



Somatic mutation or epigenetic modification - Somatische Mutation oder epigenetische Modifikation

Authors: Horst Kress
Submitted: 12. December 2017
Published: 12. December 2017
Volume: 4
Issue: 6
Languages: German
Keywords: Lamarck, Darwin, Chromosomes, Genetics, Epigenetics
DOI: 10.17160/josha.4.6.370

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content

Erleben wir eine Renaissance des Lamarckismus?

Autor: Horst Kress



2. Der mühsame Weg zur Chromosomentheorie der Vererbung

„.....each species appears to us as a very complex picture, whereas the whole organic world is the result of innumerable different combinations and permutations of relatively few factors.“

Hugo de Vries 1910:13

Einleitung

Im ersten Essay zum Thema Renaissance des Lamarckismus (JOSHA Vol. 3, Issue 4) sind wir den historischen Wurzeln dieses Begriffs nachgegangen und haben miterlebt, dass Lamarcks (1744-1829) Vorstellungen über die Vererbung von im Verlauf eines Individuallebens durch aktive Anpassung an die Umwelt erworbenen Eigenschaften anfänglich selbst bei Darwin Anerkennung fanden. Da aber weder im wissenschaftlichen noch im sozial/politischen Experiment die Gültigkeit der These überzeugen konnte, ist es zu verstehen, dass bis in das 20. Jahrhundert hinein Lamarcks Ideen in den fortschreitenden Naturwissenschaften nicht Fuß gefasst haben und mehr oder minder aus dem Bewusstsein verdrängt wurden.

Das lag natürlich auch an der allgemeinen Unwissenheit über die materiellen Grundlagen von Vererbungsprozessen. Immerhin hatte Ernst Haeckel bereits 1866 die Vermutung ausgesprochen, dass der Zellkern damit in Verbindung stehen müsse und in der Folgezeit konzentrierte sich die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Chromosomen, die durch ihre intensive Färbung mit basischen Farbstoffen als prägnante Strukturen im Kern in auffälliger Weise in Erscheinung treten.

Um dem Thema Vererbung erworbener Eigenschaften näher kommen zu können, werden wir uns im vorliegenden Essay zunächst mit dem Werdegang der Aufklärung von Struktur und Funktion der Chromosomen befassen. Wir werden dabei erfahren, dass sie die Träger von genetischer Information sind, die sich auf der einen Seite durch Mutationen verändern, auf der anderen Seite aber auch ohne Mutation durch das Kern- und Zellmilieu reversibel modifiziert werden kann.

Zusammenfassung von Teil 2.

Rund dreißig Jahre nach Lamarcks Versuch, Evolutionsprozesse durch die Vererbung erworbener Eigenschaften (V.e.E.) zu erklären, entkräftete August Weismann dieses Argument mit der von ihm entwickelten Keimplasmatheorie. Nach dieser Theorie konnten *vererbbar*e Veränderungen nicht in Körperzellen auftreten, sondern nur in Zellen, die in der *Keimbahn* ein transgenerationelles Kontinuum darstellen.

Es stand somit konkret die Frage im Raum, welche Beiträge Ei und Spermium als materielle Überträger von Erbinformationen diese von einer Generation zur nächsten jeweils weiter reichen. Nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Regeln im Jahr 1900 kam es als Folge der Fusion von zytologischen und genetischen Methoden zu einer neuen Forschungsrichtung, der Zytogenetik, deren Ergebnisse eine wesentliche konzeptionelle Basis für unser heutiges Verständnis von Vererbungsprozessen schufen.

Chromosomen entpuppten sich als Kernstrukturen, die primär aus zwei strukturell und funktionell eng miteinander verwickelten Komponenten bestehen, nämlich aus Nukleinsäuren und aus Proteinen. Deren wechselseitige Interaktionen führen zu einer als *Chromatin* bezeichneten morphologischen Struktur. Dabei unterscheidet man, grob gesehen, zwei Arten, nämlich das *Hetero-* und das *Euchromatin*. Im Chromatin fungieren die Nukleinsäuren (DNS) als Träger genetischer Information, wohingegen die Proteine nicht nur „Verpackungs- und Transportmaterial“ darstellen, sondern auch zusätzlich die räumliche und zeitliche Steuerung der Aktivität von Genen übernehmen. Jene bilden die epigenetische Komponente der Genexpression, deren Aktivitätsmuster ohne Mutation der DNS nachhaltig verändert werden und über Generationen hinweg in adaptiver Weise übertragen und wirksam sein können.

August Weismann stellt die Vererbung erworbener Eigenschaften in Frage

Darwins *Origin of Species* löste eine hitzige, selbst bis in die heutige Zeit hinein reichende Kontroverse zwischen Befürwortern und Gegnern seiner Theorie aus. In Deutschland fand Darwin bereits zu seinen Lebzeiten zwei namhafte Anhänger, nämlich den in Jena wirkenden Biologen Ernst Haeckel (1834-1919) und den Freiburger Biologen August Weismann (1834-1914). Haeckel, bei dem wohl die Euphorie über das neue Credo der Evolution seine Kritikfähigkeit trübte (vgl. dazu Anm.1), vertrat lebenslang vehement Darwins These der V.e.E. als Grundlage der Variation.

Weismann hingegen zeigte einen kühleren Geist. Zwar glaubte er anfänglich ebenfalls noch an die V.e.E., änderte aber im Alter von 47 Jahren seine Meinung radikal: „*Ich stelle keine Dogmen auf...ich sage nicht, die Wirkungen von Gebrauch und Nichtgebrauch können und dürfen nicht vererbbar sein, ich glaube nur, daß sie es nicht sind. Einmal sehe ich nicht die Möglichkeit eines Mechanismus, durch welche sich Zustände anderer Körperteile und Veränderungen den Keimzellen derart mitteilen sollten, daß die Substanz des Keimes korrespondierend verändert würde; dann aber hindert mich eine Reihe großer Gruppen von Tatsachen, eine derartige Vererbung als wirklich vorkommend anzunehmen*“ (Weismann 1895, zitiert in Löther 1990:75).

Auslöser für dieses Umdenken waren seine Beobachtungen der Entwicklung von Hydroidpolypen, die der untersten Stufe vielzelliger Tiere (Metazoen) angehören. Bei den Polypen erfolgt die Fortpflanzung in der Regel ungeschlechtlich durch Bildung und Ablösung von Knospen, die wie das Muttertier eine sessile Lebensweise aufnehmen. Es gibt aber auch eine geschlechtliche Fortpflanzungsalternative. Dazu werden ebenfalls Knospen gebildet, diesmal aber in Form von schirmartigen weiblichen oder männlichen Medusen, die sich vom Muttertier ablösen und frei schwimmend der großräumigen Ausbreitung der Art dienen.

Weismann beobachtete, dass die Zellen, aus denen sich in den Medusen Eier bzw. Spermien bilden, vorher aus „Keimdrüsen“ des Mutterpolypen in die sich entwickelnden Tochtermedusen eingewandert waren. Weismanns Interpretation war folgende: im Verlauf der frühen Embryonalentwicklung des Polypen werden zwei Typen von Zellen gebildet, nämlich *Somazellen*, aus denen der Körper aufgebaut wird und *Keimzellen*, aus denen sich in den später abgesonderten Medusen die Gameten (Eier bzw. Spermien) bilden. Beide Zelltypen führen im Körper ein getrenntes Dasein. Auf der Basis dieser Beobachtungen entwickelte Weismann seine „*Keimplasmatheorie*“ (s. Anm. 2). Während die Somazellen in jeder Generation dem Schicksal des Todes unterliegen, bildet die ständige Aufeinanderfolge der vom Soma getrennten Keimzellen und den Gameten ein quasi unsterbliches Zellkontinuum, so wie wir es von Einzellern kennen. Diese kontinuierliche Abfolge bezeichnete Weismann als *Keimbahn* (Fig. 1). Folgerichtig können für ihn erworbene Eigenschaften eines Somas nicht in die Keimbahn gelangen und an die Folgegeneration übertragen werden.

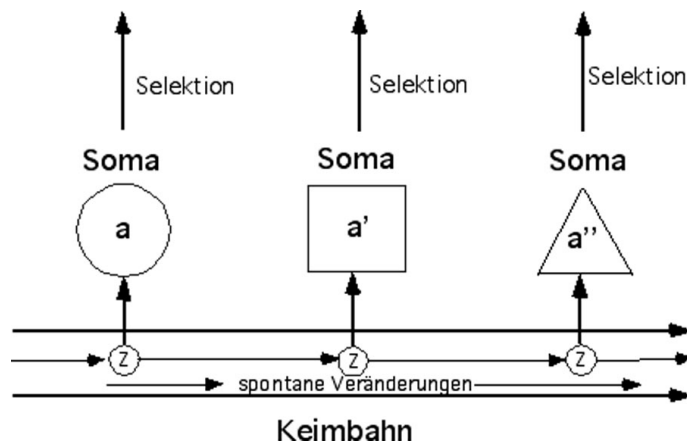


Fig. 1 Die Soma-Keimbahn-Theorie von August Weismann. Die Keimbahn stellt ein zelluläres Kontinuum dar, das in jeder Generation mit dem durch ein Spermium befruchteten Ei (Z=Zygote) fortgesetzt wird. Aus der Zygote entwickelt sich der vollständige Organismus, der aus voneinander getrennten Keimbahn- und Somazellen (Körperzellen) besteht. Spontane Veränderungen **allein in der Keimbahn** führen zur vererbaren Variation der Somata (a, a' und a''). Die sich im Verlauf der Generationenabfolge sich ständig verändernden Somata unterliegen dem Selektionsdruck der Umwelt. Allein die überlebenden Individuen der Selektionsprozesse gewährleisten den ununterbrochenen Fortbestand der Keimbahn. Die Ursachen der Veränderungen in der Keimbahn blieben für Weismann allerdings noch unklar.

Wie lassen sich Veränderungen in der Keimbahn erklären?

Als Konsequenz seiner Theorie musste Weismann ein grundsätzliches Problem klären: wenn somatische Veränderungen nicht in die Keimzellen übertragen werden können, muss es einen anderen Weg für die Entstehung und Vererbung neuer Eigenschaften geben. Dieser kann eigentlich nur darin bestehen, dass vererbare Veränderungen in der Keimbahn selbst auftreten. Als Ursache dafür kam Weismann zu einem ähnlichen Ergebnis wie Darwin. Dieser hatte angenommen, dass die Wirksamkeit der *gemmules* von einer geeigneten Ernährung abhängig sei (s. Kress, Essay 1, JOSA Journal Volume 3, Issue 4). Weismann zog nun die Ernährung ebenfalls als physiologisches Argument für seine Theorie heran. Vom Keimplasma könne man annehmen, dass es aus „einzelnen und verschiedenen lebendigen Einheiten“ bestehe und dass „seine lebendigen Teilchen ernährt werden und sich vermehren.“ Dies hätte eine grundlegende Konsequenz: „Auf der durch die Zufälligkeiten der Nahrungszufuhr bedingten ungleichen Ernährung der Determinanten scheint mir nun in letzter Instanz die

individuelle erbliche Variabilität zu beruhen.“ Dies ist eine entscheidende Aussage, trägt sie doch den Gedanken in sich, dass erbliche Veränderungen durch Zufall in der Keimbahn entstehen und auf lange Sicht die „.....*Möglichkeit der Anpassung des Organismus an die wechselnden Verhältnisse* [.....], *kurz die Vorgänge der Naturzüchtung...*“ biete (beide Zitate aus Weismann 1904 II; 99-100; Unterstreichung hinzugefügt). Weismann sprach also mit seiner *Theorie der Germinalselektion* erstmals das uns heutzutage so selbstverständlich

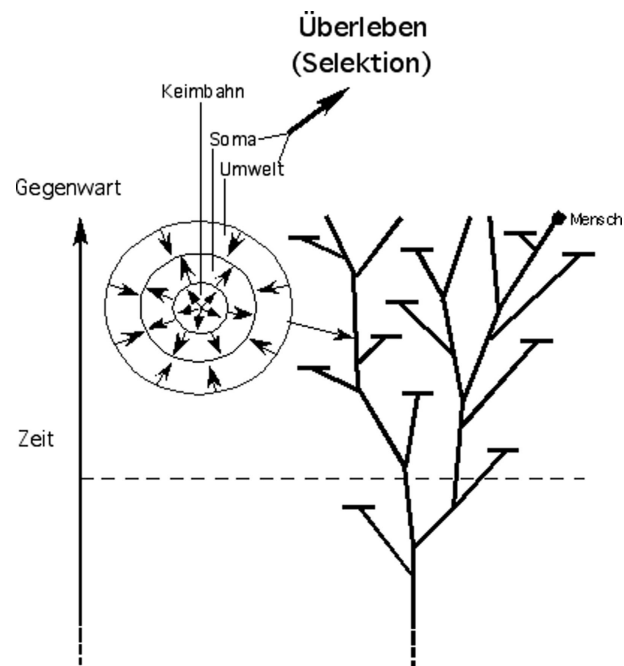


Fig. 2 Schema der neodarwinistischen Evolutionstheorie nach Weismann. Gemäß seiner Theorie führen die zufälligen Veränderungen in der Keimbahn (Pfeile im Zentrum) zu entsprechenden Veränderungen der Somata (Pfeile im inneren Ring), die ihrerseits dem Selektionsdruck der Umwelt (entgegen gerichtete Pfeile im äußeren Ring) unterliegen. Das Darwinsche Evolutionsschema bleibt unverändert erhalten, es ändern sich lediglich die wirksamen Kausalitäten. Zur gleichen Zeit lebende Organismen (gestrichelte Linie) haben eine gemeinsame Abstammung. Querbalken = Aussterben. Weitere Einzelheiten siehe Text.

erscheinende Prinzip der Evolution aus, das Jacques Monod (1910-1976) mit seinem Buchtitel *Zufall und Notwendigkeit* (1971) auf drei Worte komprimierte. Variationen sind zufällig, die Selektion ist das zum Überleben der Arten notwendige Auswahlverfahren unter den Nachkommen mit dem größten Fortpflanzungserfolg. Mit dem Postulat der auf die Keimbahn begrenzten Vererbung genetischer Veränderungen hatte Weismann Darwins Pangenesis-Hypothese eine gewichtige Grundlage entzogen. Da er aber nach wie von der natürlichen Selektion als entscheidende Komponente des Evolutionsgeschehens überzeugt war, entstand eine neue Interpretation des darwinistischen Evolutionsgeschehens (Fig. 2). Diese entwickelte sich zum *Neodarwinismus*, der das Selektionsprinzip übernahm, die Vererbung erworbener Eigenschaften dagegen aber ablehnte.

Die Zytologie unterstützt Weismanns Keimbahnmodell

In den Jahren, als sich Weismann hauptsächlich von theoretischen Ansätzen her mit den Fragen von Vererbung und Evolution auseinandersetzte, kam ihm die zeitgleich durch neue

Mikroskope möglich gewordene verbesserte zytologische Analyse der Strukturen des Zellkerns zu Hilfe. Der Biologe Walter Flemming (1843-1905) hatte schon 1878 die Mitose als Kernteilung tierischer Zellen erstmals beschrieben und ihr 1882 auch diesen Namen gegeben. Schickt sich eine Zelle zur Teilung an, so werden die zunächst im Kern unsichtbaren Chromosomen als kompakte Strukturen erkennbar, gefolgt von der Auflösung der Kernmembran (Fig.3). Es bilden sich zwei Spindelpole aus, zwischen denen die Chromosomen in einer Platte (Äquatorialplatte) angeordnet werden. Sie verdichten sich weiter und weisen nun eine Längsspaltung in je zwei nebeneinander liegende Stränge (identische Duplikate eines Chromosoms =Schwesterchromatiden) auf. Bei der nun folgenden

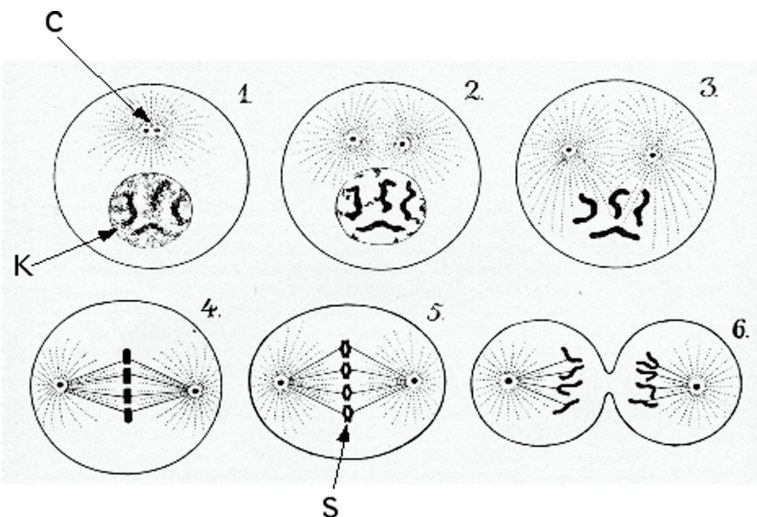


Fig. 3 Schematische Darstellung der Mitose einer Zelle mit vier Chromosomen. 1. Sichtbarwerden der Chromosomen im Kern (K). C = Centriolenpaar, aus dem im Verlauf der Teilung die beiden Spindelpole gebildet werden. 2. – 3. Weitere Kompaktierung der Chromosomen, Auflösung der Kernmembran und Auseinanderdriften der beiden Centriolen. 4. Positionierung der Chromosomen durch den Spindelapparat in der Äquatorialplatte zwischen den Spindelpolen (Metaphase). 5. Beginn der Trennung (Anaphase) der Schwesterchromatiden (S) eines jeden Chromosoms und deren Auseinanderweichen. (6) Bildung der beiden Tochterzellen mit jeweils vier Chromosomen. (aus Hertwig 1927: 90)

mitotischen Teilung (Anaphase) werden die beiden Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms voneinander getrennt und jeweils auf eine der beiden entstehenden Tochterzellen verteilt. Bei einer Mitose wird also jede der beiden Tochterzellen mit der Gesamtheit des genetischen Materials ausgestattet. Diese Art der Teilung findet in der Regel in allen somatischen Zellen statt.

Keimbahn und Meiose

In den Keimbahnzellen hingegen läuft bei der Bildung der Keimzellen (Gameten) ein anderes Geschehen ab. Der belgische Embryologe Edouard van Beneden (1846-1910) hatte ein Jahr nach Beschreibung der Mitose durch Flemming eine zweite Art der Zellteilung entdeckt, die ausschließlich bei der Bildung von Geschlechtszellen auftritt und seit 1905 als Meiose bezeichnet wird. Er hatte bei der Eireifung des Pferdespulwurms *Ascaris megalocephala* beobachtet, dass bei der Teilung der Vorläuferzelle eines Eis (Oocyte) die Hälfte der

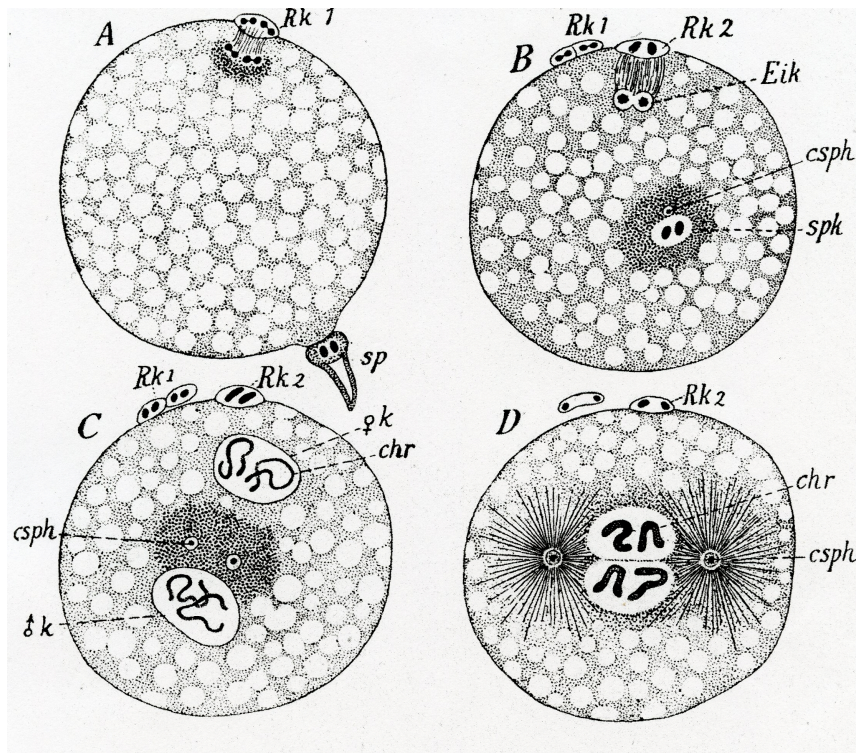


Fig. 4 Meiotische Reduktionsteilungen bei *Ascaris megalocephala*. (A) Ei in der ersten Richtungsteilung begriffen; *Rk1* = erster Richtungskörper mit vier Chromosomen; *sp* = Samenzelle mit zwei Chromosomen im Kern, auf dem Ei festhaftend und im Begriffe in dieses einzudringen. Eine hügelige Erhebung des Eiprotoplastas kommt ihr entgegen. (B) Die zweite Richtungsteilung ist vollendet; *Rk2* = das zweite Richtungskörperchen mit zwei Chromosomen, *Eik* = der Eikern (♀k) mit ebenfalls zwei Chromosomen. *Rk1* in zwei Tochterkerne geteilt. *spk* = der von der Samenzelle allein noch sichtbare Kern nebst einer Centrosphäre (*csph*). (C) Spermakern und Eikern gewachsen, je zwei schleifenförmige Chromosomen (*chr*) in jedem. Nur der männliche Kern (♂k) besitzt eine Centrosphäre, die sich bereits in zwei geteilt hat. (D) Die beiden Kerne liegen aneinander zwischen den Polen der Teilungsspindel, die sich aus den beiden Centrosphären gebildet hat. (Aus Weismann 1904: Bd. I, Fig. 75) mit kleinen Veränderungen im Text der Legende zu Fig. 75.

vorhandenen Chromosomen ausgestoßen und an deren Außenseite als *Polkörper* abgelegt wird (Fig. 4). Bei der sich anschließenden zweiten Teilung der Oocyte wird wiederum die Hälfte der Chromosomen ausgestoßen und als zweiter externer Polkörper deponiert. Die resultierende Eizelle besitzt also nur noch ein Viertel des ursprünglichen Chromosomenmaterials! Wie sollte dieser Vorgang zu erklären sein?

Zu dieser Frage gab wiederum Weismann eine erste Antwort. Der Embryologe Oskar Hertwig (1849-1922) hatte nämlich 1876 beim Seeigel festgestellt, dass nur ein einziges Spermium in ein Ei eindringen kann¹. Nach der Befruchtung vereinigen sich also jeweils nur ein einziger weiblicher und ein männlicher Kern. Dies bedeutet, dass sich in allen Zellen, die aus einem befruchteten Ei durch mitotische Teilungen entstehen, jedes Chromosom durch jeweils ein mütterliches und ein väterliches Exemplar repräsentiert ist. Wir bezeichnen ein solches Chromosomenpaar als *homologe Chromosomen*. Jede Zelle besitzt somit einen diploiden Chromosomensatz (2n).

Weismann verknüpfte nun all diese Beobachtungen mit eigenen theoretischen Ansätzen und vermutete, dass sich die von van Beneden beschriebenen Teilungen insofern unterscheiden müssten, als bei einer der beiden Teilungen väterliche und mütterliche Chromosomen voneinander getrennt werden (Reduktion: $2n > n$), in der anderen hingegen die

¹ Dies gilt als Regel für dotterarme Eier. Befruchten mehrere Spermien ein Ei (Polyspermie), so führt dies zur Letalität des Embryos. Bei dotterreichen Eiern hingegen, z. B. bei Amphibien, Reptilien oder Vögeln, ist Polyspermie die Regel; überflüssige Spermien werden abgebaut.

Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms jeweils an die Tochterzellen weiter gegeben werden (Äquation = Gleichteilung). Später konnte ein Schüler von van Beneden, Hans von Winiwarter (1875-1949) nachweisen, dass die Reduktion in der Regel bei der ersten Teilung stattfindet. Die Entscheidung darüber, welches der beiden Homologen eines Chromosoms aus dem Ei exportiert wird, ist rein zufällig. Es kann entweder das mütterliche oder das väterliche Chromosom sein. Diese Zufälligkeit gilt separat für jedes einzelne Homologenpaar. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Zahl von Chromosomen sich die Zahl der zufälligen Kombinationen jeweils um den Faktor $\times 2$ erhöht. Beim Menschen mit 23 Chromosomen gibt dies rund 8,4 Millionen verschiedene Möglichkeiten. Da dieses Kombinationsspiel auch bei der Spermatogenese greift, ergeben sich für die Bildung einer Zygote und damit für jedes Kind eines Elternpaares 16,8 Millionen Möglichkeiten der unterschiedlichen chromosomalen Zusammensetzung allein durch die zufällige Verteilung von Chromosomen. Wir sprechen hier von der *Segregation* der Chromosomen oder auch von der *interchromosomalen Rekombination*.

Der Ablauf meiotischer Teilungen lag somit auf der Hand: bei der Reduktionsteilung werden mütterliche und väterliche Chromosomen voneinander getrennt und jeweils auf eine der beiden Tochterzellen zufällig verteilt. Der zweifache Chromosomensatz (diploid: $2n$) wird dabei auf den einfachen Chromosomensatz (haploid: n) reduziert. Bei der Äquationsteilung trennen sich dann die Schwesterchromatiden mitotisch voneinander. Die resultierenden Gameten (Eier und Spermien) sind somit beide haploid. Bei der Befruchtung eines Eis durch ein Spermium entsteht wiederum ein diploider Chromosomensatz: der Kreis hat sich wieder geschlossen.

Damit ergibt sich die Situation, dass sich somatische Zellen und solche der Keimbahn schon allein durch ihre Teilungsmechanismen unterscheiden: somatische Zellen teilen sich ausschließlich mitotisch und alle enthalten das gesamte vom befruchteten Ei abstammende genetische Material, sofern nicht spezielle Mechanismen in bestimmten Zellen für Unterschiede sorgen. In den Zellen der Keimbahn finden mitotische Teilungen lediglich zur Zellvermehrung statt, aber bei der Bildung der Gameten wird während der Meiose das genetische Material von Vater und Mutter durch die Segregation zufällig gemischt. Die interchromosomale Rekombination wird somit zu einer der wirksamen Triebfedern der genetischen Variabilität in der Keimbahn. Aber: nachdem lediglich immer nur bereits Vorhandenes neu durchmischt wird, kann nichts prinzipiell Neues entstehen. Die Entstehung neuer Arten ist mit diesem Vorgang allein nicht zu erklären.

Die mysteriöse Natur des genetischen Materials

Ernst Haeckel hatte bereits 1866 den Kern mit Vererbung in Verbindung gebracht: „...so werden wir mit Recht den Kern der Zellen als das hauptsächlichste Organ der Vererbung, das Plasma als das hauptsächlichste Organ der Anpassung betrachten können.“ (Haeckel 1866 I: 288). Damit brachte er zum Ausdruck, dass bei Vererbungsvorgängen zwei Komponenten interagieren, nämlich Konstanz und Variabilität. Für Weismann und andere seiner Kollegen war die mutmaßliche Kernfunktion auf die Chromosomen zurückzuführen, ohne aber

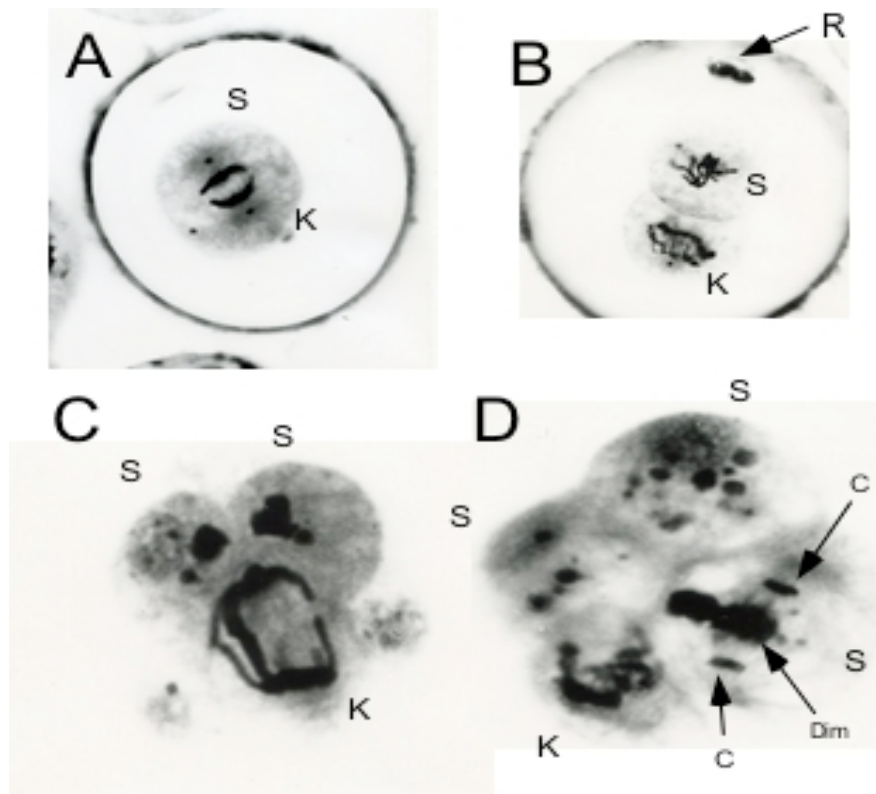


Fig. 5 Frühe Furchungsteilungen bei *Ascaris megalocephala*. S = Somazelle; K = Keimbahnzelle; R = Richtungskörper; C = Chromosomen; Dim = diminuiertes Chromatin (A) Anaphase der ersten mitotischen Furchungsteilung (B) Zweizellstadium. Die erste Somazelle (S) ist zum Richtungskörper orientiert; (C) Normale mitotische Teilung der ersten Keimbahnzelle. (D) Erste Teilung der dritten somatischen Zelle. Das diminuierte Chromosomenmaterial (C) wandert in Richtung der beiden Spindelpole. Das als Klumpen in der Äquatorialplatte zurückbleibende Diminutionsmaterial (Dim) ist auf die Keimbahn begrenztes Chromatin und wird im Verlauf der weiteren Entwicklung im Zytoplasma abgebaut. Siehe auch die Klumpen im Zytoplasma der somatischen Zellen (S) der Figuren (C) und (D). Aufnahmen vom Autor.

konkretere Vorstellungen über deren materielle Beschaffenheit und die Art der übertragenen Information haben zu können. Er verband die ihm bekannten zytologischen Daten mit dem scharfsinnigen Gedankengebäude seiner sehr spekulativen Keimplasmatheorie (s. Anm. 2), mit der er in erster Linie versuchte, die Individualentwicklung eines Organismus auf physiologischer Basis zu beschreiben. Insofern musste seine Theorie auf schwachen Füßen stehen, insbesondere seine Vorstellung, dass die Differenzierung verschiedener Zelltypen durch die Ungleichverteilung (*Heterokinese*) genetischen Materials zustande käme, mit anderen Worten: jeder Zelltyp hätte lediglich die für seine funktionelle und morphologische Spezialisierung notwendige genetische Information. Hierzu griff er auf zytologische Daten bei *Ascaris* zurück, bei dem in jeder aus einer Keimbahnzelle neu entstandenen Somazelle bei deren erster Teilung die Chromosomen diminuiert (verkleinert) werden und die beiden somatischen Tochterzellen sich demnach genetisch von Keimbahnzellen unterscheiden müssen (siehe Fig. 5). Vorgänge dieser Art stellen allerdings die Ausnahme dar. Wie Kerntransferexperimente an Amphibien, später dann auch bei Säugern (z.B. das Klonschaf Dolly) bis hin zu Primaten zeigten, besitzen somatische Zellen die gesamte für die normale Entwicklung zum ausgewachsenen (adulten) Organismus notwendige genetische Ausstattung (Fig. 6). Sie sind potentiell totipotent und können im Experiment vom adulten in einen embryonalen Zustand zurückversetzt werden (s. Anm. 3). Die Suche nach den Mechanismen, die bei der Differenzierung der verschiedenen Zelltypen im Entwicklungsgeschehen trotz gleicher genetischer Ausstattung wirksam sind, war damit vorprogrammiert.

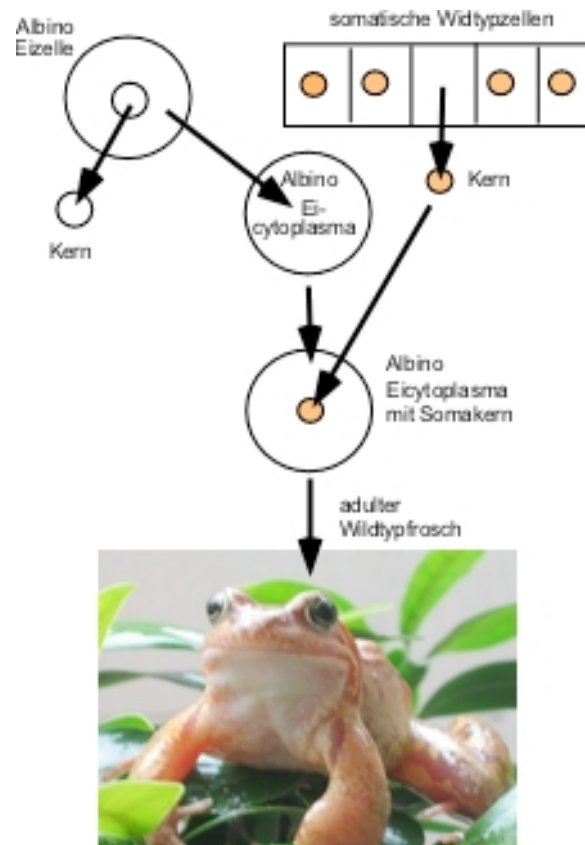


Fig. 6 Transfer eines somatischen Kerns in eine entkernte Eizelle (stark schematisiert). Aus einer reifen Eizelle eines Albinofrosches wird der Kern entweder entnommen oder durch UV-Bestrahlung zerstört. Aus einer somatischen Wildtypzelle wird der Kern isoliert und in die entkernte Eizelle transferiert. Aus der Hybridzelle entwickelt sich ein vollständiger erwachsener Frosch mit dem Phänotyp der Wildpigmentierung und nicht mit derjenigen der entkernten Eizelle. Experimente dieser Art, mit Kernen aus verschiedenen Organen, wurden insbesondere von dem britischen Entwicklungsbiologen Sir John Gurdon (1933-) am Krallenfrosch *Xenopus laevis* durchgeführt. Er legte damit einen wichtigen Grundstein für die Stammzellenforschung und erhielt dafür 2012 neben dem Japaner Shinya Yamanaka den Nobelpreis für Medizin.

Hugo de Vries unternimmt den Versuch einer genetischen Theorie

Anders als Weismann, der von einem physiologisch-kooperativen Charakter genetischer Elemente ausging und die Existenz distinkter Merkmalsträger ausschloss (Anm. 2), entwickelte der holländische Botaniker Hugo de Vries (1848-1935) aus dem Blickwinkel des praxisorientierten Pflanzenzüchters heraus einen entgegen gesetzten Standpunkt. Als Züchter mussten ihn vorrangig die Eigenschaften des genetischen Materials als *transgenerationellem* Merkmalsmediator interessieren. In seiner 1889 erschienenen Schrift *Intracellulare Pangenesis*, die 1910 auch in englischer Version erschien, vertrat de Vries wie viele seiner Kollegen die Meinung, dass die von Darwin entwickelte These der aus dem ganzen Körper in den Keimanlagen als vererbare Merkmalsträger gesammelten *gemmules* wissenschaftlich nicht haltbar sei. Auch gegen den von Weismann vertretenen Effekt der Heterokinese (s.o.) hatte de Vries konkrete Einwände. Zwar akzeptierte er prinzipiell Weismanns Gedanken einer Keimbahn, aber diese Darstellungen waren ihm zu einseitig auf Tiere bezogen. War es doch von Pflanzen allenthalben bekannt, dass man aus Teilen oder sogar aus einzelnen Zellen

ganze, auch fortpflanzungsfähige Individuen heranzüchten kann. Somit mussten auch somatische Zellen Eigenschaften einer auf zumindest eine Generation beschränkten Keimbahn besitzen. Diese Vermutung hätte keine andere Bedeutung, als dass „... all, or at least the greatest number of the cells of the plant-body contain all the hereditary characters of the species in a latent condition.“ (de Vries 1910: 116)

Die Synthese von Pangenesis und Keimbahn

Obwohl Darwins *Pangenesis*-Theorie auf Grund seiner Vorstellungen über die merkwürdige Funktion der *gemmules* als Transportvehikel innerhalb des Körpers keine allgemeine Akzeptanz finden konnte, übernahm de Vries den Begriff *Pangenesis* für seine eigene Theorie ganz bewusst, auch wenn Darwins *gemmules* nur von sekundärer Bedeutung waren. Viel entscheidender war für de Vries, dass Darwin erstmals vererbare Eigenschaften mit materiellen Trägern in Verbindung gebracht hatte: „*Freed from the hypothesis of the transmission of gemmules, pangenesis now appears to us in the purest form. It is the assumption of special material bearers for the various hereditary characters.*“ (de Vries 1910: 65; Unterstreichung hinzugefügt) Für Darwin sei es klar gewesen: „*Every character which can vary independently from others, must,....be dependent on a special material bearer.*“ (Ebd: 66) Unter diesem Aspekt und unter Vermeidung des verwirrenden Begriffs *gemmules*, führt de Vries den neuen Begriff *Pangen* ein: „*I may be allowed to christen the hypothetical bearers of the individual hereditary predispositions by a new name, and call them pangens.*“ (Ebd: 66)

Nachdem de Vries das Vorkommen von Pangen ausschließlich auf Zellen beschränkte, bezeichnete er seine These als *intrazelluläre Pangenesis*. Pangen sind als winzige partikuläre lebende Materie (*minutest invisible particles*) die Grundlage der Ausbildung von zellulären *hereditary characters*, wobei de Vries für jeden spezifischen Charakter spezielle Pangen annahm, die sich bei der Zellteilung verdoppeln und jeweils in die beiden Tochterzellen übertragen werden (Ebd: 71). Pangen können in zwei Zustandsformen vorliegen: im Kern sind Pangen - abgesehen von ihrer Vermehrung durch Teilung - inaktiv, im Protoplasma (heute als Zytoplasma bezeichnet) sind sie dagegen aktiv und für Bau und Funktion der Zelle verantwortlich. Die Aktivierung der Pangen erfolgt beim Transport vom Kern in das Protoplasma². Dabei macht de Vries eine deutliche Unterscheidung zwischen Soma- und Keimbahnzellen: „*Predominantly inactive in the cells of the germ tracks [Keimbahn], they usually develop their highest activity in the somatic cells. And this in such a way, that, in higher organisms, not all the pangens of any given cell probably ever become active, but in every cell one or more of the groups of pangens dominates and impresses its character on the cell.*“ (Ebd: 194) Diese Aussage von de Vries sagt sie nichts anderes aus, als dass alle somatischen Zellen im Kern die gleichen inaktiven Pangen besitzen, wohingegen im Zytoplasma, je nach somatischem Zelltyp, unterschiedliche Pangengruppierungen aktiv sind. Damit sprach de Vries eine zu Weismanns Postulat der Heterokinese alternative Vorstellung aus, deren allgemeine Gültigkeit sich später bestätigen sollte³.

² Diese Vorstellung entspricht unserem heutigen Wissen, nach dem chromosomale Gene im Kern lokalisiert sind und ihre genetische Information in Form von z. B. Boten-RNS (mRNA) zur funktionellen Umsetzung der Information ins Zytoplasma transportiert wird.

³ Es ist in der Tat nach heutigem Wissen so, dass in den unterschiedlichen Zelltypen unterschiedliche Netzwerke von Genen aktiv sind. Wir sprechen von „differentieller Genaktivität“.

Die Pangene führen auf die Spur von Gregor Mendel

In seiner Theorie kam de Vries zu dem Schluss, dass *„hereditary characters are independent units, from the numerous and various groupings of which specific characters originate. Each of these units can vary independently from the others; each one can itself become the object of experimental treatment in our culture experiments.“* (Ebd: 69).

Den Gedanken, die Unabhängigkeit vererbbarer distinkter Charaktere experimentell testen zu können, setzte de Vries konsequent mit Versuchen in die Tat um, in denen er bei einer Reihe verschiedener Pflanzengattungen die Erbgänge von reinerbig gezüchteten Varietäten über mehrere Generationen verfolgte. Er stieß dabei auf übereinstimmende, statistisch klare Zahlenverhältnisse im Auftreten der verschiedenen Merkmale, die 35 Jahre vor ihm bereits ein Anderer, nämlich der im mährischen Kloster Brunn wirkende Mönch Gregor Mendel (1822-1884) in einer kurzen Publikation „Versuche über Pflanzenhybriden“ (1865) bei Erbsen beschrieben hatte. Mit seinem Faible für Mathematik hatte Mendel – seinen Zeitgenossen weit voraus - erkannt, dass man dem Vererbungsproblem nur über statistische Analysen von Erbgängen einzelner, isolierter Merkmale näher kommen konnte. Es gibt die Mär, dass de Vries seinen Vorgänger Mendel in seiner eigenen 1900 erschienenen Publikationen gerne verschwiegen hätte, aber nachdem zwei andere Botaniker, nämlich Carl Correns (1864-1933) in Tübingen (der eigentliche Entdecker von Mendel) und Erich von Tschermak (1871-1962) in Wien unabhängig von ihm im gleichen Jahr über gleiche Ergebnisse unter Bezug auf Mendel berichteten, musste auch de Vries wohl oder übel die Priorität Mendels anerkennen (vgl. dazu Sturtevant 2001: 25-32).

Die Tatsache, dass in ein und demselben Jahr drei Wissenschaftler an verschiedenen Orten unabhängig voneinander zu gleichen Ergebnissen wie Mendel kamen, war ein untrügliches Signal dafür, dass die Zeit für ein neue wissenschaftliche Ära reif geworden war. Das Jahr 1900 wurde zum Big Bang der Genetik, der die biologische Gedankenwelt von Grund auf verändern sollte. Nicht die ständige Vermischung von wie immer gestalteten Ahnenplasmen oder somatischen Keimchen (*gemmules*) war die Grundlage von Vererbungsprozessen, sondern von Generation zu Generation konservativ tradierte Merkmalsträger (Faktoren). Am Horizont war das große Ziel aufgetaucht, der Lokalisation im Kern, der Natur und der Funktionsweise dieser geheimnisvollen Entitäten auf die Spur zu kommen.

Die Einführung des Begriffs *Mutation*

Die Ergebnisse des Jahres 1900 machten es notwendig, alle bisher zum Thema Vererbung sowohl in der angewandten Züchtung als auch in der sich noch in den Kinderschuhen befindenden akademischen Forschung bekannten Fakten aus einem anderen Blickwinkel zu sichten. Es galt nun, die Fakten in einen geordneten, statistisch beschreibbaren Zusammenhang zu bringen. Bereits ein Jahr später hatte sich de Vries in seiner Monographie *Die Entstehung der Arten durch Mutation* diesem umfangreichen Unterfangen gestellt. Die Einleitung beginnt lapidar mit der Feststellung: *„Als Mutationstheorie bezeichne ich den Satz, dass die Eigenschaften der Organismen aus scharf von einander unterschiedenen Einheiten aufgebaut sind. [...] Auf dem Gebiete der Abstammungslehre führt dieses Princip zu der Überzeugung, dass die Arten nicht fließend, sondern stufenweise aus einander hervorgegangen sind. Jede neue zu den älteren hinzukommende Einheit bildet eine Stufe und trennt die neue Form, als selbständige Art, scharf und völlig von der Species, aus der sie hervorgegangen ist. Die neue Art ist somit mit einem Male da; sie entsteht aus der früheren ohne sichtbare Vorbereitung, ohne Übergänge.“* (de Vries 1901: 3)

Für diese plötzliche Veränderung, die de Vries mit einer chemischen Substitution vergleicht (!), prägt er die Bezeichnung *Mutation*: „*Jede Eigenschaft entsteht zwar aus einer vorher anwesenden, aber nicht aus deren normaler Variation, sondern durch eine, wenn auch geringe, doch plötzliche Umänderung. Vorläufig kann man diese noch am einfachsten mit einer chemischen Substitution vergleichen. Diese „artenbildende Variabilität“ soll hier wieder mit dem alten, vor Darwin allgemein gebräuchlichen Worte Mutabilität benannt werden. Die von ihr bedingten Veränderungen, die Mutationen, sind Vorgänge, über deren Natur wir noch sehr wenig wissen.*“ (Ebd: 4)

Unter der von de Vries angesprochenen „normalen Variation“ versteht er eine zweite, gewöhnliche Art der Variation: „*Die gewöhnliche Variabilität, welche auch individuelle, fluctuierende oder graduelle genannt wird, ist stets anwesend und wird von ganz bestimmten, jetzt zu einem grossen Theile bekannten Gesetzen beherrscht. Sie liefert dem Züchter das Material für seine veredelten Rassen.....Die ganze Lehre von der Variabilität zerfällt demnach in zwei Haupttheile: Die Variabilität im engeren Sinne und die Mutabilität.*“ (Ebd: 4) Während letztere für de Vries die Quelle der Artenbildung darstellt (s. o. „artenbildende Variabilität“), kann sich die individuelle Variabilität nur innerhalb der Artgrenzen bewegen: „*Die gewöhnliche Variabilität kann, wie ich zu zeigen hoffe, auch bei der schärfsten anhaltenden Selection, nicht zu einem wirklichen Überschreiten der Artgrenzen führen, viel weniger noch zu der Entstehung neuer constanter Merkmale.*“ (Ebd.: 4) Als logische Konsequenz seiner Theorie kommt de Vries zu dem Schluss, dass die Erbträger jeweils einen distinkten individuellen Charakter besitzen, der sich von Zeit zu Zeit in diskreten Sprüngen, sozusagen quantenartig, verändern könne. Darin stimmte er mit William Bateson⁴ überein, der das Evolutionsgeschehen als eine Abfolge von diskontinuierlichen Veränderungen betrachtete: „*The forms of living things are various and, on the whole, are Discontinuous or Specific.*“ (Bateson 1894: 3) Erbträger waren also diskrete Entitäten, die sich sprunghaft ändern und deren Veränderungen auch über Generationen weiter vererbt werden können. Das postulierte Konzept der sprunghaften Veränderung von Merkmalen als Grundlage von Evolutionsprozessen stellte für Bateson und auch andere gleichgesinnte Genetiker allerdings ein schwerwiegendes Handicap dar, als es mit Darwins Theorie der Veränderung von Arten in kleinen Schritten in Konflikt kommen musste.

Die Chromosomentheorie der Vererbung

Zu Beginn des 20. Jhdts. waren die an den Erbvorgängen beteiligten Faktoren in groben Linien bekannt. Es bestand kein Zweifel mehr, dass die Erbsubstanz in den Chromosomen des Kerns zu suchen ist, wo sie innerhalb der Keimbahn an die Folgegenerationen weitergegeben wird. Allerdings blieben viele Fragen sowohl bei der Mitose als auch bei der Meiose noch offen. Da war z. B. das grundlegende Problem, was mit den Chromosomen zwischen zwei Zellteilungen geschieht. In der Zeit dazwischen (man nannte sie damals *Ruhekern*; heute sprechen wir von der *Interphase*) ist zwar der Kern sichtbar, aber keine strukturierten Chromosomen⁵. Theoretisch gab es dafür zwei Möglichkeiten. 1) Die Chromosomen lösen sich nach jeder Zellteilung vollständig auf und werden vor der nächsten Teilung aus den isolierten Teilen in unterschiedlicher Weise wieder neu zusammengesetzt, oder 2) die Chromosomen bleiben als solche unverändert erhalten, ihre Struktur wird jedoch bis unter die mikroskopische Nachweisgrenze dekondensiert. Im ersten Fall hätten wir es somit in jeder

⁴ Wir haben Bateson im vorgehenden Essay (JOSHA Journal Volume 3, Issue 4) als einen der schärfsten Gegner von Paul Kammerer (vertrat die Vererbung erworbener Eigenschaften) bereits kennengelernt.

⁵ Die Bezeichnung *Ruhekern* war irreführend, da sich die Aktivität der Gene in der Regel auf die Interphase beschränkt, der Kern also gerade in dieser Phase nicht ruht, sondern physiologisch am aktivsten ist.

Zellgeneration mit völlig verschiedenen Chromosomen zu tun, die nur als Teilungs- und Transportvehikel fungieren, im 2. Fall wäre die unveränderte Kontinuität der Chromosomenkonstitution und damit auch des Erbmaterials gewährleistet.

An dieser Stelle begegnen wir nun mit dem Würzburger Zytologen und Entwicklungsphysiologen Theodor Boveri (1862-1915) einer Persönlichkeit, die viele der anstehenden Fragen entweder selbst beantwortete oder zumindest einer Klärung näher brachte. Seine Interessen erstreckten sich über alle Themengebiete der Zellstruktur und der Zellfunktion bis hinein in die ersten Jahre der aufkommenden Genetik. Selbst über die Entstehung von Krebs durch Unterdrückung von Mechanismen der Tumorsuppression machte sich Boveri bereits Gedanken (Boveri 1914). Wir können uns hier nur auf die wichtigsten seiner Ergebnisse beschränken, die in Hinblick auf Entwicklungsprozesse bis heute Bestand haben. Auch können wir auf die Methoden, auf die er zurückgriff bzw. solche die er selber entwickelte, nicht näher eingehen. Hier sei auf die ausgezeichnete Darstellung von Leben und Werk Boveris durch seinen Schüler Fritz Baltzer (1962) verwiesen, sowie auf eine kompakte Synopsis von Boveris Werk durch Karl Moritz (1993).

Boveris Beiträge betrafen grundlegende Fragestellungen. Das war zunächst einmal sein Postulat, dass die Chromosomen eines Kerns nicht identisch sind, sondern jedes ein charakteristisches Kontingent von Erbträgern besitzt, also eine eigene Individualität aufweist. Damit ist die Anwesenheit aller Chromosomen in einem Kern für die Funktionen einer Zelle notwendig.

Eine weitere wichtige Aussage betraf die Lokalisation der Gene im Kern. Nachdem 1900 die Mendelschen Regeln wiederentdeckt worden waren, erkannte Boveri sehr schnell (1902; zitiert in Baltzer 1962:127), dass der Erbgang von Chromosomen den mendelschen Erbfaktoren in der Meiose entspricht. Er schloss daher aus der Übereinstimmung genetischer und zytologischer Daten, dass Gene auf den Chromosomen lokalisiert sein müssen: „*Wir sehen also hier auf zwei Forschungsgebieten, die sich ganz unabhängig voneinander entwickelt haben, Resultate erreicht, die so genau zusammenstimmen, als sei das eine theoretisch aus dem anderen abgeleitet; und wenn wir uns vor Augen halten, was wir aus anderen Tatsachen über die Bedeutung der Chromosomen bei der Vererbung entnommen haben, so wird die Wahrscheinlichkeit, daß die in den Mendelschen Versuchen verfolgten Merkmale wirklich an bestimmte Chromosomen gebunden sind, ganz außerordentlich groß.*“ (Boveri 1904, zitiert in Baltzer 1962: 130).

Mit dieser Feststellung war Boveri allerdings nicht allein. Der amerikanische Zytologe Walter Sutton (1877-1916) war in seiner Doktorarbeit an der Heuschrecke *Brachystola magna*, deren Zellkerne sehr große Chromosomen besitzen und daher zytologisch gut zu analysieren sind (1902; zitiert in Baltzer 1962:127) zur gleichen Aussage gekommen. Wir sprechen daher heute von der Sutton-Boveri-Chromosomentheorie der Vererbung. Was nun noch fehlte, war der exakte Beweis für deren Gültigkeit, d. h. der Nachweis, dass ein bestimmtes Gen auf einem bestimmten Chromosom lokalisiert ist.

Die Taufliege *Drosophila melanogaster* wird zum Zugpferd der modernen Genetik

Der amerikanische Entwicklungsbiologe und Genetiker Thomas Hunt Morgan (1866-1945), machte einen glücklichen Griff, als er für den anstehenden Beweis der Chromosomentheorie der Vererbung auf die Taufliege *D. melanogaster* setzte. Morgan war von seiner akademischen Ausbildung her Zoologe und Entwicklungsbiologe, der sich in seiner Dissertation (1890) mit der Embryonalentwicklung von maritimen Asselspinnen beschäftigt hatte. Seine Interessen an Problemen der Embryonalentwicklung gingen aber weit darüber hinaus und erstreckten sich über eine Reihe verschiedenster Invertebraten und Vertebraten bis

hin zu Maus und Ratte⁶. Dabei vollzog sich auch sein Übergang von der deskriptiven zur experimentellen Forschung. Bevorzugte Objekte waren maritime Arten, an denen er in regelmäßigen Aufenthalten am Marine Biological Institute at Woods Hole und in drei längeren Aufenthalten (1890, 1895 und 1900) an der zoologischen Station in Neapel⁷ mit den aktuellen Themen der Evolution, Genetik und Entwicklungsbiologie und deren namhaften wissenschaftlichen Vertretern aus den verschiedensten Ländern bekannt und z. Teil auch mit ihnen vertraut wurde. Darunter war insbesondere der deutsche Biologe und Naturphilosoph Hans Driesch (1867-1941) prägend, einer Schlüsselfigur der von Wilhelm Roux (1850-1924) begründeten Entwicklungsmechanik, die das „analytische Experiment“ in das Zentrum der Forschungstätigkeit rückte⁸.

Nach einer Vermutung von Alfred Sturtevant (vgl. Fußnote 6) erweckte um 1900 ein Besuch von Morgan in den Gewächshäusern von de Vries mit ihren Hunderten reinerbiger Mutanten sein Interesse an Genetik. Mutationen mussten Morgan als analytisches Instrumentarium erscheinen, mit dem es nicht nur möglich sein sollte, der Gültigkeit der Chromosomentheorie der Vererbung näher zu kommen, sondern sie auch für ein breites Spektrum anderer Fragestellungen zur Evolution, der Populationsgenetik und natürlich auch von Entwicklungsvorgängen einzusetzen. Als Versuchsobjekt wählte Morgan die Taufliege *Drosophila ampelophila*, heute bekannt als *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*), die er von der am Bryn Mawr College in Philadelphia forschenden Nettie Stevens (1861-1912) erhalten hatte. Die Gründe für seine Wahl waren klar: leichte und raumsparende Zuchthaltung in kleinen Glasflaschen mit Bananenbrei (daher die damals auch gebräuchliche Bezeichnung Bananenfliege); mit nur vier Chromosomen im haploiden Satz zytologisch und genetisch einfach zu untersuchen; eine kurze Generationsdauer von nur rund 10 Tagen. Zur optischen Analyse der mit Äther betäubten Fliegen genügte eine Stereolupe, viel Geduld und die Liebe zum Detail.

Die Arbeiten begannen etwa 1907, drei Jahre nachdem Morgan eine Professur für Experimentelle Zoologie an der Columbia University in New York angenommen hatte. Es ging ihm um die Erzeugung von Mutanten, wofür er einen kleinen Raum nutzte, dem mit acht Tischen ausgestatteten legendären „fly-room“, in dem seine Doktoranden und sonstigen Mitarbeiter jahrelang ihrer täglichen Suche nach Mutanten und deren genotypischen und phänotypischen Charakterisierung nachgingen und so die Grundlagen der modernen Genetik schufen.

Das Glück war Morgan schon bald in Form einer spontanen Mutation hold. Es war ein Männchen, das statt der normal rot gefärbten Augen weiße trug. Der Erbgang der Mutation war allerdings merkwürdig: kreuzte man mutierte Männchen mit normalen Weibchen (P-

⁶ Eine schöne *insider*-Darstellung von Morgan's privatem und wissenschaftlichen Werdegang, auf die hier Bezug genommen wird, findet sich im Nachruf seines langjährigen Mitarbeiters Alfred H. Sturtevant, publiziert 1959 von der *National Academy of Sciences, Washington*.

Quelle: www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/morgan-thomas-hunt.pdf

⁷ Diese Station war von dem Zoologen Anton Dorn (1840-1909) im Golf von Neapel zum größten Teil aus Privatmitteln errichtet worden. Ziel der Station war es, internationalen Wissenschaftlern längere Forschungsaufenthalte zu ermöglichen, in denen ihnen frisches maritimes Tier- und Pflanzenmaterial zur Verfügung stand und zugleich den internationalen wissenschaftlichen Gedankenaustausch zu fördern.

⁸ Roux schreibt dazu als Begründung: „Nachdem somit schon ein annähernder Überblick über die formalen Veränderungen, welche während der Entwicklung vor sich gehen, gewonnen ist [Roux meint damit die bisherigen Ergebnisse der deskriptiven Beschreibung von Entwicklungsprozessen], ist es wohl berechtigt noch einen Schritt weiter, nach der Kenntnis der „V o r g ä n g e“ zu streben, d u r c h welche diese Formwandlungen hervorgebracht werden (Roux 1897: 4). Und später: „Die einzige „sichere“ causale Forschungsmethode auf organischem Gebiete ist die des Experimentes, und zwar des „analytischen“ Experimentes. Diese Thatsache ist bisher nicht genügend gewürdigt worden (Ebd. 24).

Generation), so waren alle Nachkommen rotäugig. Kreuzte man diese untereinander, so entstanden bei deren Nachkommen neben den ausschließlich rotäugigen Weibchen sowohl rot- als auch weißäugige Männchen in gleicher Häufigkeit. Dieser Erbgang entsprach nicht den Mendel'schen Regeln, wonach auch weißäugige Weibchen zu erwarten gewesen wären⁹. Zur Lösung des Rätsels führten die zytologischen Analysen der Chromosomen von *Drosophila* durch Nettie Stevens, die 1910 zeigen konnte, dass sich Männchen und Weibchen in einem Chromosompaar unterscheiden: Weibchen besitzen zwei X-Chromosomen, Männchen hingegen ein X- und ein Y-Chromosom. Es sind dies die beiden

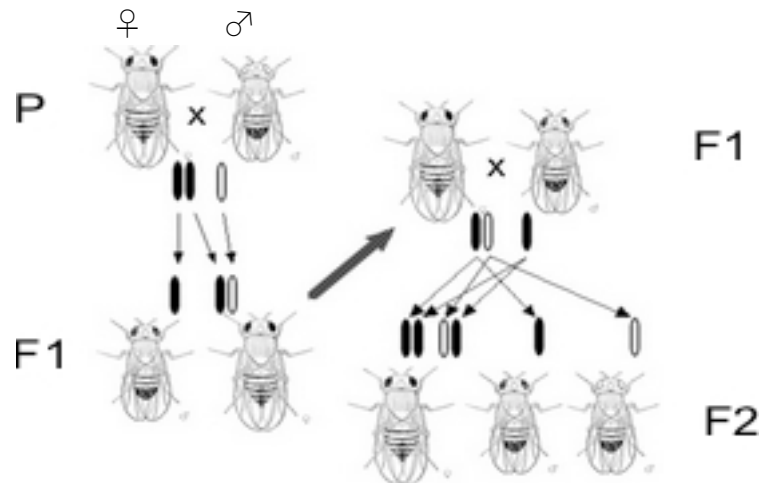


Fig. 7 Erbgang der im Morgan-Labor isolierten *white*-Mutante. Die Chromosomen sind als schwarze und weiße Balken dargestellt. In der Parentalgeneration (P) wird ein rotäugiges Weibchen mit einem weißäugigen Männchen gekreuzt. Alle Individuen der 1. Filialgeneration (F1) haben rote Augen. Kreuzt man die F1-Generation weiter zur F2-Generation (F2), erhält man neben ausschließlich rotäugigen Weibchen sowohl rot- als auch weißäugige Männchen in gleicher Häufigkeit. Quelle: Wikipedia, Datei *Sexlinked inheritance white.jpg*. Beschriftung vom Autor hinzugefügt.

Geschlechtschromosomen. Mit der Annahme, dass das *white*-Gen auf dem X-Chromosom liegt, konnte Morgan nun dessen Erbgang erklären. Damit war die Chromosomentheorie der Vererbung im Falle des *white*-Gens bewiesen. Die Befunde wurden 1910 in Morgans erster *Drosophila*-Publikation beschrieben. Sie war insofern bemerkenswert, als Morgan nicht nur ein Gen einem bestimmten Chromosom erstmals zuordnen, sondern zusätzlich auch erstmals einen geschlechtsgebundenen Erbgang nachweisen konnte.

In der Folge fanden sich weitere geschlechtsgebundene Mutationen z. B. mit rudimentären Flügeln (*rudimentary*) oder gelber Körperfarbe (*yellow*). Kreuzungen dieser drei Mutanten untereinander führten zur Entdeckung der *intrachromosomalen Rekombination*, d.h. dem reziproken Austausch (*crossover*) von Chromosomenteilen zwischen den homologen Partnern im Verlauf der Meiose (Fig. 8). Diese Art des Austausches von mütterlichem und väterlichem Erbgut findet sich im gesamten Tier- und Pflanzenreich und trägt neben der *interchromosomalen Rekombination* (s. o.) zur Erweiterung der Variation der genetischen Zusammensetzung in der Keimbahn bei.

⁹ Nachdem in der F1 nur rotäugige Individuen auftreten, ist rot gegenüber weiß phänotypisch dominant. Bei der Kreuzung von diploiden F1-Individuen rot/weiß x rot/weiß wären in der F2-Generation nach Mendel rot/rot, 2x rot/weiß und weiß/weiß zu erwarten und das in beiden Geschlechtern.

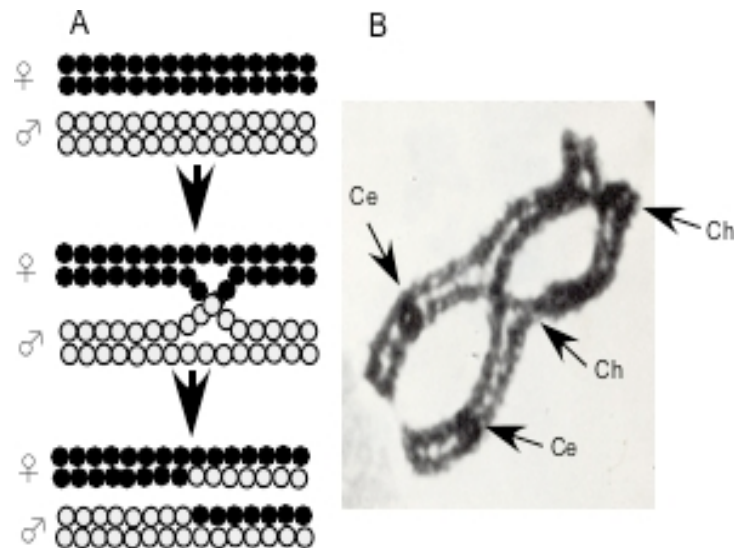


Fig. 8 Intrachromosomale Rekombination (A) Schematische Darstellung der Rekombination zwischen mütterlichen (♀) und väterlichen (♂) Chromosomenabschnitten (oben). Jedes Chromosom besteht aus zwei identischen Schwesterchromatiden, die während der Replikation in der vorangehenden S-Phase entstanden waren. Die Rekombination erfolgt ausschließlich zwischen einem mütterlichen und einem väterlichen Chromatid und nicht zwischen Schwesterchromatiden (Mitte). Die sich überkreuzenden Chromatidenbereiche bilden ein sog. Chiasma. Das Ergebnis sind zwei unveränderte Chromatiden und zwei Austauschchromatiden (unten). Entsprechend liegen am Ende der Meiose vier genetisch unterschiedliche haploide Gameten vor. (B) (*Oedipina paelzi*). Diese späte Diplotän Tetrade eines mittelamerikanischen lungenlosen Salamanders ist durch die Klarheit seiner Centromere (Ce) besonders bemerkenswert. Es ist möglich, dass im frühen Diplotän jede der vier Chromatiden ihr eigenes Centromer besitzt und die Schwestercentromere durch heterochromatisches Material an deren Seiten zusammengehalten werden. Ch = Chiasma. Die Verwendung dieser Figur, sowie die Übersetzung des Textes in B und die hinzugefügten Beschriftungen sind vom Autor F. W. Stahl genehmigt (aus Stahl 1964:109). Bei den Centromeren handelt es sich um die Spindelfaseransatzstellen, an denen die einzelnen Chromatiden in der Anaphase von einander getrennt und jeweils an die beiden Spindelpole der sich teilenden Zelle gezogen werden.

Die Kartierung von Genen

Die jahrelange Suche nach Mutanten im Morganlabor führte im Laufe der Zeit zu einer umfassenden Sammlung von Genmutationen, deren Charakterisierung im Mittelpunkt des Interesses stand. Serien von Rekombinationsanalysen führten zur Feststellung, dass eine Rekombination zwischen zwei Genen in unterschiedlichen Häufigkeiten auftreten konnte, die vom Fehlen einer Rekombination (zwei nahe beieinander liegende Gene wurden nie oder nur sehr selten voneinander getrennt) bis hin zur völligen Unabhängigkeit der Erbgänge von zwei weit auseinander liegenden Genen reichte, so, als würden sie auf zwei verschiedenen Chromosomen liegen. Dies führte Morgan 1911 zur Vermutung, dass Rekombinationen zwischen zwei Genen umso häufiger auftreten könnten, je weiter sie auf einem Chromosom linear voneinander entfernt liegen. Einer seiner ersten drei Doktoranden, A. Sturtevant (1891-1970) griff den Gedanken auf und schrieb dazu: „*In the latter part of 1911, in conversation with Morgan [.....] I suddenly realized that the variations in strength of linkage, already attributed by Morgan to differences in the spatial separation of the genes, offered the possibility of determining sequences in the linear dimension of a chromosome. I went home and spent most of the night [.....] in producing the first chromosome map, which included the sex-linked genes *y*, *w*, *v*, *m* and *r*, in the order and approximately the relative spacing that they still appear on the standard maps.*“ (Sturtevant 2001: 47). Die Veröffentlichung dieser

ersten Genkarte (Sturtevant 1913; vgl. Fig. 10 oben) wurde zur Geburtsstunde von Rekombinationskarten, wie sie seitdem bei allen Pro- und Eukaryonten verwendet werden.

Vom Strich zum Chromosom

Rekombinationskarten stellen ein lineares Muster von Punkten dar, die die relativen Positionen von Genen entlang eines Chromosoms anschaulich machen sollen. Aber ist das wirklich so? Entsprechen die errechnete Abfolge von Genen und deren jeweilige Distanzen untereinander den realen physischen Positionen auf einem Chromosom? Bei normalen mitotischen Chromosomen mit ihrer starken Kondensation ist die Lokalisation eines Gens schier unmöglich und die aufgelösten Interphasechromosomen sind entweder diffus oder so ineinander verknäuelte, dass eine eindeutige Zuordnung eines Gens zu einem bestimmten Chromosom, geschweige denn eines Teilschnitts, in den frühen Tagen der Zytogenetik faktisch fast undurchführbar war. Aus diesem Dilemma fand sich aber ein unerwarteter Ausweg.

Der amerikanische Cytogenetiker T. S. Painter (1889 -1969), der nach seiner Promotion 1913 sowohl im Labor von Boveri in Würzburg als auch an der meeresbiologischen Station in Neapel an embryologischen Themen arbeitete und dabei auch mit der Chromosomentheorie der Vererbung in Verbindung kam, entdeckte 1933¹⁰ in den larvalen Speicheldrüsen von *Drosophila*, dass deren Kerne, ebenso wie bei vielen anderen Dipteren, polytene Chromosomen enthalten (Glass 1990). Diese sind das Ergebnis sogenannter „Endomitosen“, bei denen die DNS sich im Laufe der larvalen Entwicklung vielfach repliziert, die Tochterstränge sich aber mitotisch nicht voneinander trennen, so dass sehr große Kerne entstehen (vgl. Fig. 9). Die Chromosomen bestehen am Ende der Larvalphase aus vielen Hundert gebündelt nebeneinander liegenden DNS-Strängen und erscheinen durch die Verschmelzung der jeweiligen Homologenpaare nicht als diploider, sondern mit gewissen Einschränkungen als haploider Chromosomensatz. Dieses vereinfachte zytologische Bild und die besondere Größe ermöglichen es, den Aufbau und die Struktur der Chromosomen im Vergleich zu diploiden Kernen mikroskopisch mit hohem Auflösungsvermögen zu analysieren. Sie repräsentieren Chromosomen in Stadium der Interphase, in der, wie oben bereits angesprochen, die Strukturen von Chromosomen in diploiden Kernen ohne zusätzliche methodische Hilfsmittel schwer aufzuklären sind. Painter publizierte noch im Dezember 1933 (*Science* 78, 585-586) die erste Karte des X-Chromosoms von *D. melanogaster*, in der er dessen bis zu diesem Zeitpunkt bekannte Rekombinationskarte und die Bruchpunkte von zwei sich überlappenden Inversionen mit seiner von ihm entworfenen morphologischen Karte lose in Verbindung brachte. Es war eine kurze Vorabmitteilung mit der Ankündigung weiterer, tiefer gehenden Publikationen in 1934.

¹⁰ Painter hatte sich in den Jahren zuvor mit der Geschlechtsbestimmung bei diversen Säugern und Primaten inklusive des Menschen beschäftigt und dabei festgestellt, dass bei ihnen die Bestimmung des Geschlechts von zwei X-Chromosomen (♀) bzw. durch XY (♂) festgelegt wird. Seine Zählung von 48 Chromosomen (1923-24) beim Menschen erwies sich erst in der Mitte der 1950-iger Jahre als falsch. Es sind 46 Chromosomen.

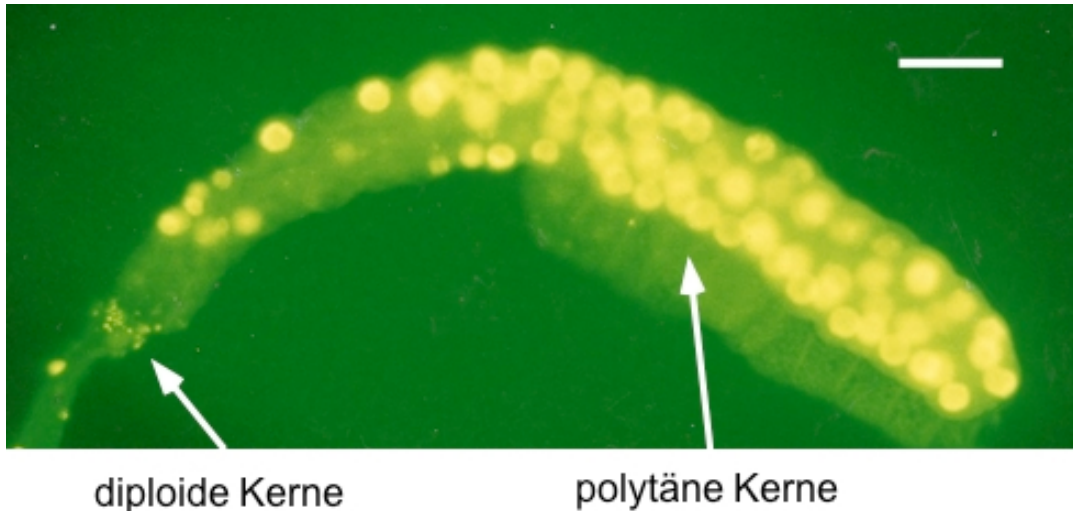


Fig. 9 Speicheldrüse aus dem 3. Larvenstadium von *Drosophila virilis*. Die Drüse wurde in einer Lösung mit Brom-Desoxy-Uridin inkubiert, das anstelle von Thymidin in die DNS eingebaut wird. Mit Hilfe eines spezifischen primären Antikörpers und einem gelb fluoreszierenden sekundären Antikörper wurde die markierte DNS im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht. Der enorme Größenunterschied zwischen den diploiden Kernen am Drüseneingang (Vorläuferzellen der adulten Drüse) und den polytänen Kernen der larvalen Drüse (diese wird während der Metamorphose abgebaut), ist deutlich zu erkennen. Weißer Balken = 0,1 mm.

Painters wichtigste Erkenntnisse waren, dass die homologen Chromosomen in der späten Larvalentwicklung eine somatische Synapsis eingehen, die es ermöglicht, Chromosomenmutationen (Inversionen, Deletionen oder Translokationen) sehr leicht zu erkennen und lokalisierbar zu machen und damit u. a. wichtige Hilfsmittel für die zytologische Lokalisation von Genen darstellen. Äußerst auffallend war, dass der heterochromatische Bereich des X-Chromosoms, der in anderen somatischen Zellen etwa 3/8 dieses Chromosoms darstellt, in den Riesenchromosomen total fehlte. Konnte man daher wirklich diese Chromosomen mit den Chromosomen anderer somatischer Zellen vergleichen? Frustriert von diesem Problem, „...he was led away from the detailed task of chromosome mapping, which he willingly left to Calvin Bridges' sharp eyes and unending appreciation of detail.“ (Glass 1990:324)

Mit den Zeichenkünsten von Bridges (1889-1938), einem der drei ersten Doktoranden in Morgans Labor, das 1928 von New York in das berühmte California Institute of Technology in Pasadena übersiedelt war und der Arbeitswut, mit der er die Karten sämtlicher Chromosomen in nur einem Jahr aus dem Laborboden stampfte, konnte es Painter in der Tat nicht aufnehmen. Seine vollständigen Karten publizierte Bridges bereits 1935 (Bridges 1935). Abgesehen von der äußerst detaillierten Darstellung der verschiedenen Erscheinungsformen der Banden (Chromomeren) unterteilte Bridges jedes der großen Chromosomen in 20 *divisions* und diese jeweils in sechs *subdivisions* (A-F). Auf das Nummerieren der einzelnen Banden verzichtete er, da er der Meinung war, dass deren Anzahl im Zuge des späteren Fortschreitens der zytologischen Untersuchungen sich sowieso erhöhen würde. Bridges war auf diese Weise in der Lage, die Position eines Gens in der Rekombinationskarte einem Ort in der zytologischen Karte annähernd zuzuordnen. Diese Karten sind bis heute der Maßstab für *D. melanogaster* geblieben, inzwischen ergänzt durch die Nummerierung der Banden. In Fig. 10 ist ein kleiner Ausschnitt des distalen Endes des X-Chromosoms in Verbindung mit den aktuellen, durch molekularbiologische Methoden ermittelten zytologischen Positionen dargestellt. Die Kolinearität in der Reihenfolge der Gene ist unschwer zu erkennen, wobei allerdings auch Abweichungen auftreten. So findet sich z. B. zwischen den Genen *svr* (*silver*; Position 1B4/5) und *br* (*broad*; Position 2B4/5) nur eine Rekombinationshäufigkeit von 0,5 % (0,6-0,1), während zwischen den Genen *rb* (*ruby*;

Position 4C7) und *cv* (*crossveinless*; Position 5A13) bei annähernd vergleichbarer zytologischer Distanz (etwa 8 μ) eine solche von 6,2% (13,7-7,5), also das rund zwölf-Fache vorliegt. Die Ursachen für den ersten Fall könnten z. B. darin bestehen, dass die Bindung verschiedener chromosomaler Proteine an die DNS in Abhängigkeit von örtlichen Gegebenheiten eine unterschiedlich hemmende Wirkung auf die enzymatische Maschinerie der Rekombination ausübt.

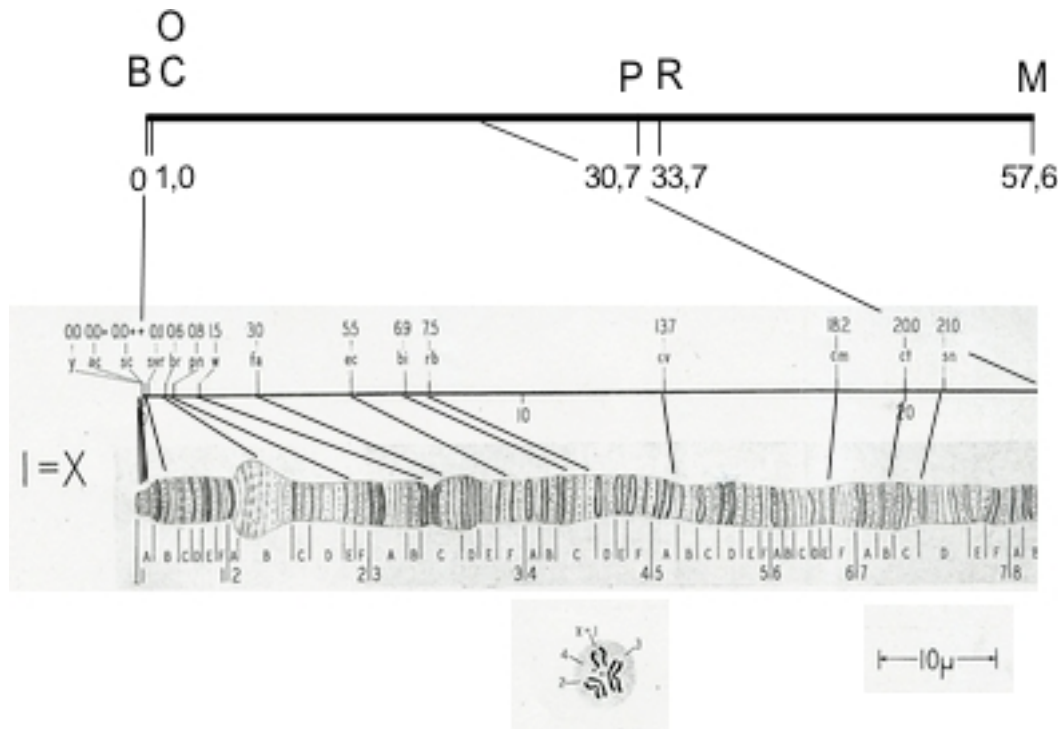


Fig. 10 Erste Schritte zur Kartierung von Chromosomen. **Oben:** Nachzeichnung der von A. Sturtevant 1913 publizierten Rekombinationskarte von etwa 80% des X-Chromosoms von *D. melanogaster*. Die angegebenen Zahlen geben die Austauschhäufigkeit zwischen dem distalen Telomerende links (0) und den jeweiligen Genmarkern an. Die von Sturtevant damals verwendeten Bezeichnungen sind obsolet. In der aktuellen Nomenklatur (sie bezieht sich immer auf den mutanten Phänotyp) lauten die Marker B = *y* (*yellow*; gelbe Körperfarbe), C/O = *w* (weiße Augen), P = *v* (*vermilion*; zinnberrote Augen), R = *r* (*rudimentary*; rudimentäre Flügel) und M = *m* (*miniature*; verkleinerte Flügel). **Unten:** Ausschnitt der zytologischen Karte von Bridges (1935) mit etwa 43% des X-Chromosoms, kombiniert mit zu diesem Zeitpunkt bereits wesentlich detaillierteren Rekombinationskarte des Morganlabors. Die Namen der diversen Genmarker sollen uns hier nicht näher interessieren. Für uns ist im Augenblick die Kolinearität von genetischer und zytologischer Karte wichtiger. Um diese besser in Erscheinung treten zu lassen, hat der Autor zwischen den Positionen der einzelnen Marker auf der Rekombinationskarte und der zytologischen Karte Verbindungslinien eingefügt, die sich aus dem *Drosophila* Genomprojekt ableiten lassen (Quelle: Flybase 2017-4). Zum Größenvergleich zwischen einem Speicheldrüsenchromosom und einem Chromosom aus einer normalen diploiden Zelle, sind mitotische Chromosomen einer Oogonie ((Vorläuferzelle eines Eis) im gleichen Maßstab dargestellt. Weitere Angaben siehe Text.

Im zweiten Fall könnte sich z. B. in repetitiven DNS-Sequenzabschnitten¹¹, die Wahrscheinlichkeit von *crossover*-Ereignissen erhöhen.

Nicht nur das. Auch die Transkriptionsrate von Genen unterliegt dem Einfluss der chromosomalen Umgebung. Zu diesem Ergebnis kam der dritte von Morgans ersten

¹¹ Auf die mögliche Existenz von repetitiven Chromomerenabschnitten hatte bereits Bridges (1935: 64) hingewiesen.

Doktoranden, H. J. Muller (1890-1967). Er hatte 1928 entdeckt, dass Röntgenstrahlen Mutationen erzeugen und als wirksames Hilfsmittel eingesetzt werden können, bei der Suche nach neuen Mutanten die Erfolgsquote zu erhöhen und damit die Forschungsarbeit zu beschleunigen¹². Unter den vielen Chromosomenaberrationen, die er auf diese Weise erzeugte, war u.a. eine Inversion auf dem X-Chromosom, bei der die Fliegen nicht normale roten Augen tragen, sondern weiß/rot gescheckte (Fig.11, w^{m4} ; *white-mottled 4*). In der Nachfolgezeit ergab sich durch die zahlreichen Arbeiten von vielen Forscherkollegen mit verbesserten und neuen Techniken u.a., dass der distale Bruchpunkt der Inversion in der Region C1-2 des X-Chromosoms liegt, nur 25 kb (Kilobasen) stromaufwärts vom w^+ -Locus entfernt (Talbert, Henikoff 2000). Dadurch gelangt dieser mit dem Inversionsfragment in die unmittelbare Nähe des perizentralen Heterochromatins (Fig. 11). Dort wird durch die inaktivierende Wirkung des Heterochromatins in das Euchromatin hinein (*spreading effect*) in den Ommatidien¹³ des Auges die Pigmentierung unterschiedlich stark unterdrückt, so dass ein

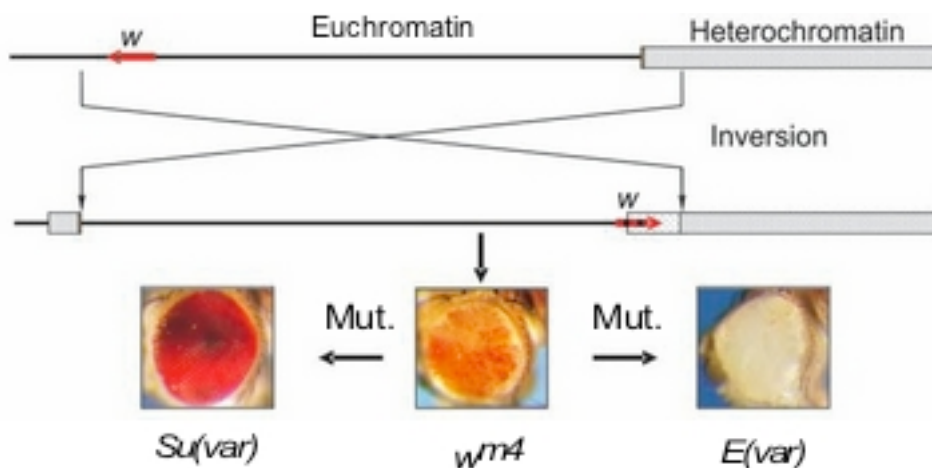


Fig. 11 Variable Inaktivierung des *white*-Gens (w) durch Heterochromatisierung in der Inversion $In(1) w^{m4}$ (Positionseffekt-Variation). Suppressor- und Enhancermutationen identifizieren Gene, die an der Etablierung von Euchromatin und Heterochromatin beteiligt sind. $Su(var)$ = Suppressor- bzw. $E(var)$ = Enhancer der Variagation. Mut. = Mutagenese. Weitere Einzelheiten siehe Text. Die Abbildung wurde der Publikation von T. Rudolph und G. Reuter (Biospektrum 7/2007: 714) entnommen. Gegenüber dem Original wurde die Beschriftung mit Zustimmung der Autoren leicht geändert und die Verwendung der Abbildung im vorliegenden Text vom Springer-Verlag Heidelberg freundlicherweise genehmigt.

Salz- und Pfeffer-Effekt (w^m) entsteht. In der ursprünglich von Muller isolierten Mutante w^{m4} ist dieser Effekt intermediär ausgeprägt, so dass es möglich ist, nach anderen mutierten Genen im Genom zu suchen, durch die der Effekt bis hin zur Bildung roter Augen des Wildtyps unterdrückt wird ($Su(var)$) oder bis zur Bildung total weißer Augen verstärkt wird ($E(var)$). Dies bedeutet aber, dass die Expression des w^+ -Gens in den Zellen eines Ommatidiums der Einstellung eines Gleichgewichts zwischen unterdrückenden heterochromatischen und aktivierenden euchromatischen Zuständen unterliegt. Es dürfte nicht abwegig sein, dass eine derartige Steuerung für viele, wenn nicht für alle Gene eines Genoms in Betracht gezogen werden kann.

¹² Muller erhielt für diese Entdeckung 1946 den Nobelpreis für Medizin.

¹³ Ommatidien sind die Grundeinheiten des Komplexauges von Insekten.

Damit sind wir auf die zentralen Aspekte des Zusammenwirkens der Funktionen des genetischen Materials und der Chromatinstruktur gekommen, dem nicht nur die Steuerung der Entwicklung verschiedener Zelltypen in einem Organismus, sondern letztendlich auch die Anpassung der Organismen an die Umwelt im Evolutionsgeschehen unterliegen. Das starre Muster der DNS-Sequenzen, das nur durch Mutationen und Selektion im Verlauf vieler Generationen relativ langsam verändert werden kann, ist nur die Klaviatur, auf der ein flexibles DNS/Proteinnetzwerk epigenetische Variationen spielt, die es den Organismen ermöglichen, sich mit Hilfe spezifischer enzymatischer Aktivitäten in reversibler Weise räumlich und zeitlich an Veränderungen in der Umwelt schneller anzupassen als durch Mutationen allein. Das gilt nicht nur für die Rekombination, sondern in gleicher Weise auch für die Transkriptionsmaschinerie und somit generell für die Kontrolle der Genexpression. Dabei werden diese reversiblen Zustände bei jeder Zellteilung im Entwicklungsgeschehen nicht nur an die nächsten Zellgenerationen weitergegeben, sondern können überraschender Weise auch über die Keimbahn an eine oder auch mehrere Generationen von Individuen übertragen werden. Rücken damit die Möglichkeiten für lamarckistische Phänomene in greifbare Nähe?

Anmerkungen

(1) Haeckel schildert in seiner *Natürlichen Schöpfungsgeschichte* von 1875 neben anderen Beispielen die Vererbung von Unfallschäden: „Noch vor einigen Jahren kam hier in der Nähe von Jena auf einem Gute der Fall vor, daß beim unvorsichtigen Zuschlagen des Stallthores einem Zuchtstier der Schwanz an der Wurzel abgequetscht wurde, und die von diesem Stiere erzeugten Kälber wurden sämtlich schwanzlos geboren. Das ist allerdings eine Ausnahme. Es ist aber sehr wichtig, die Thatsache festzustellen, daß unter gewissen uns unbekanntem Bedingungen auch solche gewaltsamen Veränderungen erblich übertragen werden, in gleicher Weise wie viele Krankheiten.“ (Haeckel 1875:192) In späteren Auflagen fügte er hinzu, dass „...dieselbe Erscheinung bei Hunden, Katzen und Mäusen von fünf verschiedenen Beobachtern mitgeteilt worden“ sei (aus der 11. Auflage 1909, zitiert von Löther 1990:78).

(2) Weismann hatte in seiner Keimplasmatheorie von 1892 die Meinung vertreten, dass es kleinste, molekular dimensionierte Lebenseinheiten (= *Biophoren*) geben müsse, die jeder Zelle ihre spezifischen Eigenschaften vermitteln. Diese könnten in bestimmten Gruppierungen zusammenwirken (= *Iden*), die wiederum in *Idanten* lokalisiert seien. Sie bilden insgesamt das *Ideoplasma* (dies würde dem heutigen Begriff *Genom* entsprechen). Dieses wird durch *erbgleiche* Zellteilungen (= *Homokinese*) an die folgenden Generationen weiter gegeben. Die Zellen der Keimbahn enthalten somit die Gesamtheit der genetischen Information. Hingegen erfolge die Differenzierung bestimmter Zell- und Organtypen während der Embryonalentwicklung durch *erbungungleiche* Zellteilungen (= *Heterokinese*), bei der an einen bestimmten Zelltyp nur die für ihn charakteristischen Iden als genetisch aktive „*Bestimmungsstücke*“ (= *Determinanten*) weiter gegeben werden. Somatische Zellen besäßen also nur den für ihren Typ notwendigen Teil der Erbinformation. Für Weismann, der eine scharfe Linie zwischen Keimbahn und Soma zog, war die Fortpflanzungsfunktion ausschließlich der Keimbahn vorbehalten und sollte dementsprechend ein spezifisches Keimplasma (eine Mixtur aus den Plasmen der vorhergehenden Generationen = *Ahnenplasmen*) enthalten. Die somatischen Zellen hätten dagegen ein reduziertes Plasma, das lediglich die Bedürfnisse der jeweiligen Zelltypen sicherstellt. Das Postulat der Heterokinese erwies sich allerdings auf Dauer nicht haltbar (vgl. Fig. 6).

(3) Abgesehen von der Notwendigkeit einer speziellen technischen Ausrüstung ist die Durchführung derartiger Experimente kompliziert und erfordert ein durch langjährige praktische Erfahrung geübtes Auge in der Verwendung von Empfängerzellen im richtigen Entwicklungsalter. Dies gilt nicht nur für Oocyten sondern auch für spätere Embryonal- und Larvenstadien. Ein wahrer Künstler in dieser Hinsicht war der Freiburger Embryologe Hans Spemann (1869-1941), in dessen Labor mit Transplantationsexperimenten an Amphibien das Prinzip der embryonalen Induktion und Determination entdeckt wurde und er dafür 1935 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Wir werden in einem der nächsten Essays noch eingehender darüber sprechen.

Danksagung: Der Autor dankt seinem langjährigen Freund und Kollegen, Herrn Prof. Wilfried Janning, Münster für seine hilfreiche Kritik an Text und Figuren.

Literatur

- Baltzer, F., 1962. Theodor Boveri Leben und Werk. Stuttgart: Wissenschaftliche Buchgesellschaft
- Bateson, W., 1894. Materials for the study of variation: treated with especial regard to discontinuity in the origin of species. London: Macmillan & Co. Nachdruck Kessinger Publishing Legacy Reprints 2010
- Boveri, T., 1904. Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena: G. Fischer
-, 1914. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: G. Fischer
- Bridges, C. B., 1935. Salivary chromosome maps. With a key to the banding of the chromosomes of *Drosophila Melanogaster*. The J. of Heredity 60-64
- de Vries, H., 1901. Die Mutationstheorie. Versuche und Beobachtungen über die Entstehung von Arten im Pflanzenreich. Erster Band: Die Entstehung von Arten durch Mutation. Leipzig: von Veit & Comp. Quelle: ia802604.us.archive.org/diemutationstheorie01vrie/
- , 1910. Intracellular Pangenesis including a paper on fertilization and Hybridization. Chicago: The Open Court Publishing Co. Nachdruck FB&c Ltd. 2015
- Glass, B., 1990. Theophilus Shickel Painter 1889-1969. A Biographical Memoir. In: National Academy of Sciences Press, Wash., Vol. 59, 308-337
- Haeckel, E., 1866. Generelle Morphologie der Organismen Bd. 1: Allgemeine Anatomie. Berlin: Georg Reimer. Nachdruck BiblioLife
-, 1875. Natürliche Schöpfungsgeschichte. Berlin: Georg Reimer
- Hertwig, R., 1927. Abstammungslehre und neuere Biologie. Jena: G. Fischer
- Löther, R., 1990. Wegbereiter der Genetik. Gregor Johannes Mendel und August Weismann. Frankfurt am Main: Harry Deutsch
- Monod, J., 1971. Zufall und Notwendigkeit – Philosophische Fragen der modernen Biologie. München: Piper
- Moritz, K. B., 1993. Theodor Boveri (1862-1915), Pionier der modernen Zell- und Entwicklungsbiologie. Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer
- Painter, T.S. 1933. A new method for the study of chromosome rearrangements and the plotting of chromosome maps. Science 78, 585-586
- Roux, W., 1897. Programm und Forschungsmethoden der Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig: Wilhelm Engelmann. Nachdruck 2011: Bibliolife LaVerne USA
- Rudolph, T. und Reuter, G. 2007. Mutantanalyse epigenetischer Kontrollprozesse. Biospektrum 7/2007: 714-16
- Stahl, F. W., 1964. The mechanics of inheritance. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, Inc.
- Sturtevant, A.H., 1913. The linear arrangement of sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. J. Exper. Zool., 14, 43-59.
-, 2001. A history of Genetics. Nachdruck des Buches von 1965 (New York: Harper & Row) durch Cold Spring Harbor Laboratory Press and Electronic Scholarly Publishing Project
- Talbert, P.B. und Henikoff, S. 2000. A Reexamination of Spreading of Position Effect Variegation in the *white-roughest* Region of *Drosophila melanogaster*. Genetics 154, 259-272.
- Weismann, A., 1904. Vorträge über Deszendenztheorie. Bd. I und II, 2. Auflage. Jena: Gustav Fischer

