

Vierter Teil: Theorie der Genmutation und der Genstruktur.

N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer und M. Delbrück.

1. Diskussion über den Mutationsvorgang.

Auf Grund der vorstehend erörterten Versuche und Überlegungen kommen wir zu folgender Vorstellung vom Mutationsvorgang.

Die Mutation wird durch Zufuhr der Energie von außen oder durch Schwankung der Temperaturenergie, die unvermeidlich mit der statistisch-kinetischen Natur der Wärme verbunden ist, erzeugt, und besteht in einer Umlagerung der Atome in eine andere Gleichgewichtslage innerhalb eines Atomverbandes. Als Atomverband wird dabei eine Struktur definiert, in der bestimmte Atome in bestimmter Lage stabil angeordnet sind.

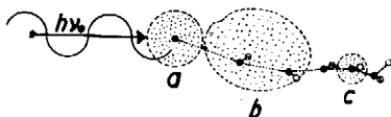
Durch zufällige Temperaturschwankungen werden die „spontanen“ Mutationen erzeugt; dabei ist die Wahrscheinlichkeit für das Überschreiten der Schwelle, nach der die Reaktion eintreten kann, von der Struktur des betr. Atomverbandes (betr. Allels) abhängig, worauf die Verschiedenheit der spontanen Raten verschiedener einzelner Gene beruht. Es wurde öfters versucht, die spontane Mutationsrate auf Einwirkung der „natürlichen“ ionisierenden Strahlung zurückzuführen; alle Berechnungen (EFROIMSON 1931; MULLER and MOTT-SMITH 1930; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 b) haben aber gezeigt, daß die Menge dieser Strahlung weitaus zu gering ist, um die spontane Mutationsrate zu erzeugen. Auf Grund der obenerwähnten Überlegungen wird ein Zurückgreifen auf natürliche Strahlung oder sonstige mutationsauslösende Quellen überflüssig.

In den strahlengenetischen Versuchen wird eine zusätzliche Energie durch die Strahlenquanten hinzugebracht. Dabei zeigt die Analyse der Versuchsergebnisse nach Bestrahlung mit verschiedenen Dosen, verschiedenen Wellenlängen und verschiedener zeitlicher Verteilung der Dosen, im Einklang mit den Forderungen der Modellvorstellung, daß als mutationsauslösender „Treffer“ eine Ionisation oder eine Atom- anregung anzusehen ist. Auf Abb. 10 ist eine schematische Darstellung der Sekundär- und Tertiärprozesse, die sich an die Absorption eines Röntgenstrahls anschließen, gegeben, wobei die Ionisation oder Elektronenanregungen einen Tertiärprozeß darstellt.

Die Vorstellung, daß die Mutation ein individueller Elementarprozeß im Sinne der Quantentheorie ist, ist also geeignet, sowohl den spontanen, wie den strahleninduzierten Mutationsprozeß zu erklären.

Im einzelnen können wir erwarten, daß die weitere Analyse des strahleninduzierten Mutationsprozesses nahe Beziehungen zur

1. Photoelektron.



2. Comptonelektron.

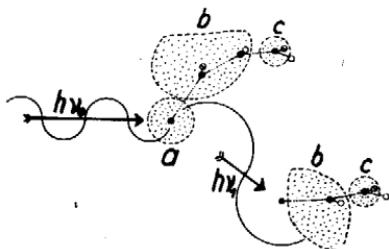


Abb. 10. Schema der Sekundär- und Tertiärvorgänge im Anschluß an den Durchgang eines Röntgen- oder Gammastrahls. a. Absorption des Strahlenquants; b. Durchgang und Absorption des Sekundärelektrons; c. Absorption des Tertiärelektrons = Ionisationseinheit.

Weiße Kreise = Ionisation,
durchstrichene = Anregung.

Photochemie ergeben wird. In beiden Fällen besteht ja der Primärprozeß in der Anregung bzw. Ionisation eines Atoms. Die Benutzung monochromatischer ultravioletter Strahlung, die in der Photochemie der Anwendung auf homogene chemische Systeme mit wohldefiniertem Absorptionsspektrum besonders angepaßt ist, dürfte auch im Mutationsversuch geeignet sein bestimmte Gruppen von Mutationen auszusondern, die nur durch Absorption der betr. Wellenlänge ausgelöst werden können. Man kann sich dabei leicht durch eine Überschlagsrechnung überzeugen, daß die bei Elektronenübergängen üblichen Übergangswahrscheinlichkeiten groß genug sind, um eine meßbare Ausbeute an Mutationen bei Verwendung der üblichen Lichtquellen erwarten zu können.

Aus der Photochemie wissen wir, daß sich an den Primärprozeß der Absorption sehr verschiedene Arten von Sekundärreaktionen anschließen können. Der Primärprozeß kann eine einfache Umlagerung zur Folge haben (z.B. Umwandlung von Malein-in Fumarsäure und umgekehrt). Die Absorption kann aber auch zu einer Dissoziation einer bestimmten Bindung führen, wodurch ein Radikal oder ein reaktionsfähiges Atom freigesetzt wird. An die Stelle dieses Atoms oder Radikals kann dabei eine neue Atomgruppe aus der Umgebung treten, wodurch das Molekül im ganzen vergrößert oder verkleinert sein kann. Eine photochemische Reaktion, an die sich komplizierte Sekundärreaktionen anschließen, ist dann im allgemeinen nicht photochemisch umkehrbar. Entsprechend müssen wir erwarten, daß auch Mutationstypen im Bestrahlungsexperiment auftreten, die sich nicht durch Bestrahlung umkehren lassen.

In den vorangegangenen Teilen haben wir bisher nicht Bezug genommen auf die *Temperaturexperimente*, die sich auf Temperaturen außerhalb des normalen physiologischen Bereichs der *Drosophila* beziehen, die sog. Temperaturschocks. Die sich z. T. noch widersprechenden Resultate dieser Versuchsreihen zeigen ein andersartiges Verhalten der Mutationsrate, als das im normalen physiologischen Temperaturgebiet gefundene. Bei der Deutung dieser Phänomene muß man jedoch das im Anfang des ersten Teils (S. 194) gesagte beachten, daß man nämlich nicht sicher sein kann, ob hier eine direkte Beeinflussung der Mutationsrate durch die Temperatur vorliegt, oder ob sie auf Umwegen, z. B. durch energieliefernde Abwehrreaktionen des Organismus erfolgt. In dieser Vermutung wird man dadurch bestärkt, daß auch Kälteversuche eine Vergrößerung der Mutationsrate ergaben. (GOTTSCHESKI 1934).

Wir berühren in diesem Zusammenhange, wie am Anfang des dritten Teils erwähnt wurde (S. 226), garnicht die Fragen der Reproduktion der Gene. Die meisten Mutationen, und alle Versuche, die unseren Überlegungen zugrundegelegt wurden, sind von

den Stadien, in denen die Teilung oder Reproduktion der Gene vorsieht, unabhängig. Es ist aber nicht ausgeschlossen, wie M. DEMEREC darauf schon hingewiesen hat (1932a), daß manche Mutationen, vor allem bei den „mutablen“ Allelen, an den Reproduktionsvorgang des Gens gebunden sein könnten, indem sie Ausnahmen aus der Grundeigenschaft der Gene sich identisch zu verdoppeln, oder sozusagen „Mißgeburten“ des Gens, bilden.

2. Theorie der Genstruktur.

Die vorhin entwickelten Vorstellungen beziehen sich unmittelbar auf den Mutationsvorgang, da ihnen die Ergebnisse der Mutationsforschung zugrundegelegt wurden. Sie enthalten aber eigentlich schon unsere Vorstellung auch von der Genstruktur.

Die Mutation besteht in einer Umlagerung, oder auch Dissoziation einer Bindung, innerhalb eines (früher definierten) Atomverbandes. Es liegt nahe, das Gen sich als diesen Atomverband vorzustellen. Danach würde also die physikalisch-chemische Einheit (Atomverband), innerhalb deren der Mutationsvorgang ablaufen kann, gleichzeitig die Struktur des ganzen Gens darstellen. Diese Vorstellung ergibt sich ganz zwanglos aus allem, was vorhin an Tatsachen und Überlegungen gebracht wurde und erfüllt die genetischen Forderungen, sich das Gen als eine normalerweise weiter nicht einteilbare und in ihrem Benehmen weitgehend autonome Einheit zu denken.

Dagegen könnte allerdings folgender Einwand gemacht werden: Die Mutation bedeutet zwar eine Änderung eines Atomverbandes;

das Gen könnte man sich aber trotzdem als eine bestimmte Quantität von Stoff, als Stoffstückchen, bestehend aus mehreren gleichen Atomverbänden denken. Eine Mutation würde dann eine Änderung (oder Zerfall) eines Atomverbandes, eine andere Mutation eine Änderung von zwei Atomverbänden, u. s. w. bedeuten.

Gegen eine solche Vorstellung spricht aber folgendes: Falls das Gen aus mehreren gleichen Einheiten besteht, so müssen verschiedene Hilfsypothesen gebildet und Zusatzannahmen gemacht

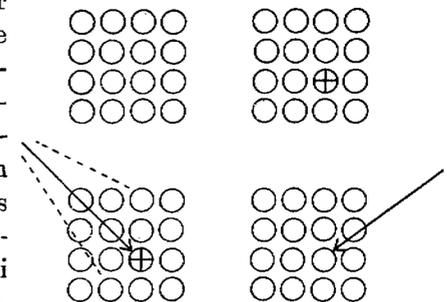


Abb. 11. Schema der „Hin- und Rückmutation“ bei Annahme, daß ein Gen aus mehreren gleichen Molekülen besteht. Die Wahrscheinlichkeit der „Rückmutation“ ist um die Zahl der das Gen bildenden Moleküle geringer, als die Wahrscheinlichkeit der „Hinmutation“.

werden, um den oben erwähnten genetischen Forderungen an die Genvorstellung (Gen als Einheit) zu genügen. Außerdem entstehen Schwierigkeiten für die Erklärung von Rückmutationen: eine „Hinmutation“ wäre Folge der Absorption eines Treffers durch einen beliebigen von den Atomverbänden, die das Gen bilden; um eine Rückmutation zu erzeugen, muß aber nicht ein beliebiger, sondern ein ganz bestimmter (der vorher veränderte) Atomverband getroffen werden, was desto unwahrscheinlicher ist, je mehr Einheiten man im Gen annimmt. Dieses ist schematisch auf Abb. 11 dargestellt. Da wir aber bei einzelnen Allelenpaaren auch gleiche Wahrscheinlichkeit des Hin- und Rückmutierens finden (Tab. 10), so kann diese ebenerwähnte Vorstellung, ohne Zusatzannahmen, den Tatsachen nicht gerecht werden. Schließlich spricht gegen eine solche Annahme auch eine allgemeine Überlegung: im Laufe der Zeit müßte durch wiederholtes Mutieren ein ursprünglich homogenes (aus gleichen Molekülen bestehendes) Stoffstückchen heterogen werden, falls man nicht Hilfshypothesen über irgendwelche automatischen Regulierungsvorgänge aufstellt; wir würden also wieder zu einer Auffassung kommen, die unserer im Prinzip ähnlich ist, und das Gen sich als eine in den einzelnen Teilen verschiedene, oder auch eine gewisse Periodizität zeigende, Struktureinheit oder Atomverband vorstellt.

Somit stellen wir uns das Gen als einen Atomverband vor, innerhalb dessen die Mutation, als Atomumlagerung oder Bindungsdissoziation (ausgelöst durch Schwankung der Temperaturenergie oder durch Energiezufuhr von außen) ablaufen kann, und der in seinen Wirkungen und den Beziehungen zu anderen Genen weitgehend autonom ist. Es hat vorläufig keinen Sinn, diese Vorstellung weiter zu konkretisieren. Wir lassen auch zunächst die Frage offen, ob die einzelnen Gene getrennte, einzelne Atomverbände sind, oder weitgehend autonome Teile einer größeren Struktureinheit bilden. Ob also ein Chromosom eine perlenschnurartig angeordnete Reihe getrennter Gene enthält, oder physikalisch-chemisch ein Kontinuum bildet (KOLTZOFF 1928). Diese Frage, ebenso wie das Problem der identischen Genverdoppelung vor der Zellteilung, soll einer späteren, nach Gewinnung eines geeigneten Versuchsmaterials zu erfolgenden Analyse vorbehalten bleiben.

3. Konsequenzen.

Aus den vorhin entwickelten Überlegungen ergeben sich sowohl praktische Fragestellungen für die weiteren Mutationsversuche, als auch Konsequenzen für einige allgemeinere genetische und biologische Vorstellungen.

Die für die Definition des „Treffers“ wichtigen strahlengenetischen Versuche über Beziehungen der Mutationsrate zur Bestrahlungsdosis, Wellenlänge und zeitlichen Verteilung der Dosis können im wesentlichen als abgeschlossen gelten; besonders, da die von verschiedenen Autoren unabhängig durchgeführten Versuchsserien sehr gut übereinstimmende Ergebnisse geliefert haben. Die röntgen- und radiuminduzierte Mutationsrate von *Drosophila* kann weiterhin, eventuell, als bekannte und wohldefinierte Reaktion in gewissen strahlenbiologischen und vielleicht auch strahlenphysikalischen Versuchen benutzt werden.

Viel Interessantes kann, wie vorhin schon erwähnt wurde (S. 236), von der Wirkung monochromatischen ultravioletten Lichtes erwartet werden. Auf diesem Wege müßte es gelingen, bestimmte Gruppen von Mutationen isoliert zu erzeugen.

Es ist noch sehr wenig Exaktes über die Mutabilität einzelner Gene bekannt. Man müßte eine Reihe einzelner Gene in ausgedehnten strahlengenetischen Versuchen auf die Beziehung ihrer Mutationsrate zur Dosis und Art der Bestrahlung prüfen. Auf diesem Wege könnten Ergebnisse gewonnen werden, die die von uns entwickelten Vorstellungen abändern oder bekräftigen und vertiefen. Vor allem muß geprüft werden, wie sich im Bestrahlungsversuch Gene mit hohen und solche mit geringen spontanen Mutationsraten verhalten, und ob sie der auf Seite 231 aufgestellten Forderung, nach der die Unterschiede der spontanen Mutationsrate im Röntgenbestrahlungsversuch ausgeglichen werden, folgen. Das bisher bekannt gewordene diesbezügliche Material ist noch sehr mager (S. 214, Tab. 11).

An größerem Material muß auch entschieden werden, ob, wie die Modellvorstellung es verlangt, nach Röntgenbestrahlung einige Mutationen auftreten, die spontan praktisch nie vorkommen.

Für einzelne Gene muß an großem Material der VAN T'HOFPSche Faktor festgestellt werden, wobei man die auf S. 230—231 aufgestellte aus Tab. 14 sich ergebende Folgerung prüfen kann, nach der der VAN T'HOFPSche Faktor bei Genen mit einer hohen spontanen Mutationsrate, kleiner als bei Genen mit einer niedrigen Rate sein soll.

Wichtig wäre der Versuch, durch Variieren der chemischen Umgebung der Gene die strahleninduzierte Mutabilität zu beeinflussen. Auf diesem Wege könnte man vielleicht entscheiden, ob und welche Art von Sekundärreaktionen sich an den Primärprozeß der Anregung anschließen können. Wünschenswert wäre überhaupt eine exaktere Prüfung der Frage der Unabhängigkeit der strahlen-

induzierten Mutationsrate vom physiologischen Zustand des bestrahlten Gewebes; das bisher vorhandene Material (S. 200—201) ist noch sehr dürftig.

Schließlich wäre es sehr instruktiv, die Ergebnisse der Strahlen-genetik mit speziellen photochemischen Versuchen, die unserer Modellvorstellung möglichst nahe angepaßt, und an bekanntem Material und unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden sollten, zu vergleichen.

Was nun die allgemeinen Konsequenzen aus den hier entwickelten Vorstellungen betrifft, so können sie folgendermaßen kurz zusammengefaßt werden.

Nach der Vorstellung vieler Biologen ist das Genom ein chemisch-physikalisch hoch kompliziertes Gebilde, bestehend aus einer Reihe spezifischer chemischer Substanzstückchen — den einzelnen Genen. Es wird auch versucht, die einzelnen, durch Mutationen erblich modifizierbaren ontogenetischen Entwicklungsabläufe gedanklich bis in die einzelnen Gene zurückzuprojezieren. Die Gene werden dabei als unmittelbare „Startpunkte“ der Reaktionsketten, aus denen die Entwicklungsvorgänge bestehen, gedacht. Diese Vorstellung zwingt nun einerseits dazu, eine hohe Komplikation des Baues und der Funktionen der Gene anzunehmen, und das Genproblem vom Standpunkte der Bedürfnisse der Entwicklungsphysiologie zu behandeln. Andererseits führt sie zu einer bewußten oder unbewußten Kritik der Zellentheorie: Die als Lebensinheit sich bisher so glänzend bewährende Zelle wird in „letzte Lebens-einheiten“, die Gene aufgelöst.

Unsere Vorstellungen über das Gen widersprechen den eben geschilderten. Die Gene sind physikalisch-chemische Einheiten; vielleicht bildet sogar das ganze Chromosom (selbstverständlich der genhaltige Teil) eine solche Einheit, einen großen Atomverband, mit vielen einzelnen, weitgehend autonomen Untergruppen. Solche Gene sind wohl nicht im Stande direkt die morphogenetischen Substanzen zu bilden; sie sind auch kaum als „Startpunkte“ der Entwicklungsabläufe zu denken. Dennoch kann ein solches Genom als Grundlage der erblich bedingten spezifischen Formbildung gedacht werden, indem es das konstante, Form und Funktion bestimmende Gerüst der Zelle bildet (KOLTZOFF 1928). Änderungen seiner einzelnen Teile (Genmutationen), würden in spezifischer Weise die Gesamtfunktion der Zelle und damit auch einzelne Entwicklungsprozesse beeinflussen. Man braucht dabei die Zelle nicht in Gene aufzulösen, und die „Startpunkte“ der Entwicklungsabläufe werden nicht an die einzelnen Gene, sondern an die Zellfunktionen, oder

sogar interzellulären Vorgänge (die alle letzten Endes vom Genom kontrolliert werden), angesetzt.

Das sind zunächst Spekulationen, die noch auf wenig festem Boden beruhen. Die eine oder die andere allgemeine Vorstellung kann aber konkrete Fragestellungen beeinflussen. Und wir glauben, daß es auch für die Nachbargebiete zweckmäßig wäre, mit Genvorstellungen zu arbeiten, die auf dem adäquaten, wie anfangs schon betont wurde, allein entscheidenden Material der Mutationsforschung aufgebaut werden.

Schriftenverzeichnis.

- ALEXANDER, J. and BRIDGES, C. B. 1928. Some physico-chemical aspects of life, mutation and evolution. Coll. Chem. (N. Y.) 2. — ALTENBURG, E. 1928. The limit of radiation frequency effective in producing mutations. Amer. Nat. 62. — 1930. The effect of ultra-violet radiation on mutation. Anat. Rec. 47. — 1933. The production of mutations by ultra-violet light. Science 78. — 1934. The artificial production of mutations by ultra-violet light. Amer. Nat. 68. — BELGOVSKIJ, M. 1934. Effect of hybridization on the mutability of the white gene in *Drosophila simulans*. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — BERG, R. L. 1934. The relative mutation frequencies in *Drosophila* chromosomes. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — BLAU, M. u. ALTENBURGER, K. 1922. Über einige Wirkungen von Strahlen. II. Z. Physik 12. — BONHOEFFER, K. F. u. HARTECK, P. 1933. Grundlagen der Photochemie. Dresden. — CRONHEIM, G. u. GÜNTHER, P. 1930. Die Energieausbeute bei der Zersetzung von Chloroform durch Röntgenstrahlen u. der Mechanismus dieser und ähnlicher Reaktionen. Z. phys. Chem. 9. — CRONHEIM, G., GÖTZKY, S. u. GÜNTHER, P. 1931. Der Zerfall des Benzophenondiazids unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Z. phys. Chem. Bodenstein-Festband. — CROWTHER, J. A. 1926-27. The Action of X-rays on *Colpidium colpoda*. Proc. Roy. Soc. Ser. B. 100. — DEMEREC, M. 1928. The behavior of mutable genes. Verh. 5 Int. Congr. Vererb. 1. — 1929 a. Mutable genes in *Drosophila virilis*. Proc. Int. Congr. Plant Sci. 1. — 1929 b. Changes in the rate of mutability of the mutable miniature gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 15. — 1929 c. Genetic factors stimulating mutability of the miniature-gamma wing-character of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 15. — 1932 a. Effect of temperature on the rate of change of the unstable miniature - 3 - gamma gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 18. — 1932 b. Rate of instability of miniature - 3 - gamma gene of *Drosophila virilis* in the males, in the homozygous and in the heterozygous females. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 18. — 1933 a. What is a gene? Journ. Hered. 24. — 1933 b. The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in *Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 19. — 1934. Effect of X-rays on the rate of change in the unstable miniature - 3 - gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 20. — DESSAUER, F. 1922. Über einige Wirkungen von Strahlen I. Z. Physik 12. — DUBININ, N. P. 1929. Allelomorphentreppen bei *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentralbl. 49. — 1932 a. Stepp-allelomorphism

in *Drosophila melanogaster*. Journ. Genet. **25**. — 1932 b. Step-allelomorphism and the theory of centres of the gene achaete - scute. Journ. Genet. **26**. — EFRONIMSON, W. P. 1931. Die transmutierende Wirkung der X-Strahlen und das Problem der genetischen Evolution. Biol. Zentrbl. **51**. — EGGERT, J. 1929. Lehrbuch der physikalischen Chemie. Leipzig. — FRIEDRICH, W. u. ZIMMER, K. 1934. Probleme der Dosismessung in der Praxis. Strahlentherap. **51**. — GLOCKER, R. 1932. Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkung. Z. Physik **77**. — GLOCKER, R. u. REUSS, A. 1933. Über die Wirkungen von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. V. Strahlentherap. **47**. — GOLDSCHMIDT, R. 1928. The gene. Quart. Rev. Biol. **3**. — GOTTSCHESKI, G. 1934. Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* über die Umstimmbarkeit des Phänotypus und Genotypus durch Temperatureinflüsse. Z. Ind. Abst. Vererb. **67**. — GOWEN, J. W. and GAY, E. H. 1933. Gene number, kind and size in *Drosophila*. Genetics **18**. — GRIFFITH, H. D. and ZIMMER, K. G. 1935. The time-intensity factor in relation to the genetic effects of radiation. Brit. Journ. Radiol. **8**. — GRÜNBERG, H. 1931. Über die zeitliche Begrenzung genetischer Röntgenwirkungen bei *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentrbl. **51**. — GÜNTHER, P. 1934. Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und durch Ionen. Erg. d. techn. Röntgenkunde **4**. — HANSON, F. B. 1928. The effect of X-rays in producing return gene mutations. Science **67**. — HANSON, F. B. and HEYS, F. 1929. An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. **63**. — 1932. Radium and lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. **66**. — HANSON, F. B., HEYS, F. and STANTON, E. 1931. The effect of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. **65**. — HARRIS, B. B. 1929. The effects of aging of X-rayed males upon mutation frequency in *Drosophila*. Journ. Hered. **20**. — HOLWECK, F. et LACASSAGNE, A. 1934. Le problème des quanta en radiobiologie. 4. Intern. Radiologenkongr. **2**. — JOHNSTON, O. and WINCHESTER, A. M. 1934. Studies on reverse mutations in *Drosophila melanogaster*. Amer. Nat. **68**. — KOLTZOFF, N. K. Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie. Biol. Zentrbl. **48**. — 1930. Über experimentelle Mutationsauslösung. Žurn. Eksper. Biol. **6** (russ.). — MAYENORD, W. V. The physical basis of the biological effects of high voltage radiations. Proc. Roy. Soc., Ser. A **146**. — MEDVEDEV, N. N. 1933. The production of mutations in *Drosophila melanogaster* by the combined influence of X-rays and salts of heavy metals. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — MOORE, W. G. 1934. A comparison of the frequency of visible mutations produced by X-ray treatment in different developmental stages in *Drosophila*. Genetics **19**. — MORGAN, T. H. 1926. The theory of the gene. New-Haven. — MORGAN, T. H., BRIDGES, C. B., STURTEVANT, A. H. 1925. The genetics of *Drosophila*. Bibliogr. Genet. **2**. — MULLER, H. J. 1920. Further changes in the white-eye series of *Drosophila* and their bearing on the manner of occurrence of mutations. J. Exp. Zool. **31**. — 1922. Variation due to change in the individual gene. Amer. Nat. **56**. — 1923. Mutation. Eugen., Genet. and the Fam. **1**. — 1927 a. Quantitative methods in genetic research. Amer. Nat. **61**. — 1927 b. Artificial transmutation of the gene. Science (N. Y.) **66**. — 1928 a. The measurement of gene mutation rate in *Drosophila*. Genetics **13**. — 1928 b. The problem of genic modification. Verh. 5. Intern. Kongr. Vererb. **1**. — 1928 c. The production of mutations by X-rays. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) **14**. — 1929 a. The gene as the basis of life. Proc. Int. Congr. Plant. Sci. **1**. — 1929 b. The method of evolution. Sci. Monthly **29**.

— 1930 a. Radiation and Genetics. Amer. Nat. **64**. — 1930 b. Types of visible variations produced by X-rays in *Drosophila*. Journ. Genet. **22**. — 1932 a. Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc. 6. Int. Congr. Genet. **1**. — 1932 b. Heribert Nilsson's evidence against the artificial production of mutations. Hereditas **16**. — 1934. The effects of Roentgen rays upon the hereditary material. The science of radiology, Springfield. — 1934. Radiation genetics. 4. Intern. Radiologenkongr. **2**. — MULLER, H. J. and ALTENBURG, E. 1919. The rate of change of hereditary factors in *Drosophila*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **17**. — 1930. The frequency of translocations produced by X-rays in *Drosophila*. Genetics **15**. — MULLER, H. J. and MOTT-SMITH, L. M. 1930. Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of natural mutations. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) **16**. — MULLER, H. J. and SETTLES, F. 1927. The non-functioning of the genes in spermatozoa. Z. Ind. Abst. Vererb. **43**. — NEUHAUS, M. 1934 a. The mutability of the locus of bobbed in *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. **3** (russ.). — 1934 b. The effect of X-rays on the mutational process in mature and immature sex cells of males of *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. **3** (russ.) — NOETHLING, W. und STUBBE, H. 1934. Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus* V. Z. Ind. Abst. Vererb. **67**. — OLIVER, C. P. 1930. The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutation. Science **71**. — 1932. An analysis of the effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutations. Z. Ind. Abst. Vererb. **61**. — PATTERSON, J. T. 1929. X-rays and somatic mutations. Journ. Hered. **20**. — 1931. Continuous versus interrupted irradiation and the rate of mutation in *Drosophila*. Biol. Bull. **61**. — 1932. Lethal mutations and deficiencies produced in the X-chromosome of *Drosophila* by X-radiation. Amer. Nat. **66**. — PATTERSON, J. T. and MULLER, H. J. 1930. Are progressive mutations produced by X-rays. Genetics **15**. — PATTERSON, J. T., STONE, W., BEDICER, S. and SCHE, M. 1934. The production of translocations in *Drosophila*. Amer. Nat. **68**. — PICKHAN, A. 1934. Vergleich der mutationsauslösenden Wirkung von gleichen Dosen Röntgen- und Gammastrahlen. 4. Intern. Radiologenkongr. **2**. — PROMPTOV, A. N. 1932. The effect of short ultra-violet rays on the appearance of hereditary variations in *Drosophila melanogaster*. Journ. Genet. **26**. — RAJEWSKY, B. 1930. Physikalische Darstellung des Schädigungsvorgangs und ihre experimentelle Prüfung. 10 Jahre Forsch. a. d. physik.-med. Grenzgeb., Leipzig. — 1934. Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie. Frankf. Wissensch. Woche **2** Leipzig. — RISSE, O. 1931. Die physikalischen Grundlagen der Photochemie. Erg. med. Strahlenf. **5**. — SCHAPIRO, N. J. 1931. Einfluß des Alters der Geschlechtszellen auf die Entstehung von Translokationen bei *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksper. Biol. **7** (russ.) — SCHAPIRO, N. u. NEUHAUS, M. 1933. Versuch einer vergleichenden Analyse des Mutationsprozesses bei Männchen und Weibchen von *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. **2** (russ.) — SCHAPIRO, N. and SEREBROVSKAJA, R. 1934. Relative mutability of the X- and second chromosomes of *Drosophila melanogaster*. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — SCHECHTMANN, J. 1930. Der Mutationseffekt und die quantitative Gesetzmäßigkeit der Röntgenstrahlenwirkung. Žurn. Eksper. Biol. **6** (russ.) — SCHREIBER, H. 1934. Der photobiologische Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen. Die Naturwiss. **22**. — SEREBROVSKY, A. S. 1929. A general scheme for the origin of mutations. Amer. Nat. **63**. — SEREBROVSKY, A. S. und Mitarbeiter. 1928. Erzeugung von

Mutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksp. Biol. 4 (russ.) — SIDOROV, B. N. 1931. Zur Frage über die Wirkung der X-Strahlen auf den Mutationsprozeß in unreifen Geschlechtszellen der Männchen von *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksper. Biol. 7 (russ.) — 1934. Einfluß der X-Strahlen auf die Mutationsrate verschiedener Gene im X-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. 3 (russ.) — STADLER, L. J. 1930. Some genetic effects of X-rays in plants. Journ. Hered. 21. — 1932. On the genetic nature of induced mutations in plants. Proc. 6. Int. Congr. Genet. 1. — STUBBE, H. 1930—1933. Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus*. I—IV. Z. Ind. Abst. Vererb. 56, 60, 64. — 1933. Labile Gene. Bibliogr. Genet. 10. — 1934. Probleme der Mutationsforschung. Frankf. Wissensch. Woche 1. — STURTEVANT, A. H. 1925. The effect of unequal crossing over at the Bar locus in *Drosophila*. Genetics 10. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, H. A. 1930. Röntgenbestrahlungsversuche mit *Drosophila funebris*. Die Naturwiss. 18. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W. 1925. A reverse genovariation in *Drosophila funebris*. Žurn. Eksper. Biol. 1 (russ.); Genetics 12. (1927)—1928. Eine somatische Rückgenovariation bei *Drosophila melanogaster*. Arch. Entwmech. 113. — 1929 a. The effect of X-rays in producing somatic genovariations in *Drosophila melanogaster*. Amer. Nat. 63. — 1929 b. Der Stand der Erzeugung von Genovariationen durch Röntgenbestrahlung. Journ. Psych. Neurol. 39. — 1929 c. Rückgenovariationen und die Genovariabilität in verschiedenen Richtungen. I. Somatische Genovariationen der Gene W, w^a und w bei *Drosophila melanogaster* unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Arch. Entwmech. 115. — 1930 a. Reverse genovariations and the genovariability in different directions. II. The production of reverse genovariations in *Drosophila melanogaster* by X-ray treatment. Žurn. Eksper. Biol. 6 (russ.); Journ. Hered. 22, (1931). — 1930 b. Das Genovariieren in verschiedenen Richtungen bei *Drosophila melanogaster* unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Die Naturwiss. 18. — 1930 c. Does X-ray treatment produce a genetic aftereffect? Žurn. Eksper. Biol. 6 (russ.); Journ. Hered. 22, (1931). — 1930 d. Zur Frage über das Funktionieren der Gene in den Keimzellen. Žurn. Eksper. Biol. 6 (russ.) — 1931 a. Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationsprozeß. Arch. Entwmech. 124. — 1931 b. Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. Erg. med. Strahlenf. 5. — 1932 a. Verschiedenheit der „normalen“ Allele der white-Serie aus zwei geographisch getrennten Populationen von *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentrbl. 52. — 1932 b. Mutations of the gene in different directions. Proc. 6. Int. Congr. Genet. 1. — 1933 a. Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. III. Röntgenmutationen in entgegengesetzten Richtungen am forked-Locus von *Drosophila melanogaster*. Z. Ind. Abst. Vererb. 64. — 1933 b. Rückgenmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. IV. Röntgenmutationen in verschiedenen Richtungen am white-Locus von *Drosophila melanogaster*. Z. Ind. Abst. Vererb. 65. — 1933 c. Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. V. Gibt es ein wiederholtes Auftreten identischer Allele innerhalb der white-Allelenreihe von *Drosophila melanogaster*? Z. Ind. Abst. Vererb. 66. — 1934 a. Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Beziehungen zwischen Dosis und Art der Röntgenbestrahlung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. Strahlentherapie 49. — 1934 b. Beziehungen zwischen der Mutationsrate und der Dosis und Art der Bestrahlung. 4. Int. Radiologenkongr. 2. — 1934 c. The experimental production of mutations. Biol.

Reviews 9. — 1934. Über den Einfluß des genotypischen Milieus und der Außenbedingungen auf die Realisation des Genotyps. N. G. d. W. B. N. F., Bd. 1, Nr. 6 — 1934 d. Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Strahlentherapie 51. — 1935. Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Biol. N. F. Bd. 1, Nr. 11. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W. u. ZIMMER, K. G. 1935. Strahlengenetische Zeitfaktorversuche an *Drosophila melanogaster*. Strahlentherapie, 53. — WYCKOFF, R. W. G. 1930 a. The killing of certain bacteria by X-rays. Journ. Exper. Med. 52. — 1930 b. The killing of colon bacilli by X-rays of different wave-lengths. Journ. Exper. Med. 52. — ZELENY, Chr. 1921. The direction and frequency of mutations in the Bar-eye series of multiple allelomorphs in *Drosophila*. J. Exp. Zool. 34. — ZIMMER, K. G. 1934. Ein Beitrag zur Frage nach der Beziehung zwischen Röntgenstrahlendosis und dadurch ausgelöster Mutationsrate. Strahlentherapie 51.