

微生物의 분화와 그 생화學的機構

金 鍾 協
KIM, Jong Hyup

Microbial Differentiation and its Biochemical Bases

微生物은 어떤 特定한 環境條件下에 놓이게 되면 形態와 生理가 變化하게 된다. 이 形態의 變化는 營養體로 부터 孢子型까지 또는 多細胞體化를 意味한다. 形態變化의 樣相에 對해서는 數 많은 研究論文과 書籍이 있다. 그러나 環境條件이 微生物에 作用하여 일어나는 初期의 過程, 이 過程이 細胞內에서 形態變化를 誘導하는 過程과 秩序整然한 生活史의 現象으로서의 形態形成乃至 變化의 生化學的機構에 對해서는 너무나 研究가 微弱하다(Waddington, 1966; Rose, 1968; Loeninger, 1970).

形態變化의 生化學的研究에 있어서 考慮하여야 重要項目은 다음과 같다.

1. 特異의 形態變化를 惹起시키는 環境因子의 作用本性을 究明하는 課題.
2. 特異의 形態變化를 “始動”케 하는 過程과 構造變更에 所要된 代謝過程을 究明하는 課題이다.

그러나 이와같은 課業은 至難之事에 屬한다. 微生物의 形態變化의 代表的 現象은 孢子形成(sporulation)과 發芽(germination)로 集約된다. 分化의 核心의 事件은 하나의 代謝過程에서 다음의 다른 代謝過程으로의 “轉換”(switch on, switch off)이라고 할 수 있다.

이와같은 “轉換”은 分明히 遺傳的因子의 命令下에 일어난다, 이 形態變化의 “擊發”(trigger off)을 일으키는 擊發物質은 “始動者”라고 불리어 진다(Sussman, M. 1964; Gross, 1968; Pasternak, 1970; Bonner, 1971).

單細胞의 細菌이라 하여도 形態와 生理

의 變化는 存在하며, 이것은 分化의 尺度가 되는 것이다. 分化의 一次의 責任은 環境因子(即 培地)의 條件에 있다. 生長에 必要한 培地와 孢子形成에 必要한 培地의 條件은 다르다(Turian, 1962; Anderson 및 Smith, 1970).

같은 形態變化라고 하여도 分化와 適應 現象과는 區別된다. 即 前者는 安定的이고 不可逆的이며 後者는 流動的이고 可逆的이다.

大腸菌(*E. coli*)은 葡萄糖 또는 乳糖을 利用할 수 있으며 乳糖培地에서 葡萄糖培地로 옮겨지면 乳糖分解能力은 消失 된다. 이것은 適應이며 可逆的이다. 適應의 發現에는 相當한 時間的 遲滯(lag phase)가 따른다.

分化는 不可逆的의 現象이며 安定되어 있다. 그러나 安定된 狀態까지 이르는 過程은 相當히 流動的의 이다. 例를 들면 孢子形成은 營養物質이 消盡되었을 때에 비로소 “始動”한다. 그러나 營養物質을 再次添加 하면 孢子形成은 中止 하고 다시 營養體의 增加가 再發한다. 營養物質의 添加 時機가 늦으면 流動的의 現象은 일어나지 않는다. 이것은 이미 孢子形成이 決行(commitment) 되었기 때문이다. 이 “決行”現象은 適應과 分化를 區別하여 주는 尺度이다. 分化라는 安定하고 不可逆的인 狀態를 管理하는 化學的 物質은 아직 證明되어 있지 않다. 勿論 適應에 있어서도 이것을 管理하는 物質이 있음은 틀림없다. 이 分化는 오히려 遺傳的 物質과 關聯하고 있다고 보아진다(Ishikawa, 1970).

前記한 擊發作用은 “始動”(initiation)이라고 概念지어 진다. 粘菌(slime mold)의 發生過程에 있어서 擊發作用을 하는 物質의 하나로 UDP(uridine diphosphate) galactosyl transferase가 指目되고 있다(Sussman, 1967~1970). 이 物質은 粘菌의 形態變化와 密接한 消長關係가 있기 때문이다.

이제 또 다시 原點으로 되돌아와서 생각할 때, “微生物(微生物뿐만 아니라 모든 生物에게도 演繹 되지만)의 모양, 크기, 機能 등을 管掌하는 基本的, 生化學的 物質은 과연 무엇인가?”고 묻게 된다. 그러나 解答은 아직 없다. 이것은 癌現象이 아직 未解決인 것만 보더라도 짐작할 수 있다.

글라이코젠 이라든가 磷脂質, 尿素, 클레아친 같은 化合物의 合成에 關係하는 特異酵素等은 잘 알려져 있다. 形態變化는 곧 새로운 物質의 合成을 意味하며 構造를 이루는 構造蛋白質과 生理的 物質을 合成하는 機能的蛋白質(酵素)의 合成作業이 곧 그것이다. 미토콘드리아와 클로로플라스트와 같은 構造蛋白質은 에너지 轉換의 機能도 맡아 보는 中間的蛋白質의 樣相을 띤다.

蛋白質의 特異성은 그 細胞의 DNA(deoxyribonucleic acid)의 特性和 有關하다. 이 DNA의 遺傳的 特性은 轉寫(transcription)와 번역(translation)過程을 통하여 RNA(ribonucleic acid)로 하여금 特異蛋白質을 合成케 하는데 있다. 이 特異蛋白質의 合成面 또는 機能面에 있어서의 變異는 細胞의 機能으로 하여금 變異를 일으키게 할 것이다(Beermann, 1966; Sussman, 1967, 1969; Trinkhaus, 1970).

微生物의 胞子が 長期間 休眠狀態를 維持하는 것은 잘 알려져 있다. 胞子の 形成은 大體로 環境因子の 消盡으로 말미암아 惹起된다고 생각 된다. 그러나 實際로는 炭素源과 窒素源과의 比率, 維生素, pH, 光線, 溫度, 濕度 등이 微妙하게 作用 한다고 한다. (Baldwin and Rusch, 1965; Gross, 1968; Kornberg, 1968)

胞子形成에 臨하여 微生物의 細胞內에서 디피코린酸(dipicolinic acid)이 特異物質로서 登場한다. 胞子內의 特異酵素로는 耐熱性 catalase를 들 수 있다. 이것은 營養體의 感熱性 catalase와는 對照的이다. Alanine racemase 역시 iso-enzyme로서 胞子和 營養體의 것이 對照된다. 그러나 아직 異性酵素라는 確證은 없다. 또 完全히 分化를 支配하는 特異的인 酵素는 아직 發見되지 않았으며 다만 酵素活性의 量的 變動에 對해서는 多少의 報告가 있다. Alkaline phosphatase와 dipicolinic acid合成酵素는 胞子形成時에만 特異的으로 出現한다. 胞子는 또 表面蛋白抗原을 惟獨히 가지고 있다. Cystine도 胞子膜의 成分으로서 營養體의 것과는 다르다고 생각되어 比較되고 있다.

粘菌의 一種인 *Dictyostelium discoideum*의 胞子는 凝集化를 일으켜서 原葉體로 變化한 다음 果實體를 形成 하고 이것은 胞子를 만든다. 이때 環狀 AMP가 “始動者”로서 擊發作用을 한다고 한다. 이 過程中에 UDP-glucose pyrophosphorylase, UDP-galactose transferase 및 trehalose-6-phosphate synthetase 등이 凝集化 (aggregation)의 特定時機에 出現 한다고 한다(Sussman, 1967~1970; Bonner, 1971).

水生藻菌인 *Blastocladiella emersonii*의 分化에 있어서 劇的事實이 Cantino와 Lovett(1964)에 의하여 發見되었다. 即 環境因子中에서 炭酸이온(HCO_3^-)이 이 藻菌의 形態變化를 支配 한다고 한다. 이것은 環境因子の 影響이 細胞內의 特異酵素 못지않게 重要함을 雄辯하여 주는 것이다.

胞子形成과 같은 形態分化는 基礎 및 應用面의 要求에 依하여 많이 研究 되었다. 外的要因에 對해서는 前述한 바와같이 培地의 條件에 左右 된다. 그러나 細胞의 內的變化에 對해서는 研究가 그다지 없었으나 最近 集中的으로 研究가 進行되고 있다. Behal과 Eakin(1959)은 *Aspergillus niger*에 있어서 細胞內의 羧糖作用과 TCA(tricarboxylic acid)回路가 胞子(asexual reproli-

ction의 conidium)形成에 必須임을 밝혔다. 蛋白質分解酵素의 活性이 培地中の 窒素分の 缺乏에 對應하여 增加하는 事實과 孢子形成과는 直接的인 關係가 없으나, 窒素化合物의 再編成 또는 代謝는 孢子形成前에 實際로 일어나고 있다(Kornberg, 1968; Kim, 1972). 또 菌體內에 있어서도 窒素化合物은 分化에 따라 孢子속으로 移動하고 있다(Pillai 및 Srinivasan, 1956). 酸溶性多磷酸化合物(polyphosphate)은 孢子形成에 臨하여 孢子에 多量 集積 한다(Kulayer 및 Belozersky, 1957; Nishi, 1961). 好鹽基性物質 역시 大量으로 孢子속으로 移動하고 있다(Yanagita 및 Kogane, 1962). 孢子形成을 促進하는 物質은 菌體로 부터 培地에 透過되어 나옴을 알았다(Hadley 및 Harrold, 1958). 酢酸培地에서 *Asp. niger*를 培養하면서 孢子形成을 研究 한바 글라이옥시酸(glyoxylate)의 回路가 TCA回路를 代行할 수 있음이 밝혀 졌다(Turian 및 Seydoux, 1961).

메치오닌代謝의 拮抗劑인 6-에칠치오피린의 添加는 孢子形成을 抑制 한다고 Turian (1966)은 報告하고 있다. 孢子形成能이 없는 菌株는 上記의 同一한 孢子形成培地에서도 孢자를 만들지 못한다. 따라서 分化의 一次의 責任은 遺的子에게 있고 二次는 諸般代謝에게 있다고 보는 것이다. 培地條件은 遺傳子の 發現을 助成하는 것이라고 생각 된다(Turian, 1966).

*Ophiostoma multiannulatum*의 孢子에서 菌糸보다 多量の DNA가 檢出 되었으며 DNA 및 蛋白合成의 抑制劑인 actinomycin, puromycin, purine 유도체 등은 孢子形成을 抑制하였다(von Hofsten, 1962).

微生物의 例는 아니지만 動物의 受精卵의 分化(卵割)에 있어서 DNA의 高潮된 合成이 先行하고 10時間後에 m-RNA와 t-RNA의 合成이 後行 한다는 事實이 Gurdon(1968)에 依하여 發見되었다. 이 事實은 微生物材料에서도 將次 究明되고 追證되겠지만 分子生物學的 見地에서 볼때에도 遺傳情報

의 鑄型인 DNA의 生産 作業이 先行 할 것임을 疑心 할바 없다. *Acetobularia*屬 藻菌에 있어서 *A. mediterranea*의 核을 미리 除核된 *A. crenulata*의 莖部에 移植注入하므로써 *A. mediterranea*型으로 分化를 可能케 한다는 事實이 發見되었다. 이것은 分化에 있어서 核의 重要性을 立證하는 것이며 곧 DNA의 作用이 아닌가 생각 된다. (Hammerling, J., 1963)

分化의 研究에 있어서 가장 問題되는 點은 眞正核生物(eukaryote)과 假核生物(prokaryote)이 나타내는 作用의 差異이다. 即前者는 時相의 分化를 한다. 곰팡이(fungi)와 酵母는 前者에 屬하며 分化의 時相(sequence)이 뚜렷하다. 細菌, 바이러스, 藍藻類等은 後者에 屬하며 分化의 時相이 뚜렷하지 않고 一時的이다. 또 細胞形質(例컨대 ribosome)의 分化에 있어서도 有無의 差가 있다. 따라서 遺傳子作用의 調節機構에 있어서도 Jacob-Monod(1963)의 operon說의 模型은 眞正核生物에게는 一般的인 것이 못된다. 眞正核生物은 모든 遺傳子가 恒常 遺傳情報를 내고 있는 것이 아니라 一定한 組織細胞에서는 特定한 時點에서 特定の 遺傳子가 作動을 하며 다른 것은 不活性狀態에 있다고 볼 수 있다. 最近 Britten과 Davidson(1969)은 眞正核生物에 있어서의 또 하나의 遺傳子作用의 調節機構說을 提出 하였다. 이것은 activator RNA의 作用을 假說로서 提案하고 있으나 實驗的考證이 必要하다. 한편 形態形成을 始動 시키는 生化學的物質이나 또는 代謝의 根源이 分子水準에서 猛烈히 追究되고 있으나 아직 端緒 조차 잡지 못하고 있다. 形質發現은 細菌과 같은 假核生物에 있어서는 直接的이고 또 急速의 이다. 그러나 眞正核生物의 變態는 安定的이고 時相의이며 順序가 있다. 따라서 곰팡이는 分化研究의 好適材料로서 脚光을 받고 있다.

眞正核生物의 形態形成을 追究하기 위한 手段으로서 同調培養法(synchronizing culture method)은 매우 重要하다. 그 理由

는 生物材料의 分化의 時相을 同調化 하지 않고서는 分化研究는 無意味하기 때문이다. 다음으로는 實驗材料의 大量的收穫이 必要하다. 따라서 同調的 液體培養法(synchronous submerged culture method)의 研究開發이 要望되어 왔었다.

現今까지 알려져 있는 研究中에서 Smith (1969~1972)의 方法은 注目 할만하다. 同氏는 *Asp. niger*의 無性的胞子形成을 誘導하는 液體培地를 考案하여 同調的液體培養法을 jar fermenter를 使用하면서 成功 시켰다. 이 方法으로 말미암아 分化를 始動하는 生化學的機構와 擊發作用의 本性을 追究할 수 있는 길이 트였다. 癌 研究의 實驗材料가 動物組織으로 부터 最近 微生物材料(例컨대 *Physarum polycepharum*)로 옮겨 가고 있는 것은 이와 같은 必要要件이 微生物材料와 微生物學培養法에 依하여 滿足되기 때문이다(Sauer, 1970).

Smith(1969~1972) 등의 研究結果는 어느 特定段階에 있어서 形態形成은 各己 特異한 炭素代謝 또는 窒素代謝의 高潮化를 隨伴한다고 한다. 따라서 微生物의 胞子形成은 高等植物의 結實現象과 같이 重要한 生體成分의 生産 및 貯藏現象이라고 보아진다. 胞子形成에 臨하여 蛋白質 核酸의 合成度는 最高潮에 達한다(Kornberg, 1968; Kim, 1972).

形態形成에 있어서 가장 注目을 끄는것은 核酸代謝이다. 細菌類는 胞子形成에 臨하여 mRNA를 出現시킨다고 하며(Aronson, 1965), 分化의 “決行”에 決定的 役割을 한다고 한다. 粘菌類에서의 Loomis(1967)의 研究는 反對로 이 mRNA가 “決行”의 擔當者는 아니라고 한다. 細菌類에 있어서의 蛋白質과 RNA의 旺盛한 代謝(分解와 再合成)는 이미 公認 되다 싶이 되어있다(Hanson, Peterson 및 Yousten, 1970).

形態形成에 있어서의 RNA의 量的消失은 이제 解決段階에 와 있으나, 아직도 問題되는 것은 轉寫過程(transcription)과 번역過程(translation)의 어느것이 分化의 決定權者(始動者)인가 하는 點이다. 前者는 mRNA

의 不安定性 때문에, 後者는 rRNA에 대한 知識의 缺乏 때문에 未決狀態로 되어있다. 따라서 分化에 관한 學問的 體係의 確立은 分子生物學의 前進 如何에 달려 있다고 생각된다. 現在 다음의 五個項目이 實驗적으로 追究되고 있으며 分化에 對한 核心이 取扱되고 있다.

1. *Acetobularia* 屬藻菌의 核除去實驗은 除核細胞로 하여금 蛋白質合成만을 許容하고 있기 때문에 translation level의 機能研究에 도움을 줄 것이다.

2. Actinomycin D는 mRNA의 合成을 沮止한다. 따라서 transcription level에서의 機能研究에 이바지 할 것이다. 그러나 mRNA의 出現時機와 mRNA가 出現한 後의 遺傳子型을 表現하는 作業時機를 效果的으로 捕捉하지 않으면 안된다. 이것은 實驗적으로 至難至事에 屬한다.

3. 各己의 RNA, 即 tRNA, mRNA, rRNA의 本性和 合成機構가 좀더 仔細히 研究되어야 할 것이다. 이들의 作用 pattern과 出現時機가 時相의으로 다르다. 또 이들 RNA의 存在部位가 細胞內에서 다름이 發見되었으며, 리보솜에서의 作業過程과 狀況이 좀더 鮮明하게 究明되어야 한다.

4. Masking(被覆)物質이 遺傳子의 本體인 DNA를 덮고 있다고 한다. 이 物質은 히스톤(histones)類이다. 이 物質들은 DNA의 複製(replication)와 transcription의 初發段階를 支配하고 있을지도 모른다. RNA와 DNA와의 交雜(hybridization)實驗은 DNA를 덮고 있는 masking의 部位가 組織에 따라서 다름을 밝혔다. 이것은 여러번 되풀이 하는 바와 같이 transcription의 過程에 注目을 하고 있음을 알 수 있다.

5. Jacob-Monod의 operon說로서는 充分히 說明할 수 없는 眞核生物의 分化에 있어서 또 다른 하나의 遺傳子調節機構가 있을 가능성을 究明하는 일이다. 例컨대 activator RNA 등의 存在에 對한 實驗的 考證課題이다.

應用微生物學의 分野에 있어서 微生物의

분화의 연구는 至大한 意義를 갖는다. 抗生物質工業, 酵素工業, 微生物毒素生産, 生理活性物質 및 스테로이드轉換等の 工業生産에 있어서 製造技術은 化學工業의 技術(chemical engineering 및 technology)만을 尊重하여 왔다. 最近 微生物의 形態形成時에 일어나는 生化學的 機構의 研究에서 重要한 事實이 發見되었다. 即 前述한 바와 같이 形態形成의 어떤 特定時機(發生過程上의)에 特異酵素, 特異蛋白, 特異物質(例컨데 antibiotics, toxins)等이 時相의으로 生合成되고 分泌 또는 蓄積 된다는 것이다(Schaeffer, 1969). 따라서 培養條件만을 다루는 化學工業의 技術 만으로는 目的物質을 效果의으로 收得 하기가 어렵다는 結論이 나온다. 醱酵工業, 抗生劑製造工業, 酵素劑生産工業等이 先進國의 特許産業인 緣由는 이와같은 微生

物學的 原理가 産業技術에 反映되기 때문이다. 形態形成(分化)을 가장 容易하게 迅速히 “始動”시키는 微生物學의 原理는 곧 微生物 産業의 能率化를 招來한다.

恒時 疑問을 끄는 問題는 위와같은 特異酵素, 抗生物質, 毒素等이 微生物의 形態形成(分化)에 어떻게 이바지 하고 있느냐 하는 生理學的 命題이다.

現代生物學의 重要課題가 되어있는 이 分化의 問題는 發生學의 topic이면서도 問題解決을 위한 接近方法은 이제 分子生物學의 날카로운 方法과 成果를 導入하여 改編되었다. 基礎와 應用의 兩面을 가진 이 分化의 問題는 이제 完全히 現代生物學의 主流를 이루면서 微生物産業에 對해서는 하나의 理論의 根據를 提供하고 있는 것이다.

引 用 文 獻

1. Anderson, J.G., and Smith, J.E., 1971. Synchronous initiation and maturation of *Asp. niger*, Conidiophores in culture. *Trans. Brit. Mycol. Soc.*, **56**, 9—29.
2. Aronson, A.I., 1965. Characterization of mRNA in sporulating *Bac. cereus*. *J. Mol. Biol.*, **11**, 576—588.
3. Baldwin, H.H., and H.P. Rusch, 1965. The chemistry of differentiation in lower organisms. *Ann. Rev. Biochem.*, **34**, 565—634.
4. Bartnicki-Garcia, S., 1968. Cell wall chemistry, morphogenesis, and taxonomy of fungi. *Ann. Rev. of Microbiol.*, **22**, 88—108.
5. Beermann, W., 1966. Cell differentiation and morphogenesis. North-Holland, Amsterdam.
6. Behal, F.J., and R.E. Eakin, 1959. Metabolic changes accompanying the inhibition of spore formation in *Asp. niger*. *Arch. Biochem. Biophys.*, **82**, 448.
7. Bonner, J.T., 1971. Aggregation and differentiation in the cellular slime molds. *Ann. Rev. of Microbiol.*, **25**, 75—92.
8. Britten, R.J., and E.H. Davidson, 1969. *Science*, **165**, 349.
9. Cantino, E.S., and J.S. Lovett, 1964. Non-filamentous aquatic fungi: Model systems for biochemical studies of morphological differentiation. *Adv. Morphogen.*, **3**, 33.
10. Galbraith, J.C., and Smith, J.E., 1969a. Sporulation of *Asp. niger* in submerged liquid culture. *J. Gen. Microbiol.*, **59**, 31—45.
11. Galbraith, J.C., and Smith, J.E., 1969b. Changes in activity of certain enzymes of the tricarboxylic acid cycle and the glyoxylate cycle during the initiation of conidiation of *Asp. niger*. *Can. J. Microbiol.*, **15**, 1207—1212.
12. Gross, P.R., 1968. Biochemistry of differentiation. *Ann. Rev. of Biochemistry*, **37**, 631—660. U.S.A.
13. Gurdon, J.B., and M.R. Woodland, 1968. Cytoplasmic control of nuclear activity in animal development. *Biol. Rev.*, **43**, 233.
14. Hadley, G., and C.E. Harrold, 1958. The

- sporulation of *Penicillin notatum* in submerged liquid culture. *J. Edppl. Botany*, **9**, 418—425.
15. Hammerling, J., 1963. Nucleo-cytoplasmic interactions in *Acetobularia* and other cells. *Ann. Rev. Plant Physiol.*, **14**, 65—92.
 16. Hanson, R.S., I.A. Peterson, and A.A. Yousten, 1970. Unique biochemical events in bacterial sporulation. *Ann. Rev. of Microbiol.*, **24**, 53—90.
 17. Ishikawa, T.O., 1970. Regulatory mechanisms of the gene in the eukaryotes. *Kagaku to Seibutsu*, **8**, No. 11, 703.
 18. Jacob, F., and J. Monod, 1961. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of protein. *J. Mol. Biol.*, **3**, 318—356.
 19. Kim, J.H., 1972. Ribonucleic acid metabolism in *Aspergillus niger* during synchronized differentiation in submerged culture. *Ann. Report of Atomic Energy Institute of Korea*.
 20. Kornberg, A., Spudich, J.A., and Nelson, D.C., 1968. Origin of protein in sporulation. *Ann. Rev. of Biochemistry*, **37**, 51—78.
 21. Kulayer, I.S., and A.N. Belozersky, 1957. A study of the physiological role of polyphosphates in the development of *Asp. niger* using radioactive phosphorus(P^{32}). *Biochemistry (U.S.S.R)*, English translation, **22**, 545—554.
 22. Lehninger, A.L., 1970. Regulation of protein synthesis, cell differentiation. *Biochemistry*, 729—750. Worth Publishers Inc.
 23. Nishi, A., 1961. Role of polyphosphate and phospholipid in germinating spores of *Asp. niger*. *J. Bact.*, **81**, 10.
 24. Pasternak, C.A., 1970. Biochemistry of differentiation. Wiley-Interscience, John Wiley & Sons Ltd., London, N.Y.
 25. Pillai, N.C., and K.S. Srinivasan, 1956. The amino acid metabolism of *Asp. flavus*. *J. Gen. Microbiol.*, **14**, 248—255.
 26. Rose, A.H., 1968. Differentiation in chemical microbiology, 2nd ed., 267—278. Butterworth & Co. Ltd., London.
 27. Sauner, M.W., 1970. High molecular weight phosphorus compounds in nucleic acid extracts of the slime mold *Physarum polycepharum*. *J. Bact.*, **99**, 650—654.
 28. Schaeffer, P., 1939. Sporulation and the production of antibiotics, exoenzymes, and exotoxins. *Bact. Rev.*, **33**, No. 1, 48—71.
 29. Smith, J.E., and Galbraith, J.C., 1971a. Biochemical and physiological aspects of differentiation in fungi. *Advances in Microbiol.*, **5**, 45—134.
 30. Smith, J.E., Valenzuela-Perez, J., and Ng.W.S., 1971b. Changes in activities of the Embden-Meyerhof-Parnas and pentose phosphate pathways during the growth cycle of *Asp. niger*. *Trans. Brit. Mycol. Soc.*, **57**, 93—101.
 31. Sussman, M., and R.Sussman, 1969. Patterns of RNA synthesis and of enzyme accumulation and disappearance during cellular slime mold cytodifferentiation. *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, **19**, 403.
 32. Sussman, M., 1964. Cellular differentiation: mechanisms, in growth and development. 98—112. Prentice-Hall Inc., U.S.A.
 33. Sussman, M., 1967. Evidence for temporal and quantitative control of genetic transcription during slime mold development. *Fed. Proc.*, **26**, 77.
 34. Trinkhaus, J.P., 1970. Cells into organs. Prentice-Hall International, Hemel, Hempstead.
 35. Turian, G., and J. Seydoux, 1961. Cycle glyoxylique, trans-aminase alanine-glyoxylate et differentiation sexuelle. Chez *Allomyces* et *Neurospora*. *Pathologica Microbiologie*, **24**, 819—838.
 36. Turian, G., 1965. The fungal organism, morphogenesis in Ascomycetes. The fungi, II, 339—386, ed. by Ainsworth and Sussman. Acad. Press, London, N.Y.
 37. Waddington, C.H., 1966. Principles of development and differentiation. The Macmillan Co., N.Y. and London.
 38. Yanagita, T., and F. Kogane, 1952. Growth and cytochemical differentiation of mould cultures. *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **8**, 201, Tokyo.