Kleinere Mitteilungen.

Crossing-over-Theorie oder Reduplikationshypothese?

Von Haus Nachtsheim, München.

(Mit 4 Figuren.)

(Eingegangen 19. 9. 19).

In Bd. 20 dieser Zeitschrift habe ich ausführlich über die bisherigen (einschließlich 1916) Ergebnisse der Vererbungsexperimente MORGANS und seiner Mitarbeiter mit *Drosophila* und über die MORGANSche Theorie des Crossing-over berichtet (15). Wenn ich mich in diesem Sammelreferat im großen und ganzen auch absichtlich auf eine objektive Darstellung der Resultate MORGANS und seiner Theorie beschränkt habe, so ist doch wohl schon die Ausführlichkeit ein genügender Beweis dafür, daß ich in den Ideen des amerikanischen Vererbungsforschers mehr sehe als lediglich ein „Beispiel moderner morphologischer Spekulationen“ und als „nur ein Stück morphologischer Dialektik“ wie JOHANNSEN (10), der jedem Versuch einer Verknüpfung zytologischer Befunde mit den Ergebnissen der experimentellen Vererbungsforschung mit äußerster Skepsis gegenübersteht — in der zweiten Auflage seiner „Elemente“ freilich schon wesentlich weniger ausgesprochen als in der ersten. Ich rechne die Experimente MORGANS und seiner Schule zu den wertvollsten Untersuchungen der neueren Vererbungsforschung, und wenn auch seine Ausführungen über die „Architektur“ der *Drosophila*-Chromosomen in manchen Punkten noch sehr hypothetisch sein mögen und später hier und da der Berichtigung bedürfen, so scheint mir doch in den Arbeiten der Beweis zu liegen, daß das Bild, das MORGAN von dem Chromosomen-Erbfaktorenmechanismus entworfen hat, wenigstens in seinen Grundzügen richtig ist. Aufgabe der zukünftigen Forschung ist es, auch für andere Arten, tierische wie pflanzliche, solche „topographische Karten“ der Chromosomen, wie BAUR (1) treffend sagt, anzufertigen und so festzustellen, inwieweit die Ansichten MORGANS über den Mechanismus der Vererbung Allgemeingültigkeit haben.

Bei aller Wertschätzung der MORGANSchen Theorie sind wir weit davon entfernt, die Angriffspunkte zu verkennen, die sie vorläufig wenigstens noch ihren Gegnern bietet. Diese schwachen Punkte der Theorie scheinen mir an zwei verschiedenen Stellen zu liegen. Einmal läßt sich darüber streiten, ob der zytologische Unterbau, den MORGAN seiner Theorie gibt, genügend fundiert ist. Auf diese Frage will ich an dieser Stelle nicht eingehen¹⁾. Sodann hat man behauptet, der MORGANSchen Theorie fehle die notwendige theoretische Grundlage, man werde, wenn man an die Theorie wahrscheinlichkeitsrechnerische Betrachtungen knüpfe, zu ganz anderen Schlußfolgerungen geführt als MORGAN. Auf Grund von Einwänden dieser Art kommt TROW (18) zu einer Ablehnung der Theorie. Wir wollen zunächst die theoretischen Darlegungen TROWS kennen lernen, um daran dann einige kritische Bemerkungen zu knüpfen²⁾.

Die Richtigkeit der zytologischen Grundlage der Theorie setzt TROW voraus und fragt dann: Kreuzen sich die homologen Chromosomen nach den Gesetzen des Zufalls, irgendwie, irgendwo, oder nach einem geometrischen Schema? MORGAN und seine Mitarbeiter scheinen ihm hinsichtlich dieser Frage sich viel zu wenig Rechenschaft gegeben zu haben³⁾.

Für die Art und Weise der Überkreuzung der Chromosomen gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder erfolgt die Überkreuzung an irgend einem fixierten Punkt, oder sie findet nach den Gesetzen des Zufalls an irgend einem beliebigen Punkte statt. Wäre der Punkt fixiert, läge z. B. die Überkreuzungsstelle zweier Chromosomen in deren Mittelpunkt, so würden bei konstantem Verhalten der beiden Chromosomen lauter Cross-overs entstehen, bei inkonstantem Verhalten wäre der Prozentsatz der Cross-overs ein geringerer, 50%, 33%, 25%, 20% usw., je nach der Zahl der Fälle, in denen sich die beiden Chromosomen ohne Faktorenaustausch wieder trennen. Bei der Annahme eines fixierten Punktes als Überkreuzungsstelle, mag es nun der Mittelpunkt oder irgend ein anderer Punkt des Chromosoms sein, gibt indessen der Prozentsatz der Cross-overs keine Auskunft über die relative Lage der Faktoren in den Chromosomen. MORGAN und seine Mitarbeiter können daher ein solches Schema nicht im Auge gehabt haben.

¹⁾ In einer historisch-kritischen Studie, die die Beziehungen zwischen Zytologie und Vererbungsforschung behandeln und in SCHAXELS „Abhandlungen zur theoretischen Biologie“ erscheinen wird, werde ich Gelegenheit finden, diese Frage eingehend zu erörtern.

²⁾ Vermutlich haben auch MORGAN und seine Mitarbeiter die Ausführungen TROWS nicht unbeantwortet gelassen. Die während der Kriegsjahre erschienene amerikanische Literatur ist mir aber bisher (Mitte September 1919) leider noch nicht zugänglich geworden.

³⁾ Die wichtige Arbeit MULLERS über den Mechanismus des Crossing-over (14) war bei der Niederschrift der TROWSchen Abhandlung noch nicht erschienen.

Wechselt die Überkreuzungsstelle nach den Gesetzen des Zufalls, so sind, wie das Schema in Fig. 1 zeigt, bei der Annahme von 6 Faktoren in jedem Chromosom 5 verschiedene Kreuzungen möglich. Wir erhalten in diesen 5 Kreuzungen folgende neuen Faktorenkombinationen (Cross-overs) in den angegebenen Zahlen:

1 Ab 2 Ac 3 Ad 4 Ae 5 Af,
 1 Bc 2 Bd 3 Be 4 Bf,
 1 Cd 2 Ce 3 Cf,
 1 De 2 Df,
 1 Ef.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, nimmt die Zahl der Überkreuzungen zwischen zwei Faktoren zu proportional dem Abstände der beiden Faktoren voneinander. F z. B. ist 5 Einheiten von A entfernt, D 3, B 1 Einheit, und so kommt Af fünfmal, Ad dreimal so oft vor wie Ab. Daß zwei Faktoren um so seltener voneinander getrennt werden, je näher sie im Chromosom beieinander liegen, ist eine Schlußfolgerung, zu der auch MORGAN gekommen ist. Der Prozentsatz des Faktorenaustausches ist ein Ausdruck des Abstandes zweier Faktoren im Chromosom voneinander. Und so schließt TROW, daß dieses die mathematische Basis ist, auf der MORGAN seine Theorie von der Anordnung der Erbfaktoren aufgebaut hat. Betrachten wir diese mathematische Basis nun etwas genauer.

Bei der Annahme von 6 Faktoren pro Chromosom sind, wie gesagt, 5 Kreuzungsstellen möglich. Wie hoch der Prozentsatz des Austausches zwischen zweien von diesen 6 Faktoren ist, ergibt sich aus nachfolgender Zusammenstellung.

$$\frac{Ab}{AB} = \frac{1}{4} = 20\% \quad \frac{Bc}{BC} = \frac{1}{4} = 20\% \quad \frac{Cd}{CD} = \frac{1}{4} = 20\% \quad \frac{De}{DE} = \frac{1}{4} = 20\%$$

$$\frac{Ef}{EF} = \frac{1}{4} = 20\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Ac}{AC} = \frac{2}{3} = 40\% \quad \frac{Bd}{BD} = \frac{2}{3} = 40\% \quad \frac{Ce}{CE} = \frac{2}{3} = 40\% \quad \frac{Df}{DF} = \frac{2}{3} = 40\% \text{ Cross-overs,}$$

Fig. 1.

Die fünf Möglichkeiten einfachen Crossing-overs bei Annahme von sechs Faktoren.
 (Nach TROW.)

$$\frac{Ad}{AD} = \frac{3}{2} = 60\% \quad \frac{Be}{BE} = \frac{3}{2} = 60\% \quad \frac{Cf}{CF} = \frac{3}{2} = 60\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Ae}{AE} = \frac{4}{1} = 80\% \quad \frac{Bf}{BF} = \frac{4}{1} = 80\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Af}{AF} = \frac{5}{0} = 100\% \text{ Cross-overs.}$$

Enthält ein Chromosom 26 Faktoren, A, B, C usw. . . . Z, so ist:

$$\frac{Ab}{AB} = \frac{1}{24} = 4\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Az}{AZ} = \frac{25}{0} = 100\% \text{ Cross-overs.}$$

Enthält ein Chromosom n Faktoren, so gibt folgende allgemeine Formel den Prozentsatz des Faktorenaustausches entsprechend der obigen Zusammenstellung wieder:

$$\frac{1}{n-2}, \frac{2}{n-3}, \frac{3}{n-4} \dots \frac{n-1}{n-n}.$$

Bei Benutzung der Formeln:

$$\frac{Ab \times 100}{AB + Ab}, \frac{Ac \times 100}{AC + Ac} \text{ usw.}$$

bilden die Prozentsätze der Cross-overs eine Serie in arithmetischer Progression:

$$\frac{1 \times 100}{n-1}, \frac{2 \times 100}{n-1}, \frac{3 \times 100}{n-1} \text{ usw. } \dots \frac{(n-1) \times 100}{n-1}.$$

Während die Zahl der Cross-overs wächst mit der Entfernung der Faktoren, nimmt die Zahl der Non-cross-overs ab, der Prozentsatz der Cross-overs ist immer proportional dem Abstand der diesbezüglichen Faktoren. Bis hierhin ist die mathematische Grundlage in vollkommener Harmonie mit MORGANS Theorie, und TROW äußert seine Verwunderung, daß MORGAN dieses Schema nicht bereits selbst im Detail ausgearbeitet hat.

Wie aber, wenn doppeltes oder vielfaches Crossing-over stattfindet? In Fig. 2 Schemata 1—4 (Seite 133) sind die verschiedenen Möglichkeiten doppelten Crossing-overs, wieder bei Annahme von sechs Faktoren, zur Anschauung gebracht, und im folgenden sind wieder die neuen Faktorkombinationen zusammengestellt:

1.	4 Ab	3 Ac	2 Ad	1 Ae,
2.		3 Ac	2 Ad	1 Ae,
3.			2 Ad	1 Ae,
4.				1 Ae,
	4 Ab	6 Ac	6 Ad	4 Ae.

Die Prozentsätze der Cross-overs sind:

$$\frac{Ab}{Ab} = \frac{4}{6} = 40\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Ac}{AC} = \frac{6}{4} = 60\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Ad}{AD} = \frac{6}{4} = 60\% \text{ Cross-overs,}$$

$$\frac{Ae}{AE} = \frac{4}{6} = 40\% \text{ Cross-overs.}$$

Bei der Annahme von 26 Faktoren, A—Z, erhalten wir folgende Kombinationen:

1.	24 Ab 23 Ac 22 Ad 21 Ae	20 Af 19 Ag	1 Ay,
2.	23 Ac 22 Ad 21 Ae	20 Af 19 Ag	1 Ay,
3.	22 Ad 21 Ae	20 Af 19 Ag	1 Ay,
4.	21 Ae	20 Af 19 Ag	1 Ay,
5.		20 Af 19 Ag	1 Ay,
6.		19 Ag	1 Ay,
.			.
.			.
.			.
24.			1 Ay

24 Ab 46 Ac 66 Ad 84 Ae 100 Af 114 Ag . . . 84 Av 66 Aw 46 Ax 24 Ay.

Bei doppeltem Crossing-over bilden, wie man sieht, die Prozentsätze der Cross-overs keine Serie in arithmetischer Progression mehr, sondern sie erscheinen in der Form einer symmetrischen Kurve, mit anderen Worten, die Zahl der Cross-overs ist bei doppeltem Faktorenaustausch nicht mehr proportional dem Abstand der Faktoren. Das Verhältnis der Cross-overs bei doppeltem Faktorenaustausch zu den Cross-overs bei einfachem Austausch zeigt die Tabelle auf S. 132, in der sämtliche Prozentsätze bei Vorhandensein von 26 Faktoren einander gegenübergestellt sind.

Das Maximum der Cross-overs bei doppeltem Faktorenaustausch liegt zwischen A und M und A und N. Der Abstand von M und N von A ist wesentlich geringer als der von X und Y z. B. Obwohl Y 24mal so weit von A entfernt ist wie B, kommen die Kombinationen Ab und Ay in gleicher Zahl vor. Gleichen Prozentsatz von Cross-overs bei doppeltem und einfachem Faktorenaustausch zeigen nur A—N, nämlich 52,0%.

In welchem Verhältnis steht nun aber das Vorkommen doppelten Crossing-overs zu dem einfachen Crossing-overs und dieses wieder zu dem gänzlichen Fehlen eines Faktorenaustausches? Offenbar sind alle drei Typen völlig unabhängig voneinander, mathematische Beziehungen zwischen ihnen fehlen. „Die Häufigkeit eines doppelten Cross-over“, sagt Trow, „kann vielleicht berechnet werden, ähnlich wie ein doppeltes Ereignis, aus der Häufigkeit der entsprechenden einfachen Cross-overs, aber es ist äußerst zweifelhaft, ob wir berechtigt sind, irgend eine mathematische Beziehung

	Doppeltes Crossing-over	Einfaches Crossing-over		Doppeltes Crossing-over	Einfaches Crossing-over
$\frac{Ab}{AB}$	$\frac{24}{276} = 8,0\%$	$\frac{1}{24} = 4,0\%$	$\frac{Ao}{AO}$	$\frac{154}{146} = 51,3\%$	$\frac{14}{11} = 56,0\%$
$\frac{Ac}{AC}$	$\frac{46}{254} = 15,3\%$	$\frac{2}{23} = 8,0\%$	$\frac{Ap}{AP}$	$\frac{150}{150} = 50,0\%$	$\frac{15}{10} = 60,0\%$
$\frac{Ad}{AD}$	$\frac{66}{234} = 22,0\%$	$\frac{3}{22} = 12,0\%$	$\frac{Aq}{AQ}$	$\frac{144}{156} = 48,0\%$	$\frac{16}{9} = 64,0\%$
$\frac{Ae}{AE}$	$\frac{84}{216} = 28,0\%$	$\frac{4}{21} = 16,0\%$	$\frac{Ar}{AR}$	$\frac{136}{164} = 45,3\%$	$\frac{17}{8} = 68,0\%$
$\frac{Af}{AF}$	$\frac{100}{200} = 33,3\%$	$\frac{5}{20} = 20,0\%$	$\frac{As}{AS}$	$\frac{126}{174} = 42,0\%$	$\frac{18}{7} = 72,0\%$
$\frac{Ag}{AG}$	$\frac{114}{186} = 38,0\%$	$\frac{6}{19} = 24,0\%$	$\frac{At}{AT}$	$\frac{114}{186} = 38,0\%$	$\frac{19}{6} = 76,0\%$
$\frac{Ah}{AH}$	$\frac{126}{174} = 42,0\%$	$\frac{7}{18} = 28,0\%$	$\frac{Au}{AU}$	$\frac{100}{200} = 33,3\%$	$\frac{20}{5} = 80,0\%$
$\frac{Ai}{AI}$	$\frac{136}{164} = 45,3\%$	$\frac{8}{17} = 32,0\%$	$\frac{Av}{AV}$	$\frac{84}{216} = 28,0\%$	$\frac{21}{4} = 84,0\%$
$\frac{Aj}{AJ}$	$\frac{144}{156} = 48,0\%$	$\frac{9}{16} = 36,0\%$	$\frac{Aw}{AW}$	$\frac{66}{234} = 22,0\%$	$\frac{22}{3} = 88,0\%$
$\frac{Ak}{AK}$	$\frac{150}{150} = 50,0\%$	$\frac{10}{15} = 40,0\%$	$\frac{Ax}{AX}$	$\frac{46}{254} = 15,3\%$	$\frac{23}{2} = 92,0\%$
$\frac{Al}{AL}$	$\frac{154}{146} = 51,3\%$	$\frac{11}{14} = 44,0\%$	$\frac{Ay}{AY}$	$\frac{24}{276} = 8,0\%$	$\frac{24}{1} = 96,0\%$
$\frac{Am}{AM}$	$\frac{156}{144} = 52,0\%$	$\frac{12}{13} = 48,0\%$	$\frac{Az}{AZ}$	$\frac{0}{300} = 0,0\%$	$\frac{25}{0} = 100,0\%$
$\frac{An}{AN}$	$\frac{156}{144} = 52,0\%$	$\frac{13}{12} = 52,0\%$			

zwischen dem Fehlen eines Cross-over und einem einfachen Cross-over annehmen.“

Die Zahl der Überkreuzungsstellen beträgt, wie wir gesehen haben soviel wie die Zahl der vorhandenen Faktoren minus 1. Bei 26 Faktoren sind 25 Überkreuzungsstellen gegeben. Es wird nach Trow nicht nur einfaches und doppeltes Crossing-over, sondern auch drei-, vier-, fünffaches bis 25faches Crossing-over vorkommen. Letzteres würde das Maximum des Faktorenaustausches bei 26 Faktoren darstellen, die homologen Chromosomen müßten in diesem Falle (Fig. 3) als dicht gewundene Doppelspirale erscheinen. Hier gäbe es Cross-overs und Non-Cross-overs in Hülle und Fülle:

$$\begin{array}{l} \frac{Ab}{AB} = \frac{Ad}{AD} = \frac{Af}{AF} \text{ usw. } \dots \frac{Az}{AZ} = \frac{1}{0} = 100\% \text{ Cross-overs,} \\ \frac{Ac}{AC} = \frac{Ae}{AE} = \frac{Ag}{AG} \text{ usw. } \dots \frac{Ay}{AY} = \frac{0}{1} = 100\% \text{ Non-Cross-overs.} \end{array}$$

Für jeden Typ von Crossing-over, einfaches, doppeltes, dreifaches usw., ist, wie sich zeigen läßt, ein anderes Verhältnissystem charakteristisch. Bei einer hohen Faktorenzahl muß aber, meint TROW, vielfaches Crossing-over sehr häufig vorkommen. Und so muß fast bei jedem Experiment eine ganze Anzahl von Systemen im Spiele sein. Daraus aber folgt nach TROW wieder, daß es praktisch unmöglich ist, den wahren Prozentsatz der Cross-overs, die einfachen Faktorenaustausch zuzuschreiben sind, dadurch zu berechnen, daß man die Cross-overs und Non-Cross-overs abzieht, die auf mehrfachen Faktorenaustausch zurückzuführen sind. Wir können nur sagen, daß doppeltes Crossing-over den Prozentsatz der Cross-overs vermehrt bis zum Mittelpunkt der Chromosomen, und daß es ihn vermindert von diesem Punkte bis zum Ende.

Die Quintessenz der Trowschen Ausführungen ist, um es nochmals zu sagen: die empirische Bestimmung des Prozentsatzes des Faktorenaustausches ermöglicht nicht die genaue Lokalisation der Faktoren in den Chromosomen.

Zunächst einmal sei darauf hingewiesen, daß Trow keinen Unterschied macht zwischen Faktoren und Chromomeren, er gebraucht beide Bezeichnungen gleichbedeutend durcheinander. MORGAN und seine Mitarbeiter verwenden, soviel ich sehe, den Ausdruck Chromomeren überhaupt nicht. Jedenfalls ist es nicht angängig, die beiden Bezeich-

Fig. 2.

Doppeltes Crossing-over bei Annahme von sechs Faktoren. (Nach TROW.)

nungen kurzerhand zu identifizieren. Als „chromomeres“ hat EISEN (4, 5) voneinander durch eine Einschnürung getrennte Teilstücke eines Chromosoms bezeichnet, wie er sie in der Spermatogenese von *Batrachoseps* beobachtet hat; jedes Chromosom — es sind insgesamt 24 vorhanden — besteht bei *Batrachoseps* aus sechs Chromomeren. Diese Chromomeren aber sind nicht die kleinsten sichtbaren organisierten Teile der Chromosomen. Es sind dies vielmehr die „chromioles“, körnchenartige Gebilde von konstanter Form, Größe und Zahl in jedem typischen und vollständigen Chromosom; bei *Batrachoseps* kommen nach EISEN auf jedes Chromosom typischerweise 36 Chromiolen, auf jedes Chromomer sechs. In Fig. 4 gebe ich ein Chromosomenpaar von *Batrachoseps* mit Chromomeren und Chromiolen nach EISEN (4) wieder. Inwieweit die Beobachtungen EISENS auf tatsächlich existierenden Strukturen, inwieweit sie auf Konservierungsartefakten beruhen, bedarf freilich noch der genaueren Nachprüfung. JANSSENS und DUMEZ (9) sind auf Grund von Untersuchungen am gleichen Objekt in vieler Hinsicht zu anderen Resultaten gekommen.

Fig. 3.

Maximum des Faktorenaustausches. (Nach TROW.)

Als sicher kann aber doch wohl gelten, daß nicht alle Beobachtungen EISENS auf Kunstprodukte zurückzuführen sind. Die Zusammensetzung der Chromosomen aus „Chromomeren“ ist uns zudem auch von anderen Objekten — speziell botanischen, die für derartige Untersuchungen in mancher Hinsicht günstiger sind als zoologische Objekte — bekannt geworden. Überdies verdient hervorgehoben zu werden, daß gerade die Untersuchungen JANSSENS' an *Batrachoseps* und seine im Anschluß daran aufgestellte Theorie der Chiasmotypie (8) es gewesen sind, die MORGAN bei Aufstellung seiner Crossing-over-Theorie als zytologische Grundlage gedient haben. Nehmen wir also einmal die Existenz von Chromomeren und weiterhin auch von Chromiolen als gegeben an. Es erhebt sich dann die Frage, wo können beim Umeinanderwickeln homologer Chromosomen Überkreuzungsstellen liegen? Nur zwischen den einzelnen Chromomeren, oder können auch die Chromiolen eines Chromomers durch ein Crossing-over einzeln ausgetauscht werden? Die Abbildungen EISENS, an die wir uns, ob richtig oder unrichtig, zunächst halten wollen, lassen zweifellos die eingeschnürten Stellen zwischen den Chromomeren als die prädestinierten Überkreuzungs- und Bruchstellen der Chromosomen erscheinen, der Verband der Chromiolen erscheint demgegenüber viel inniger. Und so wollen wir mit BAUR (1) Chromomer im Sinne von kleinstes austauschbares Teilstück eines Chromosoms betrachten.

In welchem Verhältnis stehen aber die Erbinheiten, Erbfaktoren, Gene, oder wie wir sie sonst nennen wollen, zu den Chromomeren und den Chromiolen? WEISMANN (20) sagt über die Größe seiner „Biophoren“, „daß sie weit unter der Grenze der Sichtbarkeit liegen, und daß alle kleinsten Körnchen des Protoplasmas, welche wir mit unseren stärksten Systemen gerade noch wahrnehmen können, keine einzelnen Biophoren sein können, sondern Massen von ihnen. Andererseits müssen sie aber größer sein als irgend ein chemisches Molekül, weil sie selbst aus einer Gruppe von Molekülen bestehen, unter welchen sich solche von komplizierter Zusammensetzung und demgemäß auch relativ bedeutender Größe befinden“. Daß die Biophoren aus Gruppen von Molekülen bestehen müssen, glaubt WEISMANN deshalb, weil er ein einzelnes Molekül nicht für assimilationsfähig hält. FICK (6) betont demgegenüber, „daß auch einzelne Moleküle gewissermaßen als assimilationsfähig bezeichnet werden können, da sie Polymere bilden und gegebenenfalls um sich herum gleiche Moleküle ankrystallisieren lassen können“. HAECKER (7) führt weitere Beispiele ähnlicher Art an. „Vom chemischen Standpunkt aus würden also der Annahme, daß die Biophoren den Wert von außerordentlich kompliziert gebauten Molekülen haben, keine besonderen Schwierigkeiten im Wege stehen, um so weniger, als ja nach MIESCHER die Eiweißkörper und verwandte Stoffe bei der überaus großen Zahl asymmetrischer Kohlenstoffatome einer so ungeheuren Menge von Stereoisomerien Raum geben können, daß aller Reichtum und alle Mannigfaltigkeit erblicher Übertragungen ebensogut darin ihren Ausdruck finden können, als die Worte und Begriffe aller Sprachen in den 24 bis 30 Buchstaben des Alphabets“. JOHANNSEN (10) geht noch einen Schritt weiter. „Radikale‘ und ‚Gene‘ oder ‚Faktoren‘ sind Begriffe, die vielleicht näher verbunden sind, als es bis jetzt möglich ist nachzuweisen.“ Das Gen ist gleich einem nicht isolierbaren chemischen Radikal, verbunden mit anderen chemischen Elementen zu einem komplizierten Molekül.

Doch wie wir uns die Gene chemisch auch vorstellen mögen, soviel ist sicher, daß sie außerordentlich klein sein müssen. Die Erbfaktoren mit den Chromomeren zu identifizieren, geht jedenfalls, nicht an. Wir hätten in diesem Falle bei *Batrachoseps* $6 \times 12 = 72$ Erbfaktoren, eine viel zu geringe Zahl. EISEN ist geneigt, in den Chromiolen die Erbfaktoreinträger zu sehen. Wir hätten dann bei *Batrachoseps* $36 \times 12 = 432$ Erbfaktoren. Auch diese Zahl erscheint mir noch viel zu gering. Selbst wenn wir also — im Gegensatz zu JOHANNSEN — die genotypischen Elemente als diskret-räumlich getrennt auffassen wollen, so müssen wir doch gestehen, daß uns mit unseren heutigen technischen Hilfsmitteln die Möglichkeit ihres Nachweises nicht gegeben ist.

Fig. 4.

Zwei Chromosomen mit Chromomeren und Chromiolen von *Batrachoseps attenuatus*. (Nach EISEN aus BOVERI.)

Chromomer ist ein weit übergeordneter Begriff, ein Chromomer enthält viele, wahrscheinlich sogar sehr viele Erbfaktoren. Ich lasse hier die „Leitsätze“ BAURS (1) folgen, in denen er das Verhältnis der Chromosomen zu einander, dieser zu den Chromomeren und dieser wieder zu den Erbeinheiten zum Ausdruck gebracht hat. „Die anatomische Grundlage (entwicklungsmechanische Ursache) eines als Einheit mendelnden Rassenunterschiedes, einer „Erbeinheit“, ist eine physikalische oder chemische Verschiedenheit zwischen zwei einander im übrigen entsprechenden Chromomeren.“ „Ein oder mehrere Rassenunterschiede, die in verschiedenen Chromosomenpaaren lokalisiert sind, zeigen völlig freie Mendelspaltung. Ein oder mehrere Rassenunterschiede, die im gleichen Chromosomenpaar aber in verschiedenen Chromomerenpaaren lokalisiert sind, zeigen eine durch teilweise Koppelung gestörte Mendelspaltung, und endlich ein oder mehrere Rassenunterschiede, die im gleichen Chromomerenpaar liegen, zeigen die Erscheinung der absoluten Koppelung“. Absolute Koppelung, das ist also das Charakteristikum aller in ein und demselben kleinsten austauschbaren Teilstück eines Chromosoms liegenden Faktoren¹⁾. Der Satz TROWS, daß die Zahl der Überkreuzungsstellen eines Chromosoms gleich ist der Zahl seiner Faktoren minus 1, ist also dahin zu berichtigen, daß die Zahl der Überkreuzungsstellen gleich ist der Zahl der Chromomeren eines Chromosoms minus 1. Doch wir sind mit diesen Erörterungen bereits mehr auf die zytologische Grundlage der MORGANSchen Theorie eingegangen, als wir ursprünglich beabsichtigt hatten. Wenden wir uns nunmehr den wahrscheinlichkeitsrechnerischen Betrachtungen TROWS zu.

Es ist zweifellos ein Verdienst TROWS, die MORGANSche Theorie unter der Anwendung mathematischer Methoden betrachtet zu haben. Bei MORGAN und seinen Mitarbeitern vermißt man dies. Auch die nach Veröffentlichung der TROWSchen Abhandlung erschienene Arbeit von MULLER (14) über den Mechanismus des Crossing-over holt das Versäumte nur zum Teil nach. Eine andere Frage aber ist die, ob das Resultat, zu dem TROW vermittle seiner deduktiven Methode kommt, irgend etwas gegen die Richtigkeit der MORGANSchen Theorie auszusagen vermag.

Gegen die Art und Weise, wie TROW die mathematische Grundlage für einfachen Faktorenaustausch auseinandersetzt, läßt sich schlechterdings nichts einwenden. Das Resultat, zu dem er kommt, ist, wie nochmals betont sei, in völliger Harmonie mit dem von MORGAN auf induktivem Wege ge-

¹⁾ In manchen Fällen dürfte scheinbare absolute Koppelung auf multiplen Allelomorphismus zurückzuführen sein. MORGAN, STURTEVANT, MULLER und BRIDGES (13) führen eine Anzahl Beispiele dafür auf. In allen diesen Fällen handelt es sich aber um Faktorendifferenzen, die ähnliche Wirkungen hervorrufen. Wenn einem „Faktor“ Wirkungen auf die verschiedensten somatischen Merkmale zugeschrieben werden, dürfte es sich häufig um die Wirksamkeit einer Gruppe total gekoppelter Faktoren, d. h. um solche, die in einem Chromomer liegen, handeln.

wonnenen: Der Prozentsatz des Faktorenaustausches nimmt zu proportional dem Abstände zweier Faktoren voneinander. Nun gilt aber nach Trow dieser Satz nur für einfachen Faktorenaustausch, bei doppeltem oder vielfachem ist die mathematische Basis ganz anders, und zwar wechselt sie mit jedem Crossing-over-Typ. Auch die Ausführungen Trows über die mathematische Grundlage bei doppeltem und vielfachem Crossing-over sind richtig. Und zweifellos hätte Trow recht, daß sich die Lage zweier Faktoren im Chromosom aus dem Prozentsatz des Faktorenaustausches nicht berechnen ließe, wenn neben einfachem auch doppeltes und vielfaches Crossing-over eine häufige Erscheinung wäre. Die Annahme Trows indessen, daß bei einer so hohen Faktorenzahl, wie wir sie für die Chromosomen I—III von *Drosophila ampelophila* annehmen müssen, doppeltes und vielfaches Crossing-over sehr häufig vorkommen müsse, ist falsch, sie widerspricht den empirischen Feststellungen der MORGANSchen Schule.

Ohne die wahrscheinlichkeitsrechnerischen Betrachtungen Trows angestellt zu haben, hat schon STURTEVANT 1913 (16) darauf hingewiesen, daß doppeltes (und vielfaches) Crossing-over eine Quelle des Irrtums bei der Feststellung der gegenseitigen Lage zweier Faktoren mittels des Prozentsatzes des Faktorenaustausches sein kann. Von Bedeutung wäre, wie gesagt, diese Quelle des Irrtums dann, wenn mehrfaches Crossing-over häufig wäre. Unter 10495 Fällen, die MORGAN (11) sowie MORGAN und CATTELL (12) beobachteten — es handelte sich um das Verhalten von drei Faktoren des Chromosoms I, des Geschlechtschromosoms —, fand 6972mal kein Crossing-over statt, 3514mal einfaches Crossing-over und nur 9mal doppeltes Crossing-over. Da nur drei Faktoren in Betracht gezogen wurden, ließ sich mehrfaches Crossing-over nicht feststellen. Weitere diesbezügliche Beobachtungen machte STURTEVANT (16). In einem Experiment, in dem drei Faktoren der Gruppe I betrachtet wurden, erfolgte unter 308 Fällen 194mal kein Crossing-over, 113mal einfaches und 1mal doppeltes. In einem zweiten Experiment, in dem ebenfalls drei Faktoren der Gruppe I betrachtet wurden, erfolgte unter 439 Fällen 278mal kein, 161mal einfaches und keinmal doppeltes Crossing-over. In einem dritten Experiment endlich, in dem vier Faktoren der Gruppe I zur Betrachtung kamen, fehlte unter 625 Fällen 393mal ein Crossing-over, 228mal fand einfaches, 4mal doppeltes, keinmal dreifaches Crossing-over statt. Am wertvollsten sind die Untersuchungen MULLERS (14), da er eine wesentlich größere Zahl von Faktoren gleichzeitig in den Kreis seiner Betrachtungen zog und zwar 12 im Chromosom I und 10 im Chromosom II lokalisierte Faktoren. In Chromosom I unterblieb ein Faktorenaustausch in 54,4%, also in mehr als der Hälfte der Fälle. Einfaches Crossing-over wurde in 41,6%, doppeltes in 4% beobachtet. Dreifaches und vielfaches Crossing-over kam überhaupt nicht vor. In Chromosom II war der Faktorenaustausch stärker. Er unterblieb in 32,5% der Fälle. In 51,1% der Fälle fand

einfaches, in 15,2% doppeltes und in 1,3% dreifaches Crossing-over statt. Mehrfaches, d. h. mehr als dreifaches Crossing-over kam auch hier nicht vor. Aus allen diesen Feststellungen geht hervor, daß doppelter und mehrfacher Faktorenaustausch im Vergleich zum einfachen und zum gänzlichen Fehlen eines solchen eine Seltenheit ist, zum mindesten im Chromosom I. Die Fehlerquelle, die in mehrfachem Faktorenaustausch liegt, ist also nur gering, sie ist um so geringer, je mehr Faktoren gleichzeitig betrachtet werden, je kleiner also infolgedessen der Zwischenraum zwischen je zwei Faktoren ist. Es spielt hier eine Erscheinung eine Rolle, die MULLER als „Interferenz“ bezeichnet hat, die gegenseitige Beeinflussung der Crossing-overs in einem Chromosom. Die rechts und links von einer Überkreuzungsstelle liegenden Faktoren sind vor einem zweiten Crossing-over sozusagen geschützt, erst mit zunehmender Entfernung der Faktoren voneinander nimmt die Möglichkeit des Vorkommens einer neuen Überkreuzungsstelle zu und damit die Interferenz ab. In der Sprache der Zytologie gesprochen, bedeutet dies, daß die Chromosomen sich niemals so dicht umeinanderwickeln, wie es in dem Schema Fig. 3 angenommen wird.

Daß die homologen Chromosomen sich während der Synapsis regelmäßig umeinanderwickeln, kann als sehr wahrscheinlich gelten. Weshalb aber in dem einen Falle ein Faktorenaustausch unterbleibt, während er in dem anderen stattfindet, weshalb bisweilen die Chromomerenkette doppelt, hin und wieder sogar dreifach auseinanderbricht, wissen wir vorläufig nicht. Soviel aber kann als sicher betrachtet werden, daß fehlendes, einfaches und mehrfaches Crossing-over in keinem mathematischen Verhältnis zueinander stehen. Zu diesem Resultat ist, wie oben (S. 131) ausgeführt, auch TROW gekommen. Da aber nachgewiesenermaßen doppeltes und dreifaches Crossing-over eine Seltenheit sind und mehrfaches Crossing-over überhaupt nicht, zum mindesten außerordentlich selten, stattfindet, so kommt als mathematische Grundlage der Crossing-over-Theorie fast ausschließlich das für einfachen Faktorenaustausch geltende Schema (Fig. 1) in Frage, nach dem die Prozentsätze der Cross-overs eine Reihe in arithmetischer Progression bilden. Und dieses von TROW auf deduktivem Wege gewonnene Resultat harmoniert völlig mit MORGANS auf induktivem Wege erhaltenen Ergebnissen.

Noch auf einen Punkt der Trowschen Kritik muß ich hier eingehen. „Wenn die Faktoren“, sagt Trow, „hinsichtlich ihrer Größe alle übereinstimmen,“ — gemeint sind hier und im folgenden immer die kleinsten austauschbaren Teilstücke eines Chromosoms, also Chromomeren — „so muß die geringste Differenz zwischen den beobachteten Prozentsätzen, die zwischen *lethal* 1 (0,7) und *white* (1,0), als die normale Differenz betrachtet werden, und die Zahl der Faktoren kann leicht auf annähernd 300 bestimmt werden. Es ist indessen sehr bemerkenswert, gerade weil kritisch für die Crossing-over-Hypothese, daß der höchste Prozentsatz, der in Chromosom I registriert

wurde, 65,5 beträgt, und daß die Faktoren an einem Ende des Chromosoms zusammengedrängt sind und an dem anderen ganz fehlen. Warum sollte das eine Ende eines Chromosoms mehr begünstigt sein als das andere?“

Diese Ausführungen TROWS wären nur dann zutreffend, wenn 1., wie TROW selbst sagt, alle Chromomeren gleich groß wären; für eine gegenteilige Annahme liegt allerdings vorläufig kein Grund vor, 2. Crossing-over mit gleicher Häufigkeit in allen Teilen eines Chromosoms vorkäme; im zweiten Chromosom scheint das nicht der Fall zu sein, 3. — und das ist der wichtigste Punkt — ein Faktorenaustausch immer stattfände. Wie wir aber gesehen haben, unterblieb in dem von MULLER (14) mitgeteilten Experiment zwischen den 12 Faktoren des Chromosoms I ein Faktorenaustausch in 54,4% der Fälle. Das bedeutet allerdings noch nicht, daß in allen diesen Fällen überhaupt kein Austausch zwischen den homologen Chromosomen erfolgte, er unterblieb nur auf der Strecke, auf der die 12 Faktoren liegen. Außerhalb dieser Strecke kann ein Crossing-over stattgefunden haben, ohne daß es zur Beobachtung kommen konnte. Von den 12 Faktoren liegen *yellow* und *bar* am weitesten auseinander. *Yellow* scheint an dem einen Ende des Chromosoms zu liegen, *bar* aber liegt nicht an dem anderen, sondern diesem näher liegen noch, soweit bisher festgestellt, die Faktoren *fused* und *lethal s*. Zwischen diesem letzten Faktor und dem Faktor *yellow* beträgt der Austausch 65,5%, wie schon TROW hervorhebt, der höchste für Chromosom I registrierte Prozentsatz. Liegt nun *lethal s* am anderen Ende des Chromosoms, und gehen also in 34,5% der Fälle die Chromosomen I wieder so auseinander, wie sie sich umeinander gewickelt haben, ohne jeglichen Faktorenaustausch? Es ist gewiß möglich, daß mit der Zeit im Chromosom I lokalisierte Faktoren aufgefunden werden, die den Enden des Chromosoms noch näher liegen als *yellow* und *lethal s*. Dadurch würde natürlich der Prozentsatz der Fälle, in denen — anscheinend! — überhaupt kein Austausch zwischen den beiden Chromosomen erfolgt, weiterhin vermindert. Daß aber einmal zwei Faktoren im Chromosom I gefunden werden, die sich in 100% der Fälle trennen — von den wenigen Fällen, wo sie infolge doppelten Crossing-overs zusammenblieben, abgesehen —, ist bei der großen Sorgfalt, mit der gerade das Chromosom I und seine Faktoren bisher studiert worden sind, kaum anzunehmen. Es wird sehr wahrscheinlich immer ein gewisser Prozentsatz von Fällen übrig bleiben, in dem ein Crossing-over im Chromosom I gänzlich unterbleibt.

So ist nach unserer Meinung die MORGANSche Crossing-over-Theorie unerschüttert, ja sie wird durch die Darlegungen TROWS weiter fundiert. Ganz anders aber steht es mit der anderen Hypothese, die zur Erklärung der Faktorenkoppelung aufgestellt worden ist, und auf deren Boden TROW steht, mit der BATESON-PUNNETTschen Reduplikationshypothese oder der Hypothese der Vervielfältigung bestimmter Gametensorten. Von TROW ist diese Hypothese noch durch die Hypothese der primären und sekundären Koppelung erweitert

worden. Ich will es mir versagen, die Reduplikationshypothese und die Hypothese TROWS einer kritischen Betrachtung zu unterziehen, zumal da erst kürzlich G. v. UBISCH (19) das an dieser Stelle getan hat. G. v. UBISCH ist zu dem Resultat gekommen, daß die Reduplikationshypothese garnicht imstande ist, die Versuche BATESONS, PUNNETTS, GREGORYS u. a. zu erklären, den genannten Autoren sind Berechnungsfehler unterlaufen, die zur Folge haben, daß ihre Befunde durchaus nicht das beweisen, was die Verfasser beweisen wollen. Sehr wohl vermag indessen die Crossing-over-Theorie die Versuche zu erklären. Zu diesem letzten Resultat ist bereits früher BRIDGES (3) gekommen; er hat an der Hand der Angaben von PUNNETT und GREGORY versucht, die MORGANSche Theorie auf *Lathyrus* und *Primula* anzuwenden, und trotz der im Vergleich zu den *Drosophila*-Experimenten geringen Zahlenangaben auch zeigen können, daß diese Anwendung durchaus ungezwungen möglich ist. Im Anschluß daran hat sodann STURTEVANT (17) ausgeführt, daß es unmöglich ist, die Ergebnisse der *Drosophila*-Experimente durch die Reduplikationshypothese zu erklären. Mit Recht weist er gegenüber der rein spekulativen Reduplikationshypothese auf die Einfachheit der Crossing-over-Theorie hin, die mit einem Mechanismus rechnet, für dessen wirkliche Existenz manche Beobachtungen der Zytologie sprechen, keine aber dagegen.

Literatur.

1. BAUR, E., 1918. Über eine eigentümliche mit absoluter Koppelung zusammenhängende Dominanzstörung. Vorl. Mitt. Ber. dtsh. bot. Ges., 36. Jahrg.
2. BOVERI, TH., 1904. Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena.
3. BRIDGES, C. B., 1914. The chromosome hypothesis of linkage applied to cases in sweet peas and primula. Amer. Naturalist, Vol. 48.
4. EISEN, G., 1899. The chromoplasts and the chromioles. Biol. Centralbl., Bd. 19.
5. — 1900. The spermatogenesis of Batrachoseps. Journ. of Morph., Vol. 17.
6. FICK, R., 1905. Betrachtungen über die Chromosomen, ihre Individualität, Reduktion und Vererbung. Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt., Jahrg. 1905, Suppl.-Bd.
7. HAECKER, V., 1909. Die Chromosomen als angenommene Vererbungsträger. Erg. u. Fortschr. d. Zool., Bd. 1.
8. JANSSENS, F. A., 1909. La théorie de la chiasmotypie. Nouvelle interprétation des cinèses de maturation. La Cellule, T. 25.
9. — et DUMEZ, R., 1903. L'élément nucléinien pendant les cinèses de maturation des spermatocytes chez Batrachoseps attenuatus et Plethodon cinereus. La Cellule, T. 20.
10. JOHANNSEN, W., 1913. Elemente der exakten Erblchkeitslehre. 2. Aufl. Jena.
11. MORGAN, T. H., 1911. An attempt to analyze the constitution of the chromosomes on the basis of sex-limited inheritance in *Drosophila*. Journ. of exper. Zool., Vol. 11.

12. MORGAN, T. H. a. CATTELL, E., 1912. Data for the study of sex-linked inheritance in *Drosophila*. Journ. of. exper. Zool., Vol. 13.
 13. —, STURTEVANT, A. H., MULLER, H. J. a. BRIDGES, C. B., 1915. The mechanism of Mendelian heredity. New York.
 14. MULLER, H. J., 1916. The mechanism of crossing-over. Amer. Naturalist, Vol. 50.
 15. NACHTSHEIM, H., 1919. Die Analyse der Erbfaktoren bei *Drosophila* und deren zytologische Grundlage. Ein Bericht über die bisherigen Ergebnisse der Vererbungsexperimente MORGANS und seiner Mitarbeiter. Zeitschr. f. ind. Abst.- u. Vererbungsl., Bd. 20.
 16. STURTEVANT, A. H., 1913. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. Journ. of exper. Zool., Vol. 14.
 17. — 1914. The reduplication hypothesis as applied to *Drosophila*. Amer. Naturalist, Vol. 48.
 18. TROW, A. H., 1916. A criticism of the hypothesis of linkage and crossing-over. Journ. Genetics, Vol. 5.
 19. UBISCH, GERTA v., 1918. Kritische Betrachtungen zur Hypothese der primären und sekundären Koppelung. Zeitschr. f. ind. Abst.- u. Vererbungsl., Bd. 19.
 20. WEISMANN, A., 1913. Vorträge über Deszendenztheorie. 3. Aufl. Jena.
-