

Alfred Kühn: Grenzprobleme zwischen Vererbungsforschung und Chemie*).

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 18. Februar 1938.)

Grenzprobleme zwischen Biologie und Chemie tauchen in verschiedener Form auf: von der Biologie aus einmal methodisch da, wo zur eingehenden Untersuchung eines Lebensvorganges chemische Verfahrensweisen herangezogen werden müssen. Der Erkenntnissertrag ist allerdings häufig nur die Aufdeckung eines neuen rein biologischen, d. h. physikalisch-chemisch nicht analysierten Geschehens. In diesem Fall leistet die Chemie lediglich der biologischen Forschung Hilfe auf einem Stück Weges und nimmt ihrerseits an dem Ergebnis nicht viel Anteil. Echte inhaltliche Grenzprobleme liegen da vor, wo als Wesensbestandteile eines lebenden Systems oder als spezifische Mittel der Formbildung oder des Leistungstriebes sich besondere chemische Verbindungen oder besondere chemische Geschehensweisen enthüllen. Das Gebiet dieser Grenzprobleme wird nicht nur von der Biologie, sondern auch von der Chemie her erstrebt, rein methodisch, wenn der Chemiker einen Organismus als „Test“ benützt, inhaltlich, wenn er den Organismus als Laboratorium besonderen chemischen Geschehens aufsucht. Die Ferment-, Vitamin- und Hormonforschung sind besonders reich entfaltete Gebiete solcher Grenzprobleme geworden. Hier fällt schließlich die Grenze zwischen den beiden Wissenschaften, und ein verbindender neuer Wissenschaftszweig, die Biochemie entsteht.

Zwischen der Vererbungsforschung und der Chemie sind inhaltlich Grenzprobleme erst in neuester Zeit nicht nur gesehen und als theoretische Möglichkeiten behandelt (A. L. Hagedoorn, R. Goldschmidt u. a.), sondern auch unmittelbar angreifbar geworden. Die Ausgangsfrage der Vererbungsforschung ist: Wie kommt es, daß aus einer Keimzelle ein Organismus wird, der in bestimmten Eigenschaften dem Organismus gleicht, von dem die Keimzelle erzeugt wurde? Sie gliedert sich in die beiden Teilfragen 1. nach der Überlieferung bestimmter Erbanlagen, 2. nach den Wirkungen der Erbanlagen, die zur Ausbildung des fertigen Organismus führen.

Die Grenzprobleme des ersten Teilgebietes beziehen sich auf die physikalisch-chemische Natur der überlieferten Erbanlagen, die des zweiten Teilgebietes auf die physikalisch-chemische Natur der Entwicklungsvorgänge, die von bestimmten Erbanlagen gesteuert werden.

Über den Bestand an Erbanlagen, die kontinuierlich durch die Generationen weitergegeben werden, hat das Zusammenarbeiten von Kreuzungsexperiment und Zellforschung in den letzten Jahren sehr weitgehende Aufschlüsse gebracht. Wir kennen bei den Tieren heute zwei Kategorien von Erbanlagen, die in verschiedenen Bestandteilen der Zellen liegen: die Mendelschen Erbanlagen oder Gene in den Chromosomen der Zellkerne und besondere Beschaffenheiten der Zellkörpermasse, des Plasmas. Bei den Pflanzen sind noch weiterhin die Plastiden, insbesondere die Chloroplasten, kontinuierliche Anlagenträger mit Eigenvermehrung durch Teilung.

Die Gene sind selbständige, getrennt austauschbare, an bestimmten Orten in den Chromosomen liegende Einzelstücke, von denen zu be-

*) Vortrag, gehalten in der Sitzung der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 11. Oktober 1937.

stimmten Zeiten in der Entwicklung Wirkungen ausgehen. Wenn Einzelbestandteile des Plasmas zu der Ausbildung bestimmter Merkmale in Beziehung stehen, so sind sie nicht zu denken als Einzelstücke, sondern als Einzelstoffe, die über das ganze Plasma verteilt sind und dessen besondere Reaktionsweise auf die Gene bestimmen.

Untersuchungen der neuesten Zeit haben uns erste Einblicke in die strukturelle und chemische Architektur der Chromosomen als Gen-träger gebracht. Die Gene sind in den Chromosomen reihenweise angeordnet. Das wird am sinnfälligsten bewiesen durch die Chromosomenzerstückelung, die durch Röntgenbestrahlung erzielt werden kann: Chromosomenstücke verschiedener Länge können abgesprengt werden, die bei den weiteren Teilungen der Zellen verlorengehen. Reife Keimzellen, in deren Chromosomensatz einem Chromosom ein Stück fehlt, können zur Befruchtung kommen. Bei den Nachkommen entspricht dem im mikroskopischen Bild feststellbaren Chromosomenstückverlust jeweils in der Merkmalsausbildung der Ausfall einer bestimmten Reihe von Erbanlagen von seiten des Elters, der das defekte Chromosom geliefert hat. Die Morgansche Schule in Amerika hat durch unzählige Kreuzungs- und Chromosomenzerstückelungs-Versuche die Anordnung der Gene in den 4 Chromosomen des einfachen Chromosomensatzes der Taufliede *Drosophila*, des klassischen Modellversuchstieres der Vererbungs-forschung, in „Chromosomenkarten“ festgelegt.

Ein besonders glückliches histologisches Merkmal der Zweiflügler erlaubt nun die Lagerung der Gene in den Chromosomen noch genauer und unmittelbarer zu erfassen: In den Zellen der Speicheldrüsen der Fliegen und Mücken kommen sehr große Kerne vor, in denen die Chromosomen zu Riesen-chromosomen heranwachsen. Diese lassen einen komplizierten Feinbau erkennen, wie Bauer und Heitz 1933 zuerst nachgewiesen haben. In jedem Chromosom folgen stark färbbare Querscheiben von bestimmter Anzahl und verschiedener Dicke regelmäßig aufeinander; sie werden durch schwächer färbbare Fadenstücke getrennt. Diese Querscheiben oder Chromomeren lassen sich auch in den lebenden Kernen durch ihre starke Lichtbrechung erkennen. Die amerikanischen *Drosophila*-forscher (zuerst Painter 1933, dann Bridges, Demerec, Dobzhansky, Metz u. a.) haben Kreuzungs-analyse und Chromosomenzerstückelung mit der Untersuchung der Riesen-chromosomen verknüpft und haben gezeigt, daß in den färbbaren Querscheiben die Gene liegen: Durch Röntgenbestrahlung hervorgerufene Ab-brüche oder Verlagerungen von Stücken einer Genkette, die sich aus dem Vererbungsversuch erschließen ließen, sind in den Feinbaubildern der Speicheldrüsenchromosomen klar zu erkennen. Ja, durch Abbrüche zwischen bestimmten Scheiben und innerhalb bestimmter Scheiben lassen sich einzelne Gene jetzt schon in bestimmte Chromomeren verlegen.

Es konnte gezeigt werden, daß in den Chromomeren der Riesenchromosomen die als chemische Kernbestandteile besonders kennzeichnenden Nucleoproteide angereichert sind, während die Zwischenstücke der Riesen-chromosomen aus Eiweiß bestehen. Bekanntlich bestehen die Köpfe der Spermien, in denen die kondensierten und dicht gepackten Chromosomen enthalten sind, ganz überwiegend aus Nucleoproteiden. Der Nucleinsäure-gehalt der Chromomeren wurde durch verschiedene Methoden sichergestellt: Sie besitzen wie Nucleinsäure ein ungewöhnlich großes Absorptionsvermögen im Ultraviolett (in der Gegend von 2600 ÅE), und ihr ganzes Absorptions-

spektrum im Ultraviolett (zwischen 2140 und 3300 ÅE) stimmt gut mit dem einer Thymonucleinsäurelösung überein (Caspersson 1935). Durch Verdauung mit Trypsin in Anwesenheit von Lanthanionen, welche Nucleinsäure in eine unlösliche Verbindung überführen, werden die nicht stark absorbierenden Teile der Chromosomen aufgelöst, die U. V.-Absorption der zurückbleibenden Chromomeren ist erhalten (Caspersson 1935). Polarisationsmikroskopische Untersuchung (W. J. Schmidt 1937) ergab, daß die Chromomeren, ebenso wie die Spermienköpfe, negativ einachsigt doppeltbrechend mit der optischen Achse parallel zur Chromosomenlängsachse sind. Dieselbe Eigenschaft zeigen im Modellversuch Gallertfäden von α -thymonucleinsaurem Natrium (W. J. Schmidt 1937).

Die Riesenchromosomen entsprechen nicht unmittelbar den gewöhnlichen Chromosomen der mitotischen Kernteilung. Sie sind Bündel dünner Einzelelemente, Chromonemen, von denen jedes der Chromomerenkette eines Einzelchromosoms entspricht. Bei dem Riesenwachstum in den Speicheldrüsenkernen findet eine vielfach wiederholte Zweiteilung der einzelnen Chromosomenfäden statt, wobei die Tochterfäden eng verbunden bleiben. Die nucleoproteidhaltigen Querscheiben der Riesenchromosomen sind die Aggregatchromomeren, in denen jeweils die homologen Einzelchromomeren genau auf demselben Querschnitt liegen. Aus der Länge der Scheiben und der Anzahl der Einzelchromonemen im Riesenchromosom läßt sich die maximale Größe eines Genortes in roher Annäherung auf einige Zehntel μ Länge und einige Hundertstel μ Breite berechnen. Da die Länge der gewöhnlichen Chromosomen der Mitose nur $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$ der Riesenchromosomen beträgt, so kommt man für den Raum, den ein Gen einnimmt, bereits in die Größenordnung großer organischer Moleküle.

Die färbaren Chromomeren dürfen wir keineswegs als die Gene selbst ansehen. Die nucleoproteidhaltige Substanz stellt offenbar eine Hülle oder einen Trägerstoff der Gene dar. Für den Bestand oder die Leistungen der Gene muß dieser Stoff aber von wesentlicher Bedeutung sein, da sich jede Zelle um seinetwillen den hohen Phosphorsäurebedarf auferlegt, der vielerorts der Entwicklung von Organismen eine Grenze setzt.

Auf die physikalisch-chemische Natur der Gene geben die Versuche, die Gene abzuändern, erste Hinweise. Die Häufigkeit der Genveränderung oder Genmutation, welche neue Erbrassen schafft, läßt sich, wie Muller (1927) zuerst gezeigt hat, außerordentlich steigern durch Bestrahlung der Keimzellen mit Röntgenstrahlen. Der Mutationsvorgang wird durch die kurzweilige Strahlung am Gen direkt und nicht erst auf dem Umweg über eine physiologische Allgemeinschädigung der Zelle ausgelöst und führt das Gen aus einem relativ stabilen Zustand in einen anderen relativ stabilen Zustand über. Die Mutationshäufigkeit ist linear abhängig von der Strahlendosis: Kleine Dosen in zeitlichen Abständen summieren sich, so daß der Endeffekt immer der Gesamtsumme der Strahlung (in r-Einheiten), also dem erreichten Ionisationsgrad entspricht. Soweit sich der Vergleich durchführen ließ, ergab sich, daß äquivalente, d. h. gleiche Ionisation erzeugende Dosen verschiedener Strahlungen, Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlängen, Ultraviolett, soweit es in die Keimzellen eindringen kann, β -Strahlen, Kathodenstrahlen und α -Teilchen, wenn sie bis zu den Chromosomen gelangen, gleichermaßen mutationsauslösend wirksam sind. Auf Grund der physikalischen Vorstellungen über die Absorption der kurzweiligen Strahlung

wurde von physikalischer Seite die sog. Treffertheorie der biologischen Wirkungen kurzwelliger Strahlung entwickelt (Dessauer, Glocker, Mayneord, Rajewsky), und in enger Zusammenarbeit haben Genetiker und Physiker (Timoféeff-Ressowsky, Zimmer und Delbrück 1935) weiterhin Modellvorstellungen über den Mutationsvorgang und die Natur des Gens abgeleitet: Aus der linear-proportionalen Abhängigkeit der Mutationsrate von der Strahlendosis geht hervor, daß zur Erzeugung einer Mutation ein und nur ein Treffer erforderlich ist. Aus der Wellenlängen-Unabhängigkeit der Strahlenwirkung wird gefolgert, daß ein Treffer in einer einzelnen Ionisation bzw. Anregung besteht. Und es ergibt sich als höchstwahrscheinlich, daß ein Mutationsvorgang eine monomolekulare Reaktion, möglicherweise mit anschließenden Sekundärreaktionen ist: In einem Atomverband von konstanter und hochgradig stabiler Struktur erfolgt eine Umlagerung von Atomen in eine neue Gleichgewichtslage. Danach verhält sich der Mutationsvorgang reaktionskinetisch wie die Umlagerung einer einzelnen Atomgruppe in einem Molekül. Daraus läßt sich aber noch nicht erschließen, ob das Gen ein einzelner sich nicht wiederholender Atomverband, ein sehr großes oder kleineres Molekül oder eine kristallähnliche Wiederholung identischer Atomverbände, eine Micelle darstellt. Auch für die zweite Möglichkeit läßt sich eine Modellvorstellung entwickeln (Dehlinger 1937). Jedenfalls aber dürfen wir damit rechnen, daß die Gene physikalisch-chemische Einheiten und nicht komplizierte, selbst wieder organisierte „letzte Lebenseinheiten“ sind.

Die „Strahlengenetik“ gibt uns zwar einen Aufschluß darüber, zu welcher Kategorie von Naturkörpern die Gene gehören; aber mit welchen chemischen Stoffen wir es zu tun haben, enthüllt sie noch nicht. Die Angriffsweise der Strahlung ist immer eine allgemein energetische, nicht spezifisch für bestimmte Molekülarten. Demgegenüber konnte man hoffen, daß chemische Einwirkungen tiefere Einblicke in die besondere chemische Natur der Gene bringen würden. Leider sind die Ergebnisse der bisherigen Versuche über die Auslösung von Mutationen durch chemische Mittel noch äußerst dürftig. Schon in der Methode liegen große Schwierigkeiten. Wir können nicht feststellen, in welcher Konzentration ein angewandter Stoff bis zu den Chromosomen der Geschlechtszellen überhaupt vordringt. In den meisten Fällen ist nicht einmal exakt anzugeben, wie weit ein Stoff unverändert von den Zellen aufgenommen und im Organismus verteilt wird. Immerhin wurde sicher bei *Drosophila* durch einige Chemikalien (Jod, Ammoniak, Kaliumpermanganat) eine Erhöhung der Häufigkeit verschiedener Mutationen erzielt. Bei der Behandlung von jungen Pflanzen oder Pflanzensamen mit Lösungen einer großen Anzahl anorganischer oder organischer Verbindungen hat sich neben vielen negativen oder unsicheren Ergebnissen der wichtige Erfolg gezeigt, daß an einer Rasse des Gartenlöwenmäulchens (*Antirrhinum majus*) eine bestimmte von selbst nie erscheinende Mutation „*Accorugata*“ (mit infolge einer Gewebsentartung runzeligen Blättern) immer wieder gehäuft durch die verschiedensten Stoffe (Chloralhydrat, Kupferchlorid, Alkohol, Pyridin u. a.) ausgelöst werden kann (Stubbe 1935). Eine spezifische Zuordnung bestimmter Genänderungen zu bestimmten chemischen Einwirkungen ist bisher noch nie festgestellt worden. So können die Versuche chemischer Mutationsauslösung noch nichts zu der Frage nach der Natur der Gene und dem Wesen des Mutationsvorgangs beitragen.

Völlig dunkel bleibt uns auch noch die wichtigste Eigenschaft der Gene: ihre Vermehrung. Über den Mechanismus ihrer identischen Verdoppelung vor jeder Zellteilung wissen wir noch nichts. Die organische Chemie stellte uns bisher auch noch keine auf biologische Verhältnisse übertragbare Modellvorstellung zur Verfügung. Vielleicht darf man eine solche aber jetzt von den Aufsehen erregenden neuen Untersuchungen über kristallisierbare Viren erwarten.

Als erbgangmäßig selbständige Bestandteile des Erbguts, als „Verteilungseinheiten“ sind die Gene jetzt durch verschiedene Methoden leicht faßbar; sehr schwer sind sie in ihrer Wirkung, als entwicklungsphysiologische Einheiten, angreifbar. Bei der Kleinheit der Maße des Einzelgens kann ihre Wirksamkeit nur katalytisch sein. Wenn wir die Gene zu der Kategorie der „Biokatalysatoren“ (Mittasch) zählen, so ist damit noch keine tiefere Einsicht in ihre besondere Natur und Wirkungsart gewonnen. Es kommt darauf an, zu ermitteln, was für chemische Abläufe ausgelöst werden, wenn bestimmte Gene in die Entwicklung eingreifen. Wir sind überzeugt, daß zwischen dem ersten von einem Gen ausgehenden Anstoß und einer fertigen Eigenschaft eines Organismus, einer Stoff- oder Formbildung, eine Reaktionskette mit Zwischengliedern verläuft, an denen vielfach wieder andere Genwirkungen hängen. Wir müssen versuchen, zunächst die am leichtesten greifbaren Zwischenglieder solcher Reaktionsketten zu erfassen und uns von da vorwärts zur fertigen Eigenschaft und rückwärts zur ersten Genwirkung zu tasten, um schließlich — als fernes Ziel — das ganze Zusammenspiel der Genwirkungen in der Entwicklung wenigstens für einige einfache Eigenschaften modellmäßig zu durchschauen.

Sehr wesentlich für die Angreifbarkeit genabhängiger Entwicklungsreaktionen ist die räumliche Ausdehnung der Wirkung des Einzelgens: Viele Gene wirken sich nur in einzelnen Zellen des Körpers aus, welche im Lauf der Embryonalentwicklung unter bestimmte Entwicklungsbedingungen kommen und sich zu bestimmten Gewebezellen differenzieren. Die Mitwirkung eines Einzelgens bei einer solchen Differenzierung gibt sich dadurch zu erkennen, daß ein bestimmter Teilvorgang der normalen Ausbildung eines Gewebes ausfällt, wenn ein Gen fehlt. Durch solche Ausfälle werden Erbkrankheiten oder erbliche Mißbildungen bestimmt, die sich manchmal auch in biochemischen Merkmalen, wie einer abnormen chemischen Zusammensetzung von Gewebestandteilen, zu erkennen geben. Die einzelnen Glieder der Reaktionskette vom Gen bis zur fertigen Eigenschaft lassen sich schwer erfassen, wenn sich der ganze Ablauf innerhalb der Einzelzelle abspielt. Wenn jedoch die Auswirkung eines Gens sich nicht auf die Einzelzellen bestimmter Gewebe beschränkt, sondern von einem Gen die Bildung eines Wirkstoffes bedingt wird, der aus der Zelle heraustritt und andere Zellen zu bestimmten Reaktionen veranlaßt, dann läßt sich ein Stück des Weges der Genwirkung mit denselben Methoden untersuchen, welche aus der Hormonforschung bekannt sind: Man kann in einem Überpflanzungsversuch ein Gewebe mit dem Gen A, welches die Wirkstoffbildung bedingt, mit einem Reagensgewebe vereinigen, welches das Gen A selbst nicht enthält, aber auf den Gen-A-Wirkstoff anspricht. Man kann weiterhin versuchen, den Wirkstoff aus dem Blut oder dem Gewebe auszuziehen und seine chemische Natur festzustellen. Als Beispiel führe ich die Wirkung eines Gens an, das bei unserem Modellversuchstier, der Mehlmotte *Ephestia*, eine Reihe von

Pigmentierungsmerkmalen bestimmt. Bei einer Mutationsrasse dieser Schmetterlingsart sind die Augen der Falter rot, anstatt wie bei der Wildform schwarz; die Raupenaugen sind viel schwächer pigmentiert; die Raupenhaut ist farblos, anstatt wie bei der Wildform rötlich; die Hoden sind farblos anstatt braunviolett. Diese Rassenunterschiede beruhen auf einem Unterschied in einem einzelnen, vielseitig sich auswirkenden Gen: A bei der Wildform, a bei der Mutationsrasse. Das Gen A braucht nun aber nicht in den Zellen selbst vorhanden zu sein, welche die genannten Pigmentierungsmerkmale ausbilden, sondern es kann durch einen Wirkstoff auf dem Blutwege die Merkmalsausbildung veranlassen. Setzt man einer Raupe der rot-äugigen aa-Rasse eine Hoden-, Eierstock- oder Gehirnanlage der schwarz-äugigen AA-Rasse ein, so werden in der Puppe die Falteraugen schwarz ausgefärbt (Caspari, Kühn, Plagge, Xavier da Cunha seit 1932). Wird das Einsetzen einer Hodenanlage mit dem Gen A schon in eine junge Raupe vorgenommen, so werden auch die Raupenaugen des Wirts schon dunkler pigmentiert, und seine Haut wird ausgefärbt. Es ist jetzt auch gelungen, mit Alkohol- und Acetonauszügen aus Geweben von A-Tieren die Ausfärbung der Augen in aa-Puppen zu erzielen (Becker 1937). Auch bei der Taufliege *Drosophila* sind neuerdings durch Transplantations- und Extraktionsversuche Gene aufgefunden worden, die durch Wirkstoffe die Augenfarbe beeinflussen (Beadle und Ephrussi seit 1935).

Die Genwirkstoffe, welche die Augenfärbungen bedingen, sind nicht artspezifisch. Auch Implantate anderer Schmetterlingsarten bringen die Augen der rotäugigen Mehlmottenrasse zur Ausfärbung (Kühn, Plagge 1936). Ja, Extrakte aus Schmetterlingen können bei *Drosophila* die eigenen Wirkstoffe ersetzen, so daß in Mutationsrassen mit ungefärbten Augen Wildformpigment gebildet wird (Beadle und Ephrussi 1937); und umgekehrt veranlassen Extrakte aus *Drosophila*-Wildform die aa-Ephestia-Augen zur Bildung dunklen Pigments. Der Vergleich des wechselseitigen Extraktaustausches zwischen den Mutationsrassen mit ungefärbten oder unvollkommen ausgefärbten Augen bei *Drosophila* einerseits und *Ephestia* andererseits macht es sehr wahrscheinlich, daß die Wirkstoffketten der beiden im System weit auseinanderstehenden Insekten sehr nahe verwandt oder gleich sind (Becker u. Plagge 1937).

Die bei *Ephestia* zuerst nachgewiesenen Genwirkstoffe wirken hormonartig in sehr geringen Mengen: Wenn man einen Raupenhoden der schwarzäugigen Rasse in eine junge Puppe der rotäugigen einsetzt und dann wieder herausnimmt, genügt ein Aufenthalt von 24 Stdn. zur Lieferung einer Hormonmenge, welche die Augen schwarz färbt (Plagge 1936). Wenn man Eiern in der Mutter Gen-A-Wirkstoff zuführt, so wird ein „prä-determinierender“ Einfluß auf die Raupenentwicklung der aus den Eiern sich entwickelnden Nachkommen ausgeübt (Kühn, Caspari, Plagge 1936, 1937): Pflanzt man einer weiblichen Raupe oder Puppe der rotäugigen Rasse einen Hoden, einen Eierstock oder ein Gehirn der schwarzäugigen Rasse ein und paart den geschlüpften Schmetterling mit einem rotäugigen Männchen, so gleichen die erzeugten, erblich rein rotäugigen Raupen infolge der im Eistadium erfolgten Hormonzufuhr in ihrer Augenpigmentierung der schwarzäugigen Rasse. Es ist also aus dem Blut der Mutter von den Eiern eine hinreichende Menge des von dem eingepflanzten Hoden abgeschiedenen Gen-A-Hormons aufgenommen worden, um Hunderte auf ein Vielfaches der

Eigröße herangewachsene Larven zu beeinflussen. Ja, man kann aus einem einzigen durch Gefrierenlassen abgetöteten Eischlauch der schwarzäugigen Rasse soviel Wirkstoff frei machen, daß er in der rotäugigen Puppe zur Schwarzausfärbung der Augen genügt und die Raupenaugen der Nachkommen beeinflussen kann. 10 herangewachsene Eier enthalten etwa so viel von dem Wirkstoff, wie ein lebender Hoden in 24 Stdn. absondert (Kühn 1936).

Auch bei Säugetieren kann die Bildung von Hormonen, welche die Entwicklung beeinflussen, von bestimmten Genen abhängen: Bei Mäusen wird eine Form von Zwergwuchs durch eine Genmutation hervorgerufen (Smith, McDowell 1930/31, Dawson 1935). Die Zwerge erreichen nur etwa ein Fünftel des normalen Gewichts und sind steril. Nebennieren und Schilddrüse sind unvollkommen entwickelt. Die Hypophyse hat normale Form, aber im Vorderlappen sind die eosinophilen Zellen nicht differenziert. Durch tägliche Einspritzung von normalem Hypophysenvorderlappengewebe wird ein fast normales Heranwachsen der Zwerge ausgelöst und eine Ausbildung der Schilddrüse und der Nebennieren erzielt. In der Hypophyse der Zwerge fällt infolge des Fehlens eines bestimmten Gens die Bildung eines Wachstumshormons und des auf die Schilddrüse wirkenden Hormons aus.

Bei Pflanzen können wir auch schon ein ganz entsprechendes Beispiel anführen, in dem durch Organtransplantation einer Rasse ein Entwicklungsmerkmal aufgezwungen werden kann, das sie mangels eines bestimmten Gens nicht besitzt: Bei dem Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) gibt es eine ein- und eine zweijährige Rasse, die sich in einem Genpaar unterscheiden. Transplantiert man blühende Reiser der einjährigen Rasse neben die Vegetationspunkte nicht blühreifer (erstjähriger) der zweijährigen Rasse, so werden diese dadurch zum Schossen und Blühen veranlaßt (Melchers 1937). Umgekehrt können auch zweijährige Reiser auf einjähriger Unterlage zur Blütenbildung gebracht werden. Hierdurch ist erwiesen, daß aus dem Sproß der einjährigen Pflanze in die zweijährige ein Blütenbildung auslösender Stoff übertritt, dessen Entstehung von einem bestimmten Gen abhängt. Die nachgewiesenen Blütenbildung auslösenden Stoffe sind, wie die angeführten tierischen Gen-Wirkstoffe, nicht artspezifisch; sie können auch von ganz anderen Arten (*Hyoscyamus albus*) oder Gattungen (*Nicotiana tabacum*) eingeführt werden, wenn sich blühreife Reiser auf die zweijährige Bilsenkrautrasse transplantieren lassen. Eine weitere Aufgabe ist nun, den nachgewiesenen Stoff, der die Blütenbildung auslöst, von der Pflanze loszulösen.

Für eine biochemische Betrachtung erscheinen solche Fälle besonders reizvoll, in denen auch das durch ein Gen erzielte Endmerkmal von bekannter chemischer Natur ist. In zahlreichen Fällen kennen wir chemisch wohldefinierte Unterschiede zwischen Erbrassen, z. B. Blütenfarbstoffunterschiede bei Pflanzenrassen, Erbkrankheiten, deren Wesen in einer chemischen Anomalie besteht. So äußert sich die Cystinurie darin, daß die Eiweißkomponente Cystin nicht weiter abgebaut wird; normalerweise ist also eine Erbanlage vorhanden, die, wahrscheinlich durch Erzeugung eines Enzyms, diesen Abbau gewährleistet. Wie nah oder wie fern und durch welche Zwischenstufen die bedingenden Einzelgene mit den ihnen zugeordneten chemischen Merkmalen des fertigen Organismus zusammenhängen, wissen wir aber in diesen Fällen noch nicht. Überraschenderweise hat die Abderhaldensche Abwehrproteinase-Reaktion ergeben, daß zwischen dem

Serumeiweiß und Organeiweißen (Gehirn-, Leber-, Nieren-, Skelettmuskulatur-Eiweiß) verschiedener Meerschweinchen-Inzuchtstämme streng stammspezifische Unterschiede auftreten (Abderhalden 1936); das bedeutet, daß Erbunterschieden dieser Meerschweinchenrassen Unterschiede in der Feinstruktur der Eiweißkörper entsprechen. Wir können aber noch nicht angeben, ob diese auf Unterschieden in Einzelgenen (Einzelmutationen) oder in bestimmten Gengruppen beruhen.

1932 war es uns zum erstenmal möglich, durch das Transplantationsexperiment einen entwicklungsphysiologisch wirksamen Stoff nachzuweisen, dessen Bildung von einem bestimmten Gen abhängt; heute können wir schon eine Reihe von Beispielen aus verschiedenen Organismengruppen für diese Erscheinung anführen. Wahrscheinlich werden sich noch viele Fälle dieser Art ergeben, wenn bei zahlreichen Mutationen und verschiedenen Tier- und Pflanzenformen folgerichtig das genetische mit dem entwicklungsphysiologischen Experiment verknüpft wird. Da in einzelnen Fällen schon wirksame Extrakte gewonnen werden konnten, erscheint die Aufklärung der chemischen Natur dieser genbedingten Wirkstoffe in greifbare Nähe gerückt. Wie nah wir auf diese Weise vom fertigen Merkmal durch die Kette von Zwischenreaktionen bis zur ersten katalytischen Wirkung des Gens vordringen und von dieser Seite her einen Einblick in die Natur der Einzelerbanlage gewinnen können, muß die weitere Arbeit zeigen, welche nur von Biologen und Chemikern in enger Gemeinschaft durchgeführt werden kann.