

Embryonalentwicklung und Genetik ¹⁾

Von

H. GLOOR (Zürich)

(Aus dem zoologisch-vergleichend anatomischen Institut der Universität Zürich.)

«Omne vivum ex vivo», die Erkenntnis, dass Lebendiges nur aus Lebendigem entsteht, war eine der grundlegenden Voraussetzungen der modernen Biologie. Heute ist aber die biologische Wissenschaft noch weit davon entfernt, die so selbstverständliche Erscheinung, dass ein lebendes Wesen immer seinesgleichen erzeugt, verstehen und ursächlich erklären zu können. Eines jedoch ist unverkennbar: Den Schlüssel zum Verständnis der in der Individualentwicklung sich manifestierenden Kontinuität des Lebens liefert die Wissenschaft von der Vererbung. Das Ziel dieser Betrachtungen sei es, genetische und entwicklungsphysiologische Gesichtspunkte einander gegenüberzustellen, und die Wege in Betracht zu ziehen, die zu weiterem Eindringen in das Verständnis der Zusammenhänge führen können, wie sie zwischen der Erbsubstanz und den in jeder Generation neu entstehenden und neu vollendeten Einzelwesen bestehen.

Unter Embryonalentwicklung, Individualentwicklung, Ontogenese, versteht man die Entstehung neuer Individuen aus einfachen Anlagen, aus unscheinbaren Teilen des elterlichen Organismus. Im Normalfall geht die Entwicklung von einer einzigen Zelle, der befruchteten Eizelle, aus. Man kann also, besonders im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Erkenntnisse der physiologischen Embryologie der Tiere, von der These ausgehen: Omne vivum ex ovo. Jede neue Generation entwickelt sich aus der Eizelle. Der augenfällige äussere Ablauf dieser Entwicklung ist gekennzeichnet durch die Erscheinungen der Zellteilung, des Wachstums und der Differenzierung. Die Eizelle zerfällt in zahlreiche Tochterzellen; die Masse der Zellen vermehrt sich in zahlreichen weiteren Teilungen, sie wächst unter Verwendung von Aufbaustoffen, die entweder im Ei in Form von Dotter zur Verfügung gestellt sind, oder von aussen aufgenommen werden. Gleichzeitig findet eine Differenzierung statt: In dem vielzelligen Keim verhalten sich verschiedene Bezirke verschieden, es werden Organanlagen ausgesondert, Gewebe differenziert.

Die rein deskriptive Frage des Wie der Entstehung differenzierter Strukturen aus dem scheinbar so einfachen und gleichförmigen Ei lässt sich mit relativ einfachen Mitteln endgültig klären. Eine ganz andere Fragestellung liegt der entwicklungs-physiologischen Betrachtungsweise zugrunde. Die physiologische Embryologie oder Entwicklungsmechanik hat sich seit WILHELM ROUX mit den physiologischen Vorgängen befasst, die mit den sicht-

¹⁾ Antrittsrede, gehalten in der Universität Zürich am 18. Juni 1949.

baren ontogenetischen Gestaltungsprozessen verknüpft sind, und hat dabei zahlreiche grundlegende Gesichtspunkte zutage gefördert, von denen nur solche erwähnt seien, die in diesem Zusammenhang wesentlich erscheinen.

Das Ei ist ein selbständiges Entwicklungssystem und enthält alle für die Art und für das Individuum kennzeichnenden, die Entwicklung lenkenden Faktoren schon bevor die Entwicklung selbst beginnt, mit andern Worten: die spezifischen Ursachen für die Entwicklung liegen im befruchteten Ei selbst. Das Ei ist schon vor der Befruchtung und vor dem Einsetzen der Zellteilungen in verschiedenartige Areale gesondert. Es gehen im unentwickelten Ei Veränderungen vor sich, welche für spätere Entwicklungsvorgänge leitend sind, und mit der Festlegung des Schicksals, der *Determination* der einzelnen Keimteile zusammenhängen. Die verschiedenen Bezirke des Keimes sind in verschiedenem Masse fähig zur *Selbstdifferenzierung*. Daneben ist auch das Prinzip der *abhängigen Differenzierung* verwirklicht, in dem Sinne, dass gewisse Keimteile nur durch Wechselbeziehung mit anderen Keimteilen zu normaler Differenzierung fähig sind. Das Entwicklungssystem ist ferner so geartet, dass es bis zu einem gewissen Grade *regulationsfähig* ist, das heisst es kann bei neuer Verteilung des Materials dieses neu organisieren. Die Regulationsfähigkeit nimmt in auffallender Weise ab parallel mit der zunehmenden Differenzierung des Keimes mit zunehmendem Alter, und gleichzeitig nimmt die Fähigkeit der einzelnen Keimbezirke zu verschiedenartiger Differenzierung ab.

Die Genetik ihrerseits ist aufgebaut auf der Kenntnis des Verhaltens von Genen oder Erbinheiten. Gene sind in einer bestimmten, arttypisch konstanten Anzahl vorhanden, die wohl bei den meisten Organismen in die Tausende geht. Alle Gene sind *unter sich verschieden* und behalten ihre *spezifischen Eigenschaften* über eine beliebige Anzahl von Generationen bei. Sie reproduzieren sich selbst in stets genau der gleichen Weise. Jede Tierart besitzt eine Anzahl von Genen, die ausschliesslich für sie charakteristisch sind. Die chemische Zusammensetzung der Gene ist nicht genau bekannt, aber es bestehen gute Gründe für die Annahme, dass es sich um Nukleoproteide, hochkomplizierte Eiweissverbindungen handelt. Die Gene liegen in bestimmter konstanter Anordnung in äusserst dünnen fadenförmigen Strukturen, den *Chromosomen*, die ihrerseits *permanente Bestandteile aller Zellkerne* sind. Jeder Zellkern, und somit jede einzelne Zelle besitzt zwei vollständige Sätze von Chromosomen und somit zwei vollständige Sortimente von Genen, je ein mütterliches, vom Kern der Eizelle stammendes, und ein väterliches vom Kern der Samenzelle stammendes.

Welche Gesichtspunkte der entwicklungsphysiologischen und der genetischen Forschung sind nun geeignet, Zusammenhänge zwischen Genwirkungen und Entwicklungsleistungen sichtbar zu machen? Aus einer Betrachtung der *Entwicklungsprozesse* auf der einen Seite und der *Eigenschaften und Wirkungen der Gene*, welche in die Entwicklung eingreifen können, auf der anderen Seite, ergeben sich eine Reihe von

Problemstellungen, von denen im einzelnen die folgenden herausgegriffen seien:

1. Die Rolle des Zellkerns in der Embryonalentwicklung.
2. Die Rolle des Zellplasmas in der Embryonalentwicklung.
3. Die plasmatische Vererbung.
4. Die formbildenden Substanzen.
5. Das Problem der Differenzierung.
6. Die Gen-Wirkketten.
7. Die Letalfaktoren als embryonal wirkende Mutationen.
8. Die Phänokopien.

1. Welche Rolle spielt der Zellkern in der Entwicklung? Wenn man ein einzelliges Tier in zwei Stücke zerschneidet, dann bleibt das den Zellkern enthaltende Stück lebensfähig, das kernlose Fragment stirbt dagegen ab. Der Kern ist also unentbehrlich für die Aufrechterhaltung der normalen Lebensprozesse. Es ist folglich auch eine Entwicklung ohne Zellkern nicht möglich. Daran schliesst sich die seit langer Zeit diskutierte Frage, ob die Entwicklungsvorgänge durch den Kern ausgelöst und vom Kern aus gesteuert werden, oder ob sie in Eigenschaften des Zellplasmas der Eizellen begründet liegen.

Schon lange bevor man von der Lokalisation der Gene in den Chromosomen bestimmte Kenntnis hatte, war vor allem durch die Arbeiten von THEODOR BOVERI gezeigt worden, dass die Chromosomen Individuen sind, die als solche ständig im Zellkern vorhanden bleiben und niemals aufgelöst werden, auch wenn sie vorübergehend unsichtbar sind. Dann war, vor allem durch Experimente von CURT HERBST²⁾ bewiesen worden, dass die Erbfaktoren im Zellkern liegen müssen. Ein einziges Beispiel möge die Art solcher Experimente illustrieren.

Wenn man die Eier einer Seeigelart, *Sphaerechinus*, mit den Samenzellen einer anderen Art, *Paracentrotus*, befruchtet, dann entwickeln sich Bastardkeime, deren Merkmale im allgemeinen zwischen den Merkmalen der Elternformen stehen. Wird aber die umgekehrte Kreuzung durchgeführt, mit *Paracentrotus*-Eiern und *Sphaerechinus*-Samenzellen, dann erhält man Bastarde, deren Merkmale mit denjenigen der Muttertiere übereinstimmen. BALTZER³⁾ fand, dass im ersten Fall die beiden elterlichen Kerne sich normal vereinigen und vollständig an der Entwicklung teilnehmen, dass dagegen bei der umgekehrten Kreuzung der grösste Teil der väterlichen Chromosomen zerstört wird, und nur ein geringer Teil des väterlichen Kernmaterials an der Entwicklung teilnehmen kann. Schon ein solcher Befund macht es

²⁾ 1909, Archiv Entw.-Mech. 27.

³⁾ 1910, Archiv f. Zellforsch. 5.

wahrscheinlich, dass die Chromosomen die Träger der Erbsubstanz sind, und diese Auffassung, die sogenannte Chromosomentheorie der Vererbung, ist durch zahlreiche Experimente und Beobachtungen erhärtet und unumstösslich gesichert worden.

Der Einfluss der Kernfaktoren in der Entwicklung kann nun prinzipiell durch ein einfaches Experiment geprüft werden, nämlich durch den Bastardierungsversuch.

Ein Bastardkeim hat das Zellplasma ausschliesslich von seiner Mutter erhalten, das Kernmaterial dagegen zu gleichen Teilen von der Mutter und vom Vater. Reziproke Kreuzungen müssen dann zu verschiedenen Resultaten führen, wenn das mütterliche Eiplasma eine Rolle spielt in der Entwicklung. Derartige Versuche sind in sehr grosser Zahl ausgeführt worden; für die Durchführung wie für die Interpretation ergeben sich aber beträchtliche Schwierigkeiten. Vor allem kann man im allgemeinen nur nahe verwandte Arten miteinander kreuzen, die sich jeweils in relativ unauffälligen Merkmalen unterscheiden, Merkmalen, deren Ausbildungsweise bei den Bastarden infolgedessen schwer zu beurteilen ist, und die in frühen Entwicklungsstadien unter Umständen noch gar nicht sichtbar werden. Ausserdem können, und dieses gilt besonders für Kreuzungen zwischen nicht sehr nahe verwandten Arten, die väterlichen Chromosomen durch das Eiplasma inaktiviert, geschädigt oder sogar zerstört werden, wie das oben erwähnte Beispiel der Seeigelbastarde zeigt.

Ist nun die von JACQUES LOEB, BOVERI⁴⁾ und anderen vertretene Auffassung, dass die frühen Phasen der Entwicklung vom Eiplasma beherrscht werden, während die Gene erst später eingreifen und gewissermassen die Ausgestaltung im Detail eines im grossen schon angelegten Planes kontrollieren, auf Grund derartiger Versuche nicht zu widerlegen, so bleibt zu fragen, ob Befunde der Genetik eher für das eine oder für das andere sprechen. Diese Frage kann am kürzesten durch ein glaubwürdiges, aus einer Unzahl von Einzelbeobachtungen abgeleitetes Postulat der Vererbungslehre beantwortet werden, das besagt, dass es kein Merkmal und keine Funktion des Organismus gibt, die nicht durch Gene kontrolliert wären.

In der Tat sind auch Fälle bekannt, wo die Auswirkung bestimmter Gene sehr frühzeitig in der Entwicklung sichtbar wird. Es betrifft dies vor allem Pflanzengameten und Sporen, an denen ein erbliches Merkmal schon vor oder während der ersten Zellteilungen ausgebildet werden kann.

Wenn es einerseits also klar ist, dass die erblichen Eigenschaften oder Gene, die von väterlicher und mütterlicher Seite bei der Befruchtung im Eikern zusammentreten, sich während der Entwicklung des Embryos auswirken und die Ausbildung der ihnen zugeordneten Merkmale in die Wege leiten, so steht andererseits doch keineswegs fest, dass nicht auch das Eiplasma in der Embryonalentwicklung eine beherrschende Rolle spielen könnte.

⁴⁾ 1918, Archiv Entw.-Mech. 44.

2. Die Rolle des Zellplasmas. Die Diskussion dieses Problems hat sich fast ausschliesslich auf Tatsachen zu beziehen, die dem Gebiete der Entwicklungsphysiologie angehören. Künstlich kernlos gemachte Eier von Amphibien, Stachelhäutern, dem Salzkrebschen *Artemia* und dem Ringelwurm *Chaetopterus* können eine Anzahl von Zellteilungen durchmachen und sind somit anscheinend in der Lage, die Frühstadien der Entwicklung ohne jede Beteiligung des Zellkerns einzuleiten. Es wird dabei jedoch nicht eine ganz normale zellige Gliederung erreicht, sondern eine mehr unregelmässige Zerklüftung des Eies, allerdings unter Differenzierung in deutlich verschiedene Bezirke, die einigermaßen den frühen Differenzierungen der normalen Entwicklung vergleichbar sind. Offenbar sind hier in der Normalentwicklung Vorgänge miteinander gekoppelt, die wenigstens teilweise auch unabhängig voneinander ablaufen können. Eine Dissoziation der Vorgänge der Zellteilung und der Kernteilung kann in einzelnen Fällen auch bei normalen Teilungen beobachtet werden.

Nun ist es aber auf Grund zahlreicher entwicklungsphysiologischer Untersuchungen unzweifelhaft, dass im Eiplasma Eigenschaften lokalisiert sind, welche die frühe Embryonalentwicklung entscheidend beeinflussen. Die Bestimmung der Embryonalachsen liegt in der Struktur des Eiplasmas begründet. Weiter haben die Untersuchungen von HÖRSTADIUS⁵⁾ an Seeigeln und neuerdings von RAVEN⁶⁾ an der Schlammschnecke *Limnaea* und von LEHMANN⁷⁾ am Ringelwurm *Tubifex* gezeigt, dass in allen drei Fällen in der Rinde des Eies ein unsichtbares Muster lokalisiert ist, nach dem sich die frühe Embryonalentwicklung richtet. Es handelt sich also um determinierende Plasmastoffe. Solche Stoffe sind nach älteren Untersuchungen von CONKLIN⁸⁾ und von BOVERI⁹⁾ auch bei Seescheiden und bei Fadenwürmern anzunehmen. In den Eiern gewisser Seescheiden ist die Verteilung der determinierenden Plasmastoffe sogar durch eine entsprechend verschiedene, deutlich sichtbare Pigmentierung markiert.

Zweifellos gibt es also Strukturen im Eiplasma, die auf Entwicklungsvorgänge einen bestimmenden Einfluss ausüben; nun erhebt sich aber die Frage, ob diese Strukturen permanente Gebilde des Eiplasmas sind und als solche im Plasma — unabhängig vom Kern — über Generationen vererbt werden. Kein Experiment hat bisher eine solche Annahme widerlegt, doch ist sie an sich recht unwahrscheinlich. Denn gerade so charakteristische Züge der Plasmaorganisation wie die Polarität und symmetrische Ordnung kann man sich schwer als eine über viele indifferente Zellgenerationen unverändert übertragene Struktur vorstellen, die ja notwendigerweise räumlich geordnet, dreidimensional sein müsste. Die wahrscheinlichere Vorstellung

⁵⁾ 1939, Biological Reviews 14.

⁶⁾ 1948, Biological Reviews 23.

⁷⁾ 1948, Rev. Suisse de Zool. 55.

⁸⁾ 1905, Journ. Acad. Nat. Sci. Philadelphia, Vol. 13.

⁹⁾ 1910, Festschr. z. 60. Geburtstag R. Hertwig's, Bd. 3, Jena.

ist die, dass der räumlich organisierte Aufbau während des Heranwachsens der Eizelle im Eierstock erst zustande kommt und dass der Kern, wenn er vielleicht auch nicht den ersten Anstoss gibt und dieser vielmehr auf die Zufälligkeit gerichteter Aussenfaktoren zurückgehen mag, von Anfang an daran mitwirkt.

Eine rege stoffliche Wechselbeziehung zwischen Kern und Plasma besonders während des Heranwachsens der Eizellen steht ausser Zweifel. So haben Untersuchungen wie die von CASPERSSON¹⁰⁾ feststellen können, dass bestimmte Stoffe aus dem Kern durch die intakte Kernmembran hindurch ins Zellplasma austreten und dass andere Kernstoffe durch die Auflösung der Kernmembran bei der Kernteilung mit dem Plasma vermischt werden. Dem Kern kommen wichtige Funktionen beim Aufbau des Eiplasmas zu, und es ist anzunehmen, dass dabei die Chromosomen in eine aktive Phase eintreten. Ein äusserliches Anzeichen dafür ist die Tatsache, dass die Chromosomen in der Wachstumsphase des Eies auffallend grösser werden und sich gleichzeitig stark auflockern. Es sind z. B. die Chromosomen in wachsenden Eizellen von Haifischen zehnmal länger als in reifen Eizellen.

Wenn es also Eigentümlichkeiten des Eiplasmas gibt, die unabhängig vom Kern die frühe Embryonalentwicklung dirigieren, so steht zunächst der Annahme nichts entgegen, dass diese Eigenschaften in jeder neuen Generation unter dem Einfluss von Kernfaktoren neu aufgebaut werden. Ein konkretes Beispiel kann zur Stützung dieser Auffassung angeführt werden: Das Beispiel der Asymmetrievererbung bei Schnecken. Schnecken können links gewunden oder rechts gewunden sein. Diese Alternative wird schon bei der ersten Teilung der befruchteten Eizelle sichtbar entschieden, und zwar spielt, obschon die Eigenschaft Links oder Rechts vererbt wird, der väterliche Kern dabei keine Rolle¹¹⁾. Über Links oder Rechts entscheidet vielmehr die Genkombination im Muttertier, das die Eizellen erzeugt, es wird also offenbar diese sehr frühzeitig in der Entwicklung wirksame Eigenschaft dem Plasma der heranwachsenden Eizelle von bestimmten Genen des Kerns aufgeprägt.

Auf Grund der bisher erwähnten Befunde gewinnt man den Eindruck, dass die Entwicklung im allgemeinen durch den Kern bestimmt wird, dass aber — wohl indirekt ebenfalls abhängig vom Kern — auch das Eiplasma besonders auf die Frühentwicklung entscheidend einwirken kann. Die Frage, ob auch die Richtung der späteren Entwicklung und endgültigen Differenzierung durch rein plasmatische Faktoren bestimmt sein kann, lässt sich in einwandfreier Weise prüfen durch die Methode der Bastardmerogonie: wenn man bei einer unbefruchteten Eizelle den Eikern entfernt oder zerstört, kann das durch artfremde Spermien besamte Ei mit dem väterlichen Kern allein sich entwickeln, allerdings aus nicht näher bekannten Gründen meist nur zu einem unvollkommenen Keim, der dann abstirbt. Alle Gewebe dieses Keimes enthalten aber

¹⁰⁾ 1941, Naturwissensch. 29.

¹¹⁾ Boycott et al. 1931, Philos. Trans. Roy. Soc. B. (London), 219.

rein väterliche Kerne in rein mütterlichem Plasma, und wenn es, wie erstmals in den Experimenten von HADORN¹²⁾, gelingt, durch Transplantation auf normale Keime derartige Gewebe zu retten und bis zur endgültigen Differenzierung zu bringen, dann kann man ohne weiteres ablesen, ob die vorhandenen artdifferenten Merkmale väterlich oder mütterlich ausgebildet sind, folglich, ob sie durch den Kern oder durch das Plasma bedingt sind. Ein Versuch solcher Art wurde von TWITTY¹³⁾ durchgeführt und es ergab sich — erwartungsgemäss —, dass das betreffende Merkmal ausschliesslich vom Kern bestimmt war. Ein ähnliches Experiment von HADORN ist dagegen deshalb besonders interessant, weil hier gerade das umgekehrte Verhalten zutage trat. Wir stehen also vor der Tatsache, dass auch ein erst am Ende der Entwicklung sichtbar werdendes Merkmal der endgültigen Differenzierung durch ausschliesslich plasmatische Faktoren hervorgerufen werden kann.

Dieses Beispiel, ausserdem auch die Tatsache, dass aus Vererbungsversuchen Fälle bekannt sind, wo eine Merkmalsänderung über mehrere Generationen hin durch Eigenschaften des Plasmas und nicht des Kernes vererbt werden kann, lassen neuere Versuche, die sich mit übertragbaren Faktoren des Plasmas befassen, besonders beachtenswert erscheinen.

3. Die plasmatische Vererbung. Es ist daher als weiterer Gesichtspunkt das Problem der plasmatischen Vererbung zu erwähnen. SONNEBORN¹⁴⁾ und andere haben in einigen Fällen im Zellplasma Einheiten nachweisen können, die sich ähnlich verhalten wie Gene: sie sind im Stand, sich selbst zu reproduzieren und werden von Generation zu Generation vererbt. Man hat diese Partikel deshalb Plasmagene genannt. Theoretisch ist es jedoch durchaus denkbar, dass solche Einheiten ursprünglich Produkte von Kerngenen sind.

Handle es sich nun um Gebilde, die unter der Einwirkung von Kerngenen entstehen, oder um völlig unabhängige Differenzierungen des Plasmas, auf jeden Fall bilden solche Beobachtungen die Ausnahme. Es steht (besonders auf Grund der später zu besprechenden Experimente mit Letalfaktoren) unzweifelhaft fest, dass die entscheidende Rolle bei der Vererbung aller Eigenschaften und somit auch in der Entwicklung des Organismus den Kernfaktoren zukommt.

4. Formbildende Stoffe. Zu einer Betrachtung der formbildenden oder morphogenetischen Substanzen sind nur wenige Grundlagen vorhanden. Zwar ist in manchen Fällen nachgewiesen, dass bestimmte Substanzen in der Embryonalentwicklung das Schicksal bestimmter Kernteile festlegen — es sei an die verschiedenen organbildenden Stoffe im Eiplasma der Seescheiden erinnert —, aber die Natur dieser Stoffe ist in allen Fällen unbekannt. Als durch die berühmten Experimente von HANS

¹²⁾ 1937, W. Roux' Archiv 136.

¹³⁾ 1936, Journ. exp. Zool. 74.

¹⁴⁾ 1947, Advances in Genetics 1.

SPEMANN nachgewiesen war, dass von embryonalen Geweben Wirkungen ausgehen können, die in anderen embryonalen Geweben morphologische Differenzierungen induzieren, schienen sich zuerst vielversprechende Möglichkeiten zu eröffnen. Es war naheliegend zu vermuten, dass hier Stoffe aus dem einen Gewebe ins andere übertreten und dass vielleicht solche Stoffe isoliert und analysiert werden könnten, doch sind hier keine positiven Resultate erzielt worden. Es ist vielmehr zweifelhaft, ob diesen Induktionsstoffen überhaupt eine spezifische Wirkung zukommt, oder ob sie nicht vielmehr nur unspezifische Auslösungssignale sind, welche an sich selbständig ablaufende Differenzierungsvorgänge veranlassen. Um so interessanter sind Beobachtungen, die gezeigt haben, dass diffundierende Stoffe tatsächlich die Ausbildung von arttypischen Merkmalen veranlassen können, und dass diese Stoffe durch Kernfaktoren hervorgebracht werden. HÄMMERLING¹⁵⁾ hat gefunden, dass bei den einzelligen Meeralgeln *Acetabularia* nach Transplantation eines kernlosen Stückes der einen Art auf ein kernhaltiges Stück der andern Art die Ausbildung aller dem Kern zugehörigen arttypischen Merkmale auf dem kernlosen Stück hervorgerufen wird.

Unter den Arten der Fruchtfliege *Drosophila* gibt es solche mit spiralig aufgerollten Hoden neben solchen mit eiförmigen Hoden. Durch Transplantationsversuche hat STERN¹⁶⁾ gefunden, dass eine stoffliche Wirkung des Samenleiters die arttypische Form induziert, indem z. B. in einem typischerweise eiförmigen Hoden spiralige Form hervorgerufen wird, also ein Merkmal der anderen Art, wenn der Hoden mit dem Samenleiter der fremden Art zusammengebracht wird.

5. Differenzierung. Zum Problem der Differenzierung glaubte seinerzeit AUGUST WEISMANN die Lösung gefunden zu haben. Er stellte sich vor, die merkmalsbestimmenden Erbteilchen, die wir heute als Gene bezeichnen, würden in den Zellteilungen der frühen Embryonalentwicklung nach einem bestimmten Muster ungleichmässig auf die Tochterzellen verteilt, so dass die Zellen in der Zusammensetzung ihrer Erbsubstanz verschieden wären und sich deshalb in verschiedener Richtung differenzieren müssten. Diese Annahme einer differentiellen Aufteilung von Determinanten wurde seither durch zahlreiche Beobachtungen, vor allem aber durch einen demonstrativen Versuch von SPEMANN¹⁷⁾, widerlegt: wenn man ein Molchei mit einer Haarschlinge einschnürt, dann teilt sich nur diejenige Hälfte, in der sich der Kern befindet. Nun kann später durch den verbindenden «Stiel» in die kernlose Hälfte ein Kern aus dem kernhaltigen Stück einwandern, sich weiter teilen und schliesslich die Entstehung eines vollständig normalen Embryos zur Folge haben. Dieser Kern wäre aber bereits durch verschiedene — nach der Ansicht WEISMANN'S — differentielle Tei-

¹⁵⁾ 1939, Biol. Centralbl.

¹⁶⁾ 1941, Journ. exper. Zool. 87.

¹⁷⁾ 1928, Zeitsch. Zool. 132.

lungen hindurchgegangen, und könnte also nicht mehr sämtliche Erbanlagen enthalten, so dass nur noch ein Teilembryo entstehen müsste.

Die wesentliche Frage des Differenzierungsproblem es lautet also: warum wirken die Erbanlagen, die doch in allen Zellen in genau gleicher Anzahl vorhanden sind, nicht überall in gleicher Weise? Den Differenzierungsvorgängen ist wohl in frühen wie in späten Entwicklungsphasen eines gemeinsam: der sichtbaren oder physiologisch fassbaren Differenzierung geht ein unsichtbarer Determinationsvorgang voraus. Als Grundlage für die Determination werden die regionalen Verschiedenheiten im Eiplasma angesehen. Für die spätere Entwicklung kommen auch determinierende Vorgänge in Frage, die von bestimmten Zellen und Geweben ausgehen und auf andere Zellen und Gewebe einwirken. Die Vorstellung, dass den Anstoss zur Differenzierung Wirkungen bilden, die von aussen an den Kern herantreten, und dass alle Differenzierungsvorgänge aus Wechselwirkungen zwischen Kern und Plasma heraus entstehen, ist naheliegender als irgendeine Annahme, die davon ausgeht, dass die Kernstrukturen allein und direkt die ganze Entwicklung bestimmen. In diesem letzteren Falle müsste ja dem Zellkern eine Art Uhrwerk beigegeben sein, das selbsttätig ohne jeden Einfluss von aussen bestimmte Gene und Genbatterien gerade dann in Betrieb setzen würde, wenn sie für die im Entwicklungsplan vorgesehenen Differenzierungen benötigt würden. Ein System abgestufter Wechselwirkungen zwischen Genen und Plasmen entspricht viel mehr einer natürlichen Vorstellung, weil damit die primären regionalen Plasmaverschiedenheiten, gleichgültig auf welchem Wege sie entstanden sein mögen, den ersten Anstoss zu einer Differenzierung geben können.

Es liessen sich dazu natürlich beliebig weitgehende Überlegungen anstellen. Sind alle die Tausende von Genen jederzeit und in jeder Zelle aktiv und beruhen die Verschiedenheiten in der Auswirkung auf dem reagierenden Substrat, oder ist in jedem Zelltyp je nach dem Zustand seiner Determination nur eine bestimmte Gruppe von Genen aktiv? Ferner: Sind diese Gene allein aktiv, weil alle anderen durch Hemmungsstoffe ausgeschaltet sind, oder entfalten sie umgekehrt deshalb ihre Wirkungen, weil sie im Laufe von Determinationsprozessen aktiviert worden sind?

Solche und ähnliche Fragen mögen zwar bedeutungsvoll sein, haben aber noch kein aktuelles Interesse, da experimentelle Grundlagen zu ihrer Erörterung fehlen.

Die folgenden drei Beobachtungen illustrieren zur Genüge die Art der Informationen, die zum Problem der Differenzierung zur Verfügung stehen. Es steht fest, dass in zahlreichen Typen von tierischen Embryonen die Festlegung des Schicksals derjenigen Zellen, die sich später zu Fortpflanzungszellen (Keimzellen) differenzieren, in einem frühen Embryonalstadium stattfindet und zwar durch die Einwirkung einer im Eiplasma lokalisierten Substanz. Andererseits hat POULSON¹⁸⁾ an abnormen *Drosophila*-Embryonen

¹⁸⁾ Nach persönlicher Mitteilung.

der «N o t c h»-Serie neuerdings festgestellt, dass ein Kernfaktor die Differenzierung von «Urkeimzellen» in eine vollkommen andere Bahn lenken kann und sie zu Neuroblasten werden lässt.

Über den Zeitpunkt der Wirkung bestimmter Gene bei der Differenzierung weiss man sodann nur in wenigen Fällen Bescheid, nämlich da, wo plötzlich kurz vor Abschluss der Entwicklung an beliebigen Stellen des Körpers zufällig neue Genkombinationen auftreten. Wenn ein Merkmal, das für ein Tier der betreffenden Kombination charakteristisch wäre, an dieser als M o s a i k f l e c k bezeichneten Körperstelle vollständig ausgebildet wird, genau so, als ob die betreffenden Zellen diese Genkombination von Beginn der Entwicklung an mitgeführt hätten, dann bedeutet das offensichtlich, dass die fragliche Genwirkung erst in einem späten Stadium der Entwicklung einsetzt¹⁹⁾.

Allen rein physiologischen Versuchen die Ontogenese aufzuklären, haftet, vom genetischen Standpunkt aus gesehen, der Nachteil an, dass sie mit normalen Keimen arbeiten, oder im Falle abnormer Kombinationen mit ganzen Kernen in ihrer unentwirrbaren Komplexheit, und nicht mit einzelnen wohl definierten Erbfaktoren.

6. Genwirkketten. Es ist daher am Platze, als einen weiteren Gesichtspunkt die genetisch-physiologischen Forschungen zu erwähnen, die sich mit Auswirkungen von Erbfaktoren auf Grund von sogenannten Genwirkketten befassen.

Es gibt erblich albinotische Menschen, denen das braun-schwarze Pigment im ganzen Körper vollständig fehlt. Das Pigment entsteht im Normalfall aus einer Pigmentvorstufe durch einen Synthesevorgang, der sich in verschiedenen Einzelschritten abspielt. Es kann nun durch eine bestimmte Genänderung, eine Mutation zu albino, ein bestimmter Schritt der Synthese und damit die Bildung des Pigmentes verunmöglicht werden. Daraus erst wird ersichtlich, dass das entsprechende Normalgen gerade jene Teilreaktion kontrolliert. Verschiedene Mutationen können auch dann den gleichen Endeffekt haben, wenn sie an verschiedenen Stellen in den Ablauf der Synthese eingreifen. Selbstverständlich ist der Mensch kein geeignetes Versuchsobjekt. Die Experimente vor allem von BEADLE²⁰⁾ und Mitarbeitern an dem Schlauchpilz *Neurospora* haben gezeigt, dass die Gene in alle Synthesevorgänge eingreifen, die sich im Organismus abspielen, und dass jede noch so geringfügige Teilreaktion durch ein bestimmtes Gen kontrolliert ist. Die Gene wirken nicht direkt, sondern durch genabhängige Wirkstoffe, die nichts anderes sind als Fermente. Es scheint, dass jedes Gen ein bestimmtes und nur ein Ferment herstellt. Es ist denkbar, dass alle Genwirkung überhaupt auf der Bildung spezifischer fermentartiger Substanzen beruht. Eine derartige Vorstellung ist vielleicht nicht so abwegig, wenn man bedenkt, dass z. B. in einer Leberzelle eine solche Viel-

¹⁹⁾ Sturtevant 1932, Proc. 6th Internat. Congr. Genetics 1.

²⁰⁾ 1947, Science in Progress, 5th Series.

falt von Fermenten produziert wird, dass die Schätzung von tausend verschiedenen Fermenten kaum zu hoch gegriffen ist, und wenn man ferner bedenkt, dass in anderen Zellen wiederum zahlreiche andere Fermente vorkommen.

So aufschlussreich diese Ergebnisse in biochemischer Hinsicht sind, sagen sie andererseits nichts aus über Genwirkungen in morphogenetischen Prozessen, wie sie bei der Embryonalentwicklung in erster Linie augenfällig werden. Ein ideales Versuchsobjekt in dieser Richtung wäre die Fruchtfliege *Drosophila* mit ihrer im Vergleich zu jenem Pilz reichen morphologischen Differenziertheit und mindestens ebenso grossen Anzahl bekannter im Laboratorium verfügbarer Genmutationen, aber aus verschiedenen Gründen stösst eine Übertragung der *Neurospora*-Versuchstechnik auf *Drosophila* und tierische Organismen überhaupt auf grosse Schwierigkeiten.

7. Letalfaktoren. Deshalb bleibt vorderhand für die Untersuchung der Frage, wie die Erbfaktoren in die Embryonalentwicklung eingreifen, die wichtigste Methode die Analyse von Letalfaktoren.

Letalfaktoren sind solche Erbfaktoren, die, falls sie von beiden Eltern auf die Nachkommen vererbt werden, die Nachkommen lebensunfähig machen. Die letalen Individuen können nicht zum geschlechtsreifen Zustand heranwachsen, sondern sterben auf irgendeinem Entwicklungsstadium, angefangen von der Eizelle bis zum fertig differenzierten Tier. Damit ist ein schlagender Beweis erbracht, dass Erbfaktoren von den ersten Anfängen der Entwicklung an unerlässliche lebenswichtige Funktionen ausüben. Da Letalfaktoren aus normalen Erbfaktoren durch Mutation hervorgehen, sind sie geeignet, die Funktionen der einzelnen normalen Erbfaktoren in der Entwicklung aufzuzeigen, für deren Analyse im vitalen Keim keine Anhaltspunkte bestehen. Die Untersuchungen vor allem von HADORN und von POULSON²¹⁾ haben gezeigt, dass jeder Letalfaktor zu einem bestimmten für ihn charakteristischen Zeitpunkt die Entwicklung zum Stillstand bringt. Dadurch ist es möglich, auf das zeitliche Eingreifen bestimmter normaler Erbfaktoren in die Entwicklung zu schliessen. Solche Feststellungen sind nur dann möglich, wenn die Auswirkung des Letalfaktors eine sichtbare Veränderung im Keim nach sich zieht, und nur dann stichhaltig, wenn der sichtbare morphologische Effekt direkt auf die störende Wirkung des Letalfaktors zurückgeht. In vielen Fällen trifft diese zweite Voraussetzung nicht zu. Die letale Erbkonstitution des Keimes führt dann zu einem mehr oder weniger komplizierten Muster verschiedener Schädigungen, und durch geeignete entwicklungsphysiologische Methoden müssen sekundäre Schädigungen als solche erkannt und die entscheidende primäre genbedingte Schädigung herausgestellt werden.

Letale Mutanten sind also von der Natur selbst geplante und durchgeführte entwicklungsphysiologische Experimente, die aber gleichzeitig auf einem bekannten genetischen Hintergrund aufgebaut sind. Die Analyse von

²¹⁾ 1945, Amer. Nat. 79.

Letalfaktoren ermöglicht es deshalb, die rein entwicklungsphysiologische mit der rein genetischen Betrachtungsweise zu vereinigen.

8. **Phänokopien.** Eine andere Methode, die ebenfalls dazu geeignet scheint, Aufschlüsse über das Verhalten der Gene in der Entwicklung zu vermitteln, ist endlich die Phänokopiemethode. Unter **Phänokopien** sind künstlich hervorgerufene Abweichungen vom Normaltypus zu verstehen, die äusserlich identisch sind mit der Erscheinungsform bestimmter erblich abweichender Typen, Mutanten. Die gleichen Veränderungen können also auf der einen Seite durch ein Gen, auf der anderen Seite durch einen bestimmten experimentellen Eingriff hervorgerufen werden. Was durch das Experiment kopiert wird, ist zunächst nur das Endresultat einer bestimmter Genwirkung. Falls aber die Kopie ausschliesslich durch Behandlung in einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung erzeugt werden kann, dann liegt die Vermutung nahe, dass das mutierte Gen im selben Zeitpunkt unsichtbarerweise den entscheidenden Einfluss ausübt. Es sind also wiederum Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Einwirkung normaler Gene auf die Entwicklung möglich. Eine Mutation der *Drosophila* bewirkt zum Beispiel die Umwandlung der Schwingkölbchen, welche normalerweise die Stelle des zweiten Flügelpaares einnehmen, in richtige Flügel. Die gleiche Veränderung konnten wir dadurch hervorrufen, dass sehr junge Embryonen, nämlich in der dritten Stunde der Entwicklung, mit Ätherdämpfen behandelt wurden²²⁾.

Zunächst scheint die Erwartung berechtigt, dass gleichzeitig die Natur des wirksamen künstlichen Eingriffes Schlüsse zulässt auf die Natur der beteiligten Genwirkung. Solche Schlussfolgerungen sind aber deshalb nicht möglich, weil ganz allgemein die phänokopieauslösenden Mittel denkbar unspezifisch und von einfachster Art sind. Ein wesentlicher Fortschritt der Phänokopiemethode ist daher dann zu erwarten, wenn es gelingt, mit spezifischen fermentartigen oder fermenthemmenden Substanzen bestimmte Phänokopien zu erzeugen.

Damit sind wir am Ende unserer Betrachtung. Die Bemühungen der physiologischen Embryologie und der physiologischen Genetik gruppieren sich um ein und dasselbe zentrale Problem: die Entwicklung. Die Auflösung der Entwicklung in Teilvorgänge und deren physiologische Erklärung, die Auflösung der Genwirkung in Einzelprozesse und deren biochemische Interpretation werden sich mit der Zeit ergänzen und zu einer gültigen Gesamtchau des Phänomens der Entwicklung führen. Wenn man sich allerdings die sichtbaren Strukturen auf der einen Seite und die unbekanntes und unsichtbaren Gene und alle die unergründeten Zwischenstufen zwischen Genen und physiologischen oder morphologischen Differenzierungen auf der anderen Seite vor Augen hält, dann muss man bescheiden zugeben: wir wissen noch nichts. Fast verspürt man eine Scheu davor, in den rätselhaften Mechanismus, der Lebewesen heisst, hier näher eindringen zu wollen. Aber

²²⁾ 1947, Revue Suisse de Zool. 54.

trotz allen Schwierigkeiten kann man behaupten, dass die Biologie der Gegenwart auf der ganzen Linie im Begriffe steht, ins Reich des Unsichtbaren vorzudringen. Submikroskopische Strukturen und die Verteilung komplizierter chemischer Substanzen im Ei, die Steuerung biochemischer Prozesse durch die Gene, die Natur genähnlicher Plasmapartikel, die Natur der Gene und der lebenden Substanz überhaupt sind Brennpunkte des gegenwärtigen Interesses, allerdings gerade in ihren wesentlichsten Eigenschaften für den Angriff von der biologischen Seite her noch nicht reif. Es verhält sich damit wohl so, wie der Chemiker PAULING es einmal formulierte: Die Chemie der letzten 50 Jahre liefert das Material für die Biologie der Gegenwart; das, woran die Chemie jetzt arbeitet, wird die Biologen der nächsten Generation beschäftigen.

Literatur

- BEADLE, G. W., 1947: Genes and the Chemistry of the Organism. Science in Progress 5. Series, Yale Univ. Press.
- BELAR, K., 1928: Die cytologischen Grundlagen der Vererbung. Handb. Vererbungs-wissenschaft Bd. 1. Gebr. Borntraeger, Berlin, p. 1—412.
- HADORN, E., 1948: Genetische und entwicklungsphysiologische Probleme der Insekten-ontogenese. Folia Biotheoretica, Nr. 3, p. 109—126.
- MORGAN, HH., 1926: Genetics and the Physiology of Development. Amer. Naturalist 60, p. 498—515.
- SCHIEP, W., 1927: Entwicklungsmechanik und Vererbung bei Tieren. Handb. Vererbungs-wissenschaft, Bd. 3, p. 1—81. Gebr. Borntraeger, Berlin.
- STERN, C., 1940: Recent work on the relation between Genes and Developmental Processes. Growth Supplement 1940, p. 19—36.
-