

POSITIE EFFECT

door

R. PRAKKEN

Om een juist begrip te kunnen geven van „positie effect” en de actueele beteekenis van dit verschijnsel voor het erfelijkheids-onderzoek bij *Drosophila*, zal ik beginnen met een beknopt overzicht van de geschiedenis van de factorenleer of genentheorie sedert de herontdekking der Mendel'sche regels. Het tijdvak van 1900 tot nu toe laat zich daartoe als volgt indeelen.

1900—1915. Ontwikkeling van de voorstelling van de genen als stoffelijke dragers van de erfelijkheid; zelfstandige deeltjes, die in bepaalde chromosomen liggen, netjes in de rij en in een vaste volgorde: het veel gebruikte en misbruikte beeld van een snoer kralen. De methode van onderzoek is de koppelings-analyse en de resultaten van deze onderzoekingen, tot nu toe voortgezet, zijn de *genetische chromosomenkaarten*.

1916—1925. In deze periode maakt men bij de genetische analyse kennis met abnormale verschijnselen, o.a. afwijkende koppelingsverhoudingen. Ter verklaring neemt men aan het optreden van *breuken* in de chromosomen. Als gevolg van dergelijke breuken kunnen ontstaan:

- a. deficiency (ontbreken van een fragment);
- b. duplicatie (verdubbeling van een fragment, al of niet ter plaatse);
- c. inversie (omkeering van een fragment) en
- d. translocatie (vasthechting van een fragment aan een niet-homoloog chromosoom; vrijwel steeds als reciproke translocatie).

1926—1933. Uit nauwkeurig onderzoek van metaphaseplaten blijkt, dat de op grond van de genetische analyse veronderstelde breuken en veranderingen van de chromosomen inderdaad aanwezig zijn. Het is de periode waarin genetische en cytologische analyse parallel verlopen. En tevens de periode van de toepassing en ontwikkeling van de bestralingsmethodiek. De behandeling met X-stralen bewerkt niet alleen talrijke factormutaties, maar doet tevens veel breuken in de chromosomen optreden en levert zodoende volop materiaal voor het genetisch-cytologisch parallelonderzoek. Resultaat hiervan zijn de omstreeks 1930 verschijnende *genetisch-cytologische chromosomenkaarten*. Een vergaande analyse blijkt echter door de kleinheid der normale *Drosophila* chromosomen vrijwel onmogelijk.

1934—heden. In 1934 verandert dan plotseling weer het aspect! De ontdekking van de volkomen constante structuur van de dwarsgestreepte reuzenchromosomen in de speekselklieren der *Drosophila*- (en andere Dipteren-) larven door Heitz en Bauer (1933) en door Painter (1934) opent wijde verschieten voor het parallelonderzoek. In het Augustusnummer 1937 van het Vakblad heeft Professor Stomps de beteekenis van deze ontdekking uiteengezet. Het is nu mogelijk de factorenparen in of bij een bepaalde dwarsstreep te localiseeren en zoo te komen tot het samenstellen van *genetisch-cytologische „spectraalanalytische” chromosomenkaarten*.

Volkomen begrijpelijk is het, dat Painter juist: „With these four discoveries before us (i.e. constant and distinctive patterns, somatic synapsis, the behavior of active and inactive regions and the separation of the arms of the large autosomes) it was clear that we had within our grasp the material of which every one had been dreaming. We found ourselves out of the woods and upon a plainly marked highway with by-paths

stretching in every direction. It was clear that the highway led to the lair of the gene".

De genetisch-cytologische analyse met behulp van de speekselklierchromosomen heeft inderdaad opmerkelijke resultaten gegeven en reeds van talrijke factorenparen is de ligging zeer nauwkeurig vastgesteld, in of bij één bepaalde dwarsstreep. En zoo gezien lijken deze onderzoeken te voeren tot den triomf van de lineaire rangschikking der genen als onveranderlijke, zelfstandige dragers van de erfelijke factoren.

Echter juist in verband met de methode van onderzoek, het op groote schaal werken met (door bestraling) gebroken chromosomen, treden de laatste jaren hoe langer hoe meer verschijnselen op den voorgrond waaruit men kan afleiden, dat de genen toch niet geheel zelfstandige (resp. zelfstandig werkende) eenheden zijn, maar dat ook de rangschikking, de onderlinge ligging ervan, voor hun werking van beteekenis is. *Sturtevant* (1925) gebruikte voor het verschijnsel dat de ligging der genen invloed op hun werking heeft, den term „positie effect”.

Hij kwam tot de opstelling van het begrip door zijn experimenten met den bekenden dominanten bar factor (staafvormig oog) in chromosoom I (X-chromosoom; locus 57.0). Een homozygote bar-lijn „muteert” in een gering percentage naar normaal rond (reversed bar) en ook naar zeer smal (double bar). Nu liggen vlak aan weerszijden van bar de factorenparen forked en fused (resp. gevorkte borstels, 56.5 en vergroeide vleugels, 59.0). *Sturtevant* stelde vast, dat het optreden van de reversed bar zoowel als van de double bar dieren steeds samen gaat met overkruising in de zone tusschen forked en fused. Wanneer nl. de X-chromosomen van de bar moeder $f(B)fu$ en $+(B)+1$ zijn, dan blijkt het chromosoom dat de afwijkende typen van die moeder hebben ontvangen steeds $f+$ of $+fu$ te zijn en nooit $f fu$ of $++$. Hij wist zoo aan te toonen, dat het optreden van de beide „mutanten” het gevolg is van „ongelijke overkruising”, waardoor in één der chromosomen beide bar factoren komen, terwijl het andere er geen krijgt. Verder stelde hij vast, dat de oogen van $\frac{\text{double bar}}{\text{reversed bar}} \begin{pmatrix} 2 \times \\ 0 \times \end{pmatrix}$ smaller zijn dan die van $\frac{\text{bar}}{\text{bar}} \begin{pmatrix} 1 \times \\ 1 \times \end{pmatrix}$. Twee bar genen naast elkaar in één chromosoom hebben dus een grootere uitwerking dan één gen in elk der twee chromosomen: positie effect. Nu is door *Wright* (1929) reeds vermoed, dat bar zelf op een duplicatie zou berusten en *Brid-*

¹⁾ Met + worden de normale (dominante) allelen van f en fu aangeduid.

ges (1936) vindt inderdaad een bepaalde kleine serie strepen (groep 16 A) in normale en reversed bar dieren $1 \times$ aanwezig, in bar $2 \times$ en in double bar $3 \times$. Het positie effect principe blijft bestaan: $\frac{3 \times}{1 \times}$ heeft grooter uitwerking dan $\frac{2 \times}{2 \times}$.

De bar „mutatie” blijkt dus op een duplicatie te berusten en geen echte factormutatie te zijn. Ook kleine deficiency's hebben invloed op het phaenotype; ze gedragen zich vaak als dominante factoren, die homozygoot meestal lethale werking vertoonen. Daar een duplicatie en een deficiency verstoring van het gen-evenwicht (gene balance) beteekenen, is het phaenotypisch effect ervan zonder meer begrijpelijk. Anders evenwel bij inversie en (reciproke) translocatie! Indien deze processen zuiver verlopen, treedt geen verdubbeling of verlies van chromosomenmateriaal op, de „gene balance” wordt niet verstoord. En toch gaan vrijwel alle inversies en translocaties bij *Drosophila* gepaard met lethaal of (ander) phaenotypisch effect en het is juist hierbij, dat het begrip positie effect een belangrijke rol gaat spelen.

In het verdere gedeelte van dit overzicht zal uitsluitend *Drosophila (melanogaster)* ter sprake komen. Want het is merkwaardig, dat bij *Zea mais*, het eenige object waarvan de genetische en de genetisch-cytologische analyse eenigermate met die van *Drosophila* vergeleken kan worden, tot nu toe geen enkel geval van lethaal of phaenotypisch effect van een inversie of translocatie is aangetroffen. Brink (1932, 1935) duidt een tweetal mogelijkheden aan, waardoor dit opvallend verschil veroorzaakt zou kunnen worden. Misschien werkt de haploïde generatie van planten sterk selecteerend. Mogelijk ook treden bij mais de breuken alleen op tusschen groote chromomeren die groepen van genen bevatten en die onderling onafhankelijk zijn.

Reeds de enkele spontane inversies en translocaties, die bij *Drosophila* aangetroffen en (genetisch) geanalyseerd werden vóór de bestralingsperiode, gingen alle gepaard met lethale en (of) phaenotypische werking. Zoo b.v. de in 1923 door Bridges gevonden zgn. pale-translocatie, waarbij een fragment van chromosoom II overgegaan is op III. Hierbij verbleekt eosine oogkleur tot vrijwel kleurloos, terwijl de translocatie homozygoot lethaal werkt. (Het fragment omvat de plexus-speck zone aan het rechter uiteinde van chromosoom II; plexus: boventallige adernetwerkjes in de vleugels; speck: vlek bij de vleugelbasis; op blz. 184 kom ik hierop terug).

Het met de breuken optredend phaenotypisch effect blijkt steeds aan de plaats van de breuk absoluut gekoppeld te zijn;

alle dieren in volgende generaties, die dit effect vertoonen, blijken ook de inversie of translocatie te bezitten. Verder is wel reeds gebleken, dat deze phaenotypische werking doorgaans betrekking heeft op factoren, die dicht bij de plaats van de breuk gelocaliseerd zijn. Een drietal mogelijke „verklaringen” worden meestal gegeven voor het verschijnsel dat een veranderde rangschikking der chromatine dikwijls gepaard gaat met phaenotypische en (of) lethale werking:

1. *Verlies of beschadiging* van genen bij de breuk(en).
2. *Factormutaties* in de buurt van de breuk (intragene veranderingen).

3. *Positie effect*, d.w.z. een veranderde werking der factoren als gevolg van de gewijzigde rangschikking (intergene werking; in het algemeen als reversibel gedacht). Het is in de meeste gevallen niet zonder meer mogelijk om vast te stellen wat de oorzaak is. Het is bovendien, gezien het weinige dat omtrent structuur en werking der genen bekend is, geheel onzeker in hoeverre deze indeeling wezenlijk is en voldoende reden van bestaan heeft. Een theoretische beschouwing zou hier op zijn plaats kunnen zijn, maar ik wil me in dit overzicht beperken tot het weergeven van een aantal der belangrijkste feiten. Hoe betrekkelijk weinig houvast men heeft of tenminste had, blijkt wel hieruit, dat Muller achtereenvolgens geneigd is het meest te denken aan verlies (1930), factormutaties (1932) en tenslotte aan positie effect (1934). Juist pas na 1934 echter zijn enkele belangrijke aanwijzingen verkregen ten gunste van positie effect.

Vooraf bij de lethaal werkende veranderingen heeft men aan verlies of beschadiging gedacht. Hier moet er evenwel op gewezen worden, dat ook een groot gedeelte van de experimentele factormutaties lethale factoren zijn. Er lijkt daarom a priori geen reden te zijn om de lethale werking van breuken van (andere) phaenotypische werking te onderscheiden. Sokolow (1937) heeft speciaal met het oog op de deficiency-mogelijkheid een aantal inversies en translocaties met de speekselkliermethode nauwkeurig onderzocht. Hierbij bleek hem, dat bij de (homozygoot) lethaal werkende evengoed als bij de niet-lethaal werkende veranderingen, vrijwel steeds zelfs de allerfijnste lijnen aan weerszijden van de breuken zijn terug te vinden. Daar het bovendien meermalen voorkomt, dat een onmiddellijk naast de breuk gelegen factor niet beïnvloed wordt, een iets verder afgelegen factor daarentegen wel, mag verlies of beschadiging als algemeene oorzaak wel onwaarschijnlijk geacht worden.

Bij de hieronder te bespreken voorbeelden zal eenige keeren blijken, dat deficiency's en duplicaties eenerzijds hetzelfde phae-notypisch effect kunnen hebben als inversies en translocaties anderzijds. In die gevallen werd steeds vastgesteld, dat de deficiency of duplicatie dezelfde zone betreft, waarin ook een der breuken van de inversie of translocatie gelegen is! Zoo is b.v. hierboven reeds gezegd, dat de mutatie bar berust op een verdubbeling van een segment van enkele lijnen. Dobzhansky (1932) vond in een bestralingsexperiment eveneens een dominanten factor met bar-achtig effect, dien hij baroïd noemde en die een allel van bar bleek te zijn. Het genetisch (en cytologisch) onderzoek leerde, dat het optreden van baroïd samenging met een reciproke translocatie tusschen de chromosomen I (X) en II, dat de breuk in I ligt bij den bar „locus" en dat baroïd absoluut aan de breuk gekoppeld is.

Het vraagstuk van de dominant gevlekte oogkleuren bij *Drosophila* (eversporting, variegated races) kan op een omvangrijke literatuur en veel verklaringspogingen bogen. Het betreft vnl. vormen met wit-rood en met bruin-rood gemarmerde oogen. De „allelomorphen" van beide series gaan steeds samen met breuken dicht bij de loci van resp. white (I, 1.5) en brown (II, 104.5); het betreft hier breuken van alle vier typen: inversies, translocaties, deficiency's en duplicaties (vgl. o.a. Schultz en Dobzhansky, 1934, genetische analyse; Sacharov, 1935, speekselklier onderzoek). Op de beteekenis ervan voor de positie effect hypothese zal ik niet nader ingaan, daar uit verschillende onderzoekingen van den laatsten tijd valt af te leiden, dat de marmering niet uitsluitend of niet direct als positie effect beschouwd moet worden, maar waarschijnlijk optreedt mede als gevolg van somatische overkruising (Stern, 1935, Schultz, 1936).

Er zijn enkele sedert lang bekende en nauwkeurig gelocaliseerde factormutaties, waarvan in de bestralingsexperimenten een groot aantal „allelomorphen" optreden, die alle of nagenoeg alle samengaan met (d.w.z. ontstaan bij) het optreden van breuken in de nabijheid van den locus van den betreffenden factor. Zoo is b.v. een serie van ruim 30 achaete-scute „allelomorphen" bekend. Ze betreffen alle de beharing van *Drosophila*, nl. het al of niet bezitten van borstelharen (macrochaeten) op een groot aantal plekken van kop en thorax. Over deze allelomorphen, hun overeenkomst en verschillen, de wijze waarop ze in verschillende combinaties zich uiten, enz., heeft zich eveneens een uitgebreide literatuur opgehoopt en bepaalde voorstellingen omtrent de genstructuur zijn ontwikkeld ter verklaring van een en ander (Du-

binin, 1932, e.a.: step allelomorphism, trapsgewijze allelomorphie). Muller en een aantal (Russische) medewerkers nu hebben met behulp van genetische analyse en van de speekselkliermethode de ligging van de factoren en van de breuken in den top van het X-chromosoom zeer nauwkeurig vast kunnen stellen. De ligging van yellow (lichaamskleur) en van achaete-scute op de genetische factorenkaart is I, 0.0; op de speekselklierkaart zijn ze alle drie gelocaliseerd in wat Muller aanduidt als lijn 2, een dikke, samengestelde lijn vlak bij den top. Nu bleken de breuken met scute-effect op verschillende plaatsen in de buurt van den scute locus te liggen; resultaat: in hun scute werking iets verschillende „allelomorphen”. Van sc4 en scL8 echter, die phaenotypisch practisch gelijk zijn, bleek ook de breuk bij den scute locus nauwkeurig op dezelfde plaats te liggen! Muller en Prokofyeva (1935) beschouwen dit alles als „crucial evidence that, in general, the apparent „mutational” changes accompanying gene rearrangements are really due to localized influences which propinquitous genes, or gene products, exert on one another (position effect)”. Een ander feit van groote beteekenis is, dat een deel der translocaties en inversies met scute-effect betrekking hebben op uiterst kleine fragmenten. Zoo b.v. scute 19, waarbij ongeveer drie vierde gedeelte van de dikke, samengestelde lijn 2 translocatie ondergaan heeft naar den rechterarm van chromosoom II. En de „double mutations” lethal J1-scute J1 en achaete 3-ommatidial disarrangement bleken bij speekselklieronderzoek te berusten op zeer kleine inversies, slechts enkele lijnen betreffend. De „dubbele mutatie” vertegenwoordigt volgens Muller c. s. het positie effect aan de beide uiteinden. Hier staan we dus reeds voor de vraag of het wel steeds mogelijk zal zijn te onderscheiden, genetisch en (of) cytologisch, tusschen positie effect als gevolg van zeer kleine inversies eenerzijds en factormutaties anderzijds; tusschen intergen effect en intragene mutatie! En zelfs rijst hier de vraag of en in hoeverre tusschen beide verschijnselen wezenlijk onderscheid bestaat. (Zie ook de laatste alinea).

In veel gevallen van inversie of translocatie bij *Drosophila* komt positie effect tot uiting in den vorm van zgn. *verzwakte dominantie*. In het algemeen vertoont *Drosophila* volledige dominantie, meestal zelfs van één chromosoom met het dominante allel over twee met het recessieve. Wanneer nu echter het dominante allel gelegen is in een fragment (b.v. in een stuk dat translocatie naar een ander chromosoom heeft ondergaan) en de beide recessieve allelen in intacte chromosomen, dan is de domi-

nantie vaak onvolkomen. Dit geldt b.v. voor het normale allel van plexus in de hiervoor (blz. 180) besproken pale-translocatie van II naar III en dit geval is dan ook reeds door Sturtevant (1925) als voorbeeld van positie effect aangehaald. Sivertzev—Dobzhansky en Dobzhansky (1933) vonden hetzelfde voor een zestal door bestraling verkregen fragmenten van het X-chromosoom met het normale allel van bobbed (korte haren, I, 70.0) bij het rechter uiteinde ervan; geen dezer zes fragmenten vertoonde volkomen dominantie over twee recessieve allelen in normale chromosomen. Voor verschillende andere genen is het verschijnsel bekend (Dobzhansky en Sturtevant, 1932). En steeds ligt de beïnvloede factor dicht bij een uiteinde van het fragment. Daar in deze gevallen een chromosoomgedeelte 3 keer aanwezig is, zou men de veranderde „gene balance” als oorzaak van de verzwakte dominantie kunnen beschouwen. Men zou dan echter tevens weer moeten aannemen, dat slechts genen welke dicht bij den betreffenden factor liggen, invloed hebben op de dominantie ervan.

Er zijn trouwens ook gevallen, waarin verminderde dominantie optreedt wanneer het dominante allel in een gebroken chromosoom staat tegenover het recessieve allel in het (eene) intacte chromosoom; daarbij is van verstoring der „gene balance” geen sprake. De bekendste voorbeelden hiervan hebben betrekking op cubitus interruptus (onderbroken cubitaalader; IV), curled (gekrulde vleugels; III, 50.0) en hairy (lichaam; III, 26.5).

In de c.i. onderzoeken van Dubinin en Sidorow (1934) werden normale mannetjes bestraald, tengevolge waarvan o.a. translocaties optraden van I, II en III naar IV. Wanneer nu naast zoo'n chromosoom IV met translocatie (en met het dominante, normale allel van c.i.) een chromosoom IV aanwezig was zonder translocatie maar met het recessieve allel c.i., dan bleek in ongeveer de helft van de gevallen de dominantie van het normale allel over het recessieve allel c.i. onvolkomen te zijn. Ter verklaring van dezen verschillenden invloed van de translocaties denken Dubinin en Sidorow aan aanhechting van een fragment nu eens aan het eene einde van IV, dan aan het andere einde. Dit lijkt me echter onwaarschijnlijk, daar vrijwel uitsluitend reciproke translocatie bekend is, met aanhechting van breukvlak aan breukvlak. Mogelijk is de plaats van de eventueele breuk in IV beslissend. Een later artikel met de speekselklieranalyse van c.i. gevallen (Dubinin, Sokolow en Tiniakow, 1935) heb ik echter niet in handen kunnen krijgen. Volgens Sokolow (1937) werd daarbij o.a.

gevonden, dat soms het gen bent (gebogen vleugels; IV) ligt tusschen de plaats van de breuk in IV en het in zijn dominantie beïnvloede normale allel van c.i. Dat we bij c.i. te maken hebben met verzwakte dominantie als positie effect en niet met factor mutaties, maken Dubinin en Sidorow aannemelijk door te wijzen op de volgende drie punten. 1. Van de talrijke translocaties met onvolkomen dominantie van het normale allel van c.i. zijn er twee homozygoot levensvatbaar; deze homozygoten vertoonen evenwel geen c.i. 2. De heterozygote combinaties van twee verschillende „effectieve” translocaties vertoonen evenmin c.i. 3. Ook dieren met een effectief translocatiechromosoom, waarnaast geen ander chromosoom IV aanwezig is (haplo-IV dus) vertoonen geen c.i., terwijl toch in het algemeen in gevallen van deficiency „exaggeration” optreedt van het recessieve kenmerk. Positie effect lijkt daarom wel de meest aannemelijke verklaring. Een alternatief zou zijn, dat bij de translocatie mutatie optreedt van genen die de dominantie verminderen, maar overigens geen invloed hebben.

Niet steeds ligt het beïnvloede gen in de onmiddellijke nabijheid van de breuk. Hiervan zijn reeds eenige gevallen besproken en ook de verminderde dominantie van curled is hiervan een voorbeeld. In bestralingsproeven vond Panshin (1935) 29 translocaties tusschen III en IV. Bij 5 hiervan lag de breuk in III tusschen curled (50.0) en stripe (gestreept lichaam; 62.0). In 3 van deze 5 gevallen vertoonde het normale allel van curled in het gebroken chromosoom III verzwakte dominantie over het recessieve allel. De breuken liggen op eenigen afstand van den locus cu. Bij de genetische analyse bleek nl. dat van de overkruisingen tusschen het gebroken en het ongebroken chromosoom III er enkele plaats vinden in het chromosoomgedeelte dat ligt tusschen den locus van het beïnvloede gen (cu) en de plaats van de breuk. Door deze overkruisingen geraakte dus het normale allel van curled (met verminderde dominantie) uit het gebroken chromosoom III in een ongebroken. In de zoo ontstane overkruisingsdieren (die in hun andere intacte chromosoom III het recessieve allel curled bezaten) was van verminderde dominantie van het uit het gebroken chromosoom afkomstige normale allel geen sprake meer! Ook het omgekeerde proces vond plaats, d.w.z. door overkruising ging een normaal (volkomen dominant) allel uit een ongebroken in het gebroken chromosoom III over, waar het nu op zijn beurt onvolkomen dominantie bleek te vertoonen. Hier is dus zeker aanleiding om te spreken van positie effect en niet van mutatie. Dubinin en

Sidorow (1935) vermelden een geheel analoog geval voor hairy.

Als kenmerkend voor positie effect tegenover mutatie is vaak genoemd de omkeerbaarheid van het proces, een omkeerbaarheid, zooals die ook bij de hierboven beschreven gevallen van overkruising tot uiting komt. Ik wil dit overzicht eindigen met de bespreking van een nauwkeurig geanalyseerd geval, waaruit reversibiliteit van positie effect op nog andere en wel op de meest directe wijze blijkt. Het betreft een inversie, waarvan het ontstaan met een bepaald phaenotypisch effect gepaard ging, terwijl met het optreden van een reinversie ook dit positie effect weer verdween.

H. Grüneberg gaf in 1935 de genetische analyse van een lange inversie in het X-chromosoom. Niet alleen de mannetjes en de heterozygote wijfjes, maar ook de voor de inversie homozygote wijfjes zijn levensvatbaar. De inversie ging gepaard met het optreden van ruwe oogoppervlakte, een recessief kenmerk. Om eventueele allelomorphie op het spoor te komen werd de nieuwe „mutant" gekruist met een aantal dieren met eveneens ruwe oogen, berustend op recessieve factoren in het X-chromosoom. De F_1 bastaard met facet, echinus en rugose is normaal, met gladde oogoppervlakte. Met roughest 2 evenwel is de oogoppervlakte ruw, wat op allelie wijst. Evenals het linkeruiteinde van de inversie, is roughest 2 gelocaliseerd niet ver van den linker top van het X-chromosoom, even rechts van yellow (yellow o.o.; roughest 2 1.7). De nieuwe „mutant" wordt daarom aangeduid als roughest 3. rst 3 blijkt van de inversie niet te scheiden. Talrijke overkruisingstypen zijn door Grüneberg genetisch getest: rst 3 chromosomen blijken steeds de inversie te bezitten, chromosomen met het „allel" voor gladde, normale oogen daarentegen nooit. Na afloop van de genetische analyse van het geval werden eenige homozygote roughest 3 stammen (met een verschillend aantal andere recessieve factoren in het X-chromosoom) aangehouden. Eenigen tijd later bleken in een van deze cultures 85 % van de vliegen normale gladde oogen te bezitten! Verder kwamen ze in alle opzichten (yellow, bobbed, carnation; dit laatste een oogkleur factor) met de 15 % roughest 3 zusterdieren overeen. Volgens Grüneberg (1937) moet contaminatie, gezien de factorencombinatie van de 85 % afwijkende dieren en van de verdere in het laboratorium aanwezige stammen, geheel uitgesloten worden geacht. Uit genetisch onderzoek bleek, dat in de dieren met gladde oogen de inversie verdwenen en de normale volgorde der genen volkomen hersteld was! Roughest 3 trad dus op met een inversie.

bleek aan de inversie absoluut gekoppeld te zijn en verdween met het optreden van de reinversie. De titel van Grüneberg's artikel (1937) luidt dan ook: „The position effect proved by a spontaneous reinversion of the X-chromosome in *Drosophila melanogaster*.”

Door Emmeens (1937) is de speekselklieranalyse van roughest 2 en roughest 3 verricht. rst 2 (evenals rst 3 een recessief kenmerk; homozygoot levensvatbaar; tot nu toe als echte factormutatie beschouwd) blijkt te berusten op een kleine deficiency en wel van de lijnen 3 C 3—3 C 5. En de linker breuk van de rst 3 inversie blijkt nauwkeurig samen te vallen met de linker breuk van de rst 2 deficiency, nl. tusschen 3 C 2 en 3 C 3 (omtrent de uiterst dunne lijn 3 C 3 bestaat echter geen volkomen zekerheid). De structuur van reinversiechromosomen is weer volkomen normaal. Ik wil er tenslotte nog op wijzen, dat ook deze breuken met roughest effect (1.7; tusschen 3 C 2 en 3 C 3) weer liggen in de nabijheid van factorenparen die den aard van de oogoppervlakte beïnvloeden. B.v. split (gespleten borstels, ruwe oogen; 2.7; 3 C 5?) en facet (onregelmatige facetten, iets ruw; 3.0; 3 C 6).

Hiermee is wel een overzicht gegeven van de belangrijkste feiten waarop het begrip positie effect betrekking heeft. Aan een algemeene theoretische bespreking van het verschijnsel heeft, voorzoover mij bekend, slechts Offermann (1935) zich gewaagd. Vaak is men geneigd tot het gebruik van slagwoorden als continuïteit-discontinuïteit van het genenmateriaal, omkeerbaarheid - niet omkeerbaarheid, directe werking (van de genen op elkaar) - indirecte werking (via de door de genen gevormde stoffen). Het zal uit de bovenstaande bespreking intusschen wel duidelijk zijn geworden, dat de kennis der verschijnselen nog maar zeer fragmentarisch is. Men moge het bestaan van positie effect als (omkeerbaar) veranderde werking der genen tengevolge van gewijzigde rangschikking al bewezen achten, maar zal dan tevens moeten toegeven, dat voor het verkrijgen van eenig algemeen inzicht in de verhoudingen tusschen gen mutaties en positie effect nog veel nauwkeurig genetisch-cytologisch parallelonderzoek verricht zal moeten worden. Eigenaardige en onverwachte complicaties zullen daarbij op kunnen treden.

Na het schrijven van het bovenstaande werd mijn aandacht gevestigd op een korte mededeeling van Goldschmidt (1937). Hij vermeldt daarin het plotseling optreden van talrijke mutaties in een plexus en in een blistered lijn (vleugelkenmerken; II 100.6 en II \pm 105), samengaande met meer of minder inge-

wikkelde translocaties of inversies. Terwijl nu de meeste onderzoekers (Muller c.s., Offermann, Dobzhansky, Timoféeff—Ressovsky) het begrip positie effect en zijn verschijnselen in het kader van de genen theorie trachten te plaatsen, is Goldschmidt geneigd veel radicaler te werk te gaan: „After these findings I do not doubt that all so-called gene mutations will turn out to be chromatin rearrangements. This would make the idea of position effect absurd as this effect would be now synonymous with so-called gene mutation. In other words, there are no genes, no gene mutations and no wild type allelomorphs." De nadere motiveering en uitvoeriger theoretische bespreking die Goldschmidt aankondigt, mag zeker met belangstelling tegemoet worden gezien!

Literatuur

- Bridges, C. B., 1923. The translocation of a section of chromosome II upon chromosome III in *Drosophila*. *Anat. Rec.* 24, p. 426—427.
- Bridges, C. B., 1935. Salivary chromosome maps. *Journal of Her.* 26, p. 60—64.
- Bridges, C. B., 1936. The bar „gene” a duplication. *Science* 83, p. 210—211.
- Brink, R. A., 1932. Are the chromosomes aggregates of groups of physiologically interdependent genes? *Amer. Nat.* 66, p. 444—451.
- Brink, R. A., 1935. Cytogenetic evolutionary processes and their bearing on evolutionary theory. *Amer. Nat.* 69, p. 97—124.
- Dobzhansky, Th., 1936. Position effect on genes. *Biol. Review* 11, p. 364—384.
- Dobzhansky, Th. and A. H. Sturtevant, 1932. Change in dominance of genes lying in duplicating fragments of chromosomes. *Proc. sixth Int. Congr. of Gen.*, vol. II, p. 45—46.
- Dubinín, N. P., 1932. Step allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. *Journ. of Gen.* 25, p. 163—181.
- Dubinín, N. P. and B. N. Sidorow, 1934. Relation between the effect of a gene and its position in the system. *Amer. Nat.* 68, p. 377—380.
- Dubinín, N. P. and B. N. Sidorow, 1935. Der Positionseffekt des Gens „hairy”. *Biol. Shurn. Bd. IV*, no. 4 (Russ.).
- Dubinín, N. P., N. N. Sokolow und G. G. Tiniakow, 1935. Zytologische Analyse des Positionseffektes. *Biol. Shurn. Bd. IV* no. 4 (Russ.).
- Emmens, C. W., 1937. Salivary gland cytology of roughest 3 inversion and reinversion, and roughest 2. *Journ. of Gen.* 34, p. 191—202.
- Goldschmidt, R., 1937. Spontaneous chromatin rearrangement and the theory of the gene. *Proc. Nat. Ac. Sc.* 23, p. 621—623.
- Grüneberg, H., 1935. A new inversion of the X-chromosome in *Drosophila melanogaster*. *Journ. of Gen.* 31, p. 163—184.
- Grüneberg, H., 1937. The position effect proved by a spontaneous reinversion of the X-chromosome in *Dros. mel.* *Journ. of Gen.* 34, p. 169—189.
- Heitz, E. und H. Bauer, 1933. Beweise für die Chromosomennatur der Kernschleifen in den Knäuelkernen von *Bibio hort.* *L. Zeitschr. f. Zellf. u. Mikr. An.* 17, p. 66—82.
- Mackensen, O., 1935. Locating genes on salivary chromosomes. *Journ. of Her.* 26, p. 163—174.

- Muller, H. J. and E. Altenburg, 1930. The frequency of translocations produced by X-rays in *Drosophila*. *Genetics* 15, p. 283—311.
- Muller, H. J., 1932. Further studies on the nature and cause of gene mutations. *Proc. sixth Int. Congr. Gen.*, vol. I, p. 213—255.
- Muller, H. J. and Prokofyeva, 1934. Continuity and discontinuity of the hereditary material. *C. R. d'Ac. d. Sc. de l'U.S.S.R.* 4, p. 74—83.
- Muller, H. J. and Prokofyeva, 1935. The individual gene in relation to the chromomere and the chromosome. *Proc. Nat. Ac. Sc.* 21, p. 16—26.
- Muller, H. J., Prokofyeva and Raffel, 1935. Minute intergenic rearrangement as a cause of apparent „gene mutation”. *Nature* 135, p. 253.
- Offermann, C. A., 1935. The position effect and its bearing on genetics. *Bull. de l'Ac. d. Sc. de l'U.R.S.S. (Sc. math. et nat.)*, p. 129—140.
- Painter, Th. S., 1934. The morphology of the X-chromosome in salivary glands of *Dros. mel.* and a new type of chromosome map. *Genetics* 19, p. 448—469.
- Panshin, I. B., 1935. New evidence for the position effect hypothesis. *C. R. de l'Ac. d. Sc. de l'U.R.S.S.*, vol. IV, p. 85—88.
- Sacharov, V. V., 1935. Mottled in *Drosophila* as a case of the position effect. *C. R. de l'Ac. d. Sc. de l'U.R.S.S.*, vol. IV, p. 89—90.
- Schultz J. and Th. Dobzhansky, 1934. The relation of a dominant eye color in *Dros. mel.* to the associated chromosome rearrangement. *Genetics* 19, p. 344—364.
- Schultz, J., 1936. Variegation in *Drosophila* and the inert chromosome regions. *Proc. Nat. Ac. Sc.* 22, p. 27—33.
- Sivertzev—Dobzhansky, N. P. and Th. Dobzhansky, 1933. Deficiency and duplications for the gene bobbed in *Dros. mel.* *Genetics* 18, p. 173—192.
- Sokolow, N. N., 1937. Untersuchung von Chromosomenabschnitten, die eine Aberration erlitten haben. *Cytologia, Jub. Vol., Pars I*, p. 343—359.
- Stomps, Th. J., 1937. Over „speekselklier-chromosomen”. *Vakbl. v. Biol.* 18, p. 222—227.
- Sturtevant, A. H., 1925. The effects of unequal crossing over at the Bar locus in *Drosophila*. *Genetics* 10, p. 117—147.
- Timoféeff—Ressovsky, 1937. Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. *Wissenschaftl. Forsch. ber., Naturw. Reihe*, 42.
-