenfreund, M. Krim u. A. Bendich, *J. nat. Cancer Inst.* 32, 667 (1964).

[61] A. Zamenhof, H. E. Alexander u. G. Leidy, *J. exp. Medicine* 98, 373 (1953).

[62] K. Berneis, *Helv. chim. Acta* 46, 57 (1963).

[63] J. Schöneich, *Mutation Res.* 4, 385 (1967).

[64] R. F. J. Whithers in *Z. Landa: Mechanism of Mutation and Inducing Factors*. Academia, Prag 1966, S. 359.

[65] R. B. Setlow u. W. L. Carrier, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 51, 226 (1964).

[66] R. P. Boyce u. P. Howard-Flanders, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 51, 293 (1964).

[67] E. B. Freese u. E. Freese, *Genetics* 54, 1056 (1966).

[68] P. Howard-Flanders u. R. P. Boyce, *Radiation Res. (Suppl.)* 6, 156 (1966).

Außer chemischen Änderungen der DNS, welche die normale Verdopplung verhindern, bewirken auch einige die DNS-Synthese verhindernde Nucleoside große Chromosomenänderungen, so z. B. Cytosin-arabinosid, 5-Fluor-desoxyuridin und Adenosindesoxyribosid [45]. In Abbildung 17 sind die Ursachen von Mutationen kurz zusammengestellt.

- Physikalisch: Mechanisches Auseinanderziehen der DNS
Zerschneiden durch ionisierende Strahlung oder ^{32}P -Zerfall
Verhinderung der Trennung von Chromosomen (Non-disjunction).
- Chemisch: Änderung oder Entfernung von DNS-Basen
Einbau veränderter Basen
Einschiebung (Intercalation) oligocyclischer aromatischer Verbindungen
Änderungen des DNS-Gerüsts.
- Enzymatisch: Erzeugung von Chemikalien, die die DNS verändern
Fehler oder Abwandlungen des die Replikation der DNS bewirkenden Systems
Fehler bei der Rekombination.

Abb. 17. Ursachen von Mutationen.

4. Rekombinationen

Wenn zwei genetische Merkmale weit genug entfernt auf homologen Chromosomen gelagert sind, scheint eine Rekombination dieser Merkmale über einen reziproken Austausch zwischen den beiden Chromosomen zu laufen. An dicht beieinanderliegenden genetischen Merkmalen sieht man jedoch, daß der Vorgang viele nichtreziproke Rekombinationsschritte innerhalb einer Region „intimer“ oder „effektiver“ Basenpaarung [69, 70] einschließt.

Der Ablauf auf molekularer Ebene blieb unbekannt, bis *Meselson* [71] beim Bakteriophagen λ zeigte, daß mit einer Rekombination Bruch und Wiedervereinigung des DNS-Doppelstranges einhergehen. Hierbei sind offensichtlich mehrere Enzyme beteiligt, die einzelne DNS-Stränge zerreißen, abbauen und wieder zusammenflicken können, denn *Clark* und *Margulies* [72] fanden mehrere Typen von Mutanten, die zu Rekombinationen unfähig sind.

Rekombinationen finden gewöhnlich zwischen homologen Anteilen der DNS statt und erfordern die spezifische Paarung eines ausgedehnten DNS-Bezirktes. Die Rekombinationen in kleinen Dimensionen könnten z. B. deshalb nicht reziprok sein, weil die DNS innerhalb der paarenden Region zur Linken des einen Chromosoms und zur Rechten des anderen Chromosoms zerreißt, worauf ein Teil der DNS herausgeschnitten und entlang des paarenden Partners wiederhergestellt wird. Einzelheiten sind jedoch noch unklar.

Rekombinationen geschehen spontan, können aber durch DNS-inaktivierende Agentien stark vermehrt werden. Sie finden auch zwischen nichthomologen Chromosomen statt, wenn sich das eine Ende eines gebrochenen Chromosomenpaares mit dem entsprechenden Ende eines anderen Chromo-

somenpaares verbindet. Auch hier sind die molekularen Reaktionen unbekannt.

Rekombinationen spielen sogar für die Auslösung spontaner Mutationen eine Rolle. So treten Deletions-Mutationen stark gehäuft in der Umgebung einer Rekombinationsstelle eines Chromosoms auf [73]. Auch proflavininduzierte Deletionen und Insertionen werden besonders häufig bei rekombinierenden Organismen wie Bakteriophagen beobachtet. Vielleicht entstehen diese Mutationen durch Fehler bei den Ausbesserungsprozessen der Rekombination. Innerhalb kleiner Bereiche der DNS ist es infolgedessen manchmal schwierig, zwischen Mutation und Rekombination zu unterscheiden.

5. Konsequenzen

Neue mutagene Agentien waren und sind für die Menschheit von vielerlei Nutzen. So gelang es z. B., für die industrielle Gärung wirksamere Stämme zu erzeugen [74]. Durch multiple und regulierte Mutationen könnte man heute Organismen herstellen, die nahezu jedes gewünschte Stoffwechselprodukt oder Enzym anreichern. In der Landwirtschaft gelang es, durch mutagene Behandlung mit alkylierenden Reagentien neue Weizensorten zu isolieren [75]. Aber bisher werden nach wie vor die meisten neuen Tier- und Pflanzenstämme durch klassische Züchtungsmethoden gewonnen.

Anwendungen ergaben sich auch in der Medizin. So wird Jod-desoxyuridin mit Erfolg zur Behandlung von Herpes simplex des Auges verwendet. Neoplastische Krankheiten werden mit Inhibitoren der DNS-Synthese wie Cytosin-arabinosid, Fluor-desoxyuridin, Hydroxyharnstoff, Methotrexat und anderen Stoffen behandelt, oder sie werden DNS-inaktivierenden Reagentien wie alkylierenden Substanzen oder Methylhydrazin ausgesetzt [76].

Wir haben jedoch auch gelernt, mit chemischen Verbindungen in unserer Umgebung vorsichtiger umzugehen. Einige Farbstoffe erwiesen sich als krebs-erregend. Die chromosomenbrechende und cancerogene Wirkung von Röntgenstrahlen und anderen ionisierenden Strahlen sowie von radioaktiven Teilchen ist heute jedem bekannt, und man hat Schutzmaßnahmen getroffen. Ähnliche Anstrengungen werden unternommen werden müssen, um die Menschheit durch Aufklärung und Gesetzgebung vor mutagenen Substanzen zu schützen.

Nachdem wir die chemische und biologische Wirkung einiger chemischer Verbindungen auf DNS und die Chromosomen kennen, läßt sich die potentielle Ge-

[69] E. Freese, Z. Vererb.-Lehre 88, 388 (1957).

[70] R. M. Pritchard, Genet. Res. 1, 1 (1960).

[71] M. Meselson, J. Molecular Biol. 9, 734 (1964).

[72] A. J. Clark u. A. D. Margulies, Proc. nat. Acad. Sci. USA 53, 451 (1965).

[73] G. E. Magni, J. cellular. comparat. Physiol. 64, Suppl. 1, 1965 (1964).

[74] H. J. Peppler: Microbial Technology. Reinhold, New York 1967.

[75] Å. Gustafsson in S. J. Geerts: Genetics Today. Pergamon, Oxford 1965, S. 307.

[76] P. Calabresi u. A. D. Welch in L. S. Goodman u. A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan, New York 1966, S. 1345.

fährlichkeit anderer Chemikalien mit den gleichen reagierenden Gruppen abschätzen. So sind z. B. alle Hydrazine verdächtig. Sie sind besonders gefährlich, wenn sie lipophile Gruppen enthalten, die den Eintritt in die Zelle ermöglichen. Solche Verbindungen werden aber immer noch als Antidepressiva^[77] verabreicht, die die DNS inaktivieren^[78], und sie werden anscheinend als Raketentreibstoff benutzt^[79]. Auch Carbamidsäureester werden vielfach als Pharmazeutika, als Unkraut- und Insektenvernichtungsmittel und in Lacken verwendet. Einige dieser Ester können wahrscheinlich in die chromosomenbrechenden *N*-Hydroxycarbamidsäureester überführt werden, und zwar durch die gleichen oder ähnliche Enzyme, die Urethan zu *N*-Hydroxyurethan oxidieren. Von vielen Unkrautver-

[77] M. E. Jarvik, siehe [76], dort S. 159.

[78] E. Freese, S. Sklarow u. E. B. Freese, *Mutation Res.* 5, 343 (1968).

[79] S. A. Greene, US-Pat. 3117415 (1964).

tilgungsmitteln auf Carbamatbasis weiß man, daß sie in den Pflanzen Chromosomenbrüche erzeugen^[80]. Wir wissen nicht, welche dieser Verbindungen im Menschen enzymatisch aktiviert oder inaktiviert werden. Vielleicht unterscheiden sich die einzelnen Menschen auch in dieser Hinsicht. Man sollte jedoch nicht die Ergebnisse jahrelanger Statistiken abwarten, sondern sich schon jetzt gegen potentielle mutagene Substanzen schützen, solange ihre Harmlosigkeit nicht erwiesen ist. Die Möglichkeit, durch diese Substanzen an Krebs zu erkranken, sollte jedermann veranlassen, vorsichtig mit ihnen umzugehen. Junge Menschen schulden außerdem ihren zukünftigen Kindern eine ganz besondere Vorsicht, um sie vor einem elenden Leben als Folge neuer Erbdefekte zu bewahren.

Eingegangen am 22. Juli 1968 [A 671]

[80] L. J. Audus: *The Physiology and Biochemistry of Herbicides*. Academic Press, London 1964.

Planare Komplexe mit Metall-Metall-Bindungen

Von K. Krogmann[*]

Planare Komplexe, vor allem die des Platins, können Strukturen mit linearen Ketten von Schwermetallatomen mit Metall-Metall-Abständen bis herab zu 3,1 Å bilden. Die Bindung in derartigen Ketten läßt sich durch partielle Oxidation verstärken, wodurch die Abstände bis auf 2,8 Å verringert werden können. Dabei bilden sich nicht-stöchiometrische Verbindungen eines neuen Typs, von dem Modellstrukturen wie $K_2[Pt(CN)_4]Cl_{0.32} \cdot 2,6H_2O$ behandelt werden. Die Bindung wird auf der Grundlage eines eindimensionalen Bändermodells diskutiert.

1. Theoretische Einleitung

Quadratisch-planare Komplexe treten überwiegend bei Übergangsmetallionen mit d^8 -Elektronenkonfiguration auf. So bildet das d^8 -System des Pt^{II} mit fast allen Liganden planare Komplexe, das des Ni^{II} nur mit solchen Liganden, die in der „spektrochemischen Reihe“^[1] auf der Seite der starken Wirkung stehen, z. B. CN^- . Der Grund für diese Eigenschaft der d^8 -Systeme liegt in der abstoßenden Wechselwirkung der d -Elektronen mit den Ladungen oder allgemein mit den Elektronen der Liganden. In Abbildung 1 ist ein planarer Komplex schematisch mit den d -Orbitalen des Zentralatoms dargestellt.

Abbildung 1a zeigt das auf die Liganden ausgerichtete $d_{x^2-y^2}$ -Orbital, Abbildung 1b das in der Ebene der Liganden liegende, aber zwischen die negativen La-

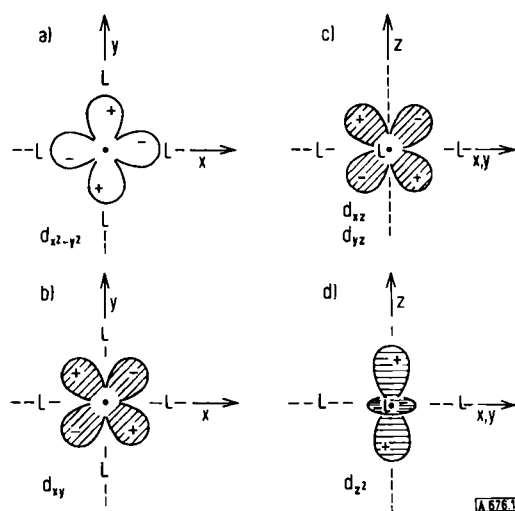


Abb. 1. d -Orbitale in einem planaren Komplex.

dungen oder Dipolenden weisende d_{xy} -Orbital. In den Abbildungen 1c und 1d sieht man seitlich auf den Komplex und die aus der Komplexebene herausführenden d_{xz} -, d_{yz} - und d_{z^2} -Orbitale. Wenn die Bindung der Liganden an das Zentralatom genügend stark und/

[*] Doz. Dr. K. Krogmann

Laboratorium für Anorganische Chemie der Universität
7 Stuttgart-N, Schellingstr. 26

[1] Siehe z. B. H. L. Schläfer u. G. Gliemann: *Einführung in die Ligandenfeldtheorie*. 1. Aufl., Akad. Verlagsges., Frankfurt 1967, S. 84.