

2. FROST, H. B., u. M. C. MANN: Mutant forms of *Matthiola* resulting from non-disjunction. *Am. Nat.* 58, 569 (1924).
3. FROST, H. B.: Chromosome-mutant types in stocks. *J. Hered.* 18, 475 (1927).
4. KAPPERT, H.: Abweichende Spaltungsergebnisse in der Vererbung der Blütenfüllung zweier

- Levkojensippen. *Z. Pflanzenzüchtg.* 17, 147 (1931).
5. KUCKUCK, H., u. R. SCHICK: Die Erbfaktoren bei *Antirrhinum majus* und ihre Bezeichnung. *Z. Abstammungslehre* 56, 51 (1930).
6. SAUNDERS, E. R.: *Matthiola*. *Bibliographia Genetica* 4, 141 (1928).

(Aus dem Biologischen Institut der Technischen Hochschule, Braunschweig).

## Beziehungen zwischen Genetik und Chromosomenstruktur bei *Drosophila*.

(Sammelreferat.)

Von **Curt** und **Leonore Koswig**.

BOVERI bezeichnete 1904 die gesamte Substanz eines Zellkerns, die sich bei der Mitose in Chromosomen umwandelt, als Chromatin. Darüber hinaus hat es sich seitdem gezeigt, daß das Chromatin in 2 verschiedenen Zuständen: dem Eu- und dem Heterochromatin an der Morphogenese der Chromosomen teilnimmt. Chemisch sind beide Formen nicht voneinander zu unterscheiden, nur zeichnet sich das Heterochromatin bei Anwendung bestimmter Farbstoffe durch intensivere Färbbarkeit gegenüber dem Euchromatin aus. Ihre Verschiedenheit liegt außerdem im Verhalten in der Telophase. Während nämlich das Euchromatin in diesem Stadium seine Struktur aufgibt und nicht mehr aufzufinden ist, bleibt das Heterochromatin in Form von stark färbbaren Punkten oder Stäbchen (Heteropyknose) sichtbar im Ruhekern liegen. Es nimmt in ihm eine Lage ein, die für die Kerne der einzelnen Arten typisch ist (Äquilocale Lagerung, Abb. 18). Für *Drosophila melanogaster* stellte HEITZ fest, daß die zweiten und dritten Chromosomen in ihrer Mitte einen heterochromatischen Teil einschließen und daß der proximale — d. h. der in den Äquatorialplatten nach innen gelagerte, den Spindelfaseransatz tragende — Teil des X-Chromosoms völlig heterochromatisch ist. Dieser Teil nimmt  $\frac{2}{3}$  der Gesamtlänge des Chromosoms ein. Das Y-Chromosom dieser Art ist völlig heterochromatisch, das 4. Chromosom völlig euchromatisch.

Die Struktur der Chromosomen von gonischen und gewöhnlichen somatischen Zellen.

Über die Struktur der Chromosomen hat GEITLER (3) kürzlich an dieser Stelle ausführlich berichtet. Darum sei hier folgendes nur zusammenfassend erwähnt: Der wesentlichste Bestandteil eines Chromosoms ist das Chromonema, ein einzelner oder paariger spiralig aufgewundener Strang. Über seine Länge sind eine

Menge größerer oder kleinerer kugelig gebaute — die Chromomeren — verteilt. Sie unterscheiden sich von den sie verbindenden Fäden — den Fibrillen — dadurch, daß es möglich ist, sie stärker zu färben. Ihre Reihenfolge sowie die Abstände voneinander sind gesetzmäßig, so daß nach Chromonemaverdoppelung (wie sie in somatischen Kernen die Regel ist) die Chromomeren von gleicher Form an gleicher Stelle zusammentreffen. Zwei gepaarte Chromonemen nennt man eine Chromatide. Diese ist von einer nur wenig färbaren Substanz umhüllt. Sie wird Matrix genannt. Da man nicht viel über ihre Morphologie weiß, schlug HEITZ vor, sie einfach Hülle = Kalymma zu nennen. Chromomeren und ihre Verbindungsstücke, die Fibrillen, bilden zusammen das Chromonema. Zwei Chromonemen paaren sich zu einer Chromatide. Ein Chromosom ist eine von dem Kalymma umgebene Chromatide. Strukturell unterscheidet sich das Heterochromatin nach HEITZ vom Euchromatin wahrscheinlich dadurch, daß die Chromomeren so vergrößert sind, daß man nichts mehr von den Fibrillen sehen kann. Zum Unterschied vom Euchromatin neigt es nach einer neueren Anschauung MULLERS (12) viel stärker dazu, auseinanderzubrechen. In der Prophase gonischer und gewöhnlicher somatischer Zellen ist die Chromonemenspirale so stark entrollt, daß man bei günstigen Objekten die einzelnen gepaarten Chromomeren voneinander unterscheiden kann. In der Meta- und Anaphase ist die Spirale eng angezogen. Die aufeinander folgenden Chromomeren stoßen daher seitlich gegeneinander und es ist nichts als ein dicker, kompakter Strang zu erkennen. Für den linearen Aufbau der Chromosomen sprechen die in der Längsrichtung aneinander gereihten Chromomeren und die gesetzmäßige Anordnung von Eu- und Heterochromatin. Das Heterochromatin bleibt auch in der Telophase an der Stelle liegen, in der es von seinen Chromatiden in der Anaphase fixiert

wurde. Das zeigt, daß die Individualität der Chromosomen auch in der Telophase gewahrt bleibt, trotzdem letztere nicht mehr als morphologische Gebilde zu sehen sind.

### Lage der Gene.

#### Chromosomenaberrationen.

Um für alle Veränderungen, die die Chromosomen eingehen, ein besseres Verständnis aufbringen zu können, ist es von Bedeutung, zu wissen, welche ihrer morphologisch zu erkennenden Teile die Gene selbst enthalten. Die Auswahl der in Frage kommenden Gebiete wurde zunächst durch eine ganz allgemeine Überlegung über das Verhalten der Gene eingengt. Die Gene sind, nach der Annahme BOVERI, im ruhenden Zellkern in Tätigkeit, während sie sich bei der Kernteilung passiv verhalten. Wäre es nicht so, so wäre es nicht einzusehen, warum die Chromosomen in ihrer pro-, meta- und anaphatischen Gestalt in der Telophase der morphologischen Auflösung unterliegen. Dies gilt aber nur für das Euchromatin. Das Heterochromatin behält seine morphologische Prägung. So liegt schon in Anlehnung an BOVERI der Hinweis nahe, die aktiven Gene im Euchromatin zu suchen und im Heterochromatin keine, oder mindestens nur sehr wenige Gene zu vermuten. Dem entspricht es auch, daß man schon lange wußte, daß das Y-Chromosom von *Drosophila* nur sehr wenige Gene enthält (es sind in ihm nur zwei Fertilitätsfaktoren und das normale Allel für *bb* [= bobbed] bekannt). Für die Genarmut im Y-Chromosom bei *Drosophila* sprechen auch noch folgende Gründe: 1. Gibt es nur für *bb* von allen Genen des X-Chromosoms ein Allel im Y. 2. Kommen keine Mutationen, die einen anderen Locus als den für *bb* betreffen, vor. 3. Hat es relativ wenig Effekt, wenn ein Individuum für das Y hyperploid ist. 4. Ist zwischen X und Y kein Crossing-over bekannt. HEITZ fand auf cytologischem Wege, daß der proximale Teil des *Drosophila*-X-Chromosoms heterochromatisch ist. Die Belege dafür, daß der proximale Teil des X-Chromosoms bei *Drosophila* heterochromatisch, d. h. genarm ist, finden sich auch bei MULLER u. PAINTER (9). Daraus geht hervor, daß das Heterochromatin dieses Teiles nahe Beziehungen zum Y haben muß, denn beide synaptieren stellenweise, während der euchromatische Teil des X mit dem Y niemals in Synapsis gefunden wird. (In der Translokation  $X-IV_4$ , bei der nahezu der ganze euchromatische [linke] Teil des X an das 4. Chromosom transportiert wird, ist überhaupt keine Synapsis zwischen dem translokierten Stück und dem Y zu entdecken.) Als nächsten genetischen Beweis für die Genarmut im proximalen Teil des X nehmen MULLER u. PAINTER eine andere Translokation zu Hilfe. Durch Bestrahlung wird ein Bruch des X hervorgerufen, der zwischen den Genen *forked* und *Bar* liegt und das Chromosom in 2 nahezu gleiche Teile zerlegt. An bekannten Genen enthält der proximale Teil nur *Bar* und *bobbed*. Dieser heftet sich an das 4. Chromosom. Individuen, die für diese Translokation hyperploid sind, sind lebensfähig. Das zeigt, daß nur eine ganz geringe Anzahl von Genen überdosiert vorhanden sein kann, da sich sonst Hyperploidie für so große Chromosomenstücke als letal erweist. Die Individuen zeigen außerdem im Phänotypus keinerlei Abnormalitäten, die von Hyperploidie der im translokierten Teil gelegenen unbekanntem Gene herühren könnten. Es zeigt sich nur die Wirkung der Überdosierung von *Bar* und *bobbed*, die vor auszusehen war. Ebenso wie beim Y fehlen im proximalen Teil des X-Chromosoms crossing-over und Mutationen (außer für *bobbed*.) Man könnte den Einwand erheben, daß die Nähe der Spindelfaseransatzstelle — wie es auch sonst bekannt ist — den crossing-over-Wert herabsetzt. Dagegen läßt sich aber sagen, daß bei Translokationen des proximalen Teils an das freie Ende des 4. Chromosoms die Frequenz des crossing-overs nicht mit der größeren Entfernung von der neuen Spindelfaseransatzstelle steigt. Für eine genauere Lokalisation der Gene scheinen also alle Befunde dahin zu weisen, daß sie vor allem im euchromatischen Teil in linearer Anordnung zu suchen sind. In welcher Form und in welchem chemischen Zustand sie dort vorkommen, ist jedoch unbekannt. Jedenfalls aber werden die mendelnden Gene von den Chromosomen getragen. Daran liegt es auch, daß die Gene, deren Loci in einem Chromosom liegen, miteinander gekoppelt vererbt werden. Nun tauchen aber unter den Bastardnachkommen — auch bei gekoppelten Genen — sog. Rekombinationstypen auf. Diese Tiere zeigen eine andere Koppelungsgruppe als ihre Eltern. Zur Erklärung dieser Erscheinung ist die Austauschtheorie (crossing-over-Theorie) am besten begründet. Für die Art des Austauschs wurden viele Erklärungsversuche unternommen. Endgültige Klärung brachten Beobachtungen auf cytologischer Grundlage. Es zeigte sich, daß beim crossing-over Stücke der homologen Chromosomen ausgetauscht werden. Dies kann aber, solange sich die Chromosomen völlig gleichen, nicht gesehen

mosom transportiert wird, ist überhaupt keine Synapsis zwischen dem translokierten Stück und dem Y zu entdecken.) Als nächsten genetischen Beweis für die Genarmut im proximalen Teil des X nehmen MULLER u. PAINTER eine andere Translokation zu Hilfe. Durch Bestrahlung wird ein Bruch des X hervorgerufen, der zwischen den Genen *forked* und *Bar* liegt und das Chromosom in 2 nahezu gleiche Teile zerlegt. An bekannten Genen enthält der proximale Teil nur *Bar* und *bobbed*. Dieser heftet sich an das 4. Chromosom. Individuen, die für diese Translokation hyperploid sind, sind lebensfähig. Das zeigt, daß nur eine ganz geringe Anzahl von Genen überdosiert vorhanden sein kann, da sich sonst Hyperploidie für so große Chromosomenstücke als letal erweist. Die Individuen zeigen außerdem im Phänotypus keinerlei Abnormalitäten, die von Hyperploidie der im translokierten Teil gelegenen unbekanntem Gene herühren könnten. Es zeigt sich nur die Wirkung der Überdosierung von *Bar* und *bobbed*, die vor auszusehen war. Ebenso wie beim Y fehlen im proximalen Teil des X-Chromosoms crossing-over und Mutationen (außer für *bobbed*.) Man könnte den Einwand erheben, daß die Nähe der Spindelfaseransatzstelle — wie es auch sonst bekannt ist — den crossing-over-Wert herabsetzt. Dagegen läßt sich aber sagen, daß bei Translokationen des proximalen Teils an das freie Ende des 4. Chromosoms die Frequenz des crossing-overs nicht mit der größeren Entfernung von der neuen Spindelfaseransatzstelle steigt. Für eine genauere Lokalisation der Gene scheinen also alle Befunde dahin zu weisen, daß sie vor allem im euchromatischen Teil in linearer Anordnung zu suchen sind. In welcher Form und in welchem chemischen Zustand sie dort vorkommen, ist jedoch unbekannt. Jedenfalls aber werden die mendelnden Gene von den Chromosomen getragen. Daran liegt es auch, daß die Gene, deren Loci in einem Chromosom liegen, miteinander gekoppelt vererbt werden. Nun tauchen aber unter den Bastardnachkommen — auch bei gekoppelten Genen — sog. Rekombinationstypen auf. Diese Tiere zeigen eine andere Koppelungsgruppe als ihre Eltern. Zur Erklärung dieser Erscheinung ist die Austauschtheorie (crossing-over-Theorie) am besten begründet. Für die Art des Austauschs wurden viele Erklärungsversuche unternommen. Endgültige Klärung brachten Beobachtungen auf cytologischer Grundlage. Es zeigte sich, daß beim crossing-over Stücke der homologen Chromosomen ausgetauscht werden. Dies kann aber, solange sich die Chromosomen völlig gleichen, nicht gesehen

werden. Sowie aber jeder Partner des Chromosomenpaares eine bestimmte Markierung zeigt, besagt das cytologische Bild alles. Bei *Drosophila melanogaster* stellte STERN einen Stamm her, dessen Weibchen doppelt heteromorphe X-Chromosomen besaßen (Abb. 1). Das eine der-

letzteren X-Chromosom sind die normalen Allele zu carnation (+ cr = dunkelrote Augen) und zu Bar (+ B = runde Augen) lokalisiert. Unser Weibchen ist phänotypisch Bar, dunkelrotäugig. Es bildet 4 Sorten von Eizellen, und zwar zwei

Sorten, die die Nichtaustauschtypen darstellen, und zwei, bei denen zwischen den Loci von Bar und carnation Austausch erfolgte. Die Nichtaustauschtypen enthalten in ihrer Faktoren- und Chromosomenstruktur jeweils eins der beiden, in dem Weibchen vereinigten doppelt heteromorphen X-Chromosomen. Die Austauschzellen enthalten entweder ein normales X-Chromosom, dessen oberes, carnation führendes Stück bei dem den Faktorenaustausch begleitenden Chromosomenstückeaustausch mit dem Teil seines Partners vereinigt wurde, der das Allel zu Bar (+ B) enthielt. Die andere Sorte von Austauschgameten dagegen enthält ein fragmentiertes X-Chromosom mit den Genen + cr und B, dessen einem Teil der Schenkel des Y-Chromosoms anhaftet. Kombiniert man nun diese 4 Eisorten mit X-Spermatozoen eines Männchens, das in seinem einzigen X-Chromosom das Gen carnation und das normale Allel zu Bar besaß (das Männchen war also im Phänotypus rundäugig, nelkenrot), so erhält man in der folgenden Generation vier verschiedene Phänotypen im weiblichen Geschlecht (die Männchen sind der Übersichtlichkeit wegen weggelassen), die alle von ihrem Vater ein normales, stäbchenförmiges X-Chromosom bekamen, von ihrer Mutter aber entweder ein Nichtaustausch- oder Austausch-X-Chromosom geerbt hatten. Den 4 Phänotypen, die sich in Augenfarbe und -Form voneinander unterscheiden, entspricht die bei Chromosomen-

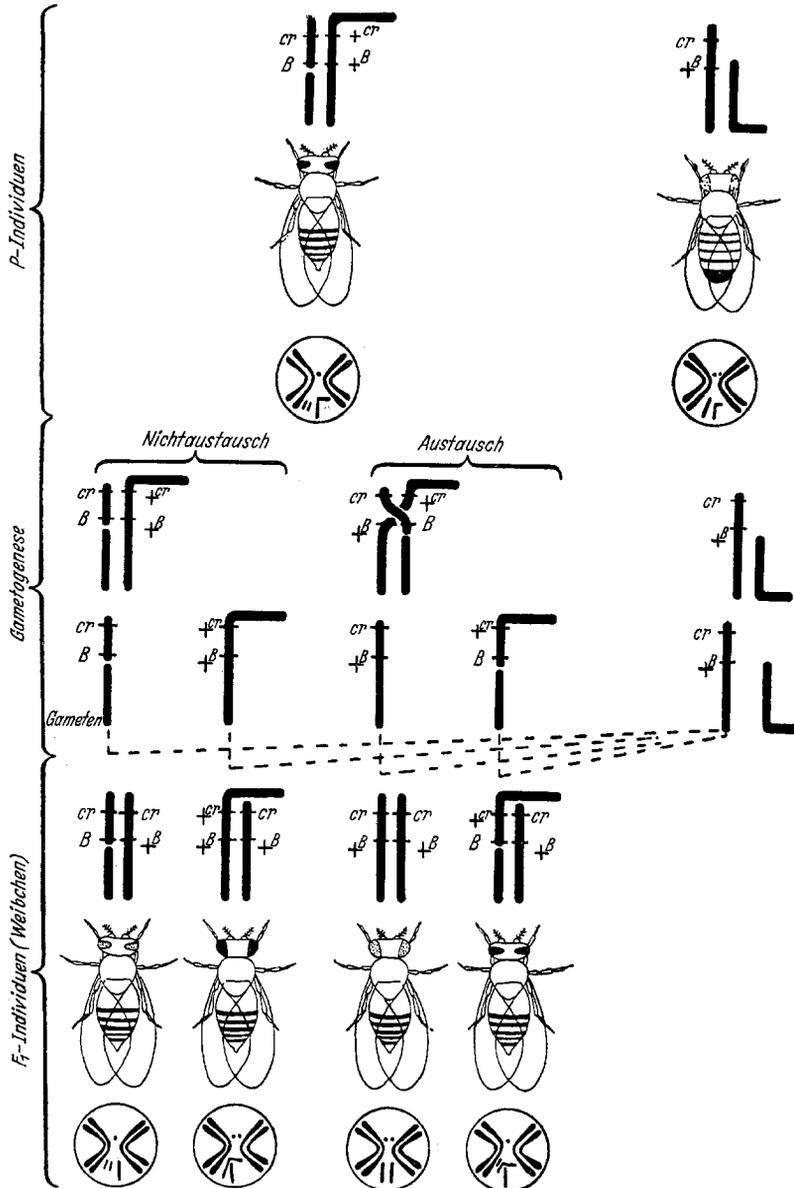


Abb. 1. (Nach STERN 1932.) Erklärung im Text.

selben ist etwa in der Mitte zerbrochen. Es ist genetisch durch das rezessive Gen carnation (cr, nelkenrote Augen) und das dominante Gen Bar (B, bandförmige Augen) markiert. Das andere X-Chromosom ist nicht fragmentiert, besitzt aber an seinem einen Ende angeheftet ein Fragment des Y-Chromosoms. In diesem

selben ist etwa in der Mitte zerbrochen. Es ist genetisch durch das rezessive Gen carnation (cr, nelkenrote Augen) und das dominante Gen Bar (B, bandförmige Augen) markiert. Das andere X-Chromosom ist nicht fragmentiert, besitzt aber an seinem einen Ende angeheftet ein Fragment des Y-Chromosoms. In diesem

stückeaustausch jeweils zu erwartende Beschaffenheit der X-Chromosomen. So konnte durch die enge Verbindung zwischen genetischer und cytologischer Forschung bewiesen werden, daß dem Faktorenaustausch ein Austausch homologer Chromosomenstücke zugrunde liegt.

Kopplungsgruppen können durch Translokationen verändert werden. Unter Translokation versteht man die Verlagerung eines Teils eines Chromosoms in oder an ein anderes, das zu dem ersteren nicht homolog zu sein braucht. Die Translokation  $X-IV_4$  wurde schon auf S. 125 erwähnt. Hier sei als Beispiel für die Veränderung von Kopplungsgruppen noch folgender Fall mitgeteilt (Abb. 2). Das 3. Chromosom eines Drosophila-Männchens brach zwischen den Loci für die Gene hairy und scarlet. Der kleinere Bruchteil, der die normalen Allele für rough und hairy enthielt, wurde an den kürzeren Arm des Y

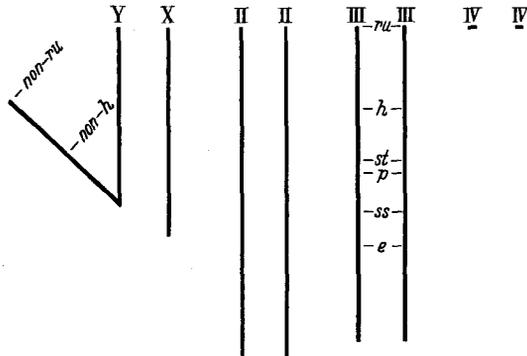


Abb. 2. (Nach PAINTER and MULLER 1929). Erklärung im Text.

geheftet. Die Folge davon ist, daß die Kopplungsgruppe des 3. Chromosoms gebrochen ist und daß die wenigen Gene, die im Y lokalisiert sind, nun zusammen mit den Genen des Fragments, das ursprünglich dem 3. Chromosom angehörte, auf die Nachkommen vererbt werden. Kombiniert man ein solches verändertes Y mit einer Sippe, deren 3. Chromosomen homozygot für rough und hairy (recessiv) sind, so sind alle Männchen normal, d. h. die normalen Allele zu beiden Genen, die im Y liegen, verhindern, daß rough und hairy sich phänotypisch manifestieren. Hier ist also geschlechtskontrollierte Vererbung dadurch entstanden, daß das nur dem Männchen zukommende Y in Folge der Translokation die normalen, dominanten Allele zu recessiven Genen im 3. Chromosom enthält. Außerdem können Kopplungsgruppen dadurch verändert werden, daß aus ihnen ein Stück herausbricht. Derartige Deletionen werden auf S. 130 beschrieben.

Die Zahl der Kopplungsgruppen kann nicht größer sein als die haploide Zahl der Chromosomen. Durch Chromosomenaberrationen, wie sie bisher mitgeteilt wurden, kann allein die Anordnung der Gene innerhalb der Kopplungsgruppen verändert werden. Zeigt es sich aber im genetischen Befund, daß eine neue Kopplungsgruppe auftritt, so kann das nur darauf beruhen, daß ein (evtl. verdoppeltes) Chromosomenstück selbständig wurde. Ein Beispiel für das Auftreten einer 5. Kopplungsgruppe zeigt die Abb. 3. Durch Bestrahlung wurde eine dominante Mutante „Tubby“ hervorgerufen. Der Gesamtkörperbau ihrer Träger ist im Vergleich zu dem des normalen Tieres kürzer und breiter, die Flügel sind etwas anders geformt, die Augen ausgebuchtet. Bei Untersuchung dieser „Mutante“ zeigt es sich, daß sie in keiner der bekannten Kopplungsgruppen liegt, sondern frei mit ihnen mendelt. Cytologisch fand man ihren substantiellen Träger in dem auf der Abb. 3 mit einem Pfeil bezeichneten akzessorischen Stück. Es ist sehr gut möglich, daß es gar nicht mutierte Gene des betreffenden Stückes sind, die diesen Phänotyp hervorrufen, sondern der Effekt kann ebensogut in der durch das neu erworbene Stück verursachten Hyperploidie für bestimmte Gene

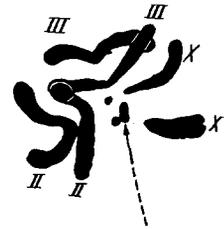


Abb. 3. (Nach PAINTER and MULLER 1929). Erklärung im Text.

liegen. Es ist sehr gut bekannt, daß Störung der Genbalance allein Wirkungen wie z. B. auch Letalität und Sterilität haben kann. Wenn es sich bei Chromosomenaberrationen um Veränderung größerer Teile handelt, ist es oft möglich, das dazugehörige cytologische Bild in gonischen oder gewöhnlichen somatischen Zellen zu finden. Kleinere Veränderungen werden oft genug nur vermutet oder überhaupt nicht wahrgenommen. Erst als HEITZ u. BAUER aufdeckten, daß die Kerne in den Speicheldrüsen der Dipteren ein genaues, aber 30–40 mal vergrößertes Abbild der Chromosomen gonischer und gewöhnlicher somatischer Zellen enthalten, war es möglich, einen vertieften Einblick in die Intimstruktur der Chromosomen zu gewinnen<sup>1</sup>.

#### Struktur der Riesenchromosomen.

Seit langem war es bekannt, daß das Chromatin der Speicheldrüsenkerne bei Dipteren

<sup>1</sup> BRIDGES gibt eine 150fache Vergrößerung an. Dies wird von HEITZ (1935) bestritten.

auch im Ruhestadium eine gewisse schleifige Struktur behält. 1933 erkannten HEITZ u. BAUER diese Schleifen als Chromosomen in vielfacher Vergrößerung. Da jeder Kern

sich im Stadium permanenter somatischer Synapsis befinden. Alle Riesenchromosomen sitzen mit ihrem terminalen Ende dem Chromozentrum an (Abb. 4). Dieses ist zusammenges-

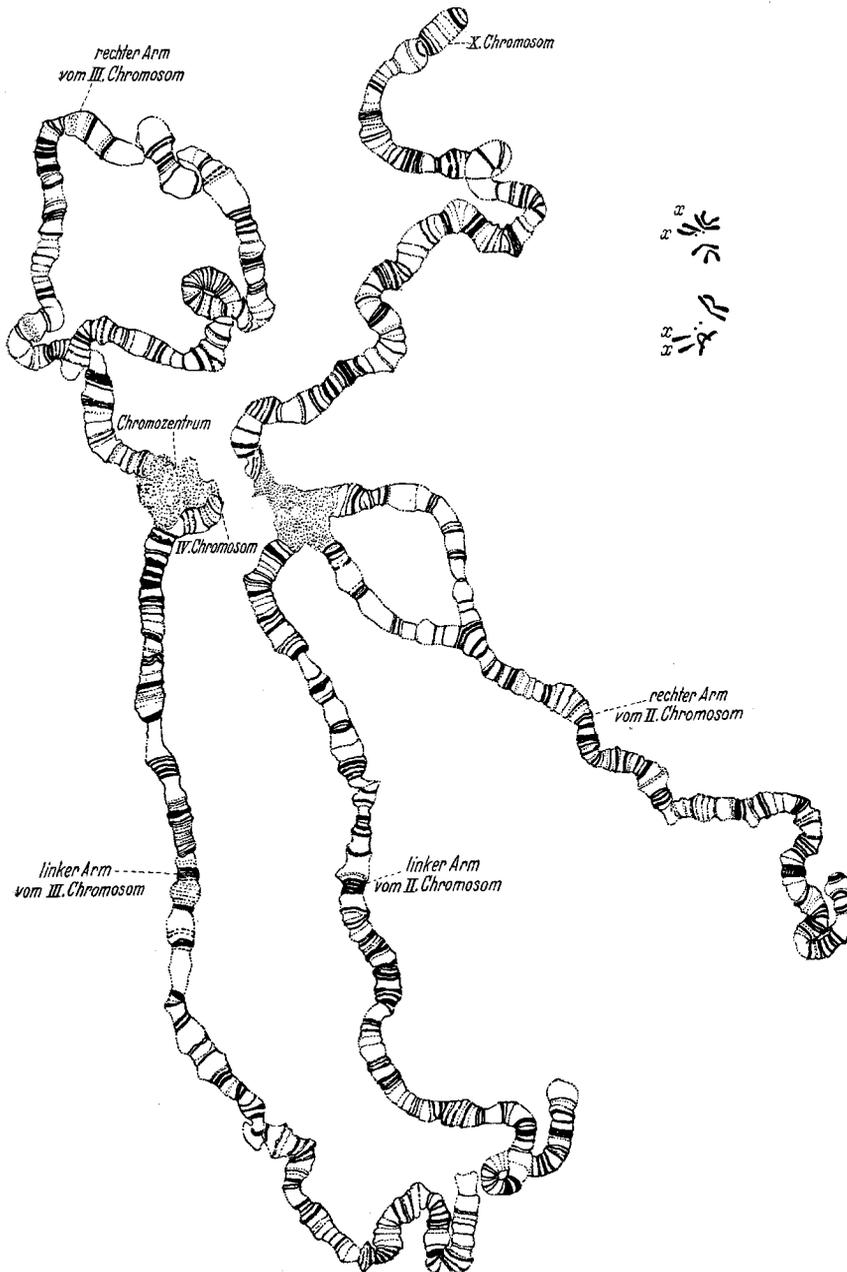


Abb. 4. (Nach PAINTER 1933). Der Chromosomensatz der Speicheldrüsen in gleicher Vergrößerung wie der aus Oogonien (oben rechts!). Die Paarung der Homologen im rechten Arm von Chromosom 2 ist z. T. unterblieben.

schmolzenes Heterochromatin, das bei gonischen und somatischen Zellen einen Teil der geformten Chromosomen ausmacht. Diesen Teil geben die großen Chromosomen ins Chromozentrum ab, und erscheinen daher, auf das Verhältnis der Chromosomen in den Körperzellen berechnet, kürzer. So beträgt die Länge des X-Chromosoms in den Speicheldrüsen nur  $\frac{1}{3}$  der Ausdehnung, die es eigentlich haben sollte. Darum erfolgt auch der Bruch zwischen den Genen forked und Bar, der in gonischen Chromosomen ungefähr in der Mitte liegt, im

Riesenchromosom nahezu am proximalen Ende. Das 2. und 3. Chromosomenpaar, die sonst V-förmig sind, bestehen aus je zwei einzelnen Stücken. Ihre heterochromatische Mitte ist im Chromozentrum aufgegangen. Wenn man ihre Herkunft nicht kennen würde, würde man beide Arme als selbständige Elemente deuten. Das einzige Chromosom, das seine im Verhältnis

aber nur die Hälfte der normalen Chromosomenzahl enthält und die Weibchen mit 2 X-Chromosomen nur eins in den Kernen der Speicheldrüsen zeigen, sind die einzelnen Schleifen bivalenten Chromosomen vergleichbar, die

berechnete Länge in den Schleifenkernen beibehält, ist das durchgehend aus Euchromatin aufgebaute 4. Chromosom. Das heterochromatische Y ist völlig im Chromozentrum eingeschmolzen. HEITZ (4) zeigte, daß es  $\alpha$ - und

$\beta$ -Heterochromatin gibt. Ersteres ist noch in geringem Maße im geformten Teil des Chromosoms vorhanden. Es ist wachstumsfähig, zeigt schwache Bänderung und birgt eine ganz geringe Zahl von Genen, dazu gehört das Allel zu *bb* im X-Chromosom.  $\beta$ -Chromatin ist wachstumsunfähig, ungebändert und enthält keine Gene. Bei näherer Untersuchung der Chromosomen selbst

fanden HEITZ u. BAUER, daß sie nicht aus 4, sondern aus sehr viel mehr parallel zueinander verlaufenden Chromonemen zusammengesetzt sind. Außerdem ist das ganze Bündel innerhalb des Kalymma zu einer Spirale aufgerollt. Bei *Drosophila melanogaster* sind es 16 Chromonemen, bei *Cryptochironomus defectus* z. B. sind es 400. Diese Vermehrung der vier ursprünglich vorhandenen Elemente (ein Chromosom besteht aus 2 Chromonemen, ein Chromosomenpaar aus deren 4) entsteht dadurch, daß sie nach vielfacher Teilung miteinander in einem Bündel vereinigt bleiben. Dabei findet auch noch eine Längsstreckung statt; dadurch erreichen die Schleifenchromosomen das 30- bis 40fache ihrer normalen Länge. Die zu den Chromonemen senkrecht verlaufenden Ringe sind in der Transversalen aus einzelnen Chromomeren zusammengesetzt. Wenn diese nur um die Peripherie des Bündels verteilt sind, werden Ringe gebildet. Wenn das Riesenchromosom aus so vielen Chromonemen zusammengesetzt ist, daß das Bündel kompakt ist, dann füllen die Chromomeren das Innere der Ringe zu Scheiben aus. Oft lassen diese Gebilde noch ihre einzelnen Komponenten erkennen. Man findet Ketten, die, aus aneinander gereihten Chromomeren zusammengesetzt, das Chromonemenbündel umschließen, oder die einzelnen Chromomeren sind in der Transversalen so eng miteinander verschmolzen, daß sie wie ein einheitlicher Ring aussehen. Mehrere benachbarte Ringe können gruppenweise zu Bändern zusammengefaßt sein; dadurch werden Bilder entworfen, die in ihrem gesetzmäßigen Aufbau so charakteristisch sind, daß man die einzelnen Chromosomen immer wieder an ihnen erkennen kann. Besonders schnell findet man sie an ihrem freien Ende wieder. So ist das freie Ende des X-Chromosoms mit dem endständigen Knopf und der darauf folgenden zwiebelartigen Ausbuchtung oder das freie Ende des linken Armes vom 2. Chromosom im cytologischen Bild immer wieder schnell aufgefunden. (Abb. 5a u. b). BRIDGES (1) hat ein wesentliches Verdienst an der Aufzeichnung der Feinstrukturen. Er studierte sie

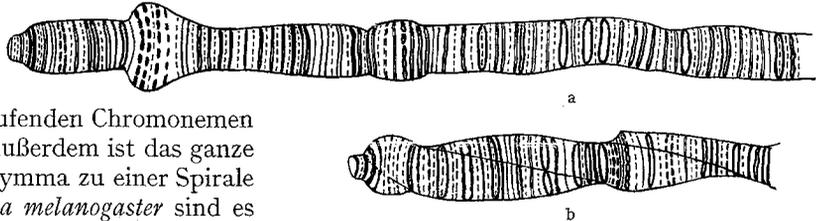


Abb. 5. (Aus PAINTER 1933.) Speicheldrüsenchromosomen. a) (Oben) Das distale Ende des X-Chromosoms. b) (Unten) Das freie Ende des linken Armes des II. Chromosoms.

an *Drosophila*-Weibchen der Giant-Rasse, deren Kerne noch größer als die der anderen Rassen sind. Daran sah er auch, daß gewisse Muster manchmal in direkter oder spiegelbildlicher Wiederholung auftauchen. Er vermutet, daß die überzähligen Teile durch ungleiches crossing-over bzw. eine einseitige Translokation zwischen homologen Chromosomen eingelagert wurden. Bei



Abb. 6. (Nach BRIDGES 1935.) Ausschnitt aus dem linken Arm von Chromosom II.

spiegelbildlicher Wiederholung ist ein Teil um  $180^\circ$  gegen seine normale Lage gedreht. Beide Formen der Wiederholungen von Chromosomenteilen sind besonders eng spiralg aufgerollt. Man kann sie mit einer Nadel auseinanderziehen, dabei zeigt es sich, daß homologe Serien durch Fäden verbunden sind (Abb. 6). BRIDGES meint, daß auch zwischen homologen Teilen des gleichen Chromosoms die der Synapsis zugrunde liegende Anziehungskraft walidet. Im Anschluß an die Entdeckung der Struktur der Riesenchromosomen wurde wiederum die Frage nach der genaueren Genlokalisierung aufgeworfen. Da die Chromomeren in ihrer Färbungseigenschaft dem Heterochromatin gleichen, deutete

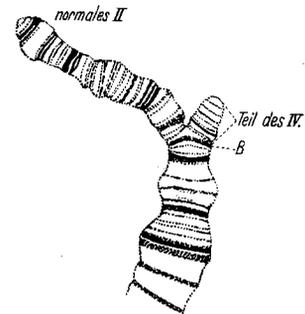


Abb. 7. (Nach PAINTER 1933.) Erklärung im Text.

KOLTZOFF (6) die Zwischenregionen als genhaltig. Da man aber Gründe hat, anzunehmen, daß in gonischen Zellen die Synapsis auf der Attraktion alleler Gene beruht, und sich homologe Chromosomen gerade im Gebiet der Chromomeren besonders eng aneinanderlegen, kann man auch die entgegengesetzte Meinung, daß

nämlich die Gene in den Chromomeren liegen, fördern. Schließlich kann man auch versuchen, die Frage mit Hilfe kleiner deficiencies — d. h. Ausfall kleinster Chromatinstücke, die nur 1 oder 2 Gene enthalten — zu entscheiden. Es gibt Fälle, wo eine solche deficiency nur 1 Chromomer oder nur einen Teil eines Ringes umfaßt. Dies spricht für die Lagerung der Gene in den Chromomeren. Kürzlich gelang es MULLER, das Band, in dem yellow, achaete und scute liegen, im ultravioletten Licht in 4 dicht nebeneinander liegende Chromomeren aufzulösen. Damit wurde die Lösung der Frage aufs neue erschwert, denn nun kann mit dem Verlust eines Teils eines Bandes der Verlust von zusammenhaltender Fibrillensubstanz verbunden sein. Nach der einen Anschauung sind also die Gene in den Chromomeren lokalisierbar. Dann sind die Fibrillen die verbindenden Stränge. Nach der an-

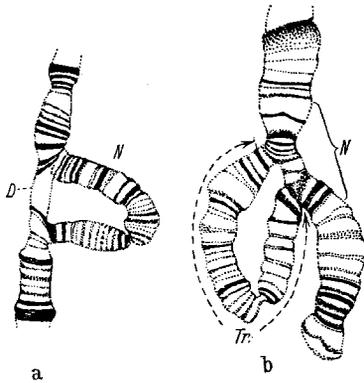


Abb. 8. (Nach PAINTER 1933.) a) Ein normales X mit einer de-  
letierten in somatischer Synapsis in den Speicheldrüsenkernen. Das  
deletierte X links (D), das normale rechts (N). Im Gebiet der  
Deletion wölbt sich das normale mangels eines Partners vor. b) Das  
aus dem X deletierte Stück ins II. Chromosom transloziert (Tr).  
Mangels eines Partners im normalen II (N). Vorwölbung der Translo-  
kation.

deren Auffassung liegen die Gene interchromo-  
meral und die Chromomeren sind nur die Puffer,  
durch die benachbarte Gene aneinander ge-  
koppelt sind. In diesem Zusammenhang ist  
es interessant, daß MULLER eine ganze Anzahl  
von Ringen in einzelne Chromomeren aufgliedern  
konnte und andererseits auch, daß feinste Chromo-  
meren in scheinbar größeren Zwischen-  
strecken nachgewiesen werden konnten. Immer-  
hin kann auch ohne endgültige Kenntnis über  
die Lagerung der Gene der ihnen zugehörige  
Locus mit Hilfe der Speicheldrüsenchromosomen  
recht genau angegeben werden.

#### Aberrationen an Riesenchromosomen.

Die Identifikation der Chromosomen in den  
Kernen von Speicheldrüsen bei *Drosophila* wurde  
mit Hilfe von Brüchen und anderen Verände-

rungen, die schon an gonischen Zellen bekannt  
waren, durchgeführt. Die neu gewonnenen  
Kenntnisse kleinster morphologischer Einzel-  
heiten in den Chromosomen erlauben Aberra-  
tionen genauer zu beobachten. Durch Röntgen-  
strahlen werden Brüche verschiedenster Art  
verursacht. So kann z. B. ein ganzer Arm des  
2. oder 3. Chromosoms abbrechen und an die  
Bruchstelle eines anderen angesetzt werden.  
Ferner beschreibt PAINTER (15), daß das 4. Chro-  
mosom an Stelle eines ganzen Arms des 2. Chro-  
mosoms angeheftet werden kann.

Ein anderes Beispiel bringt Abb. 7. Sie zeigt  
den rechten Arm des zweiten Chromosoms. Die  
Synapsis verläuft bis zur Bruchstelle (B) des einen  
Partners normal. Dort liegt eine Verzweigung,  
die aus dem Arm des ungebrochenen Partners  
(das ist der längere Arm) und einem an der  
Bruchstelle angesetzten Stück (der kürzere  
Arm), das vom 4. Chromosom stammt, besteht.  
Das Schicksal der abgebrochenen Teile ist ver-  
schieden. Oft tauschen 2 Chromosomen gegen-  
seitig Stücke aus (mutual exchange) oder sie

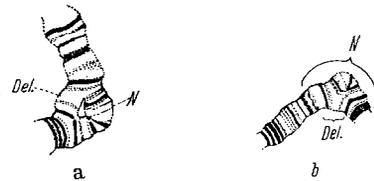


Abb. 9 a und 9 b. (Nach MACKENSEN 1934.) Synapsis normaler (N)  
mit durch eine kleine Deletion (Del.) ausgezeichneten Chromosomen.

können selbständig bleiben. Eine andere Folge  
von Röntgenbestrahlung kann die sein, daß  
durch zwei Brüche ein Stück aus einem Chro-  
mosom herausgenommen wird und in ein anderes,  
das zu dem ersteren nicht homolog zu sein  
braucht, transportiert wird. In diesem Vorgang  
erleidet das erstere Chromosom eine deficiency  
bzw. eine deletion, das zweite eine Insertion, das  
ist eine besondere Art der Translokation, die  
nicht end- sondern zwischenständige Stücke  
betrifft. Bei der Paarung eines normalen Chro-  
mosoms mit einem anderen, das Träger einer  
deficiency ist, finden die Chromomeren des  
normalen Chromosoms in den Teilen, die bei  
seinem Partner eliminiert wurden, keine Mög-  
lichkeit, sich zu paaren (Abb. 8 a). Die Chromomeren  
des translozierten Teiles können ebenfalls nicht  
synaptieren, weil das normale Chromosom die  
Chromomeren, die in der Translokation vorhan-  
den sind, nicht aufweisen kann (Abb. 8 b). Daher  
paaren sich die für eine deficiency oder für eine  
Translokation heterozygoten Chromosomen von  
beiden Seiten her bis jeweils zu den Chromome-

ren, die noch paarig vorhanden sind. Die unpaarigen Chromosomenstücke werden, wenn sie groß sind, als Schleifen, wenn sie klein sind, als Buckel nach außen abgedrängt (Abb. 8 und 9a u. b). Bei Translokationen am äußeren Ende sperren die beiden sich fremden Teile auseinander oder sie laufen ungepaart nebeneinander her. Eine andere chromosomale Aberration ist die Inversion. Es handelt sich dabei um die Drehung eines Chromosomenstückes um  $180^\circ$ , ohne daß dabei etwas von der Chromatinmenge verloren geht. Auch Inversionen sind durch Schlingenbildung zu erkennen. Da aber im invertierten Teil die Chromomeren ihre Partner nicht verlieren — sie liegen ja nur spiegelbildlich einander gegenüber — ist die Schlinge bivalent. Um trotz der spiegelbildlichen Lage zu einer Paarung zu gelangen, muß sich die Schlinge, die aus dem invertierten Teil gebildet wurde, um  $180^\circ$  in der Ebene drehen, die senkrecht zu derjenigen steht, in der das Chromosom selbst liegt (Abb. 10). Im Verlauf der Synapsis rufen translokierte Stücke Störungen hervor. Sie entstehen dadurch, daß der translokierte Teil versucht, mit dem Partner, der seiner Herkunft entspricht, zu synaptieren. Auf diese Weise wird das normale Chromosom von 2 verschiedenen Kräften angezogen: Von seinem homologen Partner mit der deficiency und von der Translokation. Durch den Widerstreit der beiden anziehenden Kräfte bleibt die Synapsis für die getroffenen Teile oft unvollständig. Vorgänge wie crossing-over, Translokation und Inversion zeigen wiederum, daß die Gene linear angeordnet sein müssen. Dabei scheinen sie neben der Anziehungskraft auf homologe Gene, die sich in der Synapsis auswirkt, noch eine gewisse Bipolarität für Nachbargene zu besitzen.

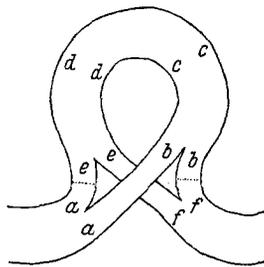


Abb. 10. (Nach PÄTAU 1935.) Somatische Synapsis zweier für eine Inversion heterozygoter Chromosomen in der Region *b-e*. (Schleifenbildung).

Die Gene, die am Ende eines Chromosoms liegen, wären — so folgert MULLER (10) — unipolar. Auf diese Eigenschaften ist es vielleicht zurückzuführen, daß Endstücke nur ganz selten als Zwischenstücke translokiert werden, und daß es kaum vorkommt, daß Zwischenstücke als Enden an ein Chromosom angesetzt werden. Darauf beruht es wohl auch, daß Translokationen nur an Bruchstellen, an denen ein Pol eines Gens frei liegt, erfolgen können und eine seitliche Translokation an ein

intaktes Chromosom, wie es zunächst für die Pale-Translokation angenommen wurde, nach MULLER nicht möglich sein kann. HEITZ (5) erwähnt allerdings in neuester Zeit eine seitliche Translokation bei *Drosophila virilis*.

#### Gen-Lokalisation.

Die neugewonnene Möglichkeit der genauen Orientierung auf den Chromosomen erlaubt es, die Loci mancher Gene, die bisher nur annähernd auf dem genetischen Wege des crossing-overs und auf dem cytologisch-genetischen Wege mit Hilfe von Chromosomaberrationen bestimmt

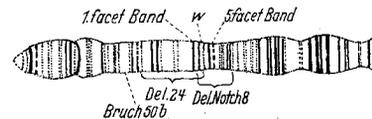


Abb. 11. (Aus MACKENSEN 1934.) Erklärung im Text.

werden konnte, in engere Bereiche einzugrenzen, weil man auf den Riesenchromosomen auch kleinste Chromatinveränderungen, die phänotypisch in der Veränderung einer Eigenschaft erkannt werden können, cytologisch nachweisen kann. Die Aberrationen müssen so gering sein, daß das Tier dabei seine Lebensfähigkeit nicht einbüßt. Es werden z. B. Individuen, die heterozygot für bestimmte deletions sind, durch Übersteigerung der Eigenschaft des nur einmal vorhandenen Gens (exaggeration) erkannt oder die Gene, die sonst recessiv sind, verhalten sich selbst wie dominante (pseudodominance), da ihnen das dominante Allel in dem deletierten Gebiet fehlt. Ein Weg, den man zunächst beschreiten muß, um Gene zu lokalisieren, ist der, daß man durch Röntgenbestrahlung von *Drosophilamännchen* deletions herzustellen versucht. Um Klarheit zu bekommen, ob die Bestrahlung Erfolg hatte, kreuzt man diese Tiere mit Weibchen, die möglichst viele recessive Faktoren besitzen. Trifft es sich, daß man für einige Gene bei den Nachkommen exaggeration oder pseudodominance findet, so kann man schließen, daß für die Regionen, in der diese Gene liegen, entweder eine Mutation oder eine heterozygote deletion vorhanden ist. Letztere ist cytologisch in den Schleifenkernen an der bekannten Schlingen- oder Buckelbildung zu erkennen. Auf diesem Wege gelang es MACKENSEN (7) 8 Gene im X-Chromosom zu lokalisieren. Für diese Art der Genlokalisierung seien nur folgende Beispiele gebracht:

Lokalisation von white: Del. 24 und MOHR'S Notch 8 (Abb. 11): Cytologisch ist zu erkennen, daß Del. 24 auf der freien Seite des

X-Chromosoms (das ist links) 3 Bänder rechts von dem Bruch 50b beginnt und nach dem 2. Band der 5 „facet“-Bänder endet. Auf genetischem Wege ist zu erkennen, daß das Gen *white* durch diese Deletion entfernt wurde. Durch die Deletion von *Notch 8* werden die vier rechten Bänder der 5 facet-Bänder entfernt und nur das erste von ihnen bleibt stehen. Genetisch ist wiederum Fehlen von *white* zu erkennen. Weil der rechte Bruch von *Del. 24* und der linke Bruch von *Notch 8* gerade nur im Gebiet des 2. Bandes der 5 facet-Bänder übereinandergreifen, durch beide Deletionen aber — und das ist genetisch zu erkennen — *white* entfernt wird, kann dieses nur in der engsten Nachbarschaft des 2. Bandes — oder wenn die Annahme der Genlokalisierung innerhalb der Chromomeren zu Recht bestehen bleibt — innerhalb dieses Bandes liegen. MACKENSEN gelang es außerdem, zu *white* ein Allel zu finden und dieses entsprechend zu lokalisieren. Wenn nämlich die *Del. 314a*, deren linker Bruch zwischen dem 1. und 2. facet-Band erfolgte (Abb. 11), in den linken Arm des 3. Chromosoms eingeschaltet wird, so gibt es den genetischen Effekt *white mottled*. In einem anderen Fall, der die Translokation 96b betrifft, bricht das linke Ende des X-Chromosoms zwischen dem 2. und 3. facet-Band durch und wird ebenfalls dem 3. Chromosom angesetzt. Auch dadurch wird der Effekt *white mottled* hervorgerufen. Die durch *Del. 314a* und Translokation 96b herausgebrochenen Stücke haben jedes nur in ihrer Chromatinmasse das *white*-band gemeinsam, so daß der Locus für *white mottled* an gleicher Stelle wie der für *white* liegen muß. MACKENSEN folgert aus dem gemeinsamen Chromomer für *white* und *white mottled*, daß beide zueinander unilokal, d. h. allel sind.

Die mitgeteilte Analyse gestattet es, die Genlokalisierung bis auf ein einziges Band einzuzengen. Darüber hinaus ist es aber auch möglich, die Lokalisation innerhalb eines Bandes durchzuführen. Dafür kommen Brüche, die zwischen den gehäuften Chromomeren eines einheitlich erscheinenden Bandes erfolgen, in Betracht. Es ist oft schwierig, die Chromomeren zu bestimmen, zwischen denen ein Bruch liegt. So ist das cytologische Bild in Abb. 12 nicht ganz klar. Es fragt sich, ob der rechte Teil des gebrochenen X-Chromosoms, der an einen Teil des 4. Chromosoms ( $4L-1R$ ) translokiert wurde, mit dem ganzen Bar-Band des normalen X-Chromosoms oder nur mit einem Teil desselben synaptiert. Da aber der linke Teil des gebrochenen Chromosoms ebenfalls mit einem

normalen Chromosom bis in die Mitte des Bar-Bandes hinein synaptiert ( $1L-4R$  in Abb. 13), muß jedes der beiden Bruchstücke einen Teil dieses Bandes enthalten. Das ist nur möglich, wenn das Bar-Band selbst auseinanderbrach. *Forked* liegt links und *Bar* rechts von der Bruchstelle des Bandes. Diese nächste Nachbarschaft in der Lage zeigt auch der geringe Prozentsatz von crossing-over an. Ob ein crossing-over von Genen, die noch enger, nämlich in einem einzigen Chromomer liegen, erfolgen kann, ist bisher noch nicht entschieden worden. MULLER nahm zunächst diese Möglichkeit für den 2. Ring des X-Chromosoms an, indem zwischen *scute* und *yellow* crossing-over erfolgt. Nach der feinsten Auflösung der Chromosomstruktur zeigte es sich, daß der 2. Ring aus 4 Chromomeren zusammengesetzt ist. Distal liegen *yellow* und *achaete*, proximal *scute*. Der geringe Prozentsatz von crossing-over zwischen *achaete*

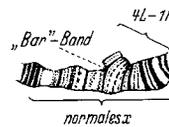


Abb. 12.

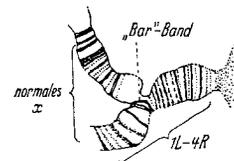


Abb. 13.

Abb. 12 und 13. (Nach MACKENSEN 1934.) Translokationen zwischen X- und IV.-Chromosomen.

einerseits und *scute* andererseits ist also ohne Bruch innerhalb eines Chromomers erklärlich.

#### Chromosomenkarte — Position-Effect.

Mit wenigen Beispielen wurde versucht, die cytologische Methode zu beschreiben, die angewendet wird, um Gene bis in eng begrenzte Gebiete hinein zu lokalisieren. Mit dieser Methode ist es auch möglich, eine Chromosomenkarte mit anderen Mitteln, als sie bisher benutzt wurden, aufzustellen. Die ursprüngliche, von MORGAN aufgestellte Chromosomenkarte bezog sich auf crossing-over-Werte. Als Maßeinheit der Entfernung der Gene voneinander wurde von MORGAN die Entfernung benutzt, bei der 1% Austauschgameten gebildet werden. Diese genetische Karte mußte mit dem Beginn eingehenderer Chromosomenstudien an gonischen und gewöhnlichen somatischen Zellen bereits korrigiert werden. Vergleicht man die so gefundene cytogenetische Karte mit der genetischen, so zeigt es sich, daß die Gene auf der genetischen Karte oft viel enger zusammen liegen als auf der cytologischen. Das ist z. B. am freien Ende des X-Chromosoms zu sehen. Die Anhäufung von Genen, die auf der gene-

tischen Karte aus herabgesetztem crossing-over-Wert resultiert, hat für viele Stellen darin ihren Grund, daß im Chromosom selbst die betreffenden Gene dicht gedrängt liegen, sondern

verteilten Chromomeren müßte ungefähr die Gesamtzahl der Gene überschlagen werden können. Ein zu diesem Gedanken gehörendes Telexperiment konnte MULLER ausführen: Es

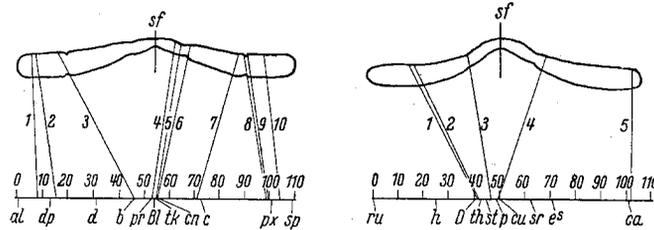


Abb. 14. (Aus HEITZ 1935.) Genetische und zytogenetische Karte von Chromosom II und III von *Drosophila melanogaster* nach DOBZHANSKY, MULLER and PAINTER, aus TIMOFEEFF-RESSOVSKY.

darin, daß sich z. B. die Enden während der Synapsis nicht paaren. Wenn die genetische Karte geringen crossing-over-Wert zeigt, so kann das auch darauf beruhen, daß eine Anzahl nebeneinanderliegender Gene nicht etwa dicht gedrängt, sondern fest gekoppelt ist. Man könnte sie als taktische Einheiten ansehen, die nicht zu Brüchen neigen. Für andere Differenzen zwischen genetischer und cytotogenetischer Chromosomenkarte ist das Heterochromatin verantwortlich zu machen. So ist die Diskrepanz beider Karten in der Mitte des 2. und 3. Chromosoms zu erklären (Abb. 14). Ein anderes Beispiel für Mangel an Übereinstimmung beider Karten ist die Deletion X 14 (Abb. 15). Hier bleibt ein Chromosomstück erhalten, das auf der genetischen Karte  $\frac{1}{12}$  der Gesamtlänge des X-Chromosoms entspricht. Im cytologischen Bild ist aber  $\frac{1}{3}$  des X-Chromosoms zu finden, denn dem X-Chromosom bleibt vor allem genarnes Heterochromatin erhalten, das auf der genetischen Karte keine Berücksichtigung fand, während genreiches Euchromatin, das allein auf der genetischen Karte eingezeichnet ist, verloren ging.

Die neugewonnenen Kenntnisse über die Struktur der Speicheldrüsenchromosomen führten zu einer wiederholten Abschätzung der Gesamtzahl der in den Chromomeren enthaltenen Gene. Dabei wurde die Zahl, die MULLER schon früher auf anderem Wege erreicht hatte, wieder getroffen. Der Gedankengang von MULLER und PROKOFYEVA (II) war so: Wenn es gelingen sollte, die Gesamtzahl der Brüche, die in kleinsten Zwischenräumen liegen, festzustellen, so kann man annehmen, daß die zwischen den Brüchen liegenden Chromatinringe nur ein einziges oder mindestens nur eine ganz geringe Zahl von Genen enthalten. Durch Summierung der auf die Chromosomen

war nämlich möglich, durch Bestrahlung den zweiten Ring, der am freien Ende des X-Chromosoms liegt, siebenmal, aber nur an vier verschiedenen Stellen zu brechen. Durch geeignete Kombinationen aus dem rechten und linken Bruchstück (Abb. 16) stellte er künstlich deficiencies her. Da die Träger dieser Kombinationen lebensfähig waren, war es bewiesen, daß sie nur kleinste deficiencies enthielten. Darunter war ein Individuum, dem seinem Phänotypus nach zu urteilen nur 2 Gene: yellow und achaete — es war nämlich das distale Chromomer des 2. Ringes entfernt worden — fehlten. Nach den Verhältnissen, die in diesem Ring gefunden wurden, vermutet MULLER, daß dünnste Ringe, wie z. B. der 4. Ring, nur ein Gen enthalten. Indem er diese Art der Abschätzung durchführte, kam er auf eine Gesamtzahl von 5—10000. Diese Anzahl gilt nur für Gene, die in den Ringen liegen und zieht die Möglichkeit, daß auch in der Zwischensubstanz und im Heterochromatin solche liegen, nicht in Betracht. Heterozygote deficiencies können — wie mitgeteilt — exaggerations und pseudodominance verursachen. Das zeigt, daß

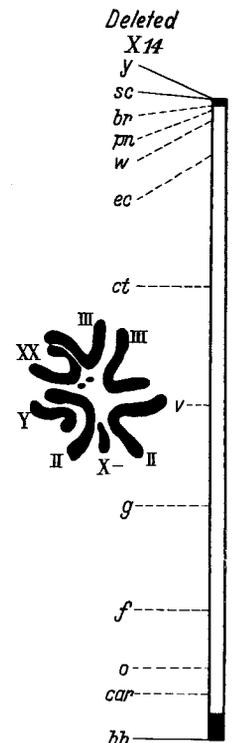


Abb. 15. (Nach PAINTER and MULLER 1929.) Der Fall deleted X 14. Nur die auf der Chromosomenkarte schwarz eingezeichneten Strecken waren genetisch nachweisbar ( $= \frac{1}{12}$  der Karte). Zytologisch war infolge der Beteiligung von Heterochromatin  $\frac{1}{3}$  des X übriggeblieben.

die Gene in bezug auf ihre phänotypische Manifestation vom Vorhandensein ihrer Allele abhängig sind. Andere Erfahrungen lehren, daß auch die Lage in den Chromosomen und der gegenseitige Einfluß benachbarter Gene desselben Chromosoms wichtig ist. Diese Erscheinung bezeichnen die amerikanischen Genetiker als position effect. Dazu gehört z. B. die Steigerung der Wirkung, die STURTEVANT bei dem Gen Bar dann fand, wenn seine beiden Allele durch ungleiches crossing-over in demselben Chromosom nebeneinander liegen. MACKENSEN fand ein Allel zu white, von dem auch schon berichtet wurde. Dieses tritt nach der Translokation des white-Bandes in das 3. Chromosom auf. Dabei ist es durchaus denkbar, daß der

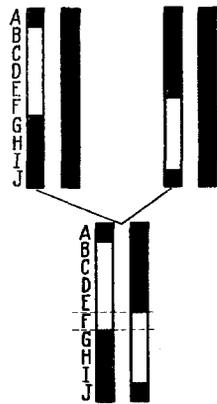


Abb. 16. Herstellung eines Individuums, das homozygot für die Deletion bei F ist durch Kombination zweier Chromosomen mit einer A—F und einer F—J-Deletion. (Original.)

phänotypische Effekt white mottelt nicht auf einer Genmutation von white zu einem neuen Allel beruhte, sondern daß die phänotypische Manifestation dieses Genes allein durch eine andere Nachbarschaft hervorgerufen wird. Es hat sich herausgestellt, daß der position effect sich nur über kleinere Gebiete ausbreitet, und daß er sich mit zunehmender Entfernung von einem bestimmten Gen allmählich verliert. Das zeigt eine Translokation in das 4. Chromosom in der nächsten Nachbarschaft des Genes

*cubitus interruptus*. Seine Wirkungsstärke und die der nächstbenachbarten Gene wird durch diese Translokation abgeschwächt. Bei dem Locus für *eyeless*, der von der Ansatzstelle der Translokation weiter entfernt ist, hört der position effect auf. MULLER konnte durch seine Experimente neue Erfahrungen über den position effect sammeln. Er bekam durch Röntgenbestrahlungen Brüche, die zwischen kleinsten Intervallen am freien Ende des X kleinste Chromosomenaberrationen (Inversionen oder deficiencies innerhalb des 2. Ringes) hervorriefen, die sich im Phänotypus verschieden äußerten. Außerdem gelang es ihm, unter bestrahlten Tieren 2 Individuen zu finden, die im Phänotypus einander glichen und die gleichzeitig dieselben Aberrationen am freien Ende des X aufwiesen (*scute 4*, *scute L 8*). Die Übereinstimmung zeigt, daß diese gleiche Struktur-

veränderung jeweils die Ursache für den gleichen neuen Phänotyp ist.

Wenn eine Veränderung einer Eigenschaft festgestellt wird, liegt die Vermutung nahe, daß ein bestimmtes Gen selbst von einer Umänderung betroffen ist. Das nennen die amerikanischen Genetiker eine point-mutation = Genmutation, Faktormutation. Die von MULLER gefundenen „Mutationen“ beruhen dagegen nur

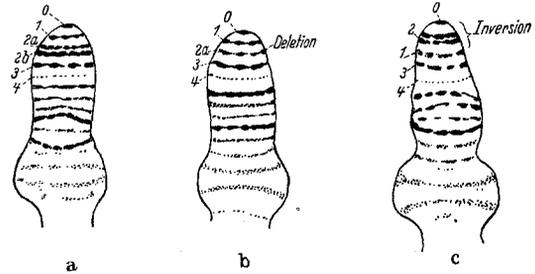


Abb. 17. (Nach MULLER und PROKOFEWA 1935.) Kleinste Chromosomenaberrationen am freien Ende des X. a) das normale X. b) *Scute 19*-Tiere haben eine Deletion für einen Teil des 2. Ringes, c) *Scute J 1*-Tiere sind durch Inversion zwischen 1. und 2. Ring gekennzeichnet.

auf kleinsten strukturellen Unterschieden der Chromosomen. So fehlt der Mutante *scute 19* allein die Hälfte des 2. Ringes des X-Chromosoms (Abb. 17b). Wer kann es sagen, so meint MULLER, ob überhaupt noch etwas von den point-muta-

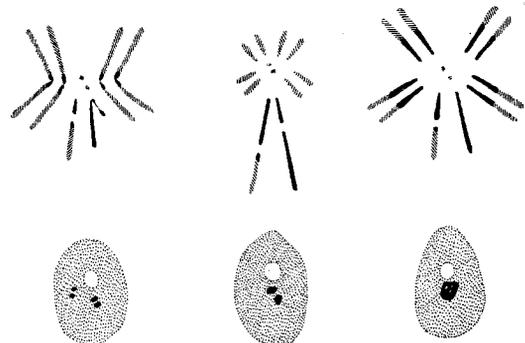


Abb. 18. (Aus HEITZ 1935.) Euchromatin (grau) und Heterochromatin (schwarz) in den Chromosomen und Ruhekerne dreier *Drosophila*-arten. (Nach HEITZ 1933.) Links: *D. melanogaster*. Mitte: *D. funebris*. Rechts: *D. virilis*.

tions übrig bleibt, wenn es mit zunehmender Auflösungskraft optischer Mittel gelingen sollte, noch kleinere Chromosomenaberrationen, als bisher bekannt sind, zu finden? Die Deletion von *scute 19* ist schon schwer nachzuweisen. Die beiden Mutanten *scute J 1* (Abb. 17c) und *achaete 3* reichen schon an die Grenze der Sichtbarkeit selbst an Riesenchromosomen. In diesen „Mutationen“ fehlt nicht einmal etwas, sondern es wurde nur ein kleinster Teil invertiert (bei *scute J 1* der 1. und 2. Ring, bei *achaete 3* der Zwischenraum, der von dem Ring 2a und 5 ein-

geschlossen wird). Es ist ungewiß, ob alle point-mutations letzten Endes als Umlagerung kleiner Teile (vielleicht nur des Locus für ein einzelnes Gen) angesehen werden können. Durch Mutationen vom Typus von *scute 19*, *scute J 1* und *achaete 3* wird jedenfalls von der Summe der point-mutations ein beträchtlicher Teil abgezogen.

Auf Grund der Erfahrungen, die an Translokationen und am position effect gesammelt wurden, weist MULLER darauf hin, daß die Gesamterbmasse kontinuierlich ist. Der für einen Organismus charakteristische Phänotypus wird nämlich nur dann gewahrt, wenn die Gene nicht ihrer gegenseitigen Einflußsphäre beraubt werden. Andererseits muß gesagt werden, daß die Gene grundsätzlich die Möglichkeit behalten, das Zusammenspiel mit der Gesamtheit aller Gene vorausgesetzt, irgendeine für sie charakteristische Eigenschaft auch dann zu beeinflussen, wenn sie dem normalen Komplex entrissen werden. Darin äußert sich Diskontinuität als Eigenschaft der Erbmasse.

#### Unterschiede im Chromosomenaufbau bei verschiedenen Rassen und Arten.

Cytologische Artunterschiede können auf Anzahl und Form der Chromosomen beruhen, auch bei *Drosophila* gibt es unter vielen anderen dafür Beweise: *D. melanogaster* und *D. simulans* haben 4 Chromosomenpaare; *D. pseudoobscura*, *virilis* und *funnebris* deren 6. Die längsten Paare sind in der ersten Gruppe zweischenklig, die drei anderen Arten haben nur stäbchenförmige Chromosomen. Das Y-Chromosom von *D. pseudoobscura* kann sechs verschiedene Formen haben, deren Träger sich gegenseitig geographisch vertreten. Einen feineren Unterschied zeigt die Abb. 18 von der Verteilung des Heterochromatins über die Chromosomensätze der einzelnen Arten. Noch feinere Unterschiede struktureller Art wurden bei der Untersuchung von Speicheldrüsenchromosomen gefunden. PÄTAU (16) wies bei *D. melanogaster* und *simulans*, die sich beide im Phänotypus nur durch die Genitalien der Männchen voneinander unterscheiden, mehrere Abweichungen in ihrer Feinstruktur nach. Er untersuchte Bastarde aus beiden Arten. Unregelmäßigkeiten, die hier bei der Paarung der Chromosomen vorkommen, sind ein Zeichen für Strukturunterschiede in den beiden Arten. Er fand, daß sich die beiden kleinsten Chromosomen (das 4.) in ihrem Aufbau wesentlich unterscheiden (Abb. 19 oben rechts). Am 3. Chromosom fand er eine große Inversion (Abb. 19 links), die bereits genetisch bekannt war, außer-

dem ist der proximale Teil nicht gepaart, obgleich sich seine Chromomeren bis auf eine Stelle bei *a* gleichen. Das X-Chromosom zeigt an seinem distalen Ende, wo es ungepaart bleibt, eine Abweichung in der Zusammensetzung der Chromomeren (Abb. 20). Etwas weiter proximal folgt ein Teil, der ungepaart bleibt, trotzdem sich die Struktur beider Hälften völlig gleicht. Hier nimmt PÄTAU an,

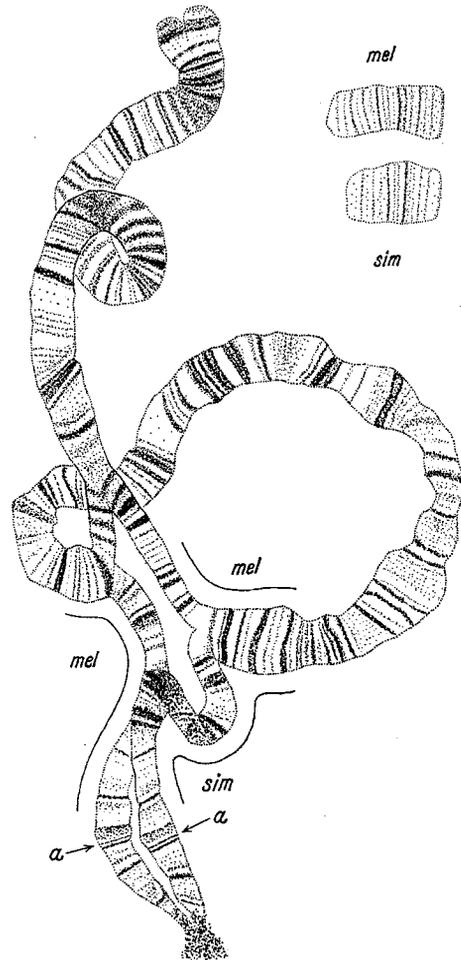


Abb. 19. (Nach PÄTAU 1935.) Links: Der rechte Arm des III. Chromosoms von einem *D. melanogaster* × *simulans*-Bastard. Bei *a* Strukturdifferenz. Oben rechts: Die IV. Chromosomen in den Speicheldrüsenkernen bei *D. melanogaster* und bei *D. simulans*.

daß die Gene homologer Orte im Laufe der Zeit sich durch Mutationen so entfremdeten, daß die Affinität zur Paarung nicht mehr ausreicht. Es wäre aber auch möglich, daß kleinste Inversionen — vielleicht nur eines einzigen Chromomers, die selbst in den Schleifenkernen nicht mehr zu erkennen sind — die Affinität beeinträchtigen. Neben dem Vorkommen verschieden geformter Y-Chromosomen ist *D. pseudoobscura* auch noch in anderer Beziehung interessant. Es werden bei ihr 2 Rassen (A u. B) gefunden, die sich nur

in einigen physiologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden<sup>1</sup>. Ihre männlichen Nachkommen sind steril, von den Weibchen werden nur wenige fruchtbar. TAN (18) unterzog die Speicheldrüsen einer eingehenden Untersuchung und fand eine große Inversion im 2. und eine im 3. Chromosom vor. Das X zeigte am freien Ende eine große und proximal dazu zwei kleinere Inversionen und im rechten Arm ebenfalls eine größere. Im Gebiete der großen Inversion des linken Armes des X-Chromosoms fand er keine Paarung. Das erklärt den Ausfall von crossing-over an dieser Stelle. Den beiden Rassen von *Drosophila pseudoobscura* (A- und B-Rasse) darf man zunächst nur den Wert einer werdenden Art beilegen, und es fragt sich, ob die Inversionen den Anstoß zu der Spaltung in der Entwicklung gaben, oder ob sie erst dann

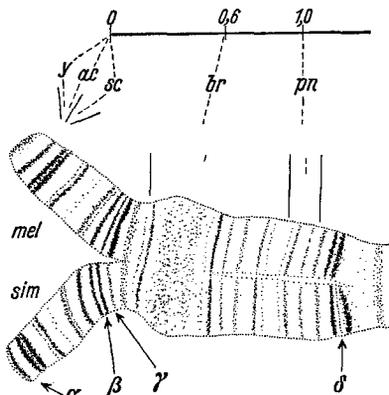


Abb. 20. (Nach PÄTAU 1935.) Linkes Ende des X-Chromosoms eines *melanogaster-simulans*-Bastards. Bei  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , Strukturverschiedenheiten.

entstanden, als die Verzweigung der Entwicklungsweise — vielleicht durch eine andere Form genotypischer Veränderung — schon vollzogen war.

Es war ein glücklicher Umstand, daß die Intimstruktur der Chromosomen gerade bei den Dipteren so weitgehend aufgedeckt werden konnte, zu der auch *Drosophila* gehört, die cytologisch und genetisch so gut untersucht ist. Mit der Entdeckung von HEITZ und BAUER trat die cytogenetische Forschung in eine Phase ein, deren Entwicklungsmöglichkeiten noch kaum abzusehen sind.

#### Nachtrag bei der Korrektur.

Im vorstehenden Sammelreferat wurde die Literatur bis etwa Mitte 1935 berücksichtigt. Seitdem erschienene Arbeiten — besonders von

<sup>1</sup> Drei von den Formen des Y gehören der A-, zwei der B-Rasse an. Nur eine Form ist beiden gemeinsam.

MULLER und seinen Mitarbeitern — geben neue und vertiefte Einblicke in die Strukturverhältnisse des Heterochromatins, in das Wesen des position-effects und in die Bedeutung der kleinen Chromosom-Aberrationen für das Evolutionsgeschehen. Über diese Arbeiten wird später berichtet werden.

#### Literatur.

1. BRIDGES: Salivary Chromosome Maps. J. Hered. 26, Nr. 2 (1935).
2. DOBZHANSKY: The Y-Chromosome of *Drosophila pseudoobscura*. Genetics 20 (1935).
3. GEITLER: Neueste Forschungen über den Chromosomenbau (Sammelreferat). Züchter 7 (1935).
4. HEITZ u. BAUER: Die somatische Heteropyknose bei *Drosophila mel.* und ihre genetische Bedeutung. Z. Zellforsch. 20 (1933).
5. HEITZ: Chromosomenstruktur und Gene. Ber. 11. Jahresversammlung Dtsch. Ges. f. Vererbungswissenschaft. 1935.
6. KOLTZOFF: The Structure of the Chromosomes in the Salivary Glands of *Drosophila*. Science (N. R.), Oktoberheft (1934).
7. MACKENSEN: Locating Genes on Salivary Chromosomes. J. Hered. 26 (1935).
8. MULLER, H. S., & T. S. PAINTER: Parallel Cytology and Genetics of induced Translocations and Deletions in *Drosophila*. J. Hered. 1929, Nr. 6.
9. MULLER, H. S., & T. S. PAINTER: The differentiation of the Sex Chromosomes of *Drosophila* into Genetically Active and Inert Regions. Z. Abstammungslehre 62 (1932).
10. MULLER u. KOSIKOV: Invalidation of the Genetic Evidence for Branched Chromonemas. J. Hered. 1935, Nr. 26.
11. MULLER u. A. PROKOFYEVA u. D. RAFFEL: Minute Intergenic Rearrangement as a Cause of Apparent „Gene Mutation“. Nature I (1935).
12. MULLER u. S. M. GERSHENSON: Inert Regions of Chromosomes as the Temporary Products of Individual Genes. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 2 (1935).
13. MULLER u. A. PROKOFYEVA: The Individual Gene in Relation to the Chromomere and the Chromosome. Genetics 1935.
14. MULLER, H. J., J. ELLENHORN, A. PROKOFYEVA: The Optical Dissociation of *Drosophila* Chromomeres by Means of Ultraviolet Light. Inst. of Genetics, Acad. of Sc. of the USSR. Moscow 1935.
15. PAINTER: Salivary Chromosomes and the Attack on the Gene. J. Hered. 25 (1934).
16. PÄTAU: Chromosomenmorphologie bei *Drosophila melanogaster* und *Drosophila simulans* und ihre genetische Bedeutung. Naturwiss. 1935, H. 31.
17. STERN: Neuere Ergebnisse über die Genetik und Cytologie des crossing-over. Proc. of the 6. Intern. Congress of Genetics 1 (1932).
18. TAN, C. C.: Salivary Gland Chromosomes in the two Races of *Drosophila pseudoobscura*. Genetics 20 (1935).