Mendelsche Spaltung und chemisches Gleichgewicht.

Von Otto Renner, München.

Die Gene oder Faktoren der Vererbungslehre sind von Johannsen und anderen Autoren mit chemischen Radikalen bezw. Radikalketten verglichen worden. Gegen diesen Vergleich hat E. Lehmann[1]) Einwände erhoben, die in folgender Überlegung ihre Wurzel haben: Die Reaktionen zwischen den Genen müssen nach den Erscheinungen der Mendelschen Spaltung umkehrbar sein; umkehrbare Reaktionen führen zu Gleichgewichten, die dem Massenwirkungsgesetz gehorchen; von den Erscheinungen des chemischen Gleichgewichts mit seinen Gleichgewichtskonstanten führt kein Weg zu der Verteilung der Gene, die den Regeln der Wahrscheinlichkeit folgt.

An einer anderen Stelle[2]) hat Lehmann seine drei Hauptthesen kurz wiederholt. Hier begründet er seine ablehnende Haltung auch mit dem Hinweis auf die Spärlichkeit der Erfolge, die den Versuchen, einen verhältnismäßig so einfachen Vorgang wie die Farbstoffbildung der Farbvarietäten von der chemischen Seite aufzuhellen, bis jetzt beschieden waren. Wenn ich recht sehe, liegt hier nur die phänotypische Auswirkung erblicher Fähigkeiten vor, die sich zwar auf chemische Erscheinungen bezieht, aber sonst mit den stofflichen Vorgängen bei der Übermittlung der Erbqualitäten nicht mehr zu tun hat als die Entfaltung irgendeines morphologischen Charakters. Für diese stofflichen Vorgänge an der „Vererbungssubstanz" die allerallgemeinsten chemisch-physikalischen Gesetzmäßigkeiten klarzulegen, darum handelt es sich, nicht um die experimentelle Lösung eines Einzelproblems der speziellen Chemie.

Das Beispiel einer reversiblen Reaktion, an dem Lehmann den Johannsen'schen Gedanken prüft, ist das bekannte der Esterbildung aus Alkohol und Essigsäure.

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftarrows CH_3COOC_2H_5 + H_2O.$$

Er vergleicht diese Reaktion mit dem Verhalten einer mendelnden Monohybride oder vielmehr mit der Bastardierung zweier Sippen, deren Keimzellen je ein einziges Gen bezw. einen einzigen stabilen Anlagenkomplex verkörpern. Denn er schreibt:

P_1		Alkohol	Essigsäure
	Sexualzellen	♂ Alkohol	♂ Essigsäure
		♀ Alkohol	♀ Essigsäure
F_1		Alkohol, Essigsäure (Essigester)	
	Sexualzellen	♂ Alkohol	♀ Essigsäure
		Essigsäure	Alkohol

F_2 1 Alkohol + 2 Essigester + 1 Essigsäure (abgekürzt).

Dazu hebt er hervor, die Esterbildung sei in Wirklichkeit gar nicht in dem schematisch dargestellten Sinn mit dem Bastardierungserfolg vergleichbar, weil neben dem Ester ein zweites Reaktionsprodukt, Wasser, auftrete, gegenüber dem einzigen Kreuzungsprodukt der F_1 (1914, S. 163: „Wenn wir mendeln [sic], so entsteht aus zwei Komponenten immer eine neue Form") bezw. gegenüber dem einen Heterozygotentypus in der F_2 (1918, S 548: „Wenn wir zwei durch ein Merkmalspaar verschiedene Sippen miteinander kreuzen, erhalten wir aus der F_1, abgesehen von den beiden ursprünglichen Formen, stets ein Intermediär- oder Mischungsprodukt, wenn auch auf reziproke Weise"). Lehmann stellt also 1. der chemischen Reaktion die Zygotenbildung im Vergleich gegenüber, während wir mit der Reaktion offenbar nichts anderes gleichsetzen dürfen als die Vorgänge bei der Erzeugung der Keimzellen, bei der Reduktionsteilung[3]);

[1]) Zeitschr. für Abstammungs- und Vererb.-Lehre. 1914, 13, 161.

[2]) Zeitschr. für Botanik, 1918, 10, 548. Sammelreferat „Über neuere Önotheren-arbeiten".

[3]) An anderen Stellen kommt er allerdings auf diese Auffassung zu sprechen, z. B. 1914, S. 164: „Reagieren die Gene nicht gleich aufeinander, sondern erst bei der endgültigen Vereinigung während der Reduktionsteilung . . . ."; und ähnlich S. 165, wo von Vermischung und Entmischung statt von Reaktion die Rede ist.

2. vergleicht er den gewählten Reaktionstypus mit dem Verhalten einer Monohybride statt mit dem einer Dihybride. Auf diese Weise durchgeführt muß der Vergleich mißglücken.

Der Bastardierung zweier in einem Merkmalspaar verschiedenen Sippen AB und Ab entspricht die Vermischung etwa von Lösungen von NaCl und NaBr (noch besser würden wir die Na-Salze zweier komplizierten organischen Säuren nehmen); die Keimzellenbildung ist dargestellt durch die Trennung der vorher gemischten Substanzen. Ob die Molekeln der Salze — angenommen, wir könnten solche erfassen — nach der Entmischung aus denselben Atomindividuen zusammengesetzt sind wie vor der Mischung, ob also Reaktion, d. h. Umtausch von Cl gegen Br, stattgefunden hat oder nicht, und ob in einer Keimzelle AB, die von der F_1 des Bastardes AA Bb gebildet wird, der Faktor A aus AB oder aus Ab stammt, ist gleichgültig und auch gar nicht zu ermitteln. Das Spalten einer Monohybride ist also einer Entmischung ohne Reaktion zu vergleichen; und umgekehrt: wenn zwischen den Komponenten einer Heterozygote keine „Reaktion" stattfindet, verhält sich der Bastard wie eine Monohybride („komplexheterozygotische" Önotheren)[4]). In monohybriden Rassenbastarden findet sicher auch Umtausch statt, wie zwischen NaCl und NaBr, ja sogar in homozygotischen Sippen, geradeso wie, auf dem Weg der Dissoziation, zwischen NaCl und NaCl, man merkt nur nichts von all diesen Reaktionen. In Komplexheterozygoten oder Kernchimären (Lotsy), wenn es solche tatsächlich gibt, unterbleibt dagegen die Reaktion wirklich.

In Äthylalkohol und Essigsäure können wir die Bilder zweier Sippen sehen, die je zwei frei mendelnde Gene bezw. zwei Faktorenkomplexe als ganze Erbmasse besitzen; ins Morphologische übersetzt, deren haploide Chromosomenzahl zwei ist. Das Radikal C_2H_5 soll durch das Faktorensymbol A bezeichnet werden, OH durch b, $C_2H_3O_2$ durch B, H durch a, dann ist Äthylalkohol = Ab, Essigsäure = aB, Ester = AB, Wasser = ab. Der Bastard AaBb kann aus AB und ab, aber ebensogut aus Ab und aB gebildet werden und liefert in beiden Fällen vier Sorten von Keimzellen, nämlich AB, Ab, aB, ab, d. h. sobald Ab und aB oder AB und ab miteinander zu reagieren Gelegenheit erhalten, treten alle vier Körper nebeneinander auf. Die Zygote AaBb kommt in unserem Reaktionsschema gar nicht vor, weil sie einen nicht reaktionsfähigen Zustand darstellt; wollen wir pedantisch vollständig sein, so ist die Heterozygote Ab·aB dem Gemisch Alkohol—Säure unter Bedingungen, die eine Reaktion verhindern, gleichzusetzen, und ebenso die Zygote AB·ab dem Gemisch Ester—Wasser. Die beiden Bastarde sind nicht voneinander zu unterscheiden, die beiden einfachen chemischen Systeme sind weit verschieden; das rührt davon her, daß die Konstitutionsunterschiede zwischen den Erbanlagen A und a bezw. zwischen B und b verschwindend gering sind gegenüber den Unterschieden zwischen den einfachen chemischen Radikalen. — Von den Mengen- bezw. Zahlenverhältnissen können wir erst später sprechen.

Solange wir bei den stofflichen Vorgängen, die der Bastardspaltung zugrunde liegen, eine Mehrzahl identischer Molekeln der beiderseitigen Keimplasmen als vorhanden annehmen, wie Lehmann zu tun scheint, müssen wir eine reinliche Entmischung der verschiedenen an Reaktion und Gegenreaktion beteiligten Körper fordern, um das Eintreten Mendelscher Spaltung statt konstanter intermediärer Vererbung verstehen zu können. Ein Mechanismus, der diese Scheidung in einem physikalischen Gemisch ausführen sollte, ist schwer auszudenken, und es wäre bei solcher Sachlage kaum zu verstehen, daß wir die Keimzellen in den allermeisten Fällen unzweifelhaft „rein" finden, daß sie in scharfer Alternative entweder Ausgangsverbindung oder Reaktionsprodukt enthalten, nicht beide zugleich. Dieser Schwierigkeit entgehen wir, wenn wir uns im Keimplasma, soweit es an den Erscheinungen der Mendelschen Spaltung beteiligt ist, zum wenigsten jede Molekelart durch ein einziges Individuum vertreten denken, so daß die Reaktionsvorgänge zwischen homologen Einzelmolekeln verlaufen und nach der Reaktion auch nur Einzelmolekeln sich voneinander trennen. Von einer „Mischung" einzelner Molekeln kann ja nicht die Rede sein. Sie können sich wohl

---

[4]) Renner, Versuche über die gametische Konstitution der Önotheren. Zeitschr. für Abstammungs- und Vererbungslehre. 1917. 18, 121.

verknäueln, und dabei oder beim Auseinanderweichen können sie Stücke untereinander austauschen oder einseitig aneinander verlieren (presence-absence Theorie!), aber zwei gleichgeartete Reaktionsprodukte, wie sie zwei Portionen einer homogenen Mischung entsprächen, könnten aus zwei nicht identischen Molekeln nur unter bestimmten, für Vererbungsverhältnisse sehr unwahrscheinlichen Voraussetzungen entstehen („Gametische Konstitution", S. 239 Anm.). In der Ehrlich'schen Theorie der Toxin- und Antitoxinwirkung hat die Vorstellung, die in der Zelle eine einzige Molekel sieht, sich bekanntlich als sehr fruchtbar erwiesen. Unter den Physikochemikern geht Trautz sogar so weit, den ganzen Organismus, soweit er organisiertes Gewebe ist, „abzüglich der frei zirkulierenden oder eingeschlossenen Lösungen" (brieflich), als eine riesenhafte Molekel anzusehen[5]). So werden wir im folgenden die Keimplasmen, soweit sie die Träger der mendelnden Grundunterschiede sind, also die Chromatinsysteme der Zellkerne, als Einzelmolekeln betrachten; der diploide Kern wäre dann vielleicht als ein Polymeres des haploiden anzusehen, und die qualitativen Unterschiede zwischen normalen Sippen und tetraploiden Riesenformen würden einigermaßen verständlich, wenn das Didiploidwerden wieder als Polymerisierung aufgefaßt würde. In gewissen Zuständen können wir wenigstens in jedem Chromosom eine einzige Molekel erblicken. Während des Zusammenlebens in den heterozygotisch- oder homozygotisch-diploiden somatischen Zellen sollen Reaktionen zwischen den „Haploidmolekeln" — bezw. bei Heterozygotie Isomerisierungen innerhalb der „Diploidmolekeln" — im allgemeinen nicht vorkommen, erst bei der Reduktionsteilung soll es den (entdimerisierten) Molekeln möglich werden miteinander zu reagieren, bevor sie sich trennen.

Echte Mutationen ohne Änderung des Chromosomenbestandes könnten bei Homozygoten am leichtesten als irreversible Isomerisierung des Keimplasma verstanden werden, die „Dauermodifikationen" der Bakterien als reversible Isomerisierung. Daß eine Isomerisierung in einer diploiden Zelle beide haploiden Chromatinsysteme gleichzeitig und gleichsinnig betrifft, ist äußerst unwahrscheinlich, und diese Erwartung wird durch Baur's Erfahrungen über Mutationen beim Löwenmaul bestätigt (Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre 1918, Bd. 19, S. 177).

Daß das Cytoplasma ebensogut wie das Chromatin als „Keimplasma" oder „Vererbungssubstanz" anzusehen ist, bedarf nicht der Erörterung; die ganz gewöhnliche Ungleichheit reziproker Artbastarde bestätigt die theoretische Forderung durchaus. In den bisher experimentell behandelten Fällen wird aber Cytoplasma nur von der Eizelle, nicht vom männlichen Element geliefert — die Frage der Übertragung von Chromatophoren oder Plastosomen durch das Spermium braucht uns nicht zu beschäftigen —, wir können deshalb nicht erfahren, was bei einer etwaigen Vereinigung verschieden gearteter Cytoplasmen in der Zygote und später bei der Reifeteilung geschieht. Geeignet erscheinende Objekte wären etwa Zygophyceen wie Spirogyra oder Zygomyceten wie Phycomyces. Von seiten des Cytoplasma wäre in solchen Fällen, in denen beide Gameten Vollzellen mit Kern und Plasma sind, im Falle einer Vermischung der beiden Plasmen wohl kon-

---

[5]) Trautz (Sitzgsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-naturw. Klasse, Abt. A, 1917, 3. Abhandl.: „Die Theorie der Gasreaktionen und der Molarwärmen", S. 39) meint, „daß kein Grund anzugeben ist, der die Auffassung verbietet, daß jeder einzelne lebende Organismus ein einziges Molekül sei . . . . Die Auffassung des Organismus als des größten uns bekannten Molekülgebäudes . . . . scheint auch die einzige zu sein, die dem Wesentlichsten des Organismus, dem Morphologischen, Rechnung trägt, zu dem letzten Grundes die Strukturchemie emporführen sollte, und dem Biologischen, worein die chemische Kinetik und Dynamik und die Physik Licht zu werfen berufen sind".

Johannsen („Die Naturwissenschaften", Berlin 1918, 6. Jahrg., S. 124) sagt allerdings: „Jedoch ist die Analogie — nämlich der Konstitution der Geschlechtszellen bezw. des befruchteten Eies — mit einem einzelnen chemischen Körper nicht befriedigend, man müßte eher an die Konstitution eines mehrphasigen Systems als Analogon des Genotypus denken". Der Gedanke ist vielleicht auf die Betrachtung des Verhältnisses zwischen Chromatin und Cytoplasma anwendbar.

stante Vererbung ohne Mendelsche Spaltung zu erwarten, doch scheint vegetative Abspaltung nicht ausgeschlossen. Unabhängig von der cytoplasmatischen Vererbung läuft wohl auch hier die auf dem Spiel der Chromosomen beruhende Mendelspaltung.

Wo die Spaltung bei Bastardsippen auszubleiben scheint, wie in der F_3-Generation — also bei der Keimzellenbildung der F_2— gewisser Erophila- und Veronica-Mischlinge, erklärt Lehmann die Konstanz der aus der spaltenden F_2 hervorgegangenen Typen tatsächlich mit der Annahme schwer zu entmischender physikalischer Gemische der sonst mendelnden Erbsubstanzen (1914, S. 164). Aber vor der Diskussion dieser Deutung müßte in erster Linie nachgewiesen sein, daß die betreffenden Bastarde wirklich nur einerlei Keimzellen erzeugen. Solange nicht geprüft ist, ob alle Zygoten entwicklungsfähig und alle Sporen funktionsfähig sind, ist die Konstanz im Sinne von Gonengleichheit unbewiesen. Normale Mendelspaltung tritt nach Lehmann dann auf, wenn die entstandenen Gemische sich leicht entmischen lassen (S. 166). Aber wie sollten Erbsubstanzen, die sich in nichts anderem unterscheiden als etwa in einem einzigen Gen für Blütenfarbe, leichter zu entmischen sein als Palmitinsäure und Stearinsäure. Und gerade bei Kreuzungen von Rassen, in denen alle genotypischen Kombinationen, haploide wie diploide, gleich gut existenzfähig sind und die gleichen oder fast gleiche physiologische Konstanten haben, sind die Spaltungserscheinungen ideal übersichtlich; sie sind so übersichtlich, weil die physiologischen Konstanten gleich sind. Die Entmischung der Erbsubstanzen müßte also um so leichter gelingen, je ähnlicher diese einander sind. Das wird niemand glauben.

Sobald wir die Vorgänge zwischen Einzelmolekeln ins Auge fassen, wird der statistische Sinn des Massenwirkungsgesetzes klar, und damit erweist sich die Anwendung des Gesetzes auf unsere ebenfalls mit statistischen Methoden zu bearbeitenden Probleme als möglich. Wenn in dem von Lehmann angezogenen Beispiel die Gleichgewichtskonstante K den Wert $^1/_4$ hat, so sagt das nichts anderes, als daß der molekulare Vorgang Alkohol + Säure = Ester + Wasser doppelt so leicht gelingt wie der umgekehrte. Angenommen unter 100 Zusammenstößen der Molekeln Ester und Wasser komme 10 mal ein Treffer, die Überführung in Alkohol und Säure vor, so geben 100 Zusammenstöße von Alkohol und Säure 20 mal das Molekelpaar Ester—Wasser. Deshalb muß in dem System, wenn es sich im (dynamischen) Gleichgewicht hält, das Produkt aus Konzentration des Esters und Konzentration des Wassers, also aus Zahl der Estermolekeln und Zahl der Wassermolekeln in der Raumeinheit, viermal so groß sein wie das Produkt aus Konzentration des Alkohols und Konzentration der Säure. Könnten wir also eine einzige Molekel Essigsäure mit einer einzigen Molekel Alkohol in einem abgeschlossenen Raum zusammensperren und den Zustand des kleinen Systems in jedem beliebigen Augenblick ermitteln, so würden 300 Beobachtungen 200 mal das Stoffpaar Ester—Wasser ergeben und 100 mal das Paar Alkohol—Säure. Nehmen wir nun an, daß die Gleichgewichtskonstante 1 sei statt $^1/_4$, daß also Reaktion und Gegenreaktion gleich leicht und somit gleich oft gelingen, so sehen wir die Zahlenverhältnisse einer normal mendelnden Dihybride vor uns. Diese Lage des Gleichgewichts ist bis jetzt wie es scheint in der Chemie nur von der Autorazemisation optisch aktiver Verbindungen [6]) bekannt. Doch rührt die im Laboratoriumsversuch

---

[6]) Vgl. z. B. Nernst, Theoretische Chemie, 7. Aufl. 1913, S. 364: „Häufig bildet sich bei Erwärmung einer optisch aktiven Verbindung allmählich von selbst das razemische Gemisch.“ — Oder Sackur, Die chemische Affinität und ihre Messung, Braunschweig, 1908, S. 47: „Im Gleichgewicht sind die optischen Isomeren in gleichen Konzentrationen vorhanden, ihre Gleichgewichtskonstante K ist = 1“. — Mit dem Beispiel der Autorazemisation hat mich auf meine Anfrage Herr Professor M. Trautz-Heidelberg bekannt gemacht, dem ich auch für die Begutachtung meiner Anwendung des Massenwirkungsgesetzes — wobei, wie er mir schreibt, sozusagen zeitliche Auffassung der Konzentration an die Stelle der sonst üblichen räumlichen tritt — und für manchen anderen wertvollen Rat zu großem Dank verpflichtet bin. Wie er mir mitteilt, hat er in seiner Vorlesung denselben Gedanken der Analogie zwischen Mendelschen Vererbungserscheinungen und chemischen Vorgängen entwickelt.

gewöhnliche Abweichung der Gleichgewichtskonstante von dem Wert 1 sicher davon her, daß die Körper, die wir reagieren lassen, und ihre Reaktionsprodukte sehr einfach oder doch verhältnismäßig einfach gebaut und untereinander sehr verschieden sind. Halten wir uns aber vor Augen, daß die Keimplasmen zweier Rassen, die sich nur in ein paar Genen unterscheiden, bei ihrer ungeheuer komplizierten Struktur so gut wie identisch sind, so erscheint es nicht merkwürdig, daß etwa der Faktor A sich genau gleich leicht in den übrigen Radikalkomplex einlagert, gleichgültig, ob dieser einen anderen Faktor B besitzt oder nicht[7]). Der Vergleich mit der Autorazemisierung stimmt insofern nicht ganz, als wir hier eine einzige Ausgangsverbindung, die optisch aktive Substanz haben, und ebenso ein einziges Umwandlungsprodukt, die optische Antipode, also im Gleichgewicht zwei in genau gleichen Konzentrationen vorhandene Stoffe antreffen, nicht vier. Ein wichtiger Vergleichspunkt ist aber, daß wegen der Ähnlichkeit der Konstitution, die gar nicht mehr weiter zu treiben ist, die Wahrscheinlichkeit der Bildung der beiden Antipoden genau gleich groß ist.

Wenn nach Nernst (Zeitschr. f. Elektrochemie 1904) reversible Reaktionen zwischen Kolloiden in homogener Lösung nie beobachtet wurden, so braucht uns das nicht zu stören. Es ist ja ganz unwahrscheinlich, daß das Massenwirkungsgesetz im homogenen System zu gelten aufhört, wenn die Teilchen der molekulardispersen Phase so groß sind, daß die Lösung die physikalischen Eigenschaften der Kolloidlösungen zeigt.

Faktorenkoppelung.

Die Erscheinung, daß gewisse Faktorenkombinationen gegenüber anderen bevorzugt sind, das Phänomen der Koppelung, scheint unter dem Gesichtspunkt des chemischen Gleichgewichts fürs erste leicht zu verstehen. In unserem alten Reaktionsbeispiel ist das Verhältnis Ester : Alkohol : Säure : Wasser wie 2 : 1 : 1 : 2, wenn äquimolekulare Mengen der beiden entsprechenden Stoffe in die Reaktion eingehen. Die „Gene" A und B, d. h. die Radikale C_2H_5 und $C_2H_3O_2$, sind mäßig streng „gekoppelt", insofern als die Kombinationen A B und a b doppelt so häufig sind wie die Kombinationen A b und a B. Der Sinn des Massenwirkungsgesetzes ist nun, daß im Gleichgewicht dieses Mengenverhältnis, also bei molekularen Einzelvorgängen dieses Häufigkeitsverhältnis, sich immer herstellt, einerlei ob primär A B und a b oder A b und a B in die Reaktion eintreten. Ob es diese Form von Koppelung gibt, bleibt noch abzuwarten. In den bis jetzt genauer bekannten Fällen macht aber die Koppelung der dominanten Gene einerseits und der rezessiven andrerseits, die in einem aus A B und a b gebildeten Bastard anzutreffen ist, in dem Bastard aus A b und a B einer „Abstoßung" zwischen den dominierenden Faktoren, was so viel ist wie Koppelung zwischen einem dominierenden und einem rezessiven Faktor, Platz, d. h. es sind wieder die elterlichen Kombinationen, diesmal A b und a B, häufiger als die neu zu bildenden Zusammenstellungen A B und a b, und zwar sind bei wirklich entsprechenden Sippen die Intensitäten von Koppelung und Abstoßung gleich. Das scheint dem Massenwirkungsgesetz stracks zuwiderzulaufen. Durch Formeln wird das am deutlichsten. Schreiben wir das Mengenverhältnis Ausgangsverbindung: Reaktionsprodukt an, so bekommen wir für das Ester—Alkohol-Gleichgewicht:

$$\text{Ester} : \text{Alkohol} = 2 : 1, \quad \text{Alkohol} : \text{Ester} = 1 : 2,$$

dagegen für die Faktorenkoppelung mit dem Reduplikationsfaktor 2:

$$AB : Ab = 2 : 1 \text{ (Koppelung)}, \quad Ab : AB = 2 : 1 \text{ (Abstoßung)}.$$

---

[7]) Lehmann (Sammelreferat S. 548) schreibt: „Bei einer chemischen Reaktion entstehen zwei, zumeist sehr verschiedene Reaktionsprodukte." Und ausführlicher 1914, S. 164: „Wir werden uns vorstellen müssen, daß durch diese Reaktionen (zwischen den Keimplasmen) neue Körper gebildet werden, welche für das Leben der Pflanze völlig ungeeignet sind oder andererseits durch sie für das Leben der Pflanze sehr wichtige Körper vernichtet werden. Reagieren die Gene nicht gleich aufeinander, sondern erst bei der endgültigen Vereinigung während der Reduktionsteilung . . . so würde zwar der Bastard entstehen können, er würde aber unfruchtbar sein." Das letzte scheint bei Artbastarden in der Tat vielfach vorzukommen. Wenn aber diese Verschiedenheit zwischen Reaktionsprodukten und Ausgangsverbindungen den Vergleich mit der Spaltung normal mendelnder Rassenbastarde stört, so liegt das nur an der ungeeigneten Wahl der Reaktionstypen, die Lehmann ins Auge faßt.

Wir ziehen daraus den Schluß: In den bekannten Fällen von Faktorenkoppelung liegen nicht chemische Reaktionen vor, die eine andere Gleichgewichtskonstante haben als 1, sondern Reaktion und Gegenreaktion gelingen bei Koppelung, wie sonst bei typischer Mendelspaltung, gleich leicht. Nur die Bedingungen für die Reaktion, die die fraglichen Gene betrifft, sind nicht in jeder Reduktionsteilung verwirklicht, und zwar sind sie in dem Bastard AB · ab ebenso häufig gegeben wie in dem Bastard Ab · aB. Ist die Konstellation von Bedingungen, die einen Austausch von A gegen a oder von B gegen b gestattet, einmal realisiert, so haben die Kombinationen AB und aB, also der Umtausch und die alte Bindung, gleiche Wahrscheinlichkeit. Auf 100 Fälle möglichen Austausches kommen also 50 Fälle, in denen der Wechsel Ereignis wird. Aber die Bedingungen für den Austausch werden vielleicht unter 100 Reduktionsteilungen nur wenige Male verwirklicht. Unter dem Bild unseres Esterbeispiels dargestellt: Die Molekeln müssen oftmals aufeinanderstoßen, bis sie in dem ins Auge gefaßten Teil einmal miteinander reagieren können. — Die diploiden Zellen zweier Bastarde von den Konstitutionen ABC · abC und AbC · aBC (beide in der gewöhnlichen Formulierung Aa Bb CC geschrieben) sind, wenn zwischen den betreffenden Genen Koppelung statthat, als Isomere aufzufassen, was sich zwar nicht in phänotypischen Unterschieden der Somata (ob immer so?), wohl aber in den Zahlenverhältnissen der Gonentypen ausspricht.

Die Schule Morgan's drückt die Häufigkeit der Fälle, in denen zwei aus derselben Keimzelle stammende Gene getrennt, auf verschiedene Keimzellen verteilt werden, in Prozenten der Gesamtzahl der gebildeten Keimzellen aus; die höchste mögliche Zahl des „crossing over", der Überkreuzung, ist nach dem eben Gesagten 50 %. Das Vereintbleiben der Gene gemeinsamer Herkunft ist hier als das eigentlich zu erwartende Verhalten angesehen, und für die Mechanik der Trennung wird die unten zu erwähnende Erklärung gegeben. Die Reduplikationstheorie von Bateson und Punnet erwartet umgekehrt die freie Verteilung aller Gene und sucht das gelegentliche Vereintbleiben zu erklären, und zwar auf eine tief unwahrscheinliche Weise. Für unseren Vergleich mit den Gleichgewichtskonstanten sind die Koppelungs- bezw. Reduplikationszahlen der Gametenserien in der Sprache der Batesonschule bequemer. 50 % cross overs nach Morgan bedeuten das Fehlen jeder Koppelung, 0 % bedeutet absolute Koppelung, also gar keine Reaktion. 25 % cross overs entsprechen der Reduplikationsserie 3 : 1 : 1 : 3; die Serie 2 : 1 : 1 : 2, zu der wir die Gleichgewichtskonstante der Esterbildung umgeformt haben, entspricht einer Überkreuzung von 33,3 %. Allgemein bestehen zwischen c, der prozentualen Häufigkeit der Überkreuzung, und n, dem Reduplikationsfaktor, die Beziehungen

$$n = \frac{100 - c}{c} \text{ und } c = \frac{100}{n + 1}.$$

So weit läßt sich die chemische Betrachtung ohne Zuhilfenahme hypothetischer räumlicher Bilder durchführen. Weiterhin ist aber die Anknüpfung an morphologische Verhältnisse nicht zu umgehen. Wir bekennen uns mit dem entschiedenen Optimismus des cytologisch gerichteten Beurteilers zu der Überzeugung, daß die Vorgänge am Chromatin [8]) der Gonotokonten der sichtbare Ausdruck der Mendelschen Verteilung der Erbqualitätenträger sind, und denken uns in den vorbereitenden Phasen der Reduktionsteilung, in denen sich die Chromosomen als Paare dünner, parallel gelagerter Fäden darstellen, die beiden antagonistischen Keimplasmamolekeln zu langen Ketten ausgezogen, entsprechend unseren Strukturbildern komplizierter organischer Verbindungen. In diesem Zustand wären die Keimplasmen vorzugsweise reaktionsfähig und die Reaktionen beständen in nichts anderem, als in dem Austausch von Teilen der Ketten. Die nächst-

---

[8]) Von der Unterscheidung von Chromatin und Linin soll abgesehen werden.

[9]) Ausschlaggebend scheint mir die Arbeit von Hermann J. Müller, The mechanism of crossing over. The American Naturalist, 1916, 50. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse an *Drosophila* bringt das Buch von Morgan, Sturtevant, Müller, Bridges, The mechanism of Mendelian heredity, New York 1915. Ein ausführliches Referat von Nachtsheim in Zeitschr. f. Abstammgs.- u. Vererb.-Lehre 1919, **20**, 118—156.

iegende Vermutung schien mir die zu sein, daß beim Mendeln Seitenketten oder noch kleinere Radikalgefüge sich von der Hauptkette loslösen und im Umtausch gegen äquivalente Stücke oder mitunter auch einfach durch Addition (das von der presence-absence-Theorie allgemein geforderte Verhalten als Spezialfall) in die antagonistische Kette eingegliedert werden. Die bewundernswerten Studien Morgan's und seiner Mitarbeiter an der Fliege *Drosophila*[9]), die durch die Beobachtungen Baur's an *Antirrhinum*, dem Gartenlöwenmaul, bestätigt werden[10]), haben aber in, wie mir scheint, überzeugender Weise dargetan, daß nicht beliebige kleinste Fragmente an beliebigen Stellen der Molekelketten ausgewechselt werden[11]). Tritt innerhalb eines Chromosoms ein Bruch auf, so wird nicht etwa eine Seitenkette abgerissen, es wird auch gewöhnlich nicht ein Fragment durch zwei gleichzeitig erfolgende Schnitte aus dem Chromosom herausgebrochen, sondern von der einen Bruchstelle an reißt das ganze Stück bis zum Chromosomenende ab und wird durch das entsprechende Stück aus dem homologen Chromosom ersetzt[12]). Mehrfache (zwei- oder dreifache) Überkreuzung kommt wohl durch mehrere selbständige, zeitlich aufeinander folgende Austauschvorgänge zustande. Innerhalb der Chromosomen scheint, wenigstens bei *Drosophila*, keine Stelle vor der anderen in bezug auf die Zerreißung der Kette bevorzugt. Gekoppelt sind nun nach Morgan solche Gene, deren Träger in einem und demselben Chromosom liegen, und die Koppelung ist um so strenger, je näher die betreffenden Gene im Chromosom beisammen liegen; denn die Wahrscheinlichkeit eines Bruchs des Chromosoms innerhalb einer gegebenen Strecke ist um so kleiner, je kürzer die betreffende Strecke ist. Absolute Koppelung besteht nach Baur zwischen solchen Genen, die in einem und demselben Chromomer lokalisiert sind.

Die Vorstellung, daß jedes Chromomer, jedes im Vererbungsexperiment unteilbar erscheinende Chromatinelement, eine Molekel sei, hat wohl nichts Abschreckendes. So wie wir die Chromomere im gefärbten Präparat vor uns sehen, sind die Dimensionen für Molekeln freilich riesenhaft, denn auf einem Durchmesser von $0{,}5\,\mu = 500\,\mu\mu$ haben noch 200 Hämoglobinmolekeln (Molekulargewicht etwa 16000, Durchmesser $2{,}5\,\mu\mu$) nebeneinander Platz. Wenn wir nun die Träger der Gene nach den Ergebnissen Morgan's in streng gesetzmäßiger Weise linear aneinander gereiht finden, so müssen die qualitativ verschiedenen Chromomere im Chromosom zu einer höheren Einheit mit straffer Bindung der Glieder zusammengefaßt sein, und für eine solche Art der Bindung, der Struktur kennen wir keine andere Analogie als die einer hochkomplizierten Molekel. Auch der Austausch genau homologer, äquivalenter Chromosomenstücke läßt sich schlechterdings nicht anders als unter dem Bild chemischer Reaktionen zwischen riesigen, lang ausgezogenen, komplexen Molekeln verstehen; kein rein mechanisches Aggregat der Chromatinelemente verbürgt eine so haarscharfe Arbeit des Verteilungs- und Auswechselungsmechanismus.

Was experimentell im günstigsten Fall festgestellt werden kann, sind Analogien mit den uns geläufigen chemischen Vorgängen. Aber falls die Morgan'schen Befunde und Deutungen in allen Stücken bestätigt werden, ist es übertriebene Vorsicht von Bild und Analogie zu sprechen. Ein körperliches Gebilde, das in seinem ganzen Verhalten Analogie mit einer Molekel zeigt, ist eben eine Molekel. Wie groß eine Molekel sein darf, darüber haben wir keine Vorschriften zu machen, es kommt nur darauf an, daß die Teilchen durch chemische Bindung verknüpft sind. Und deswegen, weil die

---

[10]) E. Baur, Über eine eigentümliche mit absoluter Koppelung zusammenhängende Dominanzstörung. Ber. d. d. bot. Ges. 1918. S. 109.

[11]) Auch Johannsen (l. c. 1918, S. 124) sagt: „Es mag sehr zweifelhaft sein, ob diese Vorgänge — nämlich die Trennung und Neukombination der Elemente des Genotypus bei der Reduktionsteilung — mit einer Auswechslung chemischer Seitenketten verglichen werden dürfen."

[12]) Diese Erfahrung ist, wie mir Herr Trautz schreibt, eine genaue Parallele zu dem, was Trautz als Stoßdauersatz bezeichnet hat. Sitzber. d. Heidelb. Ak. 1915. 2. Abh. S. 31.

Vorgänge an unseren Riesenmolekeln fast in die Dimensionen optischer Wahrnehmbarkeit gerückt sind, können wir diesen Vorgängen den molekularen, chemischen Charakter auf keinen Fall absprechen.

Die geringe Zahl der zwischen homologen Chromosomen stattfindenden Reaktionen, wie sie experimentell festgestellt ist — höchstens dreifache Überkreuzung im Chromosom II bei *Drosophila* —, scheint mir dafür zu sprechen, daß die Reaktionsfähigkeit der Chromosomen auf eine kurze Zeit, also auf eine gewisse Phase der Reduktionsteilung beschränkt ist. Wenn auch in den somatischen Zellen dauernd Reaktion bezw. Isomerisierung möglich wäre, so stände zu erwarten, daß als Endergebnis zahlreicher Reaktionen eine ausgiebigere Durcheinandermischung der Elemente homologer Chromosomen erreicht, die Koppelung verwischt würde. Wie Herr Tlautz mir schreibt, könnte vielleicht durch Variierung der Temperatur während der kritischen Zeit die Stärke der Koppelung abgeändert werden; das ließe sich experimentell prüfen. Voraussetzung für den positiven Ausfall des Experiments wäre natürlich Nichtgleichheit der Temperaturkoeffizienten von Reduktionsteilung und Faktorenaustausch. — Die Verteilung der „Haploidmolekeln" auf zwei Zellen hat außerhalb der Reduktionsteilung keinen Platz im normalen Entwicklungsgang.

Das Vorkommnis, daß keine Reaktion innerhalb homologer Chromosomen eintritt, ist schon beschrieben: bei der männlichen *Drosophila* gibt es kein crossing over! Nicht etwa bloß fehlt der Faktorenaustausch zwischen dem Geschlechtschromosom X und seinem funktionslosen Partner Y, sondern er fehlt auch zwischen den Autosomen. Ebenso soll nach Tanaka beim Seidenspinner das Weibchen, das ja bei den Schmetterlingen heterogametisch ist, die Überkreuzung vermissen lassen. Der einheitliche Charakter der ganzen Keimplasmamolekel scheint mir in diesem Verhalten deutlich zum Ausdruck zu kommen: die beiden in den Gonotokonten des heterogametischen Geschlechts vereinigten Keimplasmen sind infolge des Unterschieds zwischen den beiderseitigen Geschlechtschromosomen zu verschieden, um miteinander in Reaktion zu treten[13]). Man möchte aus der Erscheinung, deren Bedeutung nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, fast den Schluß ziehen, daß zur Zeit des Austausches der gekoppelten Gene die antagonistischen Chromatinsysteme einheitlich, nicht in Chromosomen zerlegt seien und daß die Grenzen zwischen den späteren Chromosomen die bevorzugten Bruchstellen der einheitlichen Chromatinfäden seien. Dem Austausch unterliegen vielleicht Fadenstücke, die auf der einen Seite durch die präsumptiven Chromosomenenden, auf der anderen Seite durch einen an beliebiger Stelle erfolgenden Schnitt begrenzt sind. Mit dem ersten Bruch an der bevorzugten Stelle kann die Chromosomentrennung für die Dauer — bis zur Synapsis der nächsten Generation — festgelegt sein, während Brüche an anderen Fadenstellen rasch wieder geheilt werden. Man könnte, weil die morphologischen Befunde im allgemeinen der Annahme eines zusammenhängenden Kernfadens vor der Reduktionsteilung nicht günstig sind, noch weiter gehen und annehmen, daß zu der fraglichen Zeit das mendelnde Keimplasma sich nicht bis zur Bildung färbbaren „Chromatins" zusammengeballt hat, falls überhaupt, was wir nicht wissen, die ganze Chromatinmasse als eigentliche Vererbungssubstanz anzusehen ist. Es könnte ja sein, daß die im Zustand der Reaktionsfähigkeit äußerst zarten, optisch gar nicht wahrnehmbaren Ketten der Keimplasmamolekeln später nicht bloß zusammengezogen, sondern auch noch in derbe Hüllen eingeschlossen werden, weil so das Manövrieren der großen Kettenteile, der Chromosomen, erleichtert wird. Auf alle Fälle ist es nicht recht wahrscheinlich, daß so grobe Gebilde wie die fertigen Chromosomen, mit einer

[13]) Trow (A criticism of the hypothesis of linkage and crossing over. Journ. of Genetics. 1916. 5, 281—297) stellt bei einer Verteidigung der Reduplikationshypothese unter anderen Fragen die folgende: What force secures the absence of crossing over where the Y chromosome is concerned? Auf diese wie auf seine übrigen Fragen, die, wie er wohl glaubt, der Theorie des crossing over sehr unbequem sein sollten, ergeben sich die Antworten ganz von selber, wenn wir annehmen, die „nummerierten Kügelchen, von denen jedes seinen festen Platz an der Schnur hat" (S. 282), seien die Konstituenten einer gigantischen Molekel.

Dicke von der Größenordnung 10^{-4} cm, zu der minutiösen Präzision des Teilchenaustausches geeignet sein sollten. Es sei denn, daß die optisch unterscheidbaren Chromomeren nicht zerrissen werden, sondern Brüche nur an den dünnsten, optisch nicht wahrzunehmenden Kettenstücken zwischen den Chromomeren auftreten. Aber dann sollte absolute Koppelung wohl häufiger sein als man sie gefunden hat.

Nicht gekoppelt, also zu unabhängigem Mendeln befähigt, sind solche Gene, die in verschiedenen Chromosomen untergebracht sind. Das war seit langem vermutet und ist für *Drosophila* fast zur Gewißheit geworden. Die aus einer und derselben Keimzelle stammenden Chromosomen haben demnach bei *Drosophila* während der Anaphase der Reduktionsteilung keinen Zusammenhang miteinander, es bleibt ganz dem Zufall überlassen, wie die in die Zygote eingetretenen haploiden Chromosomensätze sich zu den neu zu bildenden haploiden Sortimenten zusammenschließen. So verhält sich auch das *Drosophila*-Männchen. Wir sehen also, daß wenigstens in diesem Fall bei beträchtlicher Verschiedenheit der antagonistischen Keimplasmen, wie sie durch den Besitz des X-Chromosoms auf der einen, des Y-Chromosoms auf der anderen Seite herbeigeführt wird, die Fähigkeit des Faktorenaustausches zwischen homologen Chromosomen eher verloren geht als die Fähigkeit der Auswechslung ganzer Chromosomen.

Aber ein noch weiter gehender Verlust der Reaktionsfähigkeit scheint mir doch nicht ganz undenkbar. Von den „komplexheterozygotischen" Önotheren habe ich früher angenommen, daß die aus einer Keimzelle stammenden Chromosomen bei der Reduktionsteilung zur Hauptsache beisammen bleiben, und Lotsy hat damit, daß er für Wesen von diesem hypothetischen Verhalten den — freilich durch die Einbeziehung der Homozygoten nachträglich diskreditierten — Namen Kernchimären prägte, denselben Gedanken noch entschiedener vertreten. Durch meine neueren Erfahrungen ist die Frage unsicher geworden — die tauben Pollenkörner bei *O. biennis* usw. sind zahlreicher als es in der Literatur dargestellt wurde[14]) —, aber wir werden die Möglichkeit einer „Chromosomenkoppelung" doch kaum ohne Prüfung von der Hand weisen dürfen. Wenn aber wirklich Chromosomen, die sich isoliert zu haben scheinen, aufeinander selektive Anziehung ausüben, so könnte das kaum anders als unter der Annahme chemischer Kräfte verstanden werden. Vielleicht müßte zur Erklärung eines solchen Verhaltens, wenn es vorkommt, das Chromatin als ein Teil der Keimplasmamolekel betrachtet werden, wie wir ja mit Ehrlich und Trautz die ganze Gonotokontenzelle als eine Molekel und die Reduktionsteilung als intramolekularen Vorgang ansehen können. Am ehesten dürfte Chromosomenkoppelung bei weitgehenden Strukturunterschieden zwischen den vereinigten Keimplasmen, also bei Artbastarden, zu erwarten sein. Ist dann eine Koppelung nicht absolut, hat sie einen endlichen Wert n, so wird sorgfältig zu prüfen sein, ob die Koppelung AB ebenso stark ist wie die Koppelung Ab, oder aber die eine Koppelung den Wert n und die andre den Wert 1/n hat. Im zweiten Fall hätten wir wohl den bündigen Beweis eines chemischen Gleichgewichts in dem oben erörterten Sinn. Bei der Entscheidung, ob Chromosomen- oder Einzelfaktorenkoppelung vorliegt, fiele die Hauptaufgabe wohl der zytologischen Untersuchung zu, die Zahlenverhältnisse wären durch das Züchtungsexperiment zu ermitteln. Und wenn wir vorsichtig sein wollen, dürfen wir auch bei Faktorenkoppelungen vom *Drosophila*-Typus, also bei Koppelung nur innerhalb eines und desselben Chromosoms, die Möglichkeit einer Gleichgewichtskonstante, die einen anderen Wert als 1 hat, nicht ganz aus dem Auge lassen. Sehr geringe Unterschiede in der Stärke von Koppelung und Abstoßung, wie sie oft genug beobachtet, aber nicht weiter beachtet worden sind, wären schon von

---

14) Vgl. Renner, Zur Biologie und Morphologie der männlichen Haplonten einiger Önotheren. Zeitschr. f. Botanik 1919, **11**, 305.

15) Bally, (Zeitschr. f. Abstammungs- u. Vererbungslehre 1919, **20**, 177) hat bei einem Art- bezw. Gattungsbastard zwischen *Triticum* (Weizen) und der verwandten Gattung *Aegilops* in der Reduktionsteilung nichts gefunden, was auf „Kernchimärennatur" hindeutet; die gut unterscheidbaren Chromosomen der beiden Eltern werden durcheinander gewürfelt.

Bedeutung, falls sie konstant sind. Zwei Faktoren A und B bezw. A und b, die in einem langen Chromosom weit genug auseinander liegen, werden bei gleicher Wahrscheinlichkeit der Kombinationen AB und Ab in 50 % der Reifeteilungen von einander getrennt, wenn sich bei jeder Reduktionsteilung innerhalb der betreffenden Strecke des Chromosoms mindestens einmal die Möglichkeit der Überkreuzung ergibt. Über 50 % kann die Häufigkeit der endgültigen Trennung nicht gesteigert werden, auch wenn in 100 % der Fälle ein zweites crossing over möglich ist und deswegen in 50 % wirklich ausgeführt wird. Es wäre aber darauf zu achten, ob nicht etwa A von B 55 mal und A von b 45 mal in hundert Fällen getrennt wird; das würde bedeuten, daß die Kombination Ab vor AB immer etwas bevorzugt ist, daß die Koppelung Ab den Wert $n = \frac{55}{45}$ und die Koppelung AB den reziproken Wert hat. Wenn c die prozentuale Häufigkeit des nach beiden reziproken Richtungen gleich leicht erfolgenden Austauschs bedeutet, dagegen bei Bevorzugung der einen Kombination c_1 die prozentuale Häufigkeit des Austauschs nach der einen und c_2 die der Auswechslung nach der entgegengesetzten Richtung darstellen, so ist $c_1 + c_2 = 2c$, und c höchstens $= 50$. Liegen A und B näher beieinander, so daß auf der Strecke AB nur in 60 % der Reifeteilungen die Zerreißung des Chromosomenpaars möglich ist, so ist gewöhnlich $c = 30$. Es könnte aber statt dessen auch $c_1 = 40$ und $c_2 = 20$, oder gar $c_1 = 59$ und $c_2 = 1$ sein. Bevor wir solche entscheidenden Erscheinungen kennen, ist ein Beweis für die vertretene Auffassung nicht gegeben, aber es ist wenigstens ein Weg für die experimentelle Prüfung sichtbar: der vorgetragene Gedanke soll eine Arbeitshypothese sein.

Wir halten nach Morgan's und Baur's Ergebnissen fest: wenn die Träger der Gene durch verhältnismäßig einfache Radikale dargestellt werden, so sind es bei der Keimzellenbildung einer Heterozygote nicht diese Radikale für sich, die isoliert ausgetauscht werden, sondern mächtige, die betreffenden Radikale tragende Stücke der Keimplasmamolekeln, also Stücke von Chromosomen oder ganze Chromosomen. Diese Reaktionsvorgänge machen sich nur bemerkbar bei Bastarden, die mindestens Dihybriden sind, weil der Austausch identischer Molekelteile, wie er in Monohybriden und Homozygoten wohl auch vorkommt, keine sichtbare Wirkung nach außen hervorbringen kann. Ob die Mendelschen Spaltungen und vor allem die Erscheinungen der Überkreuzung wirklich als molekulare, chemische Vorgänge aufzufassen sind, ist vielleicht auf experimentellem Weg zu entscheiden.

Ulm 1918. München, im Oktober 1919.

Bemerkungen zu dem Aufsatze von O. Renner: Mendel'sche Spaltung und chemisches Gleichgewicht.

Von Ernst Lehmann, Tübingen.

Renner (1920) hat in dem vorhergehenden Aufsatze versucht, die Bastardspaltung bezw. die Vorgänge bei der Gametenbildung auf molekulare Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen, wie sie bei den rückläufigen Reaktionen Geltung haben. Er hat die ganze Keimzelle oder doch den darin als Erbträger fungierenden Chromosomensatz als ein Riesenmolekül aufgefaßt und die Umgruppierung solcher Riesenmoleküle bei der Reduktionsteilung auf das Massenwirkungsgesetz zurückzuführen versucht. Renner sieht also das Wesen der Mendelspaltung in reversiblen Reaktionen. Er knüpft bei seinen Betrachtungen an früher von mir gemachte Überlegungen an und übt an ihnen Kritik (Lehmann 1914). Da die dabei in Frage kommenden Vorstellungen in engster Be-

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Biologisches Zentralblatt

Jahr/Year: 1920

Band/Volume: 40

Autor(en)/Author(s): Renner Otto

Artikel/Article: Mendelsche Spaltung und chemisches Gleichgewicht. 268-277