

Erbkonstitution und Merkmalsbildung

Autor(en): **Hadorn, Ernst**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden
Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences
Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **136 (1956)**

PDF erstellt am: **19.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-90511>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Erbkonstitution und Merkmalsbildung

Von

ERNST HADORN

Zoologisch-vergleichend anatomisches Institut der Universität Zürich

Durch die Befruchtung der Eizelle werden Sortimente mütterlicher und väterlicher Erbfaktoren oder Gene vereinigt. Damit ist ein eigentlicher Konstitutionsakt vollzogen. Ein für allemal wird ein Stoffsystem zusammengestellt, von dessen Tätigkeit die Entwicklung an sich und die Entwicklungsrichtung im besonderen abhängt. Dieses bestimmende Stoffsystem ist die Erbsubstanz, die in ihrer Gesamtheit zur Erbkonstitution des neuen Lebewesens wird.

Wir fragen zunächst nach der Natur der Erbsubstanz, d. h. jener Materie, die in der Generationenfolge wie auch bei der Zellvermehrung während der Entwicklung nur aus ihresgleichen hervorgeht, Materie also, die autoreproduktiv ist, die nicht de novo entstehen kann. So wie neues Leben nur aus Leben, Zelle nur aus Zelle hervorgehen kann, so bildet sich Erbsubstanz nur aus bestehender Erbsubstanz oder – genauer gesagt – die neu zu formende Erbsubstanz benötigt eine sehr spezifische Bildungsvorschrift, die durch die Struktur der vorbestehenden Materie gegeben ist. Man kann somit dem klassischen Satz VIRCHOWS «Omnis cellula e cellula» einen neuen beifügen, der lauten muß: «Omne gen ex gene!» Geht z. B. ein Gen durch Röntgenbestrahlung verloren, so wird es nie mehr ersetzt. Die Erbsubstanz ist nicht regenerationsfähig. Die Masse des verbleibenden Materials ist unfähig, auch nur den kleinsten fehlenden Teil zu ersetzen. Die Gene sind somit die hochspezifischen Reproduktionseinheiten der Erbsubstanz. Dabei ist das genische Stoffsystem bei allen Lebewesen bis hinunter zu den Bakterien in die Chromosomen der Zellkerne eingebaut. Selbst dort, wo – wie bei Viren – keine Chromosomen mikroskopisch nachweisbar sind, verhält sich die Erbsubstanz, als ob sie chromosomal, d. h. linear organisiert oder angeordnet wäre. Auch in bezug auf ihre allgemeine stoffliche Natur stimmt die Erbsubstanz aller Organismen überein. Überall sind es Nukleoproteine, also Verbindungen von Eiweißkörpern mit Nukleinsäuren, die das genische Substrat bilden. Diese Erkenntnis geht auf die klassischen Arbeiten des Baslers FRIEDRICH MIESCHER (1868) zurück.

Wir haben nun weiter zu fragen: Beruht der Unterschied zwischen einem Gen a und einem Gen b auf Unterschieden im Eiweißanteil des

Molekülverbandes oder bestimmen die Nukleinsäuren die Spezifität des Gens? Nach zahlreichen neuen und neuesten Befunden erscheint der Nukleinsäureanteil als die eigentliche genische Substanz. Dabei könnte nach einer genial konzipierten Theorie von D. WATSON und F. H. CRICK¹ die Spezifität eines Gens dadurch bestimmt und gesichert sein, daß die basischen Bausteine der Nukleinsäuremoleküle, d.h. die beiden Purine Adenin und Guanin und die beiden Pyrimidine Thymin und Cytosin in bestimmten Verhältnissen, aber in mannigfach variierender Reihenfolge eingebaut sind. Somit wäre die Erbkonstitution eines Organismus letzten Endes bestimmt durch die molekulare Struktur einer Stoffklasse, die fast unbeschränkte Kombinationsmöglichkeiten erlaubt.

Die mit der Befruchtung etablierte Erbkonstitution wird durch Aufteilung der Eizelle und durch weitere Zellvermehrung jeder entstehenden Körperzelle zugeteilt. Dabei wird die Erbsubstanz, werden alle Gene identisch reproduziert, ein Vorgang, der nach der Watson-Crick-Theorie mindestens modellmäßig erstmals verständlich geworden ist.

Das Gen ist aber nicht nur Reproduktionseinheit, es ist auch Wirkungseinheit, und es soll nun Aufgabe des heutigen Referates sein, einige Prinzipien der Genwirkung zu diskutieren. Zunächst ist zu zeigen, daß man bestimmten Genen, d.h. bestimmten Stellen der chromosomalen Nukleoproteinkette, bestimmte merkmalsbildende Prozesse zuordnen kann.

Die Verankerung der im Kreuzungsexperiment aufgedeckten Erbfaktoren im sichtbaren Substrat konnte zuerst bei der Taufliege *Drosophila* nachgewiesen werden und führte hier, dank der Pionierarbeit der MORGANschen Schule, zur Ausarbeitung der bekannten Chromosomenkarten. Heute besitzen wir für zahlreiche Lebewesen, für Tiere und Pflanzen wie auch für Mikroorganismen und Viren, solche Karten, die über die Verteilung einzelner Erbfaktoren auf die verschiedenen Chromosomenindividuen (Koppelungsgruppen) und über die einzelnen linearen Genabstände (map-distances) orientieren. Dabei konnten wiederum bei *Drosophila* hohe und höchste Genauigkeitsgrade erreicht werden, weil hier die für zweiflügelige Insekten charakteristischen Riesenchromosomen der larvalen Speicheldrüsen zur Verfügung stehen. Da diese Chromosomen in ihrer Längsrichtung ein äußerst fein differenziertes Bänderspektrum zeigen, kann man wenn auch nicht das Gen selbst, so doch das Einzelband sehen, in dem das genische Substrat sitzen muß.

In der Abb. 1 ist ein kleiner Ausschnitt aus dem X-Chromosom von *Drosophila melanogaster* dargestellt. In diesem Sektor des Speicheldrüsenchromosoms lassen sich rund 70 Bänder unterscheiden, die ein sehr charakteristisches und konstantes Muster bilden. Im ganzen X-Chromosom kennt man rund 1600 Querbänder, die in unserem Bild rechts und links an den dargestellten Bereich anschließen würden. In den übrigen drei Chromosomenpaaren sind zudem mehr als 4000 weitere Bänder nachzuweisen, die

¹ Nature 171 (1953).

alle als individualisierte Erbsubstanzstellen aufzufassen sind. Wir wenden jetzt unsere Aufmerksamkeit einem einzigen Band, dem Band 3 C 7, zu und fragen nach der merkmalsbildenden Funktion dieser Genstelle. Nach Röntgenbestrahlung kann es vorkommen, daß dieses Band allein oder zusammen mit angrenzenden Bändern aus dem Chromosomenganzen herausbricht. D. F. POULSON² konnte zeigen, daß männliche Embryonen, deren X-Chromosom eine solche Ausfallmutation trägt, auf einem be-

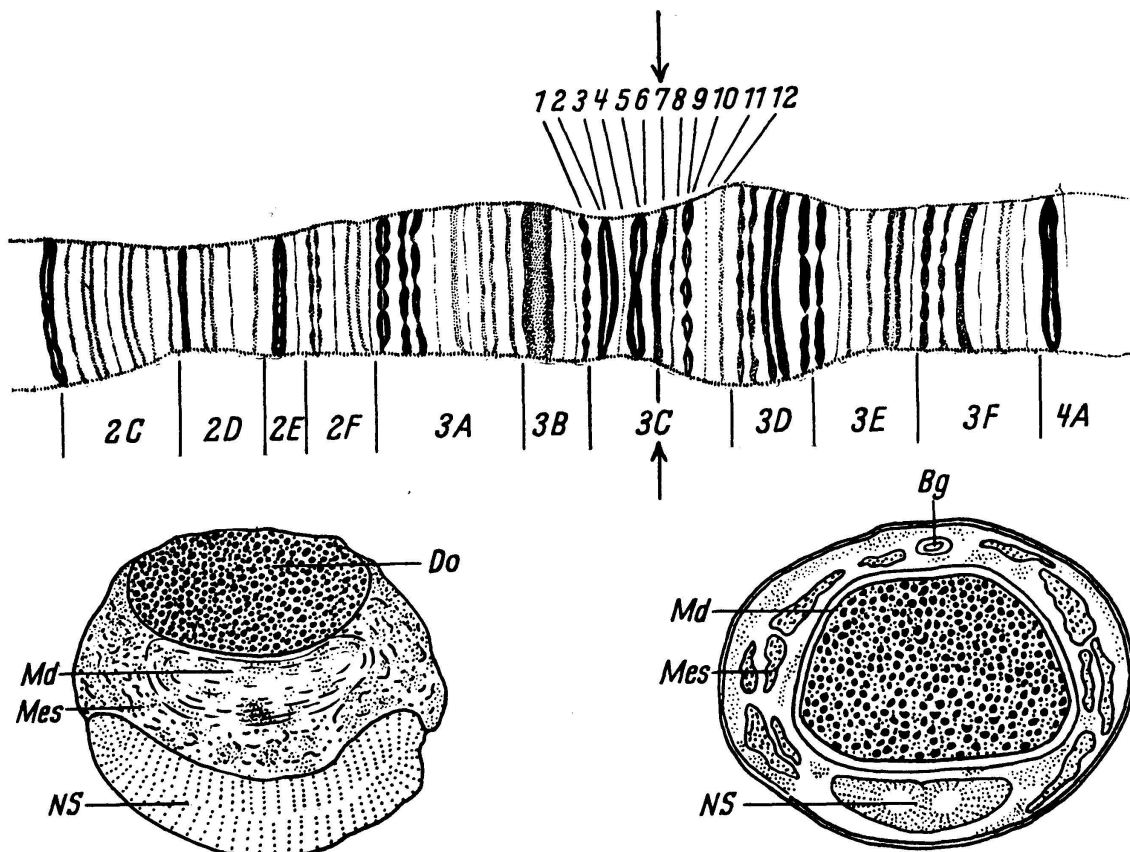


Abbildung 1

Ausschnitt aus dem X-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. Dargestellt sind die Sektoren 2 C bis 3 F. Im Abschnitt 3 C sind 12 Bänder sichtbar. Pfeile verweisen auf das Band 3 C 7. Unten, leicht schematisierte Querschnitte durch einen normalen Embryo (rechts) und durch einen letalen Embryo (links), dem das Band 3 C 7 fehlt. NS = Nervensystem (Bauchmark), Mes = Mesoderm, Md = Mitteldarm, Do = Dotter, Bg = dorsales Blutgefäß (Herz). Nach H. SLIZYNSKA: Genetics 23 (1938) sowie D. F. POULSON: J. exp. Zool. 83 (1940) und Amer. Nat. 79 (1945).

stimmten Entwicklungsstadium mißbildet werden und zugrunde gehen. Bereits sechs Stunden nach der Besamung setzt eine abnorme Organbildung ein; die Embryonalzellen werden in falsche Entwicklungsbahnen gelenkt. In der Abb. 1 ist (links) das Schädigungsmuster dieser Deficiency-Mutation im Alter von 12 Stunden, d. h. kurz vor dem Absterben dargestellt. Ein Vergleich mit einem Kontrollschnitt (rechts) zeigt vor allem, wie

² J. exp. Zool. 83 (1940).

im Letalkeim eine unförmige Nervenzellmasse auf Kosten der Epidermis gewaltig hypertrophiert. Sodann kann der embryonale Dotter nicht in ein Darmepithel eingeschlossen werden, und auch die mesodermalen Organanlagen sind abnorm; es fehlt zum Beispiel das Herz.

Das Band 3 C 7 – so schließen wir jetzt – ist für die normale Gliederung und Aussonderung der embryonalen Organe unentbehrlich; ihm kommt eine fundamentale merkmalsbildende Funktion zu. Die vielen tausend übrigen Genstellen können die Aufgabe des einen fehlenden Bandes nicht übernehmen. Was für den 3 C 7-Locus gilt, kann mit gewissen Einschränkungen verallgemeinert werden. Das gesamte Genom eines Organismus setzt sich somit aus einigen tausend bis einigen zehntausend Funktionseinheiten zusammen, die je ihre spezifischen und unersetzbaren Beiträge zur Entwicklung und Merkmalsbildung leisten.

Nachdem wir so weit die Bedeutung des Gens als Funktionseinheit erkannt haben, wollen wir jetzt einige merkmalsbildende Funktionen erläutern und dabei gleich ein wichtiges Ergebnis vorausnehmen. Es ist nicht so, wie man anfänglich glaubte, daß es für jedes Erbmerkmal und jede erbbedingte Funktion ein und nur ein Gen gäbe, sondern es gelten die beiden symmetrischen Sätze: Ein Gen bewirkt viele Merkmale (Phäne), und ein Merkmal wird durch viele Gene bewirkt.

Ein Gen – viele Merkmale: Diese Aktivität der Erbsubstanz wird als Polyphänie oder Pleiotropie bezeichnet. Ein außerordentlich vielgestaltiges Wirkungsmuster ist zum Beispiel charakteristisch für den Faktor *lozenge-clawless* (*lz^{cl}*) von *Drosophila melanogaster*³. Wir können diesem Gen u. a. folgende Erbmerkmale zuordnen: Die Augen sind verkleinert und verformt; ihre Oberfläche ist glatt, und es fehlen die Fazetten. Auf den Antennen fehlen bestimmte Sinnesorgane, die Sensilla basiconica. Auf der schwersten veränderten erscheinen die Endglieder der Beine. Anstelle typischer Krallen finden sich lediglich atypische Rudimente. Die Mutation verhindert sodann die Entstehung der Samentaschen (Spermatheken) am weiblichen Geschlechtsapparat. Als physiologische Phäne wurden festgestellt: eine fast völlige Sterilität der Eier, eine herabgesetzte Vitalität und verkürzte Lebensdauer der Fliegen. Eine weitere Gruppe von Phänen ist biochemischer Natur; dies zeigt sich in einem veränderten Stoffinventar. Es fehlen z. B. die roten Augenpigmente, und die Mengen bestimmter Pterine sind in den Augen wie auch im Körper durch die Mutationen stark beeinflusst.

Solche phänreiche pleiotrope Wirkungsmuster stellen uns vor zahlreiche Fragen, die wir hier im einzelnen nicht behandeln können⁴. Wie ist es möglich, daß von einer einzelnen Genstelle aus so unterschiedliche Erbmerkmale, wie Klauenform, Augenfarbe und Fertilität, bestimmt werden

³ G. ANDERS: Zschr. Vererbungslehre 87 (1955); E. HADORN: Int. Congress Genetics Bellagio; Caryologia: Suppl. Vol. 6 (1954).

⁴ Für eine ausführliche Diskussion vgl. E. HADORN: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung; Thieme, Stuttgart (1955).

können? Und warum wirkt ein Gen, das doch überall im ganzen Körper vertreten ist, so merkwürdig musterartig nur in bestimmten Organen und Zellbereichen? Gehen von einem Gen primär verschiedene Wirkungen aus, oder ist die Pleiotropie nur das Ergebnis einer organspezifischen Reaktion auf eine einfache und überall manifeste Primärwirkung?

Für den Entwicklungsphysiologen sind vor allem jene Fälle von Pleiotropie interessant, bei denen die Untersuchung zeigen kann, wie die Genwirkung primär nur an einem einzigen Organ- oder Zellsystem angreift und wie dann eine solche lokalisierte Primärwirkung (Autophän) zahlreiche sekundäre Veränderungen nach sich zieht (Allophäne). Dazu zwei Beispiele aus der Säugetiergenetik: Das Gen *dwarf* (*dw*) der Hausmaus bedingt Zwergwuchs, verhindert die Geschlechtsreife und manifestiert sich im Zellgefüge zahlreicher hormonspendender Drüsen. Hier konnte bewiesen werden⁵, daß die primäre Genwirkung auf den Vorderlappen der Hypophyse beschränkt ist. Dieses endokrine Zentralorgan bleibt sehr stark im Wachstum zurück. Histologische Untersuchungen zeigten sodann, daß eine bestimmte Zellsorte, die großen eosinophilen Zellen, die das Wachstumshormon zu liefern hätten, nicht oder nicht richtig gebildet werden. Der durch den *dw*-Faktor bedingte Erbschaden läßt sich therapeutisch weitgehend beheben. Werden den genetischen Zwergmäusen täglich Hypophysenzellen aus genetisch normalen Spendern implantiert, so wachsen die behandelten Tiere zu normaler Größe heran, und auch alle von der Hypophyse abhängigen Entwicklungsprozesse und Funktionszustände, wie Genitalreife, Schilddrüsen- und Nebennierenaktivität, normalisieren sich. Einzig die *dw*-Hypophyse der mutierten Maus reagiert nicht auf die Behandlung. Der hier gesetzte Schaden ist offenbar irreparabel (autophänisch), und er ist aufzufassen als eine direkte zellspezifische Wirkung der veränderten Erbkonstitution.

Hochspezialisierte Zellen, wie sie in der Hypophyse vorkommen, haben wohl ihren ganz besonderen «Privatchemismus». Wahrscheinlich hat jener bestimmte Chromosomenlocus, an dem sich die *dwarf*-Mutation ereignet hat, einen unentbehrlichen und unersetzlichen biochemischen Beitrag an eben diesen Privatchemismus beizusteuern. Ein Gen der Ratte manifestiert sich zellspezifisch, und zwar zunächst nur in den Knorpelzellen, dies vor allem im wachsenden Brustkorb, der verengt und mißbildet wird⁶. Dies führt zu einer abnormen Lage der Brustorgane und beeinträchtigt die Entwicklung und Funktion der Lunge. Es kommt zum Emphysem, zur Erweiterung der Bronchien. Ausnahmslos führt dieses pleiotrope Schädigungsmuster zum Tode der Tiere. Im einzelnen aber ergibt sich eine recht große Variabilität in der abnormen Merkmalsbildung. Obschon alle Tiere den gleichen Erbfaktor führen und an den gleichen primären Knorpelkrankheiten leiden, sterben die einen, weil sie nicht saugen können, andere

⁵ Literatur in H. GRÜNEBERG: The genetics of the mouse; Nijhoff, The Hague (1953).

⁶ H. GRÜNEBERG: Proc. Roy. Soc. London B 125 (1938). H. B. FELL u. H. GRÜNEBERG: Proc. Roy. Soc. London B 118 (1935).

verhungern, weil ihr Gebiß nicht richtig ausgebildet wird. Weitere Genträger gehen infolge Herzfehler oder nach Lungenblutungen zugrunde, und bei einer weiteren Gruppe sind Atmungsschwierigkeiten die unmittelbaren Todesursachen. So bedingt hier ein primär zellspezifisches Autophän ein vielgestaltiges und variantenreiches Erbsyndrom, das durch zahlreiche Allophäne charakterisiert ist.

Die Wirkung dieses Letalfaktors der Ratte mag als Modell dienen für eine allgemeine Erscheinung. Die primären Phäne eines zur Pleiotropie führenden Wirkungsmusters können sich bei allen Genträgern, d. h. mit einer Penetranz von 100% und in gleicher Stärke, d. h. mit gleicher Expressivität auswirken. Die sekundären Phäne aber zeigen häufig eine recht uneinheitliche Manifestation, die zu individuell unterschiedlichen Merkmalen führt. Wenn nun, was häufig geschieht, nur sekundäre Phäne beobachtet werden, so ist die einheitliche Erbbedingtheit einer solchen Mannigfaltigkeit schwierig zu erkennen. Wir werden später auf die Ursachen solcher Manifestationsschwankungen eingehen und möchten jetzt zunächst noch einige weitere Probleme der Pleiotropie streifen.

Da die Spezifität der Gene auf ihrem molekularen Bau beruht, muß auch ihre Primärwirkung chemischer Natur sein. Was wir bei den beiden besprochenen Mutanten, der Hypophysenzwergmaus und der Knorpelanomalie der Ratte, erfassen können, sind aber nicht diese eigentlichen Primäraktivitäten, sondern lediglich ihre zellmorphologischen Auswirkungen. Die Analyse der Pleiotropie, die rückschreitend von den verschiedenen Erbmerkmalen ausgeht und versucht, den Stammbaum der Phäne bis zu seinem genischen Ursprung zu verfolgen, erreicht somit die Gennähe nicht genügend. Wir wenden uns nun einem Erbfaktor zu, für den gezeigt werden konnte, daß ein pleiotropes Erbsyndrom auf einem einfacher faßbaren biochemischen «Primärmerkmal» beruhen kann.

Die *Drosophila*-Mutante (*ry* = *rosy*)⁷ bildet sehr wenig rotes Augenpigment; ihr fehlt zudem ein bei Insekten allgemein verbreiteter fluoreszierender Stoff, das Isoxanthopterin. Andere Pterine sind bei *rosy* in abnorm hohen Konzentrationen vorhanden. Außerdem akkumuliert *rosy* große Mengen von Hypoxanthin (oder andere verwandte Purine); dagegen kann dieser Genotypus keine Harnsäure bilden (unveröffentlicht). Bei der für normale Fliegen optimalen Zuchttemperatur von 25° sterben rund 50% der homozygoten Genträger in den Endphasen der Metamorphose. Morphologisch sind die mutierten Tiere durch verkrüppelte Malpighische Gefäße, die im Lumen orangerote Sekretkugeln enthalten, charakterisiert.

Zur Deutung dieser Merkmalsbildung ziehen wir ein noch vorläufiges Schema heran (Abb. 2). Wir gehen aus vom nichtmutierten Wildtyp (*ry*⁺). Hier ließ sich ein Enzym, die Xanthinoxydase, nachweisen⁸. Für dieses Enzym ist ein recht weiter Wirkungsbereich charakteristisch. Es kataly-

⁷ E. HADORN u. I. SCHWINCK: Zschr. Vererbungslehre 87 (1956); und Nature 177 (1956).

⁸ H. S. FORREST, E. GLASSMAN u. H. K. MITCHELL: Science 124 (19th October 1956).

siert u. a. die Oxydation der Purine Hypoxanthin in Xanthin und Xanthin in Harnsäure. Außerdem metabolisiert die Xanthinoxidase das 2-Amino-6-oxypterin in Isoxanthopterin. Wenn der *ry*⁺-Locus zu *rosy* mutiert, wenn also das Normalgen in ein mutiertes Gen übergeht, fällt die Bildung der Xanthinoxidase aus (unveröffentlicht). Damit müssen alle von diesem Enzym ermöglichten Stoffwechselschritte unterbleiben, und jetzt verstehen wir, warum *rosy* Hypoxanthin akkumuliert und warum dieser Erbtyp keine Harnsäure bilden kann. Wir verstehen auch, warum im *rosy*-

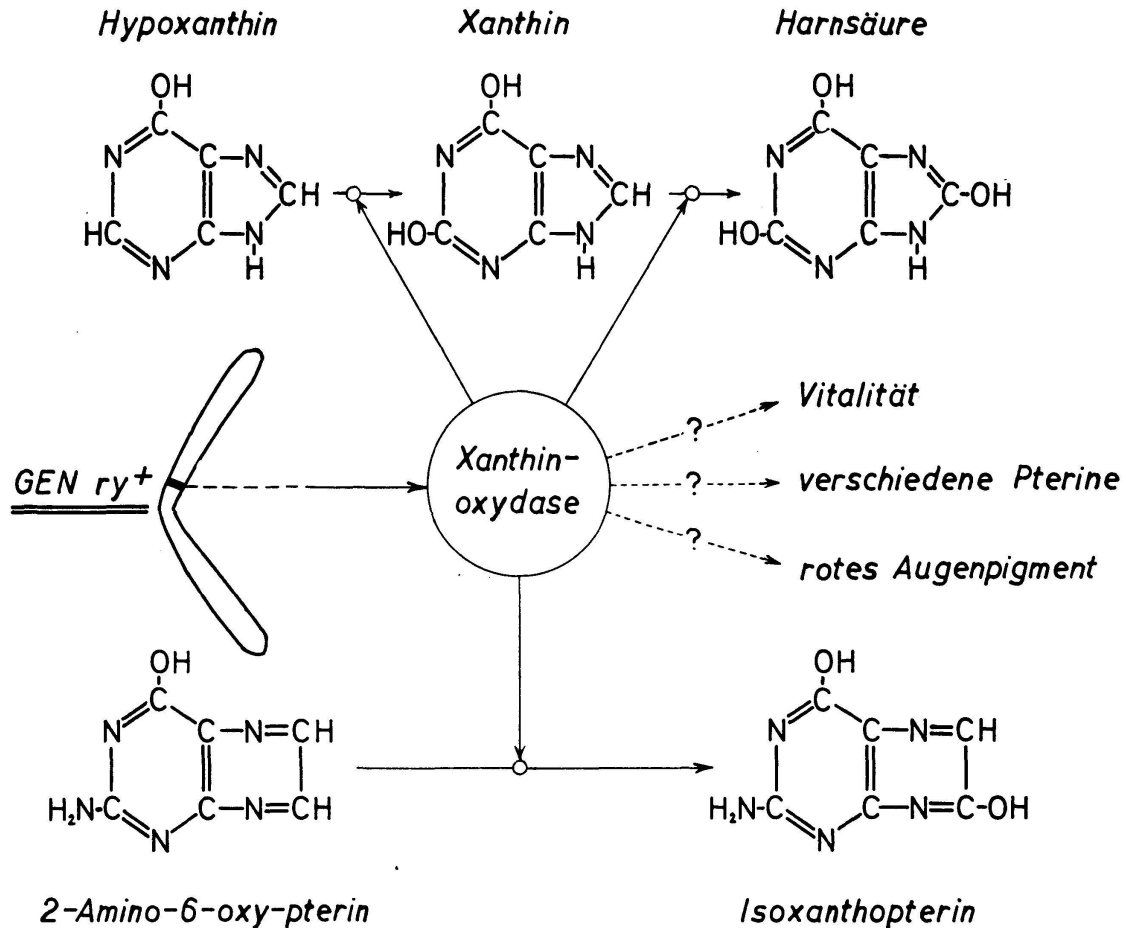


Abbildung 2

Pleiotropes Wirkungsmuster der Xanthinoxidase als Grundlage zur Deutung der Merkmalsbildung bei der Mutante *rosy* (*ry*) von *Drosophila melanogaster*. Das Gen *ry*⁺ ist in das schematisierte 3. Chromosom eingetragen.

Körper kein Isoxanthopterin auftritt und warum das 2-Amino-6-oxypterin abnorm hohe Konzentrationen erreicht. Ob das Fehlen der Xanthinoxidase auch für die Schwächung der roten Augenpigmente und die Wirkungen auf verschiedene weitere Pterine verantwortlich ist, wissen wir noch nicht. Möglicherweise liegen hier sekundäre Pleiotropieeffekte vor. Dies mag auch für die Vitalitätsschwächung gelten. Die neuesten Einsichten in die Wirkungsweise der *rosy*-Mutante verdanke ich einer Zusammenarbeit, die in diesem Sommer mit Prof. H. K. MITCHELL vom California Institute of Technology in Pasadena möglich war.

Im *rosy*-Fall hat uns die Analyse offenbar näher an die primäre Genwirkung herangeführt als bei der Hypophysenzwergmaus. Es erscheint im Prinzip möglich, alle Erbmerkmale der *rosy*-Mutante auf den Enzymdefekt zurückzuführen. Daß zwischen spezifischen Genwirkungen und der Bildung spezifischer Enzyme ein enger Zusammenhang besteht, ist durch zahlreiche Untersuchungen, vor allem an Mikroorganismen, belegt. Und man darf extrapolierend annehmen, daß auch viele morphologisch und physiologisch sich auswirkende Erbfaktoren der höheren Organismen primär in die Maschinerie der Enzymbildung eingreifen. Genmutation würde dann in vielen Fällen bedeuten, daß ein Enzym ausfällt oder ein Enzym mit veränderter Wirkungsspezifität oder veränderten Wirkungsbedingungen entsteht. Die pleiotropen Folgen solch fundamentaler Änderungen müssen dann in jedem Einzelfall studiert werden.

Aber wirken denn alle Gene pleiotrop? Aus einem elementaren Lehrbuch der Genetik gewinnen wir bestimmt nicht diesen Eindruck. Hier werden die Mendelschen Gesetze meist für einfache «Ein-Gen-ein-Merkmal»-Beziehungen abgeleitet. Man postuliert ein Gen für eine bestimmte Blüten- oder Augenfarbe, ein Gen für Farbenblindheit und Zwergwuchs, und man verfolgt den Erbgang der Gene, die je eine Blutgruppe des Menschen bestimmen. Bei genauerer Untersuchung wird man aber fast immer weitere vom gleichen Gen bedingte Merkmale finden. Lange Zeit schien es z. B., als ob die Zugehörigkeit eines Menschen zur Blutgruppe A, B, 0 oder AB wirklich nur durch die Antigen-Eigenschaften des Blutes charakterisiert wäre. Erhebungen in England scheinen nun dafür zu sprechen, daß die Blutgruppenzugehörigkeit einen statistisch faßbaren Einfluß hat auf die Häufigkeit, mit der z. B. Magenkrebs auftritt⁹. Sicher ist, daß die nicht pleiotrop wirkenden Erbfaktoren nur seltene Ausnahmen sein können. Und dies wird auch verständlich, wenn wir bedenken, daß die biochemische Primärwirkung eines Gens, auch wenn sie einfacher Art ist, in das unübersehbar komplizierte und durch zahlreiche Wirkungsbeziehungen ausgezeichnete Zellsubstrat eingeführt wird. Wie sollten da nicht mehrere bis zahlreiche Stoffwechselvorgänge und Differenzierungen beeinflusst werden? Wenn man weiß, welche entscheidende Rolle in der Entwicklung eines vielzelligen Organismus zwischenzellige Beziehungen, Induktionswirkungen und Korrelationen hormonaler und anderer Art spielen, so mag es nicht verwundern, daß ein zellspezifisch lokalisierter Geneffekt auf zahlreiche weitere merkmalsbildende Vorgänge übergreifen kann.

Der Pleiotropie stellen wir nun die Polygenie gegenüber; darunter verstehen wir die Tatsache, daß ein Erbmerkmal durch die Aktivität zahlreicher Gene bestimmt wird. Betrachten wir zunächst ein sehr einfaches Beispiel. Die Wildrasse des Schimmelpilzes *Neurospora* ist fähig, die lebenswichtige Aminosäure Arginin aus einfacheren Verbindungen aufzubauen. Bestimmte Mutanten können diese Aufgaben nicht lösen. Argininbildung

⁹ I. AIRD, H. H. BENTALL u. J. A. F. ROBERTS: Brit. Med. Journal, Vol. i (1953).

ist somit ein Erbmerkmal. Die genphysiologische Analyse der BEADLESchen Schule hat gezeigt, daß mindestens 7 Erbfaktoren an der Argininsynthese, die über die Vorstufen Ornithin und Citrullin läuft, beteiligt sind. Dabei wird die Aktivität des einen Gens offensichtlich zur Voraussetzung für die Wirkung des nächstfolgenden. Solche Genwirkketten sind heute für zahlreiche Organismen nachgewiesen¹⁰. Es gibt aber noch andere Mechanismen polygen bedingter Merkmalsbildung. Im Schema der Abb. 3 ist gezeigt, wie zwei Phäne A und B, die auf Grund von Genwirkketten zustande kommen, durch einfache Additionswirkung ein Endphän A/B bewirken. So entstehen viele Farbmerkmale durch Addition einzelner Pigmente. Wahrscheinlich wird auch die Körpergröße des Menschen durch Summierung einzelner Genwirkungen bestimmt. Neben der Kettenwir-

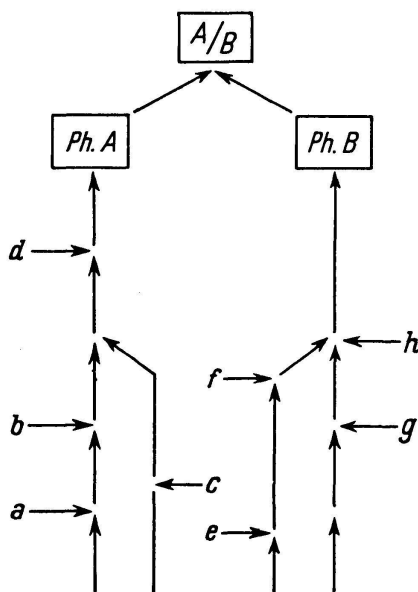


Abbildung 3

Merkmalsbildung für zwei Phäne (Ph A und Ph B) auf Grund von unabhängigen Genwirkketten (a-d und e-h) sowie Entstehung des «Endphäns» (A/B) durch Additionswirkung.
Nach E. HADORN 1955⁴

kung und den Additionseffekten gibt es noch einen weiteren Modus polygen bedingter Merkmalsbildung. Der Metamorphosevorgang der Amphibien ist ein Erbmerkmal. Die Umwandlung unterbleibt bei einzelnen Vertretern der Lurche. Nun müssen mindestens zwei Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine Metamorphose ablaufen kann. Die Schilddrüse muß das Metamorphosehormon bilden und ausschütten, und die Erfolgsorgane müssen über die Fähigkeit (Kompetenz) verfügen, auf die Hormonwirkung mit Umwandlungsvorgängen zu reagieren. Das Phän «Metamorphose» kommt somit als Kombianzleistung zustande, wobei die einzelnen Komponenten je durch Einwirkung zahlreicher Erbfaktoren gesichert sind.

Psychische Erbmerkmale des Menschen, wie Musikalität, mathematische Begabung oder gar Genialität, lassen sich schwerlich auf einen einzelnen oder einige wenige Mendel-Faktoren zurückführen. Offenbar sind solche

¹⁰ Vgl. R. P. WAGNER u. H. K. MITCHELL: Genetics and metabolism; Wiley, New York (1955).

Erbsyndrome außerordentlich kompliziert polygen bedingt. Dabei mögen vor allem Additions- und Kombinationseffekte in unabsehbar reicher Mannigfaltigkeit die erbbiologische Grundlage einer psychischen Individualität bestimmen.

Da in der Merkmalsbildung eines Organismus sowohl Pleiotropie wie Polygenie in höchst komplizierter Weise ineinander greifen, ist die Gesamtheit der Gene mit der Gesamtheit der Erbmerkmale durch ein strukturreiches Netz von Wirkungsbeziehungen verbunden. Ein Schema vom Typus der Abb. 4 kann daher nur einen dürftigen Ausschnitt aus der Wirklichkeit darstellen.

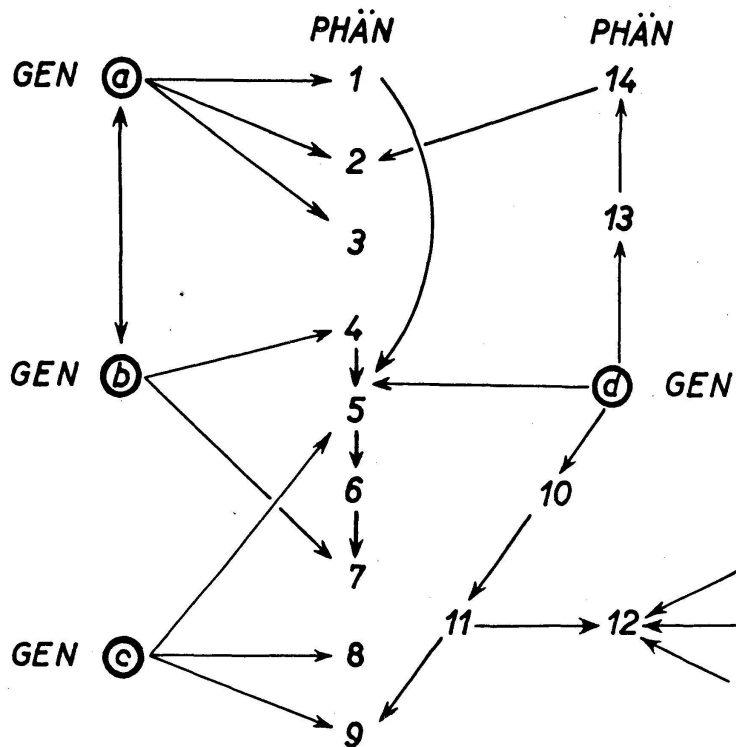


Abbildung 4
Schema einer netzartigen Gen-Merkmalbeziehung. Die Gene a-d wirken pleiotrop und führen direkt oder indirekt zu den teils polygen bedingten Phänen 1-14.

Wer die merkmalsbildende Funktion der Gene untersucht, hat sich sodann noch mit einer weitem Grundfrage zu befassen. Es sollte für jeden Einzelfall bestimmt werden, wie fest die an sich stabile Erbsubstanz das Entwicklungsgeschehen und den Funktionszustand im Lebewesen determiniert, oder – anders formuliert – man möchte wissen, wie groß die Variationsmöglichkeiten sind, die eine gegebene Erbkonstitution erlaubt. Wir wollen versuchen, das Grundsätzliche anhand einiger Beispiele zu erläutern.

Ein dominantes Gen *Delta* (*Dl*) von *Drosophila melanogaster* bewirkt eine leichte Verbreiterung der Flügellängsadern dort, wo diese in den Flügelrand auslaufen. Dieses Phän setzte sich in einem bestimmten Versuchsstamm¹¹ bei allen Fliegen und unter allen Entwicklungsbedingungen

¹¹ E. HADORN u. A. LACHENAL: Arch. Jul.-Klaus-Stiftg. 20 (1943).

durch. Der *Delta*-Faktor ist also in bezug auf dieses Merkmal 100%ig penetrant. Nun tritt aber bei einzelnen Fliegen des *Delta*-Genotypus noch ein zusätzliches Phän auf. Es bilden sich große Blasen auf der Flügelfläche. Die Penetranz für dieses Merkmal erreicht unter Standardbedingungen rund 30%, d. h. nur 30% der Fliegen, die den Deltafaktor tragen, manifestieren diese Blasenabnormität.

Wird nun aber in das *Delta*-Chromosom ein Gen *hairy* (*h*) eingeführt, so setzt sich das Blasenphän fast bei allen *Delta*-Tieren durch. Die Penetranz steigt auf 96%. Dabei vermag das *h*-Gen allein niemals Blasenbildung auszulösen; es verstärkt aber die pathogene Wirkung des *Dl*-Faktors. Auch andere Gene, wie der Körperfarb-Faktor *ebony* (*e*) oder das Augen *roughoid* (*ru*), erhöhen die Blasenpenetranz der *Delta*-Genotypen.

Was kann uns dieses Beispiel, das für viele andere stehen mag, lehren? Das Erbgut wirkt als Gesamtheit; über die Manifestation eines Gens entscheidet nicht nur diese eine Chromosomenstelle, sondern auch andere Gene wirken verstärkend oder abschwächend mit. Wir bezeichnen die Gesamtheit der Erbfaktoren, die einen gegebenen Einzelfaktor im Chromosomensatz einer Zelle begleiten, als das genotypische Milieu.

Je nachdem ein Erbfaktor in das eine oder andere genotypische Milieu eingeführt wird, können sehr verschiedene Wirkungsmuster entstehen. Von hier aus verstehen wir auch eine allgemeine Erfahrung, die man beim Studium menschlicher Erbmerkmale immer wieder macht. Erbkrankheiten können sich z. B. bei verschiedenen Gliedern eines Verwandtschaftskreises so verschieden manifestieren, daß die Gemeinsamkeit einer einheitlichen erblichen Grundlage fraglich wird. Nun wissen wir aber, daß das genotypische Milieu, in das ein und derselbe Hauptfaktor eingelagert wird, selbst bei nächsten Verwandten außerordentlich verschieden sein kann. Eine Einheitlichkeit der Merkmalsbildung einer Mutation ist somit in vielen Fällen nicht zu erwarten und auch nicht möglich. Dies mag in hohem Ausmaße auch für psychische Phäne gelten. Daß an der Entstehung einer familiär gehäuften Schizophrenie Erbfaktoren beteiligt sind, ist unbestritten. Daß dabei ein oder mehrere Hauptgene im Spiele sind, ist mindestens wahrscheinlich. Im einzelnen aber könnte das restliche genotypische Milieu dahin wirken, daß beim einen Menschen eine schwere Schizophrenie ausbricht, während sein Bruder nur leichte schizoide Merkmale zeigt. Die modifizierenden Einflüsse des genotypischen Milieus sind stets in Rechnung zu stellen.

Zu allen Zeiten war den Biologen und vor allem auch den praktischen Züchtern bewußt, daß sich die Erbanlage mit den Faktoren und Einflüssen der Umwelt auseinandersetzt. Die Einwirkung des äußeren Milieus möchten wir wiederum an einem einfachen Experimentalbeispiel erläutern. Am Geschlechtsapparat eines *Drosophila*-Weibchens stehen zwei Samentaschen, die sogenannten Spermatheken. Sie münden bei der Normalrasse (+) mit je einem getrennten Gang in den Eileiter ein (Abb. 5). Wir fanden eine Genmutation «*spermatheca*» (*spt*), die zu einer veränderten Spermathe-

kenform führt¹². Diese Veränderung ist aber nicht eindeutig bestimmt. Entweder finden wir bei der neuen Rasse auch noch zwei Spermatheken, deren Gänge aber zu einem gemeinsamen Ausführteil verschmelzen, oder es tritt nur eine Kapsel auf, oder – als dritte Möglichkeit – es entstehen drei Kapseln. Alle drei Formtypen beruhen auf der Wirkung ein und desselben Mendelgens. Als zusätzlicher Außenfaktor lenkt die Zuchttemperatur die Entwicklung in die eine oder andere Richtung. Bei 28° entstehen vornehmlich Zweier, bei 25° Einer und bei 18° Dreier. Bei noch tieferen Temperaturen nehmen die Dreier abnorme Gestalt an. Der Wildtyp (+) aber bildet bei allen Temperaturen und unter allen Umständen nur getrennte

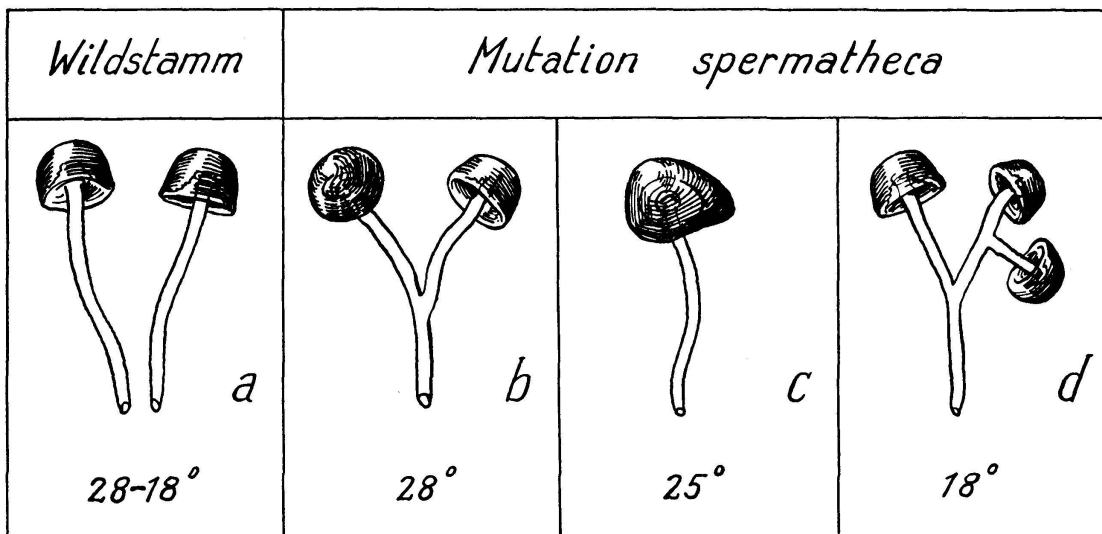


Abbildung 5

Formtypen der Spermatheken bei *Drosophila melanogaster*. a zeigt die gegenüber Temperatur stabile Normalform; b–c Merkmalsbildung der Mutante *spt* bei verschiedenen Temperaturen (28°, 25°, 18°). Nach E. HADORN: Fol. biotheoretica 3 (1948).

und normale Zweier. Zunächst fanden wir allerdings für eine bestimmte Temperatur nicht nur einen Formtyp. Es zeigte sich, daß unser Versuchsmaterial zuerst genetisch noch nicht einheitlich war. Von Individuum zu Individuum variierte noch das genotypische Milieu. Nachdem wir durch konsequente Inzucht auch das Genmilieu vereinheitlicht hatten, wirkte nur noch die Temperatur als formbestimmender Modifikator.

Ziehen wir jetzt die allgemein geltenden Schlüsse aus diesem Modellbeispiel. Wir müssen uns offenbar von der Vorstellung befreien, wonach durch Gene unbedingt starre und fertig determinierte Merkmale bestimmt werden. Was vererbt wird, was durch die Erbkonstitution determiniert ist, sind die mehr oder weniger variantenreichen Repertoires von Realisationsmöglichkeiten. In unserem Falle umfaßt das Repertoire zwei, drei oder eine Kapsel. Umweltfaktoren, wie Ernährung und Klima, aber auch

¹² E. HADORN u. H. GRABER: Rev. suisse Zool. 51 (1944); H. GRABER: Zeitschrift Vererbungslehre 83 (1949).

Pflege, Dressur und Erziehung entscheiden darüber, welches «Stück» gespielt wird.

Erinnern wir uns aber auch daran, daß die Tiere unseres Beispiels, die anstelle des mutierten Genzustandes das Normal- oder Wildgen führen, bei allen Temperaturen und in jedem genotypischen Milieu dasselbe Merkmal, nämlich getrennte Zweier, verwirklichen. Hier setzt sich eine und nur eine Erscheinungsform umweltstabil durch. Es gibt also auch Erbfaktoren, die das Entwicklungsgeschehen in starre Bahnen zwingen. Das Erbgut eines jeden Lebewesens wird durch eine große Zahl von spezifischen Wirkungseinheiten konstituiert. Unter ihnen gibt es alle Übergänge zwischen Genen, die sich umweltstabil manifestieren, und solchen Erbfaktoren, für die eine hochgradig beeinflussbare Aktivität charakteristisch ist.

Fruchtlose Diskussionen, Mißverständnisse und Mißdeutungen können vermieden werden, wenn diese Einsicht durchdringt. Nun haben die Genetiker allerdings in den ersten Jahren, da ihre faszinierende Wissenschaft aufblühte, fast ausschließlich mit extrem umweltstabil wirkenden Genen gearbeitet. Solche Faktoren demonstrieren die einfachen Mendelschen Spaltungsregeln besonders klar, und mit diesen Genen mußten zunächst die fundamentalen Gesetze des Erbverhaltens und die Organisationsprinzipien der chromosomalen Erbsubstanz erforscht werden. Für den Außenstehenden und zum Teil auch für den Genetiker selbst erschien damit Vererbung gleichbedeutend mit Übertragung eines Mosaiks fest bestimmter Einzelmerkmale. Daß ebensosehr auch das plastische Reaktions- und Regulationsverhalten erbbedingt ist, wurde nicht genügend anerkannt. Heute wissen wir, daß die Erbkonstitution lediglich bestimmte Rahmenbedingungen oder Reaktionsnormen determiniert. Wie diese Rahmen durch die merkmalsbildenden Vorgänge ausgefüllt werden, welche Lebensform also im einzelnen verwirklicht wird, darüber entscheidet die Gesamtheit der Lebensumstände.

Kehren wir aber noch einen Augenblick zurück zur Experimentalwissenschaft. Wenn es darum geht, die Auswirkung eines Erbfaktors zu beeinflussen, so sollte man wissen, wann in der Entwicklung er seine merkmalsbildende Funktion ausübt. Für den *spermatheca*-Faktor ließ sich zeigen, daß die Kapselzahl durch die Temperatur bestimmt wird, die am 6. Larventag herrscht. Solche Entwicklungsphasen, in denen über die Manifestationsrichtung einer bestimmten Erbkonstitution entschieden wird, nennt man «sensible Phasen». Die Kunst der Beeinflussung von Erbfaktorwirkungen und besonders auch die Kunst der Therapie von Erbkrankheiten besteht offenbar darin, die sensiblen Phasen zu erkennen und nicht zu verpassen. Es ist bekannt, daß sensible Prägungsphasen auch für die Bestimmung einer psychischen Struktur maßgebend sind.

Nun lösen sich in der Entwicklung verschiedene sensible Phasen für je verschiedene merkmalsbildende Prozesse ab. Diese Tatsache ist durch zahlreiche Experimente belegt. So injizierte W. LANDAUER¹³ in den Eidotter

¹³ J. Cell. comp. Physiol. 43, Suppl. 1 (1954).

von genetisch normalen Hühnerembryonen das Hormon Insulin. Erfolgt die Zufuhr des Fremdstoffes vom ersten bis dritten Bruttage, so entwickeln sich Hühner mit gestutzter Schwanzwirbelsäule; erfolgt die Behandlung später, d.h. vom 3.–7. Bruttage, so entstehen Schnabel- und Extremitätenmißbildungen. Nun stimmen diese an erbgesunden Keimen erzielten Mißbildungen bis in alle Einzelheiten überein mit Auswirkungen von mendelnden Erbfaktoren. Ein gut bekannter Erbfaktor, das Kaulhuhn-Gen, (*rumplessness*) bewirkt – ohne Insulinzufuhr – den ersten Formtyp, und ein anderes Gen, *short upper beak*, führt – wiederum spontan und ohne Insulinbehandlung – zum zweiten Mißbildungstyp. Solche Entwicklungs-

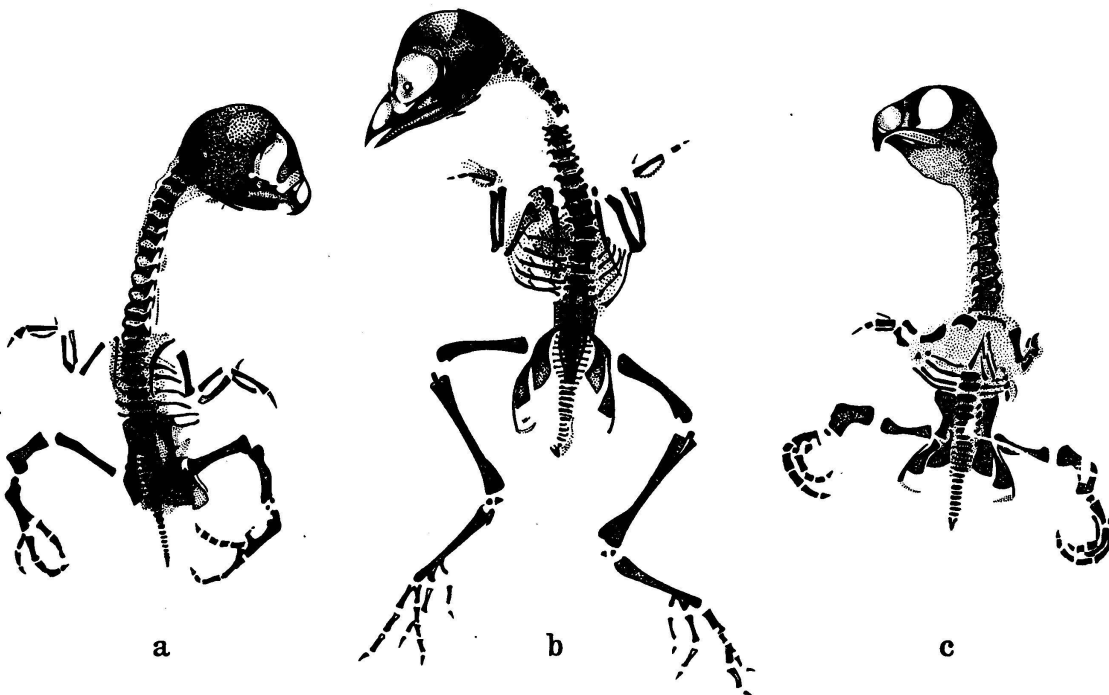


Abbildung 6

Ausbildung des Skelettes bei schlüpfreifen Hühnchen. a Schädigungsmuster des Letalfaktors *chondrodystrophy* (*ch*). b normaler Zustand am 21. Tag. c Schädigungsmuster der Biotin-Phänokopie. Aus E. HADORN: 1955⁴; nach W. F. LAMOREUX: J. Hered. 33 (1942), und COUCH *et al.*¹⁴

formen, die durch Außeneinwirkungen so gelenkt werden, daß sie das Erscheinungsbild eines anderen Genotypus, einer anderen Erbkonstitution kopieren, nennt man Phänokopien.

Wir zeigen in der Abb. 6 einen besonders eindrucksvollen Phänokopiefall. In der Mitte steht das Skelett eines normalen schlüpfreifen Hühnchens, links sehen wir die Auswirkung eines Gens (*ch*), das *Chondrodystrophie* bewirkt. Diese Mißbildung kann genau kopiert werden (rechts), wenn man genetisch normalen Hühnern das Vitamin H (Biotin) entzieht. Ihre Nachkommen entwickeln dann als Embryonen die Chondrodystrophie-Phänokopie¹⁴. Die beiden Abnormitätstypen sind ununterscheidbar. Diese

¹⁴ J. R. COUCH, W. W. CRAVENS, C. A. ELVEHJEM u. J. G. HALPIN: Anat. Rec. 100 (1948).

Übereinstimmung von Phänokopie und Mutation zeigt nochmals eindrücklich, daß im Rahmen einer gegebenen Erbkonstitution Entwicklungsmuster verwirklicht werden können, die unter anderen Lebensbedingungen für eine durchaus andere Erbkonstitution charakteristisch sind. Die Aufgabe einer Therapie von Erbkrankheiten müßte daher darin bestehen, Mittel und Wege zu suchen, die ermöglichen, im Entwicklungs- und Funktionssystem einer Mutante die Phänokopie einer normalen Erbkonstitution zu erreichen. Daß solche Lösungen möglich sind, haben wir am Beispiel der Hypophysenzwergmaus gezeigt.

Wir konnten in der zur Verfügung stehenden Zeit nur wenige Einblicke in die Wirkungsweise von Erbfaktoren vermitteln. Dabei meinen wir das Wort «Einblicke» in einem direkten bildhaften Sinne. Es ist doch so, daß die merkmalsbildende Tätigkeit der Gene einer Erbkonstitution in einem Raume sich abspielt, in dem sich der Untersucher nicht eigentlich aufhält, wo er nicht beliebig «umhergehen» kann. Er muß sich vielmehr damit begnügen, da und dort von außen her eine Fensterluke zu öffnen; mit verschieden weit reichenden Scheinwerfern kann er dann den einen oder andern Teilvorgang beleuchten. Er kann auch da und dort vom Fenster aus tiefer dringende Sonden vortreiben. Es mag ihm dabei auch glücken, den einen oder andern Fabrikations- oder Steuerungsprozeß zu verändern. Hin und wieder wird es ihm auch gelingen, ein neues Fenster zu öffnen; dann erscheint eine neue Wirkungskomponente im Lichte. Solche Arbeit ist spannend; sie bietet alle Reize, die eine ins Unbekannte vordringende Forschung vermitteln kann. Alle diejenigen, die sich an den Fenstern aufhalten, wissen, wie unendlich viel Unbeleuchtetes im Wirkungsraum der Gene noch der Entdeckung harret. Noch keiner hat das Ganze gesehen oder auch nur dessen Funktionsstruktur und Ausmaß geahnt. Die an den Fenstern Stehenden wissen aber auch, daß jeder noch so bescheidene neue Einblick für das Verständnis von Grundfragen der Lebensforschung von Bedeutung sein kann.