

Verknüpfung von Gen und Außenmerkmal

(Phänomenologie der Genmanifestierung)

Von *N. W. Timoféeff-Ressovsky*, Berlin

Mit 14 Abbildungen

I. Einleitung

Die rasche und ruhmreiche Entwicklung der Genetik seit der Wiederentdeckung der Mendelgesetze ist allgemein bekannt. Heutzutage ist die Genetik zu einem der exaktesten Zweige der Biologie geworden. Dies bezieht sich aber noch nicht auf die gesamte Genetik, sondern vorwiegend auf den Mechanismus der Vererbung (*sensu stricto*), die Lokalisation der Gene und, zum Teil, auf die Mutationsforschung. Dagegen befindet sich die Phänogenetik oder Entwicklungsanalyse der mutanten, genbedingten Merkmale, erst in den Anfangsstadien ihrer Entwicklung, verfügt über wenig Tatsachenmaterial und kann zunächst wohl kaum so fruchtbare und konkrete Theorien bilden, wie es z. B. die Chromosomentheorie der Vererbung in ihrer modernen Fassung ist. In den letzten Jahren wächst aber ständig das Bedürfnis und Interesse für Phänogenetik, und es sind schon fruchtbare Ansätze eines ernstesten Angriffs auf dieses Gebiet vorhanden.

Ich werde mich hier mit der kausal-analytischen, entwicklungsphysiologischen Seite der Phänogenetik gar nicht, oder fast gar nicht beschäftigen. Ich werde bloß die Vorstufe zu einer genetischen Entwicklungsphysiologie behandeln, nämlich die, sozusagen, Phänomenologie der Genmanifestierung. Damit bezeichne ich das Herausgliedern und die Klassifikation der allgemeineren Erscheinungen auf dem ungeheuer mannigfaltigen und variablen Gebiet der Manifestation verschiedenster Erbmerkmale. Wie wir am Schluß der Ausführungen sehen werden, hat die Kenntnis der Phänomenologie der Genmanifestierung nicht nur eine Bedeutung als Vorstufe der genetischen Entwicklungsphysiologie, sondern gestattet gewisse Vorstellungen über die Art der Beziehungen zwischen den Genen und den Merkmalen zu bilden. Außerdem kann sie die angewandte Genetik, vor allem die Erbpathologie des Menschen fördern, indem sie die Klassifikation und genealogische Analyse der variablen Merkmale wesentlich erleichtert.

II. Allgemeine Phänomene der Genmanifestierung

Wir wollen also im weiteren einige Phänomene der Genmanifestierung aufzählen und durch Beispiele illustrieren, und werden mit dem allbekanntesten Phänomen der Dominanz bzw. Rezessivität beginnen.

1. Dominanzverhältnisse

In der ersten Zeit nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze wurde angenommen, daß die meisten Gene vollkommene Dominanz bzw. Rezessivität zeigen, mit nur wenigen Ausnahmen, bei denen die Heterozygote sich

intermediär verhält. Allmählich, vor allem bei der Durchsicht der hunderte inzwischen bekannt gewordener *Drosophila*-Mutationen, hat sich herausgestellt, daß die Dominanzverhältnisse in den allermeisten Fällen nicht so klar sind. Die meisten dominanten Mutationen bei *Drosophila* und auch bei vielen anderen Objekten zeigen eine unvollkommene Dominanz, indem sich die dominante Homozygote morphologisch oder physiologisch von der Heterozygote unterscheidet. Bei *Drosophila* ist bei genauer Durchsicht des Materials eigentlich keine einzige absolut dominante Mutation zu finden. Im Zusammenhang damit kann jetzt nur von dem Grad der Dominanz gesprochen werden, der aus dem Vergleich der beiden Homozygoten mit der Heterozygote bestimmt werden kann.

Absolute Dominanz des normalen Typs liegt scheinbar bei den meisten rezessiven Mutationen vor. Bei oberflächlicher Betrachtung ist auch tatsächlich bei den meisten rezessiven Mutationen die Heterozygote von den homozygoten Normalen nicht zu unterscheiden. Genauere Analyse zeigt aber auch in den meisten von diesen Fällen, daß die Dominanzverhältnisse nicht so einfach sind. Entweder findet man doch geringe morphologische Unterschiede zwischen der Heterozygote und der normalen Form; oder es werden Unterschiede in Vitalität, Lebensdauer, Entwicklungsgeschwindigkeit oder anderen physiologischen Eigenschaften festgestellt. Wir können also unsere heutigen Kenntnisse über das Phänomen der Dominanz dahin zusammenfassen, daß in den allermeisten Fällen irgendein Grad von unvollkommenen Dominanzverhältnissen vorliegt; nur in wenigen Ausnahmefällen werden wir eine absolute Dominanz des einen Allels finden. Es stellt sich auch heraus, wie wir weiter sehen werden, daß die Dominanz durch eine Reihe von Faktoren beeinflußt werden kann. In grob morphologischem Sinne können wir aber nach wie vor, aus praktischen Gründen, von dominanten und rezessiven Mutationen sprechen. Wir werden noch weiter unten zu dem Dominanzphänomen zurückkehren müssen.

2. Heterogene Phäne

Das nächste allgemeine Phänomen besteht in der Tatsache, daß es bei jedem Objekt eine Reihe verschiedener Gene gibt, die das gleiche oder annähernd gleiche äußere Merkmal hervorrufen. Dieses Phänomen kann am besten durch Abbildung 1 illustriert werden, wo eine ganze Reihe von Genen angeführt sind, von denen die einzelnen in verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, einige dominant und andere rezessiv sind, die aber alle, jedes einzeln, äußerlich dasselbe Merkmal der kurzen Borsten bei *Drosophila melanogaster* hervorrufen. Auf der Abbildung sind nicht einmal alle sogenannten *Minute*-Gene angeführt: es sind heute noch mindestens doppelt so viel dieser Gene bekannt. Bei genauem Vergleich der an sich ähnlichen Merkmale innerhalb einer solchen heterogenen Gruppe, kann vielfach festgestellt werden, daß die einzelnen Gene sich in Details ihrer Wirkung etwas voneinander unterscheiden können. Im Falle der heterogenen *Minute*-Gruppe wird die phänotypische Ähnlichkeit der verschiedenen Mutationen aber noch dadurch erhöht, daß alle diese Gene nicht nur gleich aussehende kurze Borsten, sondern einen gleichen Merkmalskomplex hervorrufen, der darin besteht, daß neben kurzen Borsten abnorme Abdomenbänderung und verlangsamte Entwicklung auftritt.

Bei Objekten, die genetisch gut untersucht und bei denen viele Mutationen bekannt sind, findet man eine ganze Reihe von solchen heterogenen Gruppen. Es ist bei *Drosophila* heutzutage sogar schwer, ein mutativ entstandenes Merkmal zu finden, das morphologisch in seiner Ausprägung einzigartig wäre; sogar für solche atavistisch erscheinenden Merkmale wie Umwandlung der Halteren in Flügel, kennen wir schon Mutationen von drei verschiedenen Genen. Allgemein gilt also der Satz, daß es viel mehr verschiedene Genmutationen als Merkmale gibt.

Auf Abb. 2 ist die heterogene „abnormes Abdomen“-Gruppe von *Drosophila funebris* dargestellt. Wir haben hier erstens im wesentlichen dasselbe wie bei der Minute-Gruppe: einzelne Mutationen verschiedener Gene rufen das

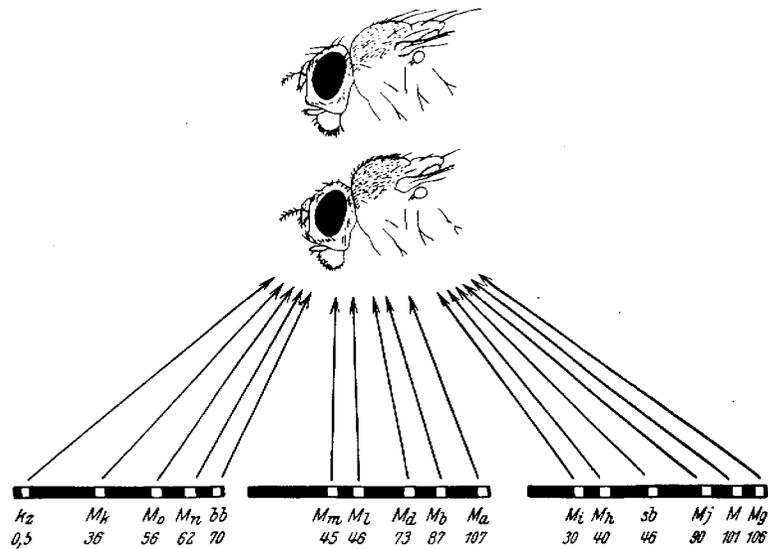


Abb. 1. Die heterogene Minute-Gruppe bei *Drosophila melanogaster*. Oben Kopf und Thorax einer normalen Fliege; darunter Minute (kurze Borsten); unten die drei längeren Chromosomen von *Drosophila melanogaster* mit den verschiedenen Genen, deren Mutationen, jede einzeln, dasselbe Minute-Merkmal hervorrufen.

gleiche oder ähnliche Abdomenmerkmale hervor. Es zeigt sich hier aber eine weitere Erscheinung: dasselbe abnorme Abdomenmerkmal kann auch unter bestimmten Umständen als nichterbliche Modifikation erscheinen. Durch Röntgenbestrahlung ist es auch gelungen, dieses Merkmal als Dauermodifikation zu erzeugen. Diese heterogene Gruppe umfaßt also nicht nur erblich verschiedene Fälle von „abnormen Abdomen“, sondern auch verschiedene Fälle, in denen äußerlich das gleiche als nicht erbliches Merkmal auftritt. Diese Erscheinung des Parallelismus zwischen erblichen und nichterblichen Merkmalen ist ebenfalls kein Einzelbeispiel, sondern ein allgemein verbreitetes Phänomen in der Variabilität verschiedener Organismen. Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse können wir behaupten, daß alles, was als nichterbliche Variationen auftritt, auch durch Genmutation erzeugt werden kann. Nicht aber umgekehrt: es gibt scheinbar mehr erbliche als nichterbliche Merkmale. Dies ist auch verständlich,

wenn wir bedenken, daß die durch Genmutation bedingten endogenen Faktoren viel spezifischer und differenzierter als die Außenfaktoren die entwicklungsphysiologischen Vorgänge beeinflussen können.

An dem gleichen Beispiel des abnormen Abdomens sehen wir noch eine weitere Erscheinung. Wie schon erwähnt wurde, treten, besonders unter Einfluß bestimmter Außenfaktoren, einzelne nichterbliche abnorme Abdomen-Variationen

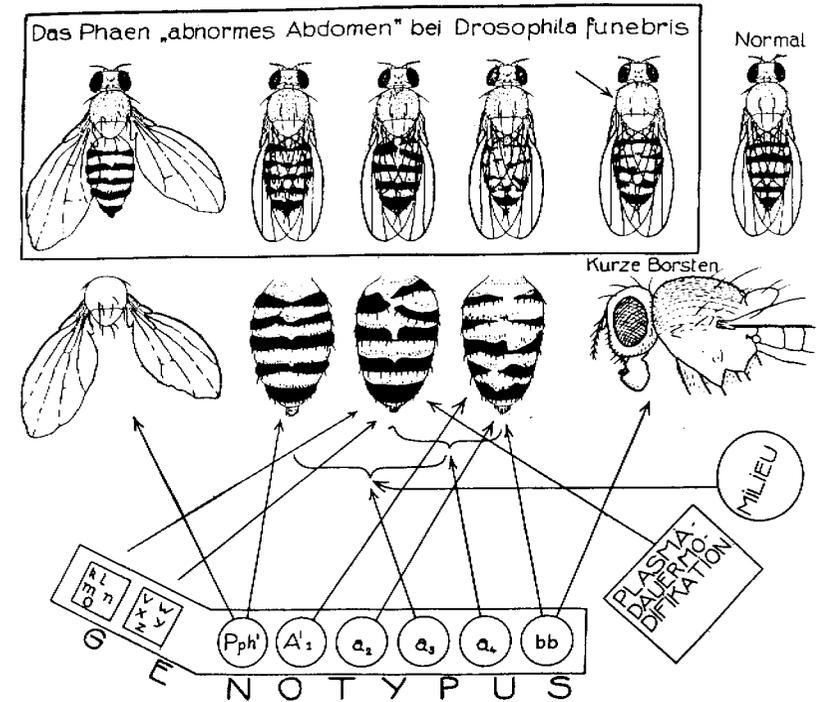


Abb. 2. Die heterogene Gruppe „abnormes Abdomen“ bei *Drosophila funebris*. Dieses Merkmal wird durch eine Reihe verschiedener einzelner Mutationen hervorgerufen, kann als „Dauermodifikation“ erzeugt werden, tritt unter Einfluß gewisser Außenbedingungen als nichterbliche Modifikation auf und kann in gewissen Kulturen, die mehrere verschiedene Mutationen enthalten (wodurch die Vitalität der Fliegen geschwächt ist), gehäuft als nichterbliche Modifikation auftreten. Die Mutationen bb und P_{ph} rufen außerdem noch andere Begleitmerkmale hervor.

auf. Nun stellte sich heraus, daß in genetisch verschiedenen Kulturen der Prozentsatz, in dem solche nichterblichen Varianten auftreten, sehr verschieden sein kann. Vor allem wird durch bestimmte Kombinationen verschiedener Mutationen, die alle mit dem abnormen Abdomen an sich nichts zu tun haben, der Prozentsatz der nichterblichen abnormen Abdomen-Modifikationen stark erhöht. Dieses ist aus Tab. 1 zu ersehen. In solchen Fällen haben wir also gewissermaßen mit einem Grenzgebiet zwischen erblichen und nichterblichen Merkmalen zu tun. Diese Modifikationen sind als solche nicht erblich, da sie aber in bestimmten Erbstämmen angehäuft vorkommen, müssen sie, streng genommen, als auf erblicher Disposition beruhend bezeichnet werden. Es stellt sich im allgemeinen heraus, daß in allen *Drosophila*-Stämmen, die mehrere verschiedene Mutationen enthalten, die in Kombination die Vitalität

des Organismus herabsetzen, alle typischen nichterblichen Modifikationen, vor allem verschiedene teratologische Fälle, die auch sonst gelegentlich beobachtet werden, stark angehäuft vorkommen.

Tabelle 1. Vorkommen von nichterblichen „Abnormal Abdomen“-Modifikationen in verschiedenen Kulturen von *Drosophila funebris*.

| Kulturen | Gesamtzahl der Fliegen | Darunter „Abnormal Abdomen“ | Abnormal Abdomen % |
|---------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------|
| ev, Va', m, lz | 3139 | 33 | 1,05 |
| st, cv, ri, vti ² , sc | 6341 | 129 | 2,03 |
| D', st, cv, ri, vti ² , ci | 1367 | 39 | 2,05 |
| ev | 4226 | — | — |
| Va' | 3452 | 5 | 0,14 |
| m | 4133 | 11 | 0,26 |
| D' | 2267 | — | — |
| st | 3481 | 14 | 0,40 |
| cv | 4417 | 3 | 0,07 |
| vti ² | 2832 | — | — |
| ri | 8421 | 3 | — |

Wir sehen also, daß in der Variabilität der Organismen, wie auch sonst in der Physiologie, es mehr Reize als Reaktionen gibt, was dazu führt, daß ein weitgehender Parallelismus zwischen verschiedenen erblichen und zwischen erblichen und nichterblichen Merkmalen besteht.

3. Polyphäne (pleiotrope) Gene

Die oben angeführten Beispiele haben uns das Phänomen der heterogenen Gruppen gezeigt. Das nächste Phänomen, das wir berücksichtigen müssen, ist die Beziehung eines Gens zu verschiedenen Merkmalen. Früher stellte man sich oft die Beziehung zwischen Gen und Merkmal einfach und schematisch vor: die Mutation eines bestimmten Gens ruft eine bestimmte Merkmalsänderung

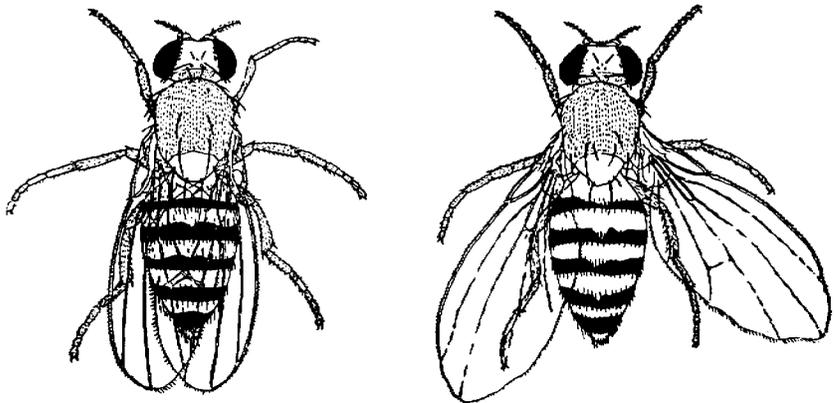


Abb. 3. Links eine normale *Drosophila funebris*; rechts die pleiotrope Mutation Polyphaen („rauhe“ Augen, verlagerte und reduzierte Borsten, abnormes Abdomen, gespreizte Flügel und abnorme Flügeladern).

hervor; der Organismus kann also als Summe von Merkmalen und sein Genotypus als Summe von Genen bezeichnet werden. Es wurden aber im Laufe der Zeit immer mehr Mutationen beobachtet, die gleichzeitig mehrere morphologische

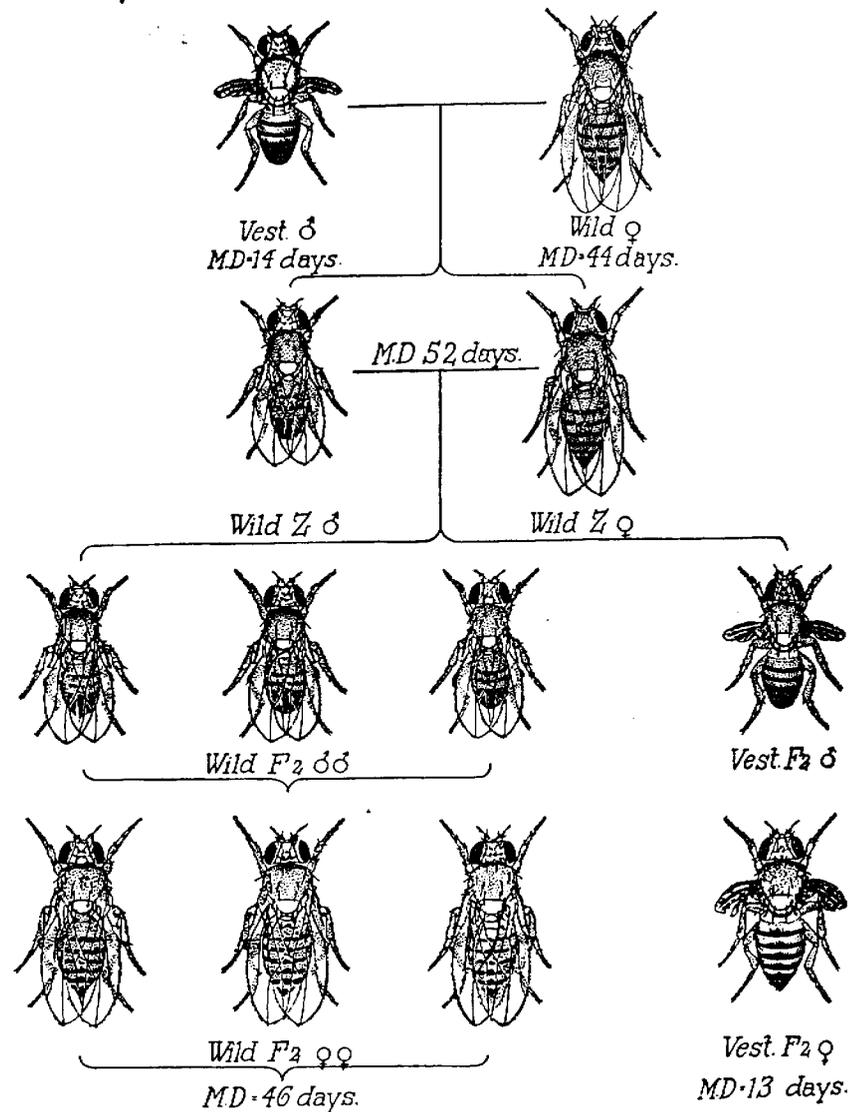


Abb. 4. Kreuzung von Normal mit vestigial bei *Drosophila melanogaster*. Die Mutation *vg* ruft Stummelflügel und verkürzte Lebensdauer hervor. (Aus R. Pearl.)

Merkmale hervorriefen. Solche Gene können nach L. Plate als pleiotrope, oder vielleicht noch besser als polyphäne Gene bezeichnet werden.

Auf Abb. 3 ist eine solche Mutation von *Drosophila funebris*, die auch den Namen Polyphän erhalten hat, dargestellt. Diese Mutation ruft „rauhe“ Augen, abnormes Abdomen, Borstenabnormitäten, gespreizte Flügelhaltung und

abnorme Flügeladern hervor. Bei jedem Organismus, der genetisch einigermaßen ausführlich untersucht wurde, wurden solche pleiotropen Gene gefunden. In den meisten Fällen ist aber die Wirkung von Genmutationen morphologisch nicht so vielseitig, was auch dazu geführt hat, daß einfache Beziehungen zwischen bestimmten Genen und bestimmten Merkmalen angenommen werden konnten.

Tabelle 2. Die relative Vitalität (in Prozent der Vitalität des normalen Typs) von sechs geschlechtsgebundenen Mutationen von *Drosophila funebris* und einiger Kombinationen dieser Mutationen. Für letztere sind auch berechnet: 1. auf Grund von Additionswirkung angenommene Werte, 2. Unterschiede zwischen diesen und den empirisch erhaltenen und 3. Unterschiede zwischen den empirischen Lebensfähigkeitswerten der Kombinationen und den empirischen Werten der weniger lebensfähigen Glieder der betr. Kombinationen.

| Genmutationen und ihre Kombinationen | Empirisch erhaltene relative Lebensfähigkeitswerte | Auf Grund der Additionswirkung für die Kombinationen angenommene Werte | Unterschied zwischen empirischen und angenommenen Werten bei den Kombinationen | Unterschied der empirischen Werte der Kombinationen von dem kleineren der betreffenden Einzelwerte |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| | % | % | % | % |
| eversae | 104 ± 0,4 | — | — | — |
| singed | ♂♂ 79 ± 1,0 ♀♀ 88 ± 0,8 | — | — | — |
| Venae abnormes | 89 ± 0,7 | — | — | — |
| miniature | 70 ± 0,9 | — | — | — |
| lozenge | 74 ± 1,2 | — | — | — |
| bobbed | 85 ± 0,8 | — | — | — |
| eversae-singed | 103 ± 0,5 | 82 | + 21 | + 24 |
| eversae-Venae abnormes .. | 84 ± 0,8 | 93 | - 9 | - 5 |
| eversae-bobbed | 85 ± 0,8 | 88 | - 3 | ± 0 |
| singed-Venae abnormes .. | 77 ± 0,9 | 78 | - 1 | - 11 |
| singed-miniature | 67 ± 1,3 | 55 | + 12 | - 3 |
| Venae abnormes-miniature | 83 ± 0,8 | 62 | + 21 | + 13 |
| Venae abnormes-lozenge .. | 59 ± 1,2 | 66 | - 7 | - 15 |
| Venae abnormes-bobbed .. | 79 ± 0,9 | 76 | + 3 | - 6 |
| miniature-bobbed | 97 ± 0,3 | 59 | + 38 | + 27 |
| lozenge-bobbed | 69 ± 1,0 | 63 | + 6 | - 5 |

Heute kann aber wohl behauptet werden, daß bei genügend sorgfältiger Untersuchung neben dem Hauptmerkmal fast immer auch irgendwelche weiteren Nebenmerkmale gefunden werden können, die durch die gleiche Genmutation erzeugt werden. In den meisten Fällen kann nur ein deutliches alternatives morphologisches Merkmal, das durch die betreffende Mutation erzeugt wird, festgestellt werden. Man findet aber, daß sehr viele andere Merkmale und Körperproportionen durch das gleiche Gen quantitativ beeinflußt werden. Oft findet man neben morphologischen auch physiologische Merkmale, die sich in einer Änderung der Vitalität, Lebensdauer, Entwicklungsgeschwindigkeit oder Ähnliches manifestieren. Ein bekanntes Beispiel ist die Mutation *vestigial* von *Drosophila melanogaster*, die neben Stummelflügel eine kurze Lebensdauer hervorruft. Eine Kreuzung mit *vg* ist auf Abb. 4 dargestellt. Genaue Versuche, die an *Ephestia* (Kühn 1932) und an *Drosophila* (Timoféeff-Ressovsky 1934) durch-

geführt wurden, zeigen, daß fast jede Mutation eine spezifische Änderung der Vitalität des Organismus hervorruft. Auffallend ist dabei, daß bei Kombinationen zweier oder mehrerer Mutationen die Vitalitätsänderungen sich nicht immer einfach summieren, sondern daß z. B. eine Kombination von zwei Mutationen, von denen jede die Vitalität herabsetzt, auch eine Restitution der normalen Vitalität

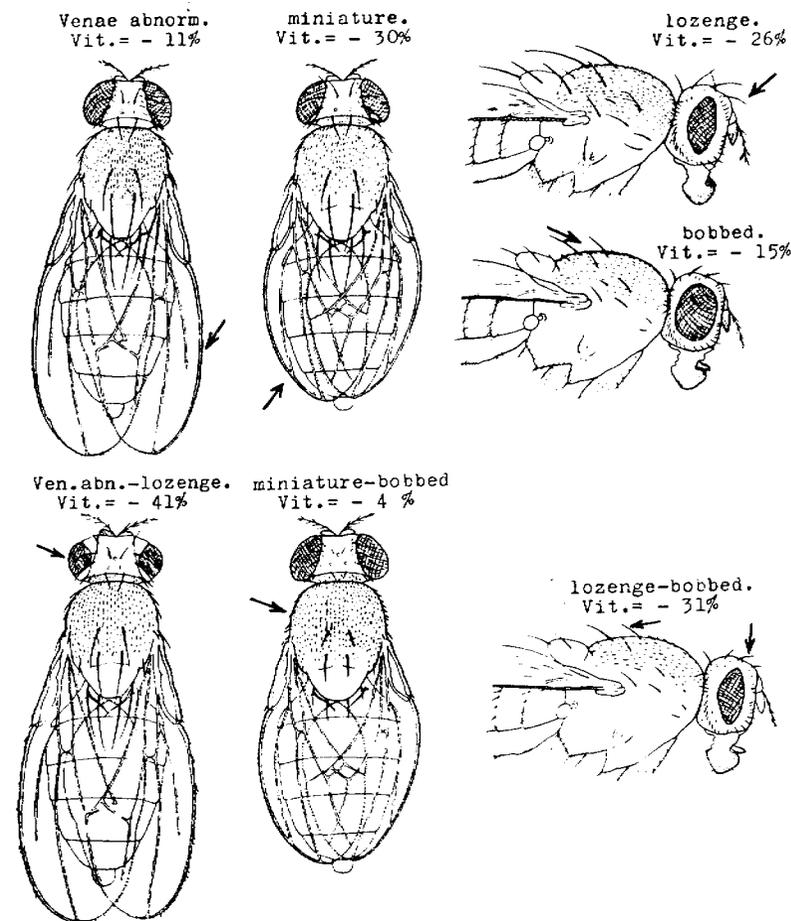


Abb. 5. Vier verschiedene Mutationen und drei Kombinationen aus je zwei dieser Mutationen bei *Drosophila funebris*. Alle vier Mutationen rufen eine Herabsetzung der Vitalität hervor; die Kombination *miniature-bobbed* restituiert aber praktisch die normale Vitalität (eine Herabsetzung von etwa 4% bei *m bb*, verglichen mit etwa - 30% bei *m* und etwa - 15% bei *bb*).

ergeben kann. Auf Abb. 5 und Tab. 2 ist die Vitalität einiger *Drosophila-funebris*-Mutationen und deren Kombinationen angegeben.

Die angeführten Beispiele genügen, um zu zeigen, daß wir heute annehmen müssen, daß die Wirkung einer Genmutation sich zwar vorwiegend in der Änderung eines Merkmals ausdrücken kann, dabei aber meistens auch noch mehrere andere Merkmale und Eigenschaften mitbeeinflusst.

4. Polare Genmanifestierung

In den meisten Fällen zeigte es sich, daß eine Genmutation eine Abweichung eines bestimmten Merkmals in einer bestimmten Richtung von der Norm erzeugt. Die Färbung kann abgeändert, verstärkt oder geschwächt werden; die Größe oder Form eines Organs kann in einer bestimmten Richtung verändert werden; bestimmte Merkmale können reduziert werden oder verschwinden, oder, in anderen Fällen, neu gebildet werden usw. Es gibt aber auch Fälle, wo eine Genmutation ein bestimmtes Merkmal sozusagen ins Schwanken bringt, so daß es Abweichungen in zwei entgegengesetzten Richtungen von der Norm ergeben kann. Bei *Drosophila* sind mehrere solche Mutationen bekannt. Auf Abb. 6 ist die Variabilität des Tetrapteramerkmals, daß durch eine rezessive Mutation im III-Chromosom erzeugt wird, dargestellt. Die Halteren der Fliege können

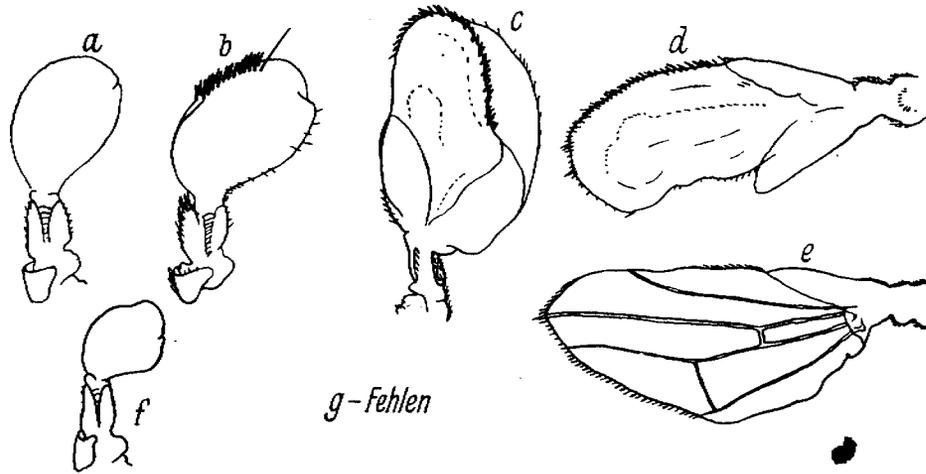


Abb. 6. Variabilität des Merkmals tetraptera bei *Drosophila melanogaster*. Die Mutation tetraptera ruft eine Umwandlung der Halteren (a) in Flügel (b—e) oder eine Reduktion der Halteren bis zum vollkommenen Schwund (f—g).

einerseits zu einem richtigen kleinen Flügel ausgebildet, andererseits aber auch bis zum vollkommenen Schwund reduziert werden (Asturoff 1929). Abb. 7 zeigt eine ähnliche Erscheinung bei der oben schon erwähnten Mutation Polyphän von *Drosophila funebris*: gewisse Thoraxborsten können durch diese Mutation vergrößert, verdoppelt, aber auch reduziert und zum vollkommenen Schwund gebracht werden. In diesem Fall konnte auch eine etwas tiefere Analyse der polaren Wirkung eines Gens durchgeführt werden. Alle Wirkungen dieses Gens werden nämlich durch Herabsetzung der Temperatur verstärkt und durch Erhöhung abgeschwächt. Dieser Regel folgt auch der Prozentsatz der veränderten Borsten. Nun zeigt sich aber, daß bei hohen Temperaturen, wo die Wirkung schwach und die Zahl der veränderten Borsten gering ist, die meisten veränderten Borsten Plusveränderungen zeigen. Bei tiefer Temperatur ist die Wirkung des Gens stärker, die Zahl der veränderten Borsten höher und unter den veränderten Borsten kommen fast ausschließlich Reduktionen vor. Es hat also den Anschein, daß in diesem Fall das Gen wie viele Pharmaka wirkt: bei schwacher Wirkung stimulierend, bei starker hemmend. Man könnte sich dies vorstellen, wenn man

annimmt, daß die primären Genprodukte eine Art von Morphohormone sind. Ob allerdings alle polar variierenden Erbmerkmale auf diese Weise erklärt werden können, kann zunächst noch nicht behauptet werden. Manche Fälle, die wir am Schluß noch erwähnen werden, scheinen ganz anders zustande zu kommen.

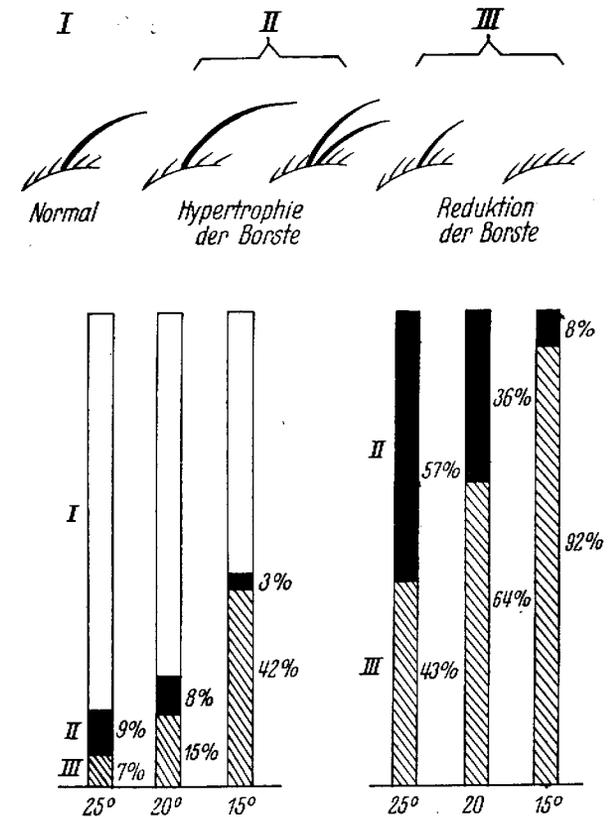


Abb. 7. Durch die Mutation Polyphän hervorgerufene polare Schwankung von Thoraxborsten bei *Drosophila funebris*, im Temperaturversuch. Oben drei Variationsklassen dieser Borsten (I normal, II Vergrößerung und Verdoppelung, III Reduktion). Unten die Frequenz der verschiedenen Klassen bei drei verschiedenen Temperaturen: links Erhöhung der Häufigkeit der Borstenveränderungen mit Herabsetzung der Temperatur; rechts relative Häufigkeit der Plus- und Minusveränderungen unter verschiedenen Temperaturen (weiß Normal, schwarz Plusveränderungen, gestrichelt Minusveränderungen).

5. Konstant und variabel sich manifestierende Gene

Bei den polar variierenden Merkmalen sind wir schon an ein weiteres sehr wichtiges Phänomen der Genmanifestation gelangt: Konstanz bzw. Variabilität der Manifestation einzelner Genmutationen. In der experimentellen Genetik werden für Versuche über Erbgang, Lokalisation der Gene und andere Studien über den Mechanismus der Vererbung meistens nur die sogenannten „guten“, also deutlich und konstant sich manifestierenden Mutationen benutzt. Diejenigen dagegen, die schwer faßbare, variable Merkmale erzeugen und sich

„schlecht“ manifestieren, werden sehr oft nicht weitergeführt und in der Arbeit nicht berücksichtigt. Wird aber die gesamte Variabilität, und die gesamte Mutabilität einer Art verfolgt, so sieht man, daß unter den Mutationen sich eine Skala vorfindet von solchen, die sich unter allen Umständen klar und konstant manifestieren, bis zu solchen, die nur ganz kleine, undeutliche Merkmalsabweichungen hervorrufen, oder verschiedener Nebenbedingungen bedürfen, um sich überhaupt phänotypisch zu manifestieren. Mutationen des letzten Typs, also kleine oder schwach und variabel sich manifestierende, sind wohl bei allen Organismen die weitaus häufigsten. Es muß dabei bemerkt werden, daß die Gene selbst in allen Fällen praktisch konstant sind und durch verschiedene äußere und innere Bedingungen praktisch (abgesehen von seltenen Mutationen) unbeeinflussbar bleiben. Eine Ausnahme bilden bestimmte stark mutable Allele, die aber in allen unseren weiteren Überlegungen nicht gemeint sind. Wir sprechen hier von konstanter oder variabler Manifestierung an sich immer konstanter Gene.

Wir kennen also auf der einen Seite Gene, die unter allen, praktisch und experimentell vorkommenden Bedingungen sich gleich und konstant manifestieren; auf der andern Seite kommen wir über verschiedene Stufen der variablen Genmanifestation sozusagen an „die Grenze der Erblichkeit“. Es sind Mutationen bekannt, die in homozygoten Kulturen nur bei einem ganz geringen Prozentsatz der Individuen sich phänotypisch manifestieren, und so auf den ersten Blick mit den anfangs erwähnten seltenen, nicht erblichen Modifikationen verwechselt werden können. Die „schlechten“, variabel sich manifestierenden Mutationen sind für die Studien über den Mechanismus des Erbganges un bequem, für phänogenetische Zwecke bilden sie aber das interessanteste Material. Im folgenden werden wir einige Phänomene der variablen Genmanifestierung kennen lernen, die deswegen interessant sind, weil wir in der angewandten Genetik, und vor allem in der Erbpathologie des Menschen, vorwiegend mit variabel sich manifestierenden Genen zu tun haben.

III. Phänomene der variablen Genmanifestierung

Es wurde oben schon erwähnt, daß verschiedene Gene in bezug auf Stärke und Art der Manifestierung sich voneinander stark unterscheiden können. Unterschiede in der Art des Manifestierens findet man auch bei verschiedenen Allelen desselben Gens und schließlich auch in verschiedenen Kulturen desselben Allels. Dabei können sich verschiedene Gene und Allele sowohl in Häufigkeit und Ausprägung der Merkmals-Manifestation, also in der Intensität ihrer Manifestierung, als auch in der Lokalisation und Art des hervorgerufenen Merkmals unterscheiden. Es sind z. B. bei *Drosophila melanogaster* von dem bekannten Gen *eyeless*, dessen Mutationen die Augen reduzieren, zwei Allele bekannt, von denen das eine bedeutend stärker, aber auch variabler als das andere sich manifestiert. Beide rufen aber im wesentlichen genau das gleiche Merkmal hervor. Auf der anderen Seite kennen wir zwei Allele des Gens *spineless*, ebenfalls bei *Drosophila melanogaster*, von denen das eine (*spineless*) Borsten und Haare der Fliegen reduziert, das andere (*aristopedia*) aber die Fühler am Kopfe der Fliege in beinartige Gebilde umwandelt. Hier handelt es sich also

um einen Unterschied nicht in der Intensität, sondern in dem, was man Spezifität der Genmanifestierung nennen kann. Unterschiede beider Art (Intensität und Spezifität) findet man bei den variabel und schwach sich manifestierenden Genen auch unter verschiedenen, und in verschiedenem Milieu gezüchteten Kulturen und Stämmen desselben Allels. Da Manifestationsunterschiede verschiedener Gene und Allele sozusagen eine Selbstverständlichkeit sind, so werden wir im weiteren uns auf Intensitäts- und Spezifitätsunterschiede innerhalb der Manifestierung desselben Gens und Allels konzentrieren.

1. Intensität der Genmanifestierung

Zwischen verschiedenen Mutationen verschiedener Gene findet man zweierlei Unterschiede in der Intensität der Manifestierung:

1. In der Manifestationswahrscheinlichkeit, also Häufigkeit, mit der das betreffende Merkmal in einer homogenen Kultur überhaupt zur phänotypischen Manifestation kommt; unter den verschiedenen *cut*-Allelen von *Drosophila melanogaster*, die Ausschnitte am Flügelrand hervorrufen, gibt es z. B. welche, die in 100 %, und andere, die sich nur selten phänotypisch manifestieren.
2. Findet man Unterschiede in dem Grad der Merkmalsausprägung; das Allel *ivory* der multiplen *white*-Allelenreihe der *Drosophila melanogaster* ruft z. B. eine bedeutend stärkere Aufhellung der Augenfarbe als das Allel *coral* derselben Allelenreihe hervor.

Dieselben zwei Phänomene, nämlich verschiedene Manifestationswahrscheinlichkeit, die wir weiter als Penetranz bezeichnen werden, und die verschiedene Merkmalsausprägung, die wir weiter als Expressivität bezeichnen werden, findet man auch in der variablen Manifestationsintensität eines einzelnen Gens. Wir werden dieses weiter an einem gut untersuchten Beispiel, der rezessiven Mutation *v_{ti}* von *Drosophila funebris* (die die Queradern an den Flügeln unterbricht) kennenlernen.

a) Penetranz

Das Gen *v_{ti}*, dessen Variabilität auf Abb. 8 dargestellt ist, gehört zu den ganz schwachen Mutationen: in homozygoten *v_{ti}*-Kulturen ist die Penetranz etwa 1—5 %. Die Manifestation dieses Gens wird aber stark erhöht in Anwesenheit eines anderen, ebenfalls rezessiven Gens, das die zweite Längsader am Flügel verkürzt. In solchen doppelt-rezessiven Kulturen kann die Penetranz von *v_{ti}* von etwa 40 % bis 100 % variieren. Die Manifestation von *v_{ti}* kann sowohl durch gewisse äußere Bedingungen (vor allem Temperatur) als auch durch weitere Modifikationsgene beeinflusst werden. Um dieses zu untersuchen, wurde das *v_{ti}*-Gen in verschiedenen genotypisches Milieu, also in genetisch sonst verschiedene Stämme hineingekreuzt und dann in strenger Inzucht auf verschiedene Manifestation selektioniert. Dadurch wurden homozygote *v_{ti}*-Stämme, die sich in einer Reihe von Modifikationsgenen unterscheiden, alle aber in sich homogen sind, gewonnen. Man konnte nun unter gleichen Milieubedingungen die

Manifestation des vti-Merkmals in verschiedenen Stämmen, und unter Einwirkung verschiedener Milieubedingungen innerhalb eines reinen Stammes beobachten. Es wurden 30 Stämme selektiert, die sich im Prozentsatz der vti-

Einfluss des „Genotypischen Milieu“ auf Penetranz, Expressivität und Spezifität von *venae transversae incompletae* bei *Drosophila funebris*

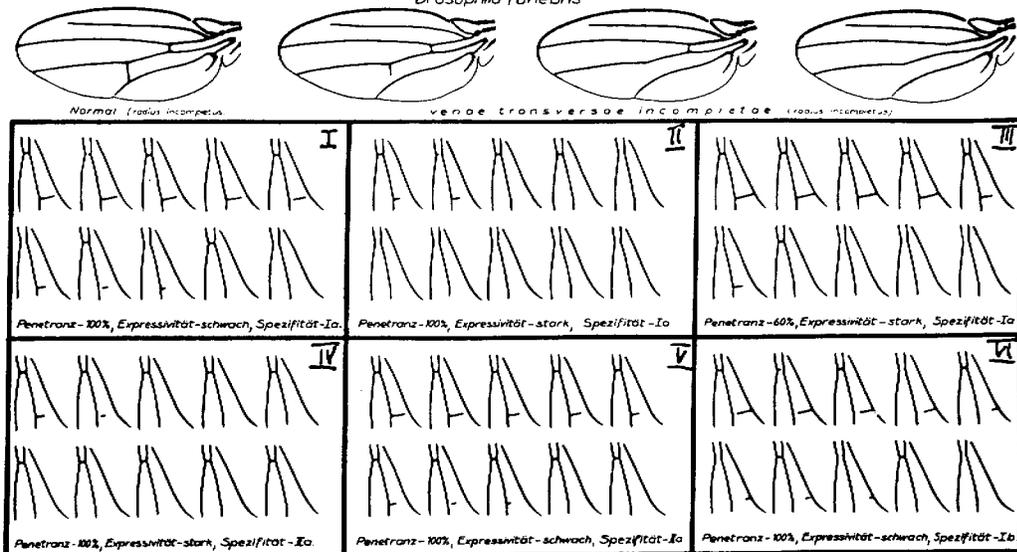


Abb. 8. Einfluß des genotypischen Milieus auf die Manifestierung der Mutation vti bei *Drosophila funebris*. Bildliche Darstellung von 6 verschiedenen, selektierten, homozygoten vti-Kulturen.

Penetranz voneinander unterscheiden, und eine Penetranzskala von ungefähr 40—100 % ergeben. Kreuzungen verschiedener Stämme haben gezeigt, daß die Penetranz durch viele verschiedene Modifikationsgene beeinflusst werden kann.

b) Expressivität

In den verschiedenen selektierten vti-Stämmen ist ein gewisser Zusammenhang zwischen Penetranz und Expressivität (Ausprägungsgrad des Merkmals) vorhanden, der sich darin ausprägt, daß die Stämme mit der schwächsten Expressivität sich unter ebenfalls schwach-penetranten befinden und umgekehrt. Die Expressivität wird dabei durch den Prozentsatz der Individuen mit dem stärksten Ausprägungsgrad des Merkmals (vollkommenes Fehlen der zweiten Querader) unter allen manifesten Individuen ausgedrückt. Aus Abb. 8 und Tabelle 3 ist aber zu ersehen, daß trotz dieses Zusammenhanges auch eine gewisse Unabhängigkeit der Penetranz und Expressivität besteht: es gibt schwach-penetrante und dabei stark-expressive und andererseits absolut-penetrante und doch schwach-expressive Kulturen. Es stellt sich somit heraus, daß durch das genotypische Milieu, also durch Modifikationsgene, die Penetranz und die Expressivität der Genmanifestierung zum Teil unabhängig voneinander beeinflusst werden können. Ebenso wie die Penetranz kann die Expressivität auch durch Außenbedingungen, in diesem Falle durch Temperatur, mehr oder weniger stark beeinflusst werden.

Tabelle 3. Intensität (Penetranz und Expressivität) der vti-Manifestierung in 30 verschiedenen, selektierten, lange ingezüchteten Stämmen, die nach ansteigender Penetranz angeordnet sind. Die Klassen bedeuten: + — normal; I—2. Querader unterbrochen; 2—2. Querader fehlt vollkommen.

| Nr. | Kulturen | Zahl der linken Flügel Klassen | | | | Penetranz % | Expressivität % |
|-----|----------|--------------------------------|-----|-----|-------|-------------|-----------------|
| | | + | 1 | 2 | Total | | |
| 1 | Nr. 20 | 252 | 154 | 22 | 428 | 41,1 | 12,5 |
| 2 | Nr. 27 | 157 | 132 | 47 | 336 | 46,7 | 26,2 |
| 3 | Nr. 33 | 171 | 138 | 80 | 389 | 56,0 | 36,7 |
| 4 | Nr. 3 | 168 | 107 | 111 | 386 | 56,5 | 50,9 |
| 5 | Nr. 85 | 148 | 106 | 92 | 346 | 57,2 | 46,5 |
| 6 | „H“ | 221 | 89 | 232 | 542 | 59,2 | 72,3 |
| 7 | „F“ | 166 | 149 | 119 | 434 | 61,7 | 44,4 |
| 8 | „I“ | 142 | 193 | 88 | 423 | 66,4 | 31,3 |
| 9 | Nr. 32 | 163 | 127 | 214 | 514 | 67,6 | 62,7 |
| 10 | „E“ | 161 | 221 | 173 | 555 | 71,0 | 43,9 |
| 11 | Nr. 17 | 138 | 181 | 203 | 522 | 73,6 | 52,8 |
| 12 | Nr. 37 | 107 | 261 | 98 | 466 | 77,0 | 27,3 |
| 13 | „A“ | 98 | 164 | 200 | 462 | 78,8 | 55,0 |
| 14 | „K“ | 95 | 45 | 386 | 481 | 80,3 | 88,3 |
| 15 | Nr. 34 | 78 | 152 | 183 | 413 | 81,1 | 54,6 |
| 16 | „III“ | 53 | 81 | 187 | 321 | 83,5 | 69,6 |
| 17 | Nr. 35 | 57 | 243 | 145 | 465 | 87,2 | 35,5 |
| 18 | „D“ | 48 | 227 | 261 | 536 | 91,0 | 53,5 |
| 19 | „C“ | 30 | 91 | 265 | 386 | 92,2 | 74,4 |
| 20 | Nr. 7 | 13 | 151 | 287 | 451 | 97,1 | 65,5 |
| 21 | Nr. 215 | 5 | 124 | 229 | 358 | 98,6 | 64,9 |
| 22 | „L“ | — | 316 | 131 | 447 | 100 | 29,3 |
| 23 | Nr. 13 | — | 216 | 193 | 409 | 100 | 47,1 |
| 24 | „B“ | — | 195 | 208 | 403 | 100 | 51,6 |
| 25 | „I“ | — | 106 | 267 | 373 | 100 | 71,6 |
| 26 | Nr. 88 | — | 112 | 351 | 463 | 100 | 75,8 |
| 27 | „IV“ | — | 81 | 331 | 412 | 100 | 80,3 |
| 28 | Nr. 31 | — | 73 | 349 | 422 | 100 | 84,7 |
| 29 | Nr. 225 | — | 4 | 399 | 403 | 100 | 99 |
| 30 | Nr. 235 | — | 1 | 427 | 428 | 100 | 100 |

c) Beziehungen der Intensität der Genmanifestierung zur Dominanz

Es ist naheliegend, eine enge Beziehung der Intensität der Genmanifestierung zur Dominanz anzunehmen. Die Tatsachen widersprechen aber einer solchen Annahme. Bei der Durchsicht verschiedener Mutationen bei verschiedenen Objekten stellte sich heraus, daß verschiedene Grade der Manifestationsintensität ziemlich gleichmäßig sowohl unter dominanten als auch unter rezessiven Mutationen vorkommen. Anfangs wurde schon erwähnt, daß der Grad der Dominanz bei verschiedenen Mutationen sehr verschieden sein kann. Es stellt sich heraus, daß durch Selektion bestimmter Modifikationsgene nicht nur der Grad der Dominanz beeinflusst werden kann, sondern daß sonst rezessive Mutationen zu schwach-dominanten gemacht werden können. Auch die vti-Mutation von *Drosophila funebris* ist in manchen Kulturen schwach-dominant;

dabei ist es bemerkenswert, daß diese schwach-dominanten Kulturen sich nicht unter den Kulturen mit der stärksten Intensität der Genmanifestierung befinden. Es ist somit anzunehmen, daß auch in bezug auf Modifikationsgene, die die Manifestation eines Hauptgens beeinflussen, zwischen Intensität der Genmanifestierung und dem Dominanzgrad eine gewisse Unabhängigkeit besteht.

2. Spezifität der Genmanifestierung

a) Lokalisation und Art des Merkmals

Unter Spezifität der Genmanifestierung wird, wie oben schon erwähnt wurde, die Lokalisation und morphophysiologische Art des Merkmals verstanden. Wir haben schon gesehen, daß beides bei verschiedenen Mutationen verschieden sein kann. Wie weiter an dem gleichen Beispiel der *v ti*-Mutation von *Drosophila funebris* gezeigt wird, kann die Spezifität, vor allem in bezug auf Lokalisation und Ausbreitung des Merkmals, auch in verschiedenen Kulturen desselben Gens variieren.

b) Wirkungsfeld des Gens

Die Lokalisation eines Merkmals kann bei den variabel sich manifestierenden Mutationen variieren. Mit Ansteigen der Expressivität dehnen sich die meisten morphologischen Merkmale aus. Jedes auch variabel sich manifestierende Gen hat aber in bezug auf jedes von ihm bedingte Merkmal ein bestimmtes Wirkungsfeld, in dem das betreffende Merkmal sich manifestieren kann, und je nach Grad der Expressivität kann das Wirkungsfeld mehr oder weniger ausgenutzt werden. Von zwei borstenreduzierenden Mutationen von *Drosophila* kann die eine z. B. mehr oder weniger stark die Borsten auf dem Thoraxrücken und eine andere die Kopfborsten oder Skutellumborsten angreifen. Die Wirkungsfelder verschiedener Gene können ganz getrennt sein, sie können aber auch sich überschneiden oder vollkommen decken (Rokizky 1930). Die schon früher erwähnten Selektionsversuche mit der Queradermutation *v ti* haben gezeigt, daß auch in der Manifestierung eines einzelnen bestimmten Gens durch Modifikationsgene das Wirkungsfeld geändert werden kann. Ein deutliches Beispiel dafür ist auf Abb. 8 zu sehen. Oben links ist eine schwach-expressive Kultur angeführt, in der aber mit ziemlich gleicher Wahrscheinlichkeit, beide Queradern angegriffen werden können. In der unten links angeführten Kultur ist die Expressivität sehr stark: bei fast allen Individuen ist die zweite Querader ganz verschwunden. Die erste Querader wird aber trotzdem nie angegriffen. Es besteht somit zwischen diesen zwei Kulturen nicht nur ein Unterschied in Expressivität, sondern auch in dem potentiellen Wirkungsfeld des *v ti*-Gens. In den verschiedenen *v ti*-Kulturen, in denen die Intensität der Genmanifestierung nicht nur durch Selektion von Modifikationsgenen, sondern auch durch Temperatur beeinflusst werden konnte, hat letztere, ebenso wie auch andere Außenfaktoren, keinen Einfluß auf das Wirkungsfeld. Das Wirkungsfeld wird also in diesem, wie übrigens auch in allen andern bisher geprüften Fällen, ausschließlich durch Faktoren der erblichen Konstitution bedingt.

c) Variationsmuster des Merkmals

Wie wir eben gesehen haben, hat ein Gen, das sich in einem bestimmten genotypischen Milieu befindet, ein bestimmtes Wirkungsfeld. Durch das Wirkungsfeld sind die Ausdehnungsgrenzen, innerhalb deren das Merkmal variieren kann, festgelegt. Innerhalb dieser Grenzen kann das betreffende Merkmal aber

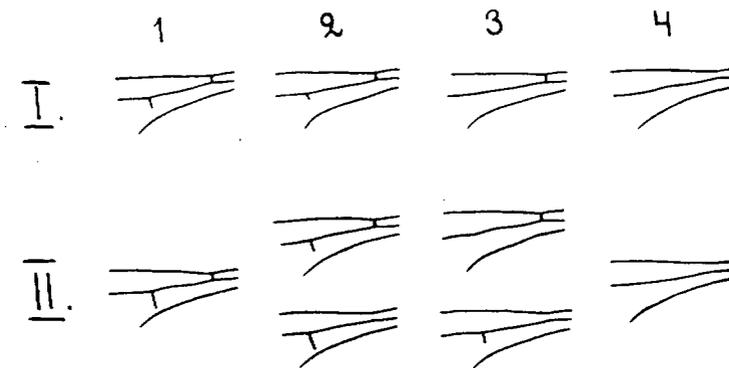


Abb. 9. Vier Expressivitätsstufen des *v ti*-Merkmals von *Drosophila funebris* in Stämmen: (I) in denen die 1. Querader nur nach Verschwinden der 2. Querader betroffen wird, und (II) in solchen, wo die Labilität beider Queradern ungefähr gleich ist.

verschiedene Variationsmodi zeigen. Auf Abb. 9 sind die Reihen der zunehmenden Expressivität des *v ti*-Merkmals in verschiedenen Kulturen, in denen sich das Wirkungsfeld auf beide Queradern ausdehnt, dargestellt. In manchen Kulturen verläuft die Reduktion der Queradern so, daß

die erste Querader nur dann angegriffen wird, wenn die zweite schon vollkommen verschwunden ist. Bei den anderen Kulturen beginnt der Prozeß des Queraderschwundes zwar auch immer an der zweiten Querader, kann aber dann sofort sich auch auf die erste Querader ausdehnen, ohne daß vorhin die zweite Querader ganz verschwindet. Der Unterschied zwischen diesen zwei Ausbreitungsmodi ist erblich und kann, ebenso wie das Wirkungsfeld, durch äußere Faktoren nicht beeinflusst werden.

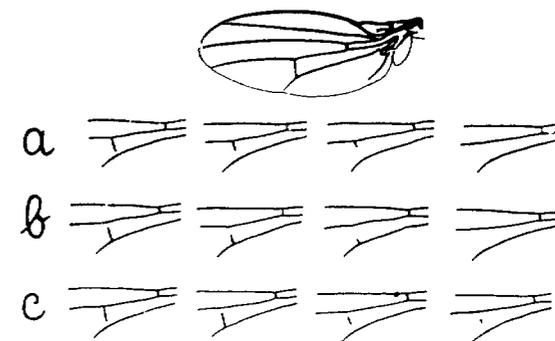


Abb. 10. Drei Variationsmuster (gerichtete Variationsreihen) des Verschwindens der 2. Querader in verschiedenen, darauf selektierten *v ti*-Kulturen.

Auf Abb. 10 ist ein weiterer Unterschied in dem Variationsmodus des *v ti*-Merkmals zu sehen. Durch Selektion konnte in verschiedenen Kulturen eine verschiedene Richtung des Verschwindens der zweiten Querader erzeugt werden. Bei dem a-Typ beginnt der Prozeß an einem Ende der zweiten Querader und

schreitet allmählich fort, bis die Ader vollkommen geschwunden ist. Bei dem b-Typ verläuft der Prozeß in entgegengesetzter Richtung. Und bei dem c-Typ wird die Ader zuerst an dem einen, dann an dem anderen Ende unterbrochen, und als letztes Stück vor dem Verschwinden bleibt die Mitte bestehen. Ein bestimmtes Variationsmuster des Merkmals ist, ebenso wie das Wirkungsfeld, rein erblich bedingt und kann durch Außenfaktoren nicht abgeändert werden.

3. Symmetrieverhältnisse der Genmanifestierung

An dem Beispiel des vti-Merkmals wurde gezeigt, daß die Intensität und Spezifität der Genmanifestierung nicht nur bei verschiedenen Mutationen verschieden sein kann, sondern auch innerhalb der variablen Manifestation eines

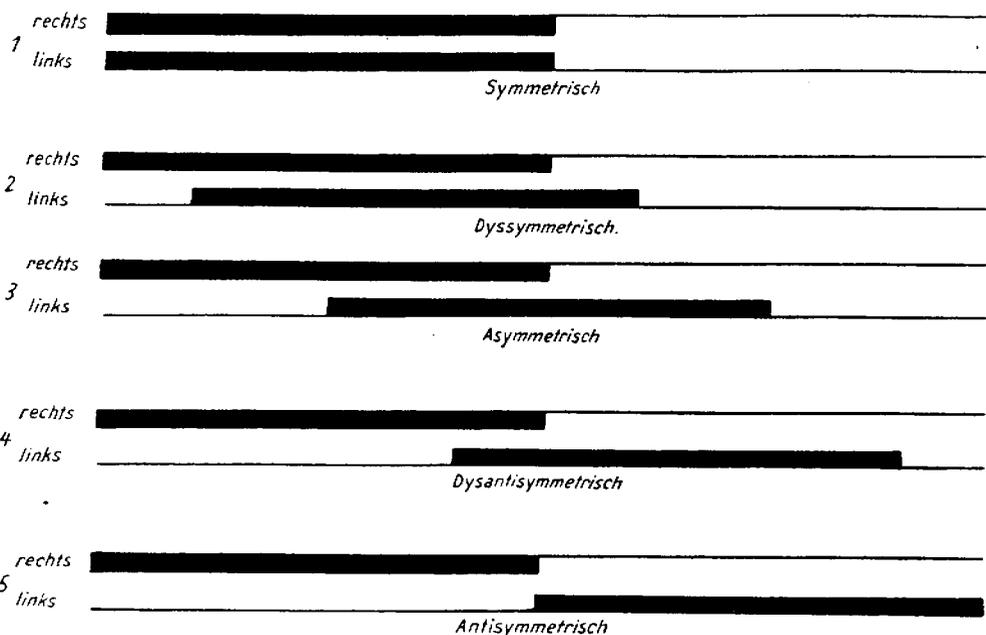


Abb. 11. Graphische Darstellung verschiedener möglicher Symmetriezustände in der Manifestierung unvollkommen penetranter (50% Penetranz auf jeder Körperhälfte) Merkmale mit gleicher Häufigkeit der Rechts- und Linksmanifestierung.

bestimmten Gens unter verschiedenen Bedingungen Unterschiede aufweisen kann. Die Intensität der Genmanifestierung kann dabei sowohl durch äußere als auch durch genetische Faktoren beeinflusst werden, die Spezifität nur durch letztere. Es bleibt jetzt noch ein Phänomen zu berücksichtigen, das in verschiedenen Fällen der variablen Genmanifestierung ebenfalls wesentliche Unterschiede zeigen kann: die Symmetrieverhältnisse. Die verschiedenen Fälle der variablen Genmanifestierung können bezüglich der Symmetrieverhältnisse folgendermaßen theoretisch klassifiziert werden:

- A. Einseitige Merkmale oder solche, die ausschließlich oder bevorzugt auf einer Körperseite auftreten.
- B. Beiderseitige Merkmale oder solche, die mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf beiden Körperseiten auftreten.

Wir werden uns hier näher mit der Gruppe der beiderseitigen Merkmale befassen. Innerhalb dieser Gruppe können theoretisch folgende Typen unterschieden werden:

1. Symmetrische Merkmale d. h. solche, wo die Manifestation auf der rechten und linken Seite eines Individuums immer gleich ist oder, variationsstatistisch ausgedrückt, in denen eine absolute oder sehr hohe positive Rechts-Linkskorrelation vorhanden ist.
2. Dyssymmetrische Merkmale, in denen eine nicht sehr ausgesprochene positive Rechts-Linkskorrelation vorhanden ist.

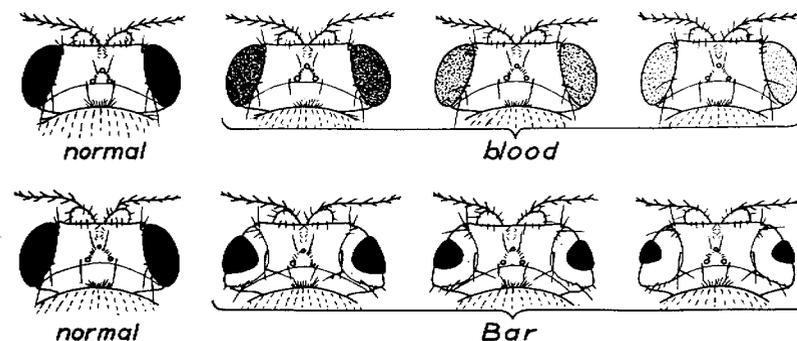


Abb. 12. Symmetrische Variation der Manifestierung der Mutationen blood und Bar von *Drosophila melanogaster*.

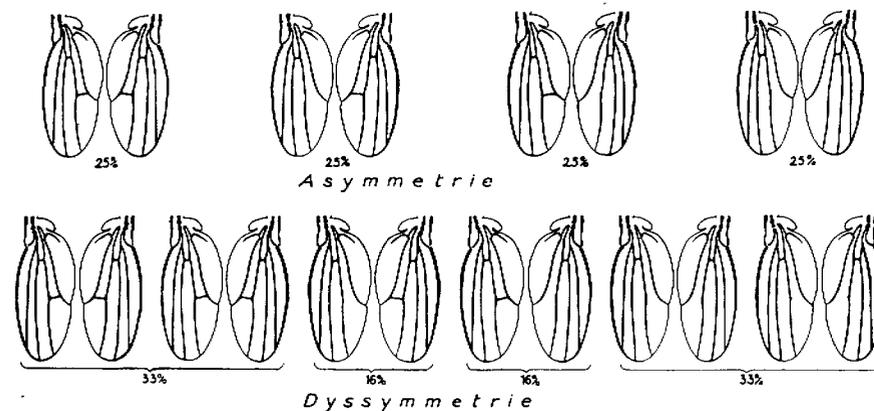
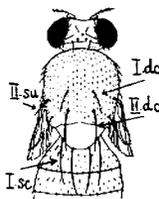


Abb. 13. Asymmetrische (oben) und dyssymmetrische (unten) Manifestierung der Mutation vti von *Drosophila funebris* in zwei verschiedenen Kulturen mit etwa 50% Penetranz auf jeder Körperseite.

3. Asymmetrische Merkmale, oder solche, bei denen die Manifestierung rechts und links unabhängig voneinander variiert, so daß die Zahl der symmetrisch manifestierten Individuen sich aus der zufälligen Kombination der Rechts- und Linksmanifestierung ergibt; variationsstatistisch ist in diesen Fällen keine Rechts-Linkskorrelation vorhanden.
4. Dysantisymmetrische Merkmale oder solche, bei denen eine nicht sehr ausgesprochene negative Rechts-Linkskorrelation besteht.

5. Antisymmetrische Merkmale oder solche, bei denen eine Abstoßung zwischen Rechts- und Linksmanifestierung besteht und die also eine absolute oder sehr starke negative Rechts-Linkskorrelation zeigen.

Schematisch sind die oben aufgezählten Symmetrietypen auf Abb. 11 für Merkmale mit 50 % Penetranz auf jeder Körperseite dargestellt. Unter den verschiedensten Erbmerkmalen können wohl alle diese Typen, mit Ausnahme der



reinen Antisymmetrie, gefunden werden. Auf Abb. 12 sind zwei Beispiele von variabler symmetrischer Manifestierung bei *Drosophila melanogaster* angeführt, und Abb. 13 zeigt, zwei Kulturen des oben erwähnten *vti*-Gens mit asymmetrischer und dyssymmetrischer Manifestierung. Abb. 14 zeigt asymmetrische, dysymmetrische und dysantisymmetrische Variation einiger Borsten bei der Mutation Polyphaen von *Drosophila funebris*. Es soll hier noch bemerkt werden, daß in einigen *vti*-Kulturen durch Selektion auf Symmetrie der sonst asymmetrische Variationstyp dieses

Merkmals zu einem dysymmetrischen umgeändert werden konnte. Daraus geht hervor, daß der Symmetrietyp nicht nur von der Art des Hauptgens, sondern

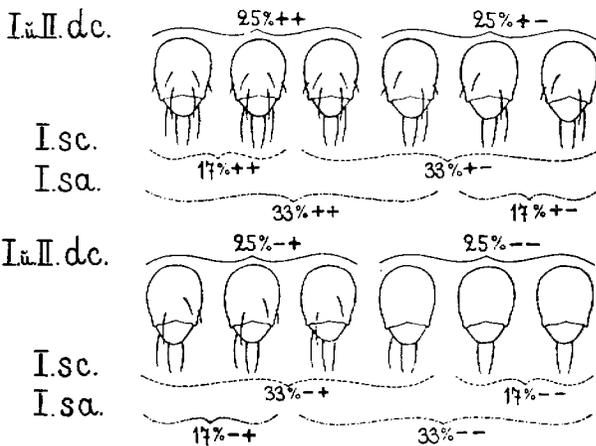


Abb. 14. Asymmetrische (I. und II. dc), dyssymmetrische (II. sa) und dysantisymmetrische (I. sc) Manifestationschwankungen der Reduktion einzelner Borstenpaare bei der Mutation Polyphaen von *Drosophila funebris*. Oben Kopf und Thorax von *Dros. funebris*; darunter Thoraxschemata mit den in Frage kommenden Borstenpaaren. Bezeichnungen: I. und II. dc = I. und II. dorsozentrale Borsten I. sc = I. skutellare Borsten, II. sa = supraalare Borsten. Der Übersichtlichkeit wegen wurde der Schwund verschiedener Borstenpaare als absolut korreliert und die Penetranz auf jeder Körperseite = 50 % gezeichnet.

auch von dem genotypischen Milieu, in dem sich das Hauptgen befindet, abhängt.

Das Vorkommen der verschiedenen Symmetrietypen läßt vermuten, daß unter den Faktoren, die über das Nichtmanifestieren oder Manifestieren des Merkmals, oder über einen bestimmten Expressivitätsgrad entscheiden, es einerseits solche geben kann, für die der Gesamtorganismus als Einheit dient, und andererseits solche, die in beiden bilateralen Organanlagen, unabhängig voneinander, varrieren können. Die Durchsicht des gesamten *Drosophila*-Mutanten-Materials zeigt auch, daß die meisten Färbungsmerkmale, deren Ausbildung vorwiegend humoral bedingt ist, symmetrisch varrieren; viele Strukturmerkmale zeigen aber asymmetrischen Variationstyp.

IV. Allgemeines Schema der Genmanifestierung und Begriffe des genotypischen, des äußeren und des inneren Milieus

Die obenerwähnten Phänomene der Genmanifestierung führen zu der folgenden allgemeinen Vorstellung über die phänotypische Realisation des Gens.

Die Tatsachen der weiten Verbreitung heterogener Gruppen und des weitgehenden Parallelismus der erblichen und nichterblichen Variabilität auf der einen Seite und die pleiotrope Wirkung der meisten Gene auf der anderen Seite zeigen, daß die Beziehungen zwischen Gen und Außenmerkmal sehr komplizierter Art sind, und nicht in einzelnen, unabhängigen Reaktionsketten, die von einem bestimmten Gen zu einem bestimmten Merkmal führen, bestehen. Man erhält vielmehr den Eindruck, daß jedes Gen am gesamten Entwicklungsvorgang beteiligt ist, in dem auch alle Einzelheiten von dem gesamten Genotyp kontrolliert werden. In diesem Sinne können auch alle Genmutationen als Modifikationsfaktoren der Merkmalsausbildung bezeichnet werden. Diese Vorstellung wird weiter bekräftigt durch die Analyse der variablen Genmanifestierung. Wir haben gesehen, daß die Penetranz, die Expressivität, das Wirkungsfeld, das Variationsmuster und die Symmetrieverhältnisse eines genbedingten Merkmals durch Selektion, also durch eine ganze Reihe von weiteren Modifikationsgenen, mitbeeinflusst werden. Das zeigt, daß an dem Zustandekommen eines bestimmten Erbmerkmals sehr viele experimentell erfaßbare einzelne Faktoren mitbeteiligt sind. Das, was oben an dem Beispiel des *vti*-Gens gezeigt wurde, stimmt im wesentlichen auch für jedes genügend analysierte, variabel sich manifestierende Gen: jedesmal wird die Manifestation des Hauptgens durch eine sehr große Zahl von Modifikationsgenen mitbeeinflusst. Wir haben gar keinen Grund und auch nicht die Möglichkeit anzunehmen, daß es sich jedesmal um spezifische, nur für das betreffende Merkmal bestimmte Spezialgene handelt, sonst würden wir zu irrsinnig hohen Genzahlen kommen. Wir müssen also annehmen, daß jedes Gen an einer ganzen Reihe von Entwicklungsvorgängen, wahrscheinlich an der gesamten Entwicklung beteiligt ist. Diese Annahme wird auch gestützt durch die Tatsache, daß wir unter der enormen Zahl der bei *Drosophila* bekannten Chromosomenmutationen und Chromosomenstückausfällen keinen einzigen Fall kennen, in dem auch der kleinste Ausfall aus dem Genom homozygot-lebensfähig wäre.

Manche Genmutationen modifizieren irgendeinen Entwicklungsvorgang so spezifisch und stark, daß ihre Wirkung unter allen Umständen, in allen Genotypen und unter Einfluß aller praktisch vorkommenden Außenbedingungen sich unverändert durch das komplizierte Entwicklungslabyrinth durchsetzt; das sind die „guten“, konstant sich manifestierenden Mutationen. Die anderen werden mehr oder weniger stark in ihrer Wirkung durch verschiedene andere an der Entwicklung beteiligte Faktoren beeinflusst, gehemmt oder gefördert. Dabei kann die Intensität ihrer Manifestierung, wie wir gesehen haben, sowohl durch Faktoren des genotypischen als auch durch die des äußeren Milieus beeinflusst werden. Die Spezifität ihrer Manifestierung ist aber, wie die bisher an verschiedenen Fällen durchgeführten Stichproben zeigen, ausschließlich oder fast ausschließlich erbbedingt.

Die Faktoren, die die Manifestation der einzelnen Gene beeinflussen, können alle als Milieu, in dem sich das betreffende Gen manifestiert, bezeichnet werden. Dieses Milieu kann leicht in genotypisches und äußeres Milieu eingeteilt werden; dabei wird unter ersterem die Kombination aller Gene, in der sich das betreffende Hauptgen bei dem gegebenen Individuum oder in der homozygoten Kultur befindet, verstanden, und zum äußeren Milieu gehört die Summe der Umwelteinflüsse. Wir müssen daneben aber einen anderen Begriff herausgliedern, der zunächst summarisch als „inneres Milieu“ bezeichnet werden kann. Dazu werden einerseits die noch wenig analysierten Fälle des Einflusses der Plasmakonstitution auf die Merkmalsentwicklung gehören und andererseits diejenigen Variationen des Entwicklungssystems, die in dem komplizierten Aufbau des Organismus immer vorhanden sind, und oft in keiner direkten Beziehung zum Variieren des äußeren und genotypischen Milieus stehen, ihrerseits aber die Manifestation gewisser Gene mitbeeinflussen können. Ich denke dabei vor allem an das asymmetrische Variieren beider Körperseiten, das auch in reinen Stämmen und praktisch konstanten Außenbedingungen nicht nachläßt.

Wir müssen uns also die Beziehungen zwischen einem Gen und einem Außenmerkmal als Zusammenwirkung einer genbedingten Modifikation des Entwicklungsvorganges mit einem bestimmten genotypischen, äußeren und inneren Milieu vorstellen, in einem Entwicklungssystem, dessen alle Elemente von dem Gesamtgenotypus kontrolliert werden. Wir kommen auf diese Weise zu einer modernisierten und genetisch fundierten Ganzheitsauffassung des Organismus.

Was nun die eigentliche Natur der Genmanifestierung betrifft, so können hier zweierlei Fragen gestellt werden:

1. Was eine Genänderung als solche mit sich bringt, ob es eine rein quantitative oder qualitative Änderung des Gens und der Entwicklungsvorgänge, an dem das betreffende Gen sich beteiligt, ist, und
2. ob die einzelnen Gene irgendwelche morphogenetische Substanzen produzieren oder die Korrelationsverhältnisse der Entwicklungsvorgänge verschieben.

Eine ausführliche Behandlung dieser Fragen gehört nicht mehr in den Rahmen dieses Vortrages. Ich werde deshalb nur ganz kurz die aus der Phänomenologie der Genmanifestierung sich ergebenden Vorstellungen erwähnen. Die erste von diesen Fragen wird hauptsächlich durch das Studium der Hin- und Rückmutationen (bezüglich der Natur der Genänderung durch Mutation) und durch Vergleich der Wirkung verschiedener Allele desselben Gens (bezüglich der Natur der Genwirkung) geklärt. Das Vorkommen von Hin- und Rückmutationen ist ein schwerwiegender Beweis gegen die rein quantitative Auffassung der Genmutationen. Die Feststellung der nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedenen Wirkung multipler Allele (wie z. B. der anfangs erwähnten spineless und aristopedia) sprechen auch gegen eine rein quantitative Auffassung über die Natur der Unterschiede in der Wirkung der mutanten und Ausgangsgenen. Bezüglich der zweiten Frage zeigt der heutige Stand unseres Wissens, daß eine einheitliche Antwort wohl nicht gegeben werden kann. In manchen Fällen, wie z. B. dem der anfangs erwähnten polaren Borstenvariation bei *Drosophila funebris*, haben wir guten Grund, die Bildung irgendwelcher

Morphohormone durch das betreffende Gen anzunehmen. In anderen Fällen scheint die Wirkung des Gens in der Beeinflussung der zeitlichen Lage und Dauer der kritischen Organisationsperiode zu bestehen. Diese Fragen gehören aber schon in das Gebiet der genetischen Entwicklungsphysiologie.

V. Anwendungsmöglichkeiten der Kenntnisse über die Phänomene der Genmanifestierung

Wir wollen zum Schluß noch kurz die angewandte Bedeutung der Analyse der Genmanifestierung erwähnen.

Die erste Anwendung besteht darin, daß die rein phänomenale und klassifikatorische Untersuchung der Genmanifestierung als Grundlage für die weitere Arbeit auf dem Gebiet der genetischen Entwicklungsphysiologie benutzt werden kann. Die tiefe, kausale Analyse einzelner genbedingter Entwicklungsvorgänge kann leicht zu einseitigen und deshalb grundsätzlich falschen Generalisationen verleiten, falls nicht das oben skizzierte, oberflächliche, aber dafür allgemeine Bild der Genmanifestierung berücksichtigt wird. Auf diese Fragen wollen wir hier nicht weiter eingehen, da die Zeit der allgemeinen, konkreten und fruchtbaren Theorien auf diesem Gebiet noch nicht gekommen ist. Es muß noch viel mühsame experimentelle Arbeit geleistet werden.

Die Kenntnis der verschiedenen Phänomene der Genmanifestierung kann aber schon jetzt mit Erfolg in der genealogisch und statistisch arbeitenden angewandten Genetik, vor allem in der Erbpathologie des Menschen, angewandt werden. Die Analyse des Erbganges ist bei genetisch so ungünstigen Objekten wie der Mensch sehr schwierig. Sie wird noch dadurch erschwert, daß die meisten, vor allem die krankhaften Merkmale sehr variabel sind. Um auf genealogisch-statistischem Wege brauchbare und exakte Ergebnisse zu erzielen, muß der Analyse des Erbganges eine ätiologisch richtige Klassifikation vorausgehen. Dabei kann die Kenntnis dessen, womit man in der Variabilität der Genmanifestierung zu rechnen hat, von großem Nutzen sein.

Das häufige Vorkommen von heterogenen Gruppen mahnt zur Vorsicht bei der statistischen Bearbeitung phänotypisch, also klinisch ähnlicher oder gleicher Erbkrankheiten aus verschiedenen, nicht verwandten Familien. Es kann schon jetzt mit Sicherheit behauptet werden, daß beim Menschen, z. B. die Poly- und Syndaktylien, striäre Erkrankungen, neurotische Muskelatrophien, Schizophrenie und auch verschiedene andere Krankheiten heterogene Gruppen bilden. Polydaktylien werden z. B. sicherlich durch mehrere verschiedene dominante und auch mindestens durch eine rezessive Mutation, unabhängig voneinander, in verschiedenen Sippen hervorgerufen. Die Schwierigkeiten einer richtigen, ätiologischen Klassifikation der Erbkrankheiten können also nur auf dem Wege der sorgfältigen klinischen Familienforschung überwunden werden.

Pleiotrope Gene sind auch schon beim Menschen bekannt. Ich brauche nur als Beispiele die Wilsonsche Krankheit oder die Amaurotische Idiotie zu nennen. Weitere Suche nach pleiotroper Manifestierung krankhafter Erbfaktoren ist von größter Bedeutung in Zusammenhang mit der Suche nach Frühsymptomen sich spät im individuellen Leben manifestierender Krankheiten, und dem

Herausfinden von Nebensymptomen, an denen sonst ähnliche Krankheiten getrennt und ätiologisch richtig klassifiziert werden könnten (Vogt 1930).

Die Tatsache der häufigen Verbreitung der unvollkommenen Dominanz und schwachen Intensität der Genmanifestierung erschwert die genealogische Mendel-Analyse. Viele Erbkrankheiten, die auf den ersten Blick wegen ihrer seltenen, sporadischen Manifestation innerhalb ihrer Sippe für rezessiv gehalten werden könnten, stellen sich bei näherer Untersuchung als dominante Mutationen mit schwacher und variabler Intensität heraus (Patzig 1933).

Auch Fälle polarer Manifestation wird man beim Menschen bei genauer Untersuchung verschiedener Fälle nicht selten vorfinden. Dazu gehören wohl Familien, in denen gleichzeitig Poly- und Syndaktylien auftreten und vielleicht auch Fälle, in denen familiär angehäuft Hyper- und Hypothyreoidismus vorkommt. Es gibt allerdings auch Fälle scheinbarer Polarität der Manifestierung. In gewissen Familien mit Huntingtonscher Chorea kommen z. B. Fälle vor, die statt Veitstanz eine Versteifung zeigen. Bei näherer Betrachtung und pathologisch-anatomischer Analyse hat es sich aber herausgestellt, daß hier eine Erhöhung der Expressivität und gleichzeitig vielleicht eine Änderung des Variationsmusters, also Spezifität des Merkmals vorliegt: in den Fällen, in denen von Anfang an statt Veitstanz eine Versteifung auftritt, handelt es sich um denselben pathologischen Prozeß, der bei der klassischen Chorea im eigentlichen Striatum beginnt, dort verläuft und nur selten das Pallidum ergreift; hier aber wird von Anfang an der Prozeß sowohl auf das Striatum als auch auf das Pallidum ausgedehnt, und die Schädigung des Pallidums führt zur Versteifung und Unterdrückung der gewöhnlichen striären Symptome (nach C. und O. Vogt).

Eine sorgfältige klinische Untersuchung erbbelasteter Familien in verschiedenen Sippen, Rassen und geographisch verschiedenen Gegenden, unter Berücksichtigung der Phänomene der variablen Genmanifestierung, kann in Zukunft viel Aufschlüsse über den Einfluß der erblichen Gesamtkonstitution auf die Manifestierung einzelner Erbkrankheiten ergeben und wird so zu einer wesentlichen Vertiefung der Ätiologie der Erbkrankheiten führen. Die Kenntnis aller Faktoren, die die Variabilität der Erbkrankheiten beeinflussen, ist auch eine Vorbedingung für eine zukünftige Therapie dieser Krankheiten, die noch sehr lange neben rassenhygienischen Maßnahmen, die zur Ausrottung der Erbleiden allmählich führen sollen, notwendig sein wird. In bezug auf genetische Entwicklungsphysiologie kann die menschliche Erbpathologie bei richtiger Fragestellung und Arbeitsmethodik auch sehr viel Wichtiges leisten; denn neben vielen Nachteilen hat der Mensch, als Objekt, auch einen großen Vorteil: kein einziger anderer Organismus ist morphophysiologisch, bis in die feinsten Details, so gründlich durchforscht, wie der Mensch.

Schrifttum

- Astauroff, B. L., Studien über die erbliche Veränderung der Halteren bei *Drosophila melanogaster*. Roux' Arch. 115 (1929).
— Analyse der erbl. Störungsfälle der bilateralen Symmetrie. Z. Ind. Abst. Vererb. 55 (1930).
Bridges, C. B., and Gabrictschevsky, E. G., The giant mutation in *Drosophila*. Z. Ind. Abst. Vererb. 46 (1928).
Danidenkow, S., Über die neurotische Muskelatrophie. Z. Neur., 107—108 (1927).
Dobzhansky, Th. G., Studies on the manifold effects of certain genes in *Drosophila*. Z. Ind. Abst. Vererb. 43 (1927).

- Dobzhansky, Th. G., The manifold effects of the genes Stubble and stubboid in *Drosophila*. Z. Ind. Abst. Vererb. 54 (1930).
Fischer, E., Genetik und Stammesgeschichte der menschlichen Wirbelsäule. Biol. Zbl. 53 (1933).
Fisher, R. A., The evolution of dominance. Biol. Reviews, 6 (1931).
Kühn, A., und Henke, K., Genetische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen an der Mehlmotte *Ephesia*. I—VII. Abh. d. Ges. d. Wissensch. Göttingen, mathem.-physik. kl., N. F. 15 Nr. 1 (1929).
— — Genetische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen an der Mehlmotte *Ephesia*. VIII—XII. Abh. d. Ges. d. Wissensch. Göttingen, mathem.-phys. kl., N. F. 15 Nr. 2 (1932).
Kühne, K., Symmetrieverhältnisse und die Ausbreitungszentren in der Variabilität der regionalen Grenzen der Wirbelsäule des Menschen. Z. Morph. u. Anthrop. 34 (1934).
Morgan, T. H., The role of environment in the realization of a sex-linked mendelian character in *Drosophila*. Amer. Nat., 49 (1915).
Morgan, Bridges, Sturtevant, The genetics of *Drosophila*. Bibliogr. Genet. 2 (1925).
Muller, H. J., Genetic variability, twin hybrids and constant hybrids in a case of balanced lethal factors. Genetics 3 (1918).
— Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc. 6. Intern. Congr. Genet. 1 (1932).
Patzig, B., Die Bedeutung der schwachen Gene in der menschlichen Pathologie, insbesondere bei der Vererbung striärer Erkrankungen. Naturwiss. 21 (1933).
Rokizky, P. Th., Über die differenzielle Wirkung des Gens auf verschiedene Körpergegenden. Z. Ind. Abst. Vererb. 57 (1930).
Schulz, J., The minute reaction in the development of *Drosophila*. Genetics 14 (1929).
Timoféeff-Ressovsky, H. A., Über phänotypische Manifestierung der polytopen (pleiotropen) Genovariation Polyphän von *Drosophila funebris*. Naturwiss. 19 (1931).
Timoféeff-Ressovsky, H. A. u. N. W., Über das phänotypische Manifestieren des Genotyps. II. Roux' Arch. 108 (1926).
Timoféeff-Ressovsky, N. W., Studies on the phenotypic manifestation of hereditary factors. I. J. de Biol. Exper., t. 1. (1925); und: Genetics 12 (1927).
— The phenotypic realization of the gene vti in *Drosophila funebris*. Proc. Allruss. Congr. Genet. 2 (1929).
— Gerichtetes Variieren in der phänotypischen Manifestierung einiger Genovariationen von *Drosophila funebris*. Naturwiss. 19 (1931).
— Die heterogene Variationsgruppe Abnormes Abdomen bei *Drosophila funebris*. Z. Ind. Abst. Vererb. 62 (1932).
— Mutations of the gene in different directions. Proc. 6. Intern. Congr. Genet. 1 (1932).
— Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. V. Z. Ind. Abst. Vererb. 66 (1933).
— Über die Vitalität einiger Genmutationen und ihrer Kombinationen bei *Drosophila funebris* und ihre Abhängigkeit vom genotypischen und vom äußeren Milieu. Z. Ind. Abst. Vererb. 66 (1934).
— Über den Einfluß des genotypischen Milieus und der Außenbedingungen auf die Realisation des Genotyps. Genmutation vti bei *Drosophila funebris*. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Physik.-Math. Kl., Fachgr. VI, N. F. Bd. 1, Nr. 6 (1934).
Timoféeff-Ressovsky, N. W. und H. A. Polare Schwankungen in der phänotypischen Manifestierung einiger Genmutationen bei *Drosophila*. Z. Ind. Abst. Vererb. 67 (1934).
Timoféeff-Ressovsky, N. W. und Vogt, O., Über idio-somatische Variationsgruppen und ihre Bedeutung für die Klassifikation der Krankheiten. Naturwiss. 14 (1926).
Timoféeff-Ressovsky, N. W. und Zarapkin, S. R., Zur Analyse der Formvariationen. Biol. Zbl. 52 (1932).
Verschuer, O. v., Allgemeine Erbpathologie des Menschen. Erg. Path. 26 (1932).
— Verh. d. 26. Kongr. dtsh. orthop. Ges. (1932).
Vogt, C. und O., Weitere biologische Beleuchtungen des Problems der Klassifikation der Erkrankungen des Nervensystems. Z. Neur. 128 (1930).
Zarapkin, S. R., und Timoféeff-Ressovsky, H. A., Zur Analyse der Formvariationen. II. Naturwiss. 20 (1932).