ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES

812

GÉNÉTIQUE

Exposés publiés sous la direction de

B. EPHRUSSI

Institut de Biologie physico-chimique, Paris

IV

LE MÉCANISME DES MUTATIONS ET LA STRUCTURE DU GÈNE

PAR

N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY

(Genetische Abteilung des Kaiser Wilhelm Instituts, Berlin-Buch)

PARIS

HERMANN & Cie, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne, 6

—

1939

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES

812

GÉNÉTIQUE

Exposés publiés sous la direction de

B. EPHRUSSI

Institut de Biologie physico-chimique, Paris

IV

LE MÉCANISME DES MUTATIONS ET LA STRUCTURE DU GÈNE

PAR

N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY

(Genetische Abteilung des Kaiser Wilhelm Instituts, Berlin-Buch)

PARIS

HERMANN & Cie, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne, 6

—

1939

DANS LA MÊME COLLECTION :

EPHRUSSI (B.), De l'Institut de Biologie physico-chimique de Paris.

GÉNÉTIQUE :

408. A. H. STURTEVANT. **Problèmes génétiques**..... 7 fr.

410. Th. DOBHZANSKY. **L'effet de position et la théorie de l'hérédité** ..... 11 fr.

498. D. F. POULSON. **The embryonic development of drosophila melanogaster by**..... 15 fr.

Printed in France

Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation réservés pour tous pays.

COPYRIGHT 1939 BY LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE HERMANN ET Cie, PARIS.

A MES MAITRES

N. K. KOLTZOFF ET S. S. TCHETVERIKOFF

Avec l'hommage de ma profonde et affectueuse reconnaissance et en témoignage de notre longue amitié.

TABLE DES MATIÈRES

LE MÉCANISME DES MUTATIONS ET LA STRUCTURE DU GÈNE [1]

1° INTRODUCTION 9
2° Principaux résultats des expériences de production de mutations par les rayons ionisants 15
3° Le phénomène physique primaire dans la production des mutations par les radiations ionisantes 29
4° Théorie biophysique de la mutation 38
5° Conséquences concernant la mutabilité spontanée 40
6° Conséquences concernant la structure du gène 46
7° Conclusions 49
8° BIBLIOGRAPHIE 51

[1] Basé sur une conférence, faite à la Réunion Internationale de Physique, Chimie et Biologie, Paris, Septembre 1937.

Cette petite brochure n'a pas la prétention de couvrir et épuiser le vaste domaine des problèmes du gène, ou même du mutationisme expérimental. L'intention est uniquement de donner un résumé des expériences et des considérations théoriques liées à ces expériences, faites par un petit groupe de généticiens et physiciens (particulièrement M. Delbrück, P. Jordan, N. Timoféeff-Ressovsky et K. Zimmer), intéressés par l'analyse biophysique du mécanisme des mutations. Il ne faut pas oublier que cette forme d'attaque du problème du gène est encore très récente et que les résultats obtenus jusqu'à présent ne sont pas encore définitifs. Néanmoins, je crois que les recherches faites dans cette direction fourniront une base bien solide d'une théorie sur la structure et la mutation des gènes.

I. — INTRODUCTION

Après la redécouverte des lois de Mendel leur généralité a été établie par des croisements de différentes espèces de plantes et d'animaux. Ainsi une définition formelle du gène a été donnée. Conformément aux expériences classiques de Mendel, le gène peut être défini comme unité de ségrégation ou comme ce qui constitue les caractères élémentaires ségrégants. Il en découle :

1° que l'on conclut à l'existence des gènes d'après des expériences de croisement, et

2° que nous ne pouvons saisir que les gènes qui existent dans notre matériel à l'état de deux allélomorphes au moins.

Ainsi la notion de gène est liée d'une part au caractère mendélien, d'autre part à la mutation. La série d'expériences, au fond identiques, de croisements mendéliens qui suivirent la redécouverte des lois de Mendel a précisé la notion de mutation, définie dans les travaux de Korchinsky et de De Vries, comme forme unique de changement des facteurs mendéliens.

De plus, le développement du mendélisme dressa et confirma la théorie chromosomienne de l'hérédité. Les résultats essentiels de cette théorie, aujourd'hui bien connus, nous permettent de désigner indubitablement le support matériel des gènes. Nous savons maintenant que les gènes sont localisés dans les chromosomes et qu'ils y sont disposés dans un ordre linéaire (fig. 1). Le développement du mendélisme apporta également des éclaircissements essentiels sur le processus de la mutation. L'examen d'un grand nombre de différentes plantes et d'animaux a permis de déterminer les traits qualitatifs généraux du processus des mutations ainsi que leurs types différents. Les mutations peuvent altérer tous les traits et caractères des organismes : depuis les altérations les plus petites des caractères quantitatifs, jusqu'à ceux qui produisent un effet létal sur l'organisme. L'origine des mutations des gènes est strictement localisée : la mutation ne concerne qu'un gène dans le gèno-

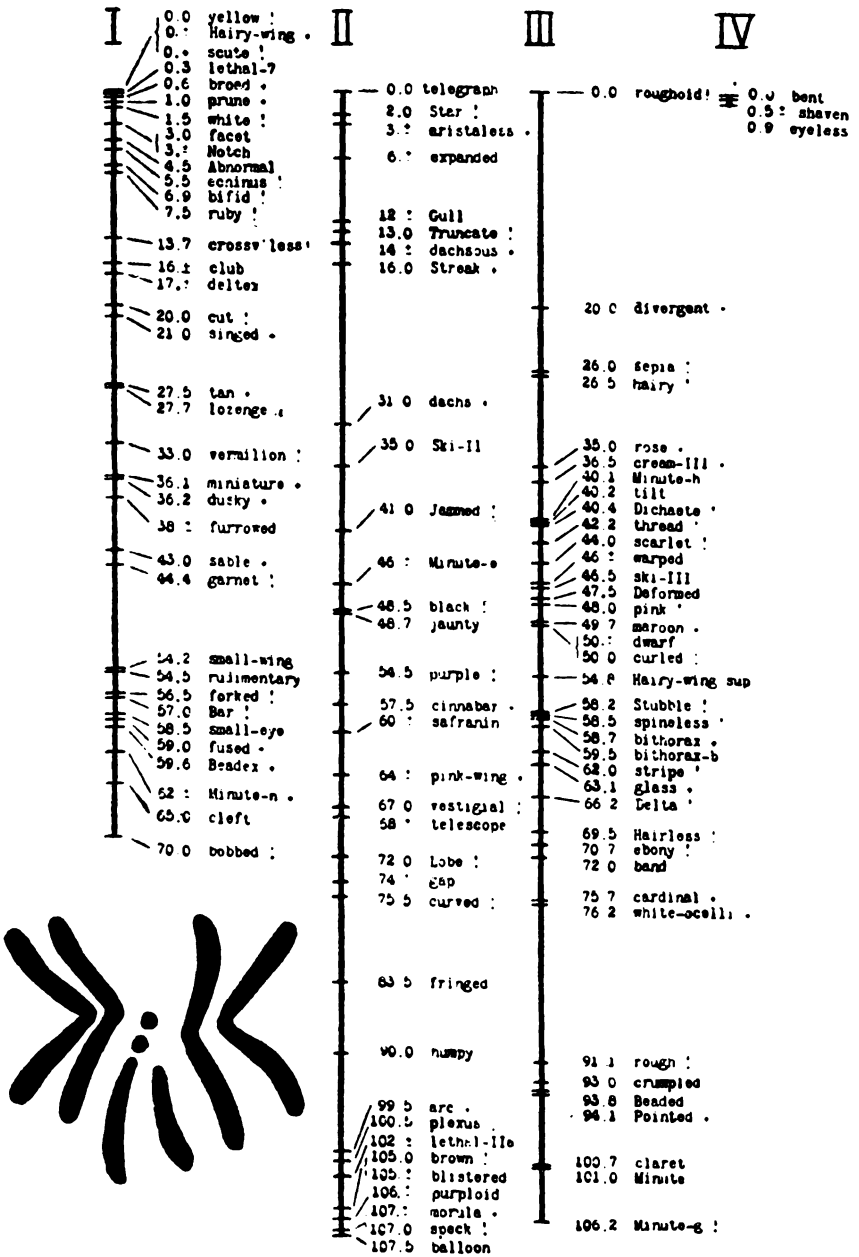

Fig. 1. — Les cartes génétiques des chromosomes de *Drosophila melanogaster*. En bas à gauche — le complexe diploïde des chromosomes de cette espèce.

(D'après MORGAN, BRIDGES et STURTEVANT, 1925).

nème du chromosome, ne touchant pas les gènes voisins ; et les mutations apparaissent, même dans les cellules diploïdes, toujours dans la forme hétérozygote, c'est-à-dire qu'elles affectent seulement un des deux gènes identiques. Grâce à des recherches cyto-

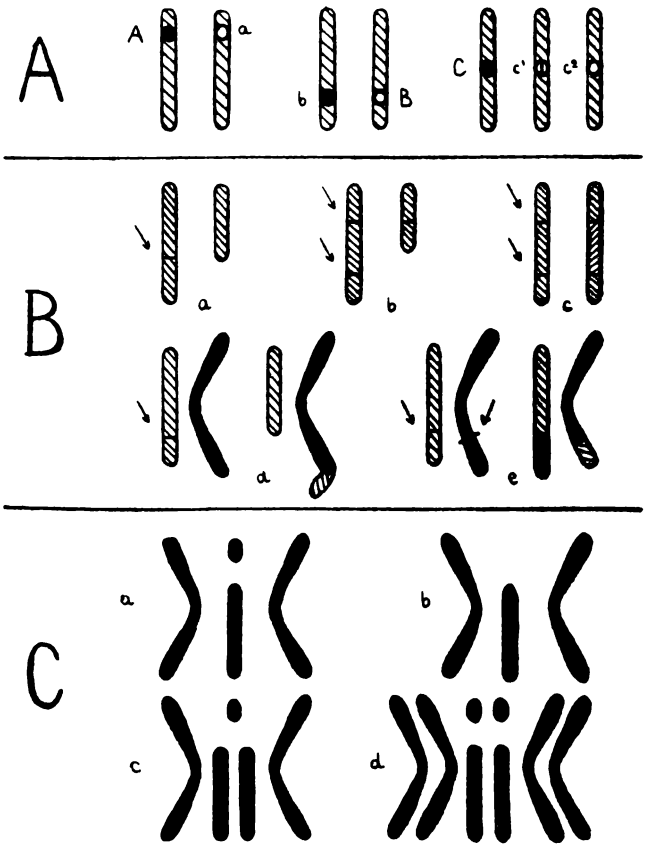

Fig. 2. — Types différents de mutations

A. — mutations des gènes : mutation récessive de A en *a*, mutation dominante de *b* en B, série d'allélomorphes multiples C, c^1, c^2.

B. — mutations des chromosomes : *a*, perte d'une partie d'un chromosome *b*, délétion ; *c*, inversion ; *d*, translocation simple ; *e*, translocation réciproque.

C. — mutations du génome : *a*, complexe haploïde de chromosomes ; *b* et *c*, hétéroploïdies ; *d*, polyploidie.

(D'après Timoféeff-Ressovsky, 1934).

génétiques, l'ensemble des mutations (en tant que variations brusques de l'hérédité) a été divisé en trois types essentiellement différents (fig. 2) :

1° mutations des gènes (s'il n'y a qu'un gène qui varie et si le nombre ou la structure morphologique des chromosomes ne varient pas),

2° mutations des chromosomes (si seule la structure morphologique d'un seul ou de plusieurs chromosomes varie),

3° mutations du génome (si seul le nombre des chromosomes varie).

Le premier type, qui représente la mutation proprement dite, nous préoccupera particulièrement.

Enfin l'analyse exacte du mode de manifestation des allélomorphes normaux et mutants n'a commencé que relativement tard. Elle nous mènera sans doute à une physiologie génétique du développement, qui deviendra peut-être prochainement une des disciplines les plus importantes de la Biologie.

Au cours du développement de la génétique expérimentale on a commencé à se faire une idée plus nette de la nature du gène et de ses variations. La plupart des expériences sont surtout fondées sur l'examen des caractères que manifestent les diverses paires d'allélomorphes. Cette méthode pour arriver à une théorie du gène et de la mutation a été adoptée par W. Bateson, qui développa l'hypothèse dite de « présence-absence ». Il admit que les gènes normaux sont précisément ce qui disparaît à la mutation. Il appuya son hypothèse par l'observation déjà connue que la plupart des mutations sont défectueuses et que souvent les caractères des mutations récessives peuvent être considérés comme manque de caractères normaux primaires. Sa méthode consistait donc à conclure à la nature du gène et de la mutation en partant de l'observation du phénotype des caractères mendéliens. Les partisans de l'hypothèse modernisée de « présence-absence » se servent de la même méthode en formant leurs notions théoriques soit d'une façon morphologique pure, soit en leur conférant un caractère plutôt physiologique.

Nous savons aujourd'hui que les relations de gènes définis avec les caractères qu'ils influencent sont complexes. Entre les gènes et les caractères il y a l'ontogénèse. Nous savons peu de choses sur le rapport des gènes avec la physiologie du développement, mais nous en savons assez pour ne pas attacher simplement les phénomènes de la variation des organismes à nos notions de gène et de mutation.

Du point de vue de la méthode il est donc plus correct de se for-

mer des notions concernant le mécanisme des mutations en partant de l'analyse de la mutation même, et de s'en servir ensuite pour former des notions concernant la structure du gène. Ainsi nous ne quittons pas le fond des faits qui concernent le gène lui-même et non pas ses effets.

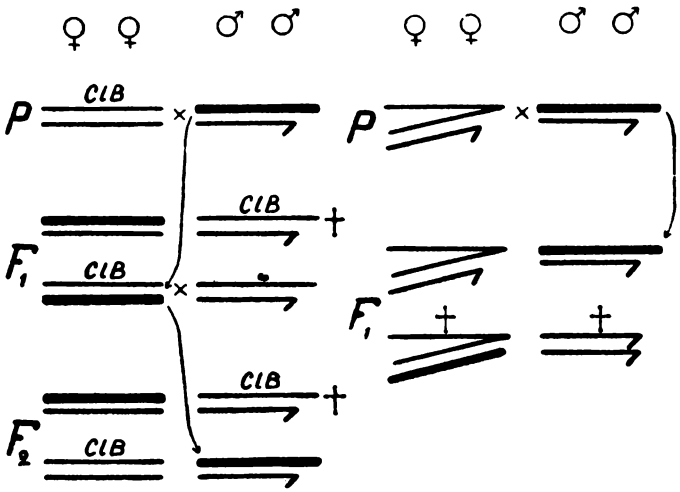

Fig. 3. — Les méthodes de croisement « *ClB* » (à gauche) et « *attached X* » (a droite) chez *Drosophila melanogaster*. Les ♀♀-*Cl*B contiennent dans l'un de leurs chromosomes-X un facteur qui supprime le crossing over (*C*), un facteur létal récessif (*l*) et le facteur dominant *Bar* (*B*, yeux étroits) ; la moitié de leurs fils, ceux qui contiennent le chromosome *ClB*, ne se développent pas ; dans la F_2, les mâles qui survivent contiennent le chromosome-X de leur grand-père et manifestent les mutations qui sont apparues dans ce chromosome ; les cultures qui contiennent un tel chromosome avec un facteur létal nouveau — ne donnent pas de mâles. Les ♀♀-$\widehat{XX}$Y (« *attached X* ») contiennent deux chromosomes-X attachés par leur bout et un chromosome-Y ; tous les fils qui survivent — reçoivent les chromosomes-X de leur père et montrent toutes les mutations qui sont apparues dans les chromosomes-X des spermatozoïdes du ♂-P.

(D'après Timoféeff-Rissovsky, 1937).

Une telle considération du processus de la mutation est possible aujourd'hui grâce à quelques organismes — et surtout la Drosophile — particulièrement bien étudiée au point de vue génétique. L'école de Morgan et, en premier lieu, H. J. Muller ont développé une série de méthodes pour l'étude quantitative de groupes bien définis de mutations (fig. 3). Une importance particulière doit être attribuée à l'influence que les rayons ionisants d'onde courte ont sur le processus de mutation ; influence, établie définitivement par

Muller dans ses expériences d'irradiation de *Drosophila melanogaster* par les rayons X (1927, 1928). Comme nous verrons, elle fournit le moyen d'une analyse biophysique du processus de mutation, analyse fondée sur les rapports entre le facteur de l'action transmutante, — qui peut être définie exactement du point de vue physique, — et les mutations causées par celui-ci.

Passons maintenant aux résultats de l'action transmutante des rayons d'onde courte qui sont importants pour notre analyse.

II. — PRINCIPAUX RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES SUR LA PRODUCTION DES MUTATIONS PAR LES RAYONS IONISANTS

La généralité de l'action transmutante des rayons X, découverte sur la Drosophile, a été établie au cours des premières

TABLEAU I.

Liste d'animaux, chez lesquels des mutations ont été produites par l'irradiation.

Catégorie systématique	Espèce	Auteurs
Protozoa	Paramaecium caudatum	Raffel, Middleton.
	Chilodon uncinatus	Mac Dougall.
Crustacea	Daphnia magna	Bronstein.
Insecta	Apotettix eurycephalus	Nabours, Robertson.
	Loxoblemmus articulatus	Suzuki.
	Circotettix verruculatus	Helwig.
	Macrosiphum rosae	Pirocchi.
	Habrobracon juglandis	Stancati.
	Pteromalus puparum	Dozorceva, Guhl.
	Bombix mori	Astauroff.
	Galleria mellonella	Smith
	Bruchus obteculus	Hey.
	Epilachna chrysomelina	H. Timoféeff-Ressovsky.
	Drosophila melanogaster	Muller, Hanson, Oliver, Patterson, Demerec, Timoféeff-Ressovsky, etc.
	Drosophila simulans	Kossikov, Timoféeff-Ressovsky.
	Drosophila funebris	H. Timoféeff-Ressovsky, Lüers, Keller.
	Drosophila virilis	Demerec, Fujii.
	Drosophila pseudoobscura	Schultz.
	Drosophila subobscura	Christie.
	Drosophila ananassae	Moriwaki.
Aves	Gallus domestica	Krajevoj, Tarnavsky.
Mammalia	Mus musculus	Dobrovolskaja-Zavadskaja, Snell, Hertwig.
	Cavia cobaja	Strandskov, Kronig.
	Lepus cuniculus	Papalaschwili.
	Ovis aries	Rokizky.

TABLEAU 2

Liste des plantes chez lesquelles des mutations ont été produites par l'irradiation.

Catégorie systématique	Espèce	Auteurs
Mucoraceae	Nadsonia	Nadson, Philippov, Rochlin
	Sporobolomyces	Nadson, Philippov, Rochlin
Ascomycetae	Glomerella lycopersici	Hüttig.
	Bombardia lunata	Zickler.
	Neurospora sitophila	Döring.
Hepaticae	Sphaerocarpus Donnellii	Knapp.
Filicinae	Aspidium filix mas,	Döpp.
Graminiaeae	Oryza sativa	Imai, Ishijima.
	Zea mais	Stadler.
	Secale cereale	Levitsky.
	Triticum monococcum	Stadler, Yefeinik, Camara.
	Triticum dicoccum	Stadler.
	Triticum durum	Stadler, Sapehin, Delaunay.
	Triticum vulgare	Stadler, Sapehin, Delaunay.
	Hordeum sativum	Stadler, Lutkov, Nilsson-Ehle.
	Avena brevis	Stadler.
	Avena strigosa	Stadler.
	Avena byzantina	Stadler.
	Avena sativa	Stadler, Derick, Love.
Polygonaceae	Rumex acetosa	Yamamoto.
Nyctaginaceae	Mirabilis jalapa	Brittingham.
Papilionaceae	Pisum sativum	Krajevoj, Rassmussen.
	Vicia sativa	Levitsky, Savtchenko.
Malvaceae	Gossypium hirsutum	Horlacher, Goodspeed, Mac Kay.
Onagraceae	Epilobium hisrustum	Stubbe.
	Oenothera Lamarckiana	Brittingham.
	Oenothera franciscana	Brittingham.
	Oenothera Hookeri	Rudloff, Stubbe.
	Oenothera biennis	Langendorff.
Primulaceae	Primula sinensis	Haldane.
Convolvulaceae	Pharbitis nil	Imai.
Solanaceae	Nicotania tabacum	Goodspeed, Tollenaar.
	Nicotania rustica	Goodspeed.
	Datura stramonium	Blakeskee, Gager, etc.
	Solanum tuberosum	Assejeva, Ternovsky.
	Solanum lycopersicum	Lindstrom, Ternovsky.
Scrophulariaceae	Antirrhynum majus	Stubbe.
Compositae	Crepis tectorum	Navashin, Levitsky.
Apocinaceae	Apocynum venutum	Saurod.

années qui suivirent cette découverte : les résultats des expériences de H. J. Muller sur la Drosophile ont été reproduits chez toute une série d'autres animaux et de plantes (tab. 1-2).

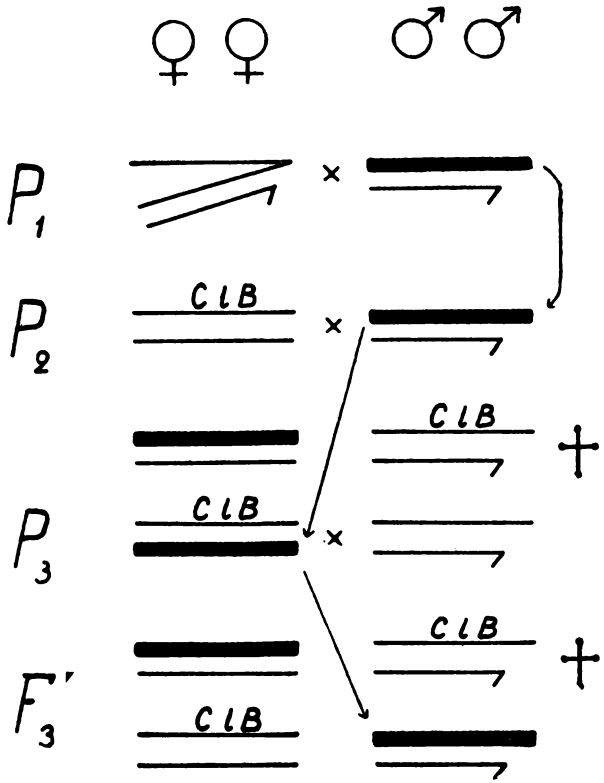

Fig. 4. — Schéma des croisements de *Drosophila melanogaster* devant montrer un éventuel « effet différé » de l'irradiation. Les ♂♂-P irradiées sont croisées avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$; les ♂♂-F_1 (♂♂-P_2) qui se développent et ne manifestent pas de mutations proviennent des spermatozoïdes irradiés ne contenant pas de mutations immédiatement après l'irradiation ; ces ♂♂-P_2 sont croisés avec des ♀♀-ClB pour voir (en F_3) si leurs chromosomes ont une mutabilité normale. Les chromosomes X irradiés sont représentés par des traits épais.

(D'après Timoféeff-Ressovsky, 1931).

Une série de problèmes et d'expériences spéciales concernant l'analyse de la nature de l'action transmutante produite par les rayons d'onde courte en découlent.

La première question qui doit être éclaircie est de savoir si l'effet des rayons est direct ou indirect. Il est possible d'examiner chez la Drosophile à l'aide de croisements spéciaux :

1° si des mutations apparaissent dans des chromosomes irradiés uniquement pendant l'irradiation, ou si elles se manifestent également quelque temps après celle-ci (fig. 4) ;

2° si les chromosomes non irradiés qui se trouvent dans un proto-

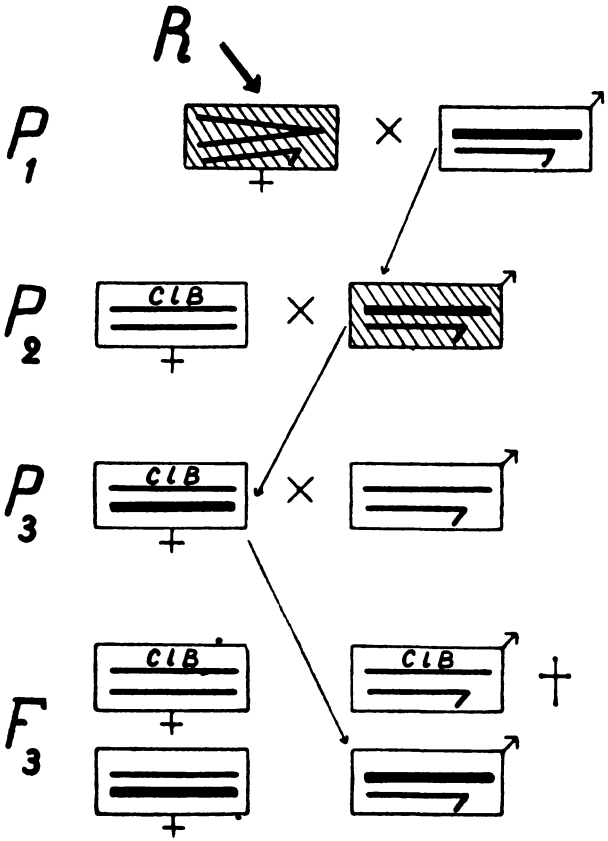

Fig. 5. — Schéma des croisements de *Drosophila melanogaster* destinés à montrer une éventuelle influence du cytoplasme irradié sur la mutabilité des chromosomes non-irradiés. Des ♂♂-P_1 non irradiés sont croisés avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$ irradiées ; les ♂♂-F_1 (♂♂-P_2) contiennent des chromosomes-X non-irradiés dans un cytoplasme irradié ; ces ♂♂-P_2 sont croisés avec des ♀♀-ClB pour voir (en F_3), si leurs chromosomes-X ont une mutabilité normale. Les hachures indiquent le cytoplasme irradié ; les chromosomes-X non irradiés, qui doivent être analysés — sont représentés par des traits épais.

(D'après TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, 1937).

plasme irradié montrent un taux de mutations plus élevé (fig. 5) ; et

3° si l'irradiation de l'organisme fait monter le taux des mu-

tations dans les chromosomes, sans que ces derniers soient irradiés directement.

Le tableau 3 montre de telles expériences qui, toutes, ont donné un résultat négatif.

TABLEAU 3

Pourcentages de mutations liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* : 1. Dans les cultures non irradiées ; 2. Dans les chromosomes-X une génération après l'irradiation avec 3000–5000 r de rayons X (ne contenant pas de mutations immédiatement après l'irradiation) ; 3. Dans les chromosomes-X non irradiés, qui se trouvent dans un cytoplasme irradié ; 4. Dans les chromosomes-X non irradiés directement (se trouvant dans des mouches irradiées par des rayons X trop mous pour pouvoir pénétrer dans les gonades) ; 5. Dans les chromosomes-X après l'irradiation directe avec une dose de 3000 r de rayons X. (D'après Timotéeff-Ressovsky, 1931-1937).

Type d'expériences	Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	%% de mutations
Témoins non irradiés	3.708	7	0,19 ± 0,07
Chrosomomes X irradiés auparavant	1.839	4	0,22 ± 0,10
Chromosomes X de spermatozoïdes non-irradiés dans du protoplasme d'œufs irradiés	2.163	3	0,14 ± 0,07
♂♂-P irradiés fortement avec des rayons X qui n'atteignent pas les gonades	945	3	0,32 ± 0,18
Chromosomes X directement irradiés par une dose de 3.000 r	2.239	198	8,84 ± 0,59

Sous ce rapport on peut examiner encore une autre question. L'irradiation des spermatozoïdes mûrs donne, parmi les mutations liées au sexe (qui peuvent être reconnues chez les ♂♂ de F_1 dans les croisements avec des femelles XXY), un certain pourcentage de mutations en mosaïque (« *fractionals* »). L'apparition de ces « fractionals » pourrait être expliquée de deux manières différentes : 1° un certain nombre de mutations causées par l'irradiation ne se forment qu'après la fécondation des œufs par les spermatozoïdes irradiés ; la mutation peut alors se manifester seulement dans les parties du corps dérivant du blastomère dans lequel la mutation s'est produite. 2° Dans un certain nombre de spermatozoïdes murs les chromosomes (haploïdes) se sont déjà fendus (divisés) longitudinalement et contiennent deux séries de gènes ; une mutation d'un

seul gène, provoquée par l'irradiation, se manifestera dans ce cas (après la fécondation et la première division de l'œuf fécondé) seulement dans une moitié de l'individu. Il est évident que, si la seconde explication est correcte, les « fractionals » ne devraient

TABLEAU 4

Nombre de mutations mosaïques (*fractionals*) avec une partie mutée couvrant une moitié, ou moins d'une moitié du corps de la mouche, dans les spermatozoïdes des mâles de *Drosophila melanogaster* : 1. Irradiés (4500 r) à l'âge de 1 à 3 jours et croisés immédiatement avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$; 2. Irradiés de la même manière, mais croisés avec ♀♀-$\widehat{XXY}$ 15 jours après l'irradiation ; 3. Irradiés (4500 r) à l'âge de 20 jours et croisés immédiatement avec ♀♀-$\widehat{XXY}$; 4. Total des irradiés ; 5. Témoins non irradiés ; 6. ♀♀-P irradiées (4500 r). (D'après Timoféeff-Ressovsky, 1937).

Expériences	Nombre des ♂♂ — F_1	Nombre des « fractionals » ayant une partie mutée			% des mutations mosaïques
		à peu près 1/2 du corps	moins que 1/2 du corps	total	
♂♂-P âgés de 1-3 jours irradiés et croisés immédiatement avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$	20.874	18	2	20	0,09 ± 0,02
♂♂-P âgés de 1-3 jours irradiés, mais croisés avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$ 15 jours plus tard	14.368	13	—	13	0,08 ± 0,02
♂♂-P âgés de 20 jours irradiés et croisés immédiatement avec des ♀♀-$\widehat{XXY}$	13.483	17	1	18	0,13 ± 0,03
Total des irradiés	48.725	48	3	51	0,10 ± 0,01
Témoins non-irradiés	16.732	—	—	—	—
♀♀-P irradiées (4500 r)	15.621	—	—	—	—

apparaître qu'après l'irradiation des spermatozoïdes mûrs (non dans les œufs) et qu'ils devraient manifester la mutation dans une moitié du corps (dans les cas où le caractère en question peut être fixé dans une partie plus ou moins grande du corps) et on pourrait

TABLEAU 5

Mutations reverses, produites par l'irradiation des allels recessifs mutants par les rayons X chez *Drosophila melanogaster*, dans les expériences de Timoféeff-Ressovsky (1932, dose 5000 r) et de Johnston et Winchester (1934, dose 3900 r).

Les allels irradiés et leur localisation	Timoféeff-Ressovsky :		Johnston et Winchester :	
	Nombre des allels	Nombre des mutations :	Nombre des allels	Nombre des mutations :
Chromosome-X :				
0 y	21.897	0	69.923	1
0 sc	17.676	3	101.042	6
1,5 w	29.233	2	—	—
1,5 w^e	23.472	2	—	—
1,5 w^a	—	—	69.302	0
5,5 ec	17.676	0	57.323	0
14 cv	16.460	2	—	—
20 ct	12.914	0	57.323	1
33 v	29.384	2	61.119	3
36 m	—	—	39.923	3
44 g	12.914	0	57.323	4
56 f	34.811	8	130.421	17
62 car	—	—	69.302	1
Chromosome-3 :				
0 ru	12.755	0	—	—
26 h	27.155	1	—	—
42 th	5.681	0		
44 st	27.155	1	—	—
48 p^p	21.474	4	—	—
50 cu	5.681	0	—	—
59 ss	21.474	0	—	—
62 sr	5.681	0	—	—
71 e^s	27.155	1	—	—
101 ca	5.681	0	—	—
Total :	390.709	26 0,0066 %	713.001	36 0,0051 %
Témoins non-irradiées :	152.352	0	700.000	0

admettre que le nombre des « fractionals » devrait être indépendant du temps qui s'écoule entre l'irradiation et la fécondation. Le tableau 4 montre les résultats d'expériences sur les « fractionals » qui sont en accord avec la seconde explication [1].

Il faut donc en conclure que l'irradiation ne peut produire une transmutation que par une influence directe sur les chromosomes. Ce résultat est important car, dans ces conditions seulement, nous pouvons espérer éclaircir à l'aide d'une analyse biophysique le mode d'action des rayons sur les gènes.

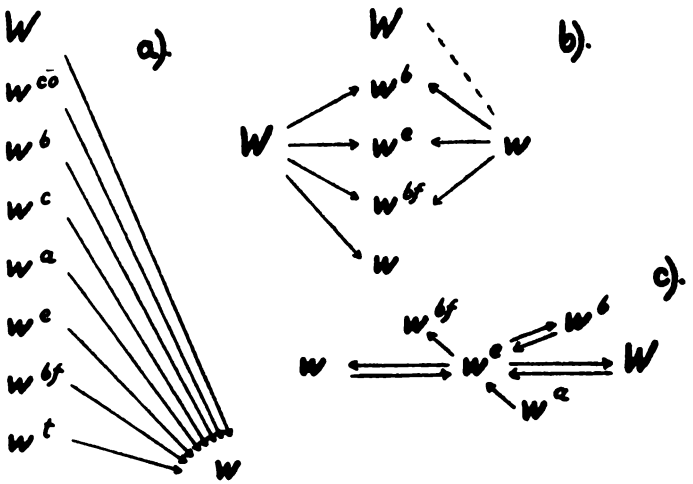

Fig. 6. — La mutabilité produite par les rayons X dans la série « *white* » des allels multiples de *Drosophila melanogaster*. *a*) l'allel *w* (*white*) avait été produit à partir de 8 autres allels ; *b*) les mêmes trois allels (*blood*, *eosin* et *buff*) avaient été produits à partir de deux autres allels différents (*Normal* et *white*) ; *c*) les différentes mutations produites à partir de *eosin* et les différentes mutations des autres allels en *eosin*.

(D'après Timoféeff-Ressovsky, 1932).

Le tableau 5 et la figure 6 donnent les résultats d'expériences qui ont montré que des mutations reverses et des mutations du même gène dans des directions différentes peuvent être produites par l'irradiation. Par conséquent l'influence des rayons sur les gènes n'est pas seulement destructive ; elle est plutôt transformatrice.

---

[1] Les 3 mouches du tableau 4 qui montrent le nouveau caractère dans moins d'une moitié de leur corps, étaient néanmoins probablement des « half to half mosaics », car la mutation occupe plus que le quart du corps.

Après ces expériences, qui ont montré le mode d'action transmutant des rayons en général, nous pouvons essayer d'établir les relations entre le pourcentage des mutations produites et la dose, le facteur durée d'exposition et la qualité des radiations.

Les premières expériences de Muller et leurs révisions ont déjà indiqué une proportionnalité entre la dose de radiation et le pour-

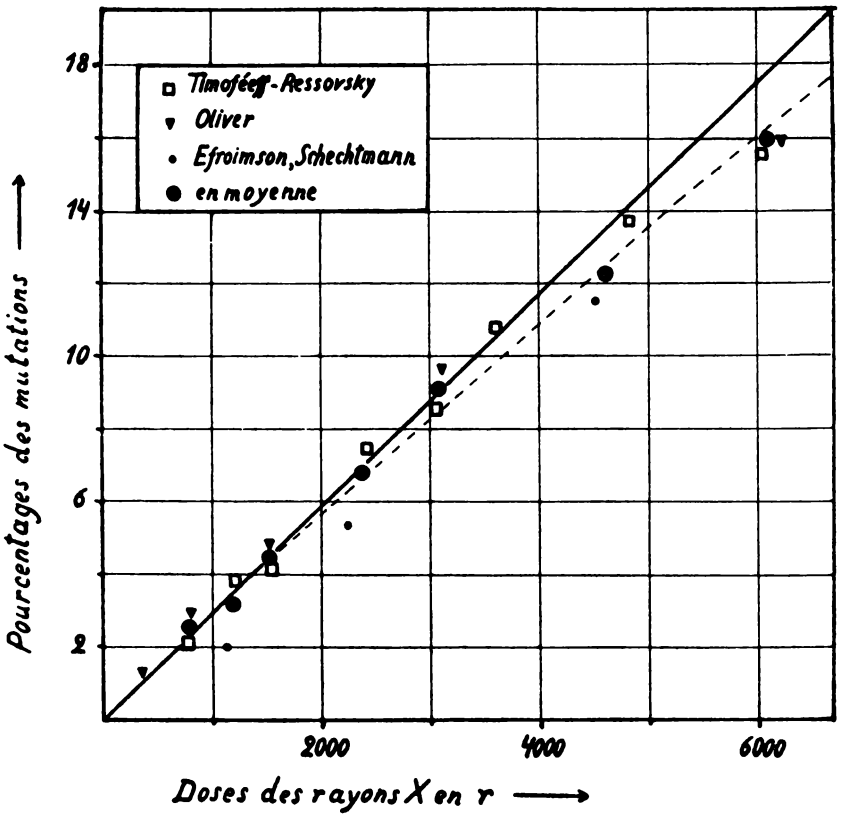

Fig. 7. — La proportionnalité directe aux doses des rayons X, des taux des mutations liées au sexe produites par l'irradiation des ♂♂ de *Drosophila melanogaster* dans des expériences « *ClB* » de divers auteurs.

centage de mutations. Stadler dans ses expériences avec l'orge, et Medvedev et Buchmann chez *Drosophila melanogaster* ont montré que l'imprégnation des tissus par des sels de métaux lourds avant l'irradiation augmente le taux des mutations produites par les rayons X ; cela nous montre aussi l'importance de la dose absorbée dans les tissus irradiés. Des expériences spéciales sur ce point ont d'abord été faites par C. T. Oliver avec les rayons X et par F. B.

Hanson avec des rayons de radium ; ensuite par W. Efroimson, M. Demerec, par moi-même et par quelques autres auteurs. La figure 7 montre les résultats de quelques expériences de ce genre.

Il est évident qu'il y a une proportionnalité linéaire directe entre la dose de radiation et le taux des mutations.

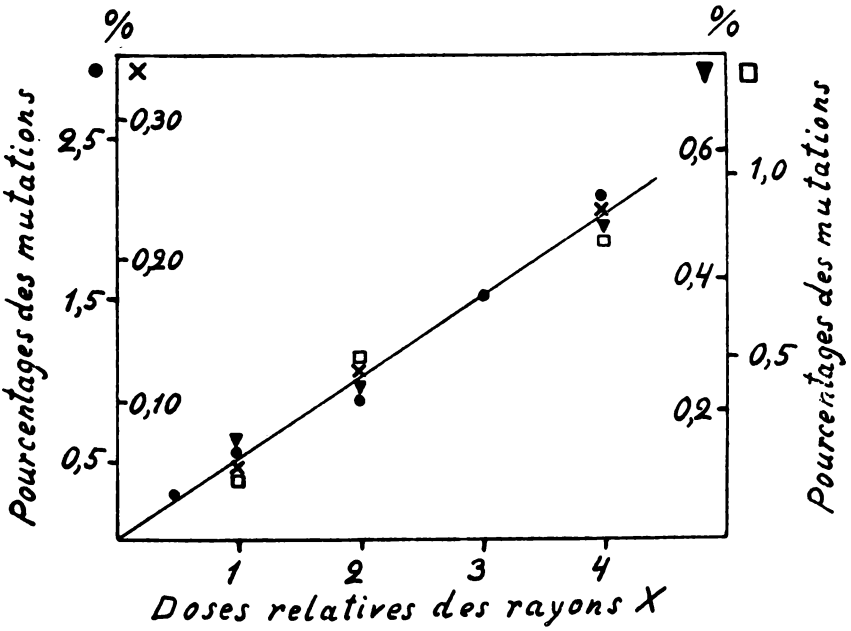

Fig. 8. — La proportionnalité directe des taux des différents groupes des mutations visibles (non-letales) liées au sexe aux doses (relatives) des rayons X chez *Drosophila melanogaster*.

mutations somatiques $w^e \rightarrow w$;

mutations y, w^e, w, v, m, g *et* f ;

mutations visibles dans des cultures $\widehat{XXY}$;

mutations visibles dans des cultures *ClB*.

(D'après Timoféeff-Ressovsky et Delbrück, 1936).

Ces résultats ont été obtenus principalement avec des facteurs létals liés au sexe. La figure 8 montre que la même proportionnalité directe à la dose existe pour des mutations non létales du chromosome X.

Ce résultat montre que même les moindres quantités de radiation doivent être capables d'une action transmutante et rend improbable l'influence du « facteur de la durée d'exposition ». Mais il serait possible d'admettre *a priori* que, si des chaînes de réactions plus complexes prennent part à l'action transmutante, l'efficacité

des doses délayées ou concentrées, simultanées ou fractionnées soit différente. La figure 9 montre les expériences de différents auteurs dans lesquelles l'intensité de la radiation était variée jusqu'à une proportion d'environ 1 : 2700 ; ces expériences ne montrent aucune influence du « facteur durée d'exposition ».

Toutes ces expériences ont montré que pour le pourcentage des

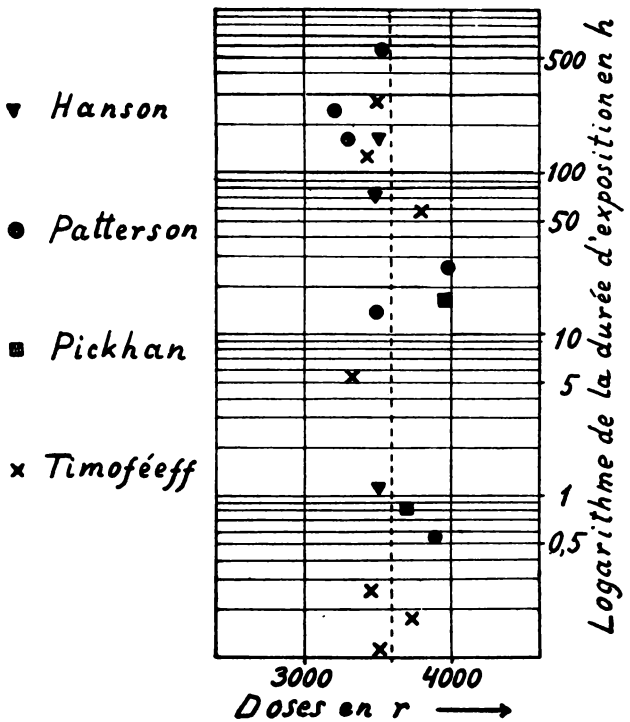

Fig. 9. — L'indépendance du taux des mutations liées au sexe produites par les rayons X chez *Drosophila melanogaster*, du « facteur durée de l'irradiation » (degré de concentration et de fragmentation de la dose). Les ordonnées — donnent le logarithme de la durée de l'exposition en heures ; l'abscisse — les doses des rayons X (en « *r* »), produisant 10 % de mutations.

(D'après TIMOFÉEFF-RESSOVSKY et ZIMMER, 1935).

mutations produites par l'irradiation il n'y a que la dose totale qui importe, tandis que l'intensité ou la distribution de la durée d'exposition ne jouent pas de rôle.

Dans les expériences mentionnées les mutations avaient été produites par une radiation X moyenne. On mesure aujourd'hui les doses des radiations ionisantes en « unités Roentgen » (« r »), qui

représentent des unités d'ionisation. A l'aide de la mesure exacte des doses, faite en unités « r », on peut déterminer les doses équivalentes des radiations ionisantes de différentes longueurs d'onde. On peut donc apprécier une influence possible de la longueur d'onde sur le taux des mutations produites, en comparant l'effet des doses égales et les courbes de proportionnalité dans les expériences avec des rayons différents.

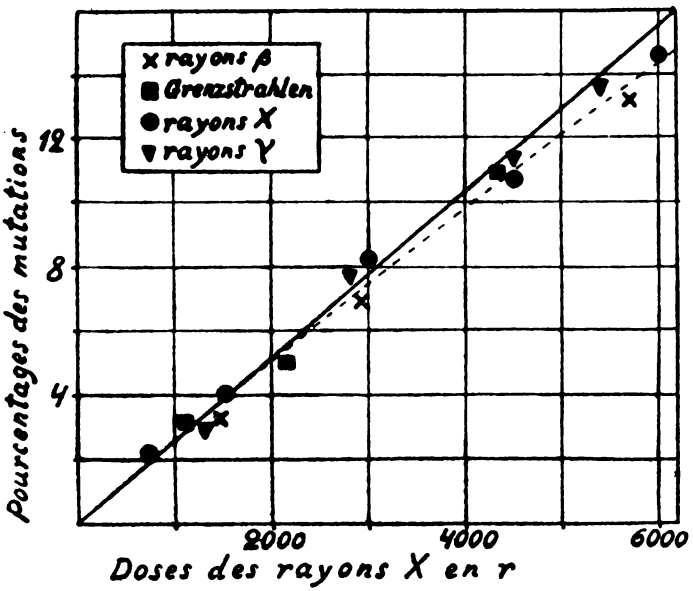

Fig. 10. — Comparaison de l'action des rayons β du radium, des « *Grenzstrahlen* » (rayons X très mous, 10 kV), des rayons X moyens (70 kV) et des rayons γ du radium, sur le taux des mutations liées au sexe chez *Drosophila melanogaster*.

(D'après Timoféeff-Ressovsky, 1937).

La figure 10 montre les résultats des expériences sur les mutations liées au sexe chez la Drosophile, produites par différentes doses (exprimées en unités r) : de la radiation bêta du radium, des rayons X très mous (Grenzstrahlen), des rayons X moyens et des rayons gamma du radium. Elles montrent toutes la même proportionnalité à la dose, et aucune différence entre l'efficacité des doses quantitativement équivalentes des rayons différents. Il n'y a donc pas d'influence de la longueur d'onde comme telle sur l'action transmutante de la radiation ionisante ; le taux des mutations dépend exclusivement de la dose (exprimée en r) de la radiation appliquée.

Toutes les expériences mentionnées nous donnent les résultats suivants : la radiation a une influence directe et non pas exclusivement destructive sur les gènes ; le taux des mutations produites montre une proportionnalité directe à la dose totale appliquée et est indépendant de l'intensité de la radiation ; la longueur d'onde comme telle est sans influence dans le vaste domaine des radiations ionisantes.

En résumé le pourcentage des mutations produites ne dépend que de la dose totale de la radiation ionisante.

Il nous reste à examiner la généralité de nos résultats. Les expériences citées ne concernent que le taux de mutations liées au sexe chez *Drosophila melanogaster*. Deux questions se posent : 1° La mutabilité totale est-elle représentée exactement par les mutations liées au sexe et 2° les résultats obtenus chez *Drosophila melanogaster* peuvent-ils être considérés en principe comme valables pour d'autres organismes ?

TABLEAU 6

Comparaison des taux de mutation (produites par des doses identiques des rayons X dans les chromosomes différents) avec les longueurs cytologiques des chromosomes de la Drosophile.

Experiences de		Les chromosomes de *Drosophila melanogaster*			
		chrom. 1.	chrom. 2	chrom. 3	chrom. 4
% des mutations :	Berg :	8,4 %	23,4 %	—	0,3 %
	Sapiro et Serebrovskaja :	8,4 %	23,4 %	—	—
	Timoféeff-Ressovsky :	9,1 %	21,2 %	24,2 %	—
Les relations des %% des mutations :		1	2,5	2,6	0,04
Relations des longueurs des chromosomes cytologiques :	dans la mitose :	1	1,5	1,5	0,05
	dans les glandes salivaires :	1	2,2	2,4	0,06

Nous pouvons répondre exactement à la première question. Le tableau 6 montre des expériences qui prouvent que les taux des

mutations des différents chromosomes sont simplement proportionnels aux longueurs de ces chromosomes : le pourcentage bien saisissable des mutations liées au sexe représente donc, en forme quantitativement exacte, la mutabilité totale de l'espèce. A la seconde question nous ne pouvons pas répondre avec la même précision, des expériences sur la mutabilité aussi exactes et détaillées n'étant pas encore effectuées sur d'autres organismes. Les expériences avec quelques plantes et animaux dont nous disposons (surtout avec le maïs, l'orge, la gueule de loup et avec quelques espèces de Drosophiles), doivent être considérées plutôt comme des essais. Comparées aux résultats des expériences systématiques sur *Drosophila melanogaster* elles ne montrent pas — en principe — de différence. Par conséquent je crois pouvoir attribuer une validité plus ou moins générale aux raisonnements qui vont suivre. Mais il faut souligner que ces raisonnements concernent en premier lieu les mutations des gènes ; nous ne savons que peu de choses sur l'origine des mutations des chromosomes.

III. — LE PHÉNOMÈNE PHYSIQUE PRIMAIRE DANS LA PRODUCTION DES MUTATIONS PAR LES RADIATIONS IONISANTES

Nous fondant sur les résultats des expériences de la génétique des radiations nous allons tâcher de voir maintenant les détails du processus primaire physique de l'action transmutante des radiations d'onde courte.

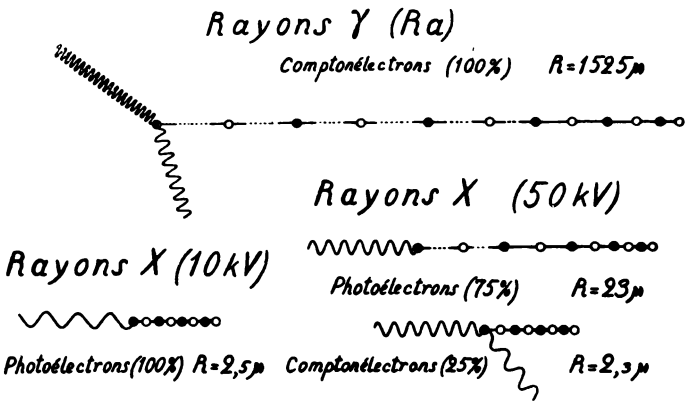

Fig. 11. — Diagramme schématique du processus de l'absorption de l'énergie d'un quantum des rayons ionisants dans de la matière composée d'atomes légers. R — distance moyenne, traversée par les électrons secondaires ; —●— ionisation d'un atome ; —○— excitation d'un atome.

(D'après Timoféeff-Ressovsky et Zimmer, 1935).

La figure 11 représente schématiquement le processus de l'absorption d'énergie se produisant dans de la matière composée d'atomes légers sous l'influence des radiations ionisantes d'onde courte. Les quanta des rayons détachent des électrons secondaires de différents parcours (les radiations plus dures peuvent détacher des photo-électrons aussi bien que des Compton-électrons) qui perdent leur énergie en ionisant et excitant les atomes atteints. La quantité totale d'ionisation et d'excitation par quantum de radia-

tion, ainsi que le parcours des électrons secondaires, dépendent de la longueur d'onde de la radiation. Ce qui est essentiel pour notre analyse c'est que plus la radiation est dure, plus le parcours moyen des électrons secondaires est long et plus le nombre d'ionisations et d'excitations par quantum est grand. D'autre part les radiations d'onde plus courte ont une densité moyenne d'ionisation et d'excitation beaucoup plus faible le long de la trajectoire de l'électron secondaire que les rayons d'onde plus longue.

En s'appuyant sur les idées modernes du processus physique de l'absorption de l'énergie fournie par les rayons, on a établi le « principe des chocs » (*Trefferprinzip*) pour analyser l'action biologique des radiations (Dessauer, 1922). On compare l'irradiation à un bombardement de certains volumes, sensibles aux rayons, par des quanta de radiation et leurs produits secondaires ; on peut donc — surtout s'il est possible de distinguer dans la réaction biologique des unités bien définies — poser la question : combien de chocs,et de quelle espèce, sont nécessaires pour provoquer une unité de réaction ? En ce qui concerne la transmutation, la notion de l'unité de réaction, aussi bien que celle du domaine réagissant, est particulièrement claire : ce sont une mutation et le gène mutant. Nous pouvons donc essayer de déterminer combien de chocs sont nécessaires pour provoquer une mutation et ce qu'un choc représente.

La forme de la courbe de proportionnalité permet de conclure au nombre des chocs nécessaires pour provoquer une unité de réaction.

La formule générale de la courbe de proportionnalité (*Schädigungskurve*) est donnée par le tableau 7.

Cette formule contient n, le nombre des chocs. Pour la porportionnalité directe du pourcentage des mutations à la dose de radiation il faut voir la formule simplifiée que se trouve au bas du tableau 7.

La première formule se transforme en formule simplifiée si $n = 1$. Il faut en conclure qu'un seul choc provoque une mutation.

C'est une conclusion très importante, mais nous ne savons pas encore ce qu'est un choc. Comme le montre la figure 12, trois processus différents peuvent être considérés comme chocs :

1° l'absorption de toute l'énergie d'un quantum de radiation ;

2° le passage au travers d'un certain volume d'un électron

TABLEAU 7

Les formules, sur lesquelles est fondée la détermination du nombre des chocs qui produisent une mutation.

La formule générale des courbes de proportionnalité du taux de réaction à la dose de l'irradiation est :

$$x = a\left[1 - e^{-kD}\left(1 + kD + \frac{(kD)^2}{2\,!} + \frac{(kD)^3}{3\,!} + \cdots \frac{(kD)^{n-1}}{n-1\,!}\right)\right],$$

où : x = nombre des unités modifiées,
a = nombre des unités irradiées,
D = dose des rayons X,
k = constante,
e = base des logarithmes naturels,
n = nombre de chocs nécessaires pour modifier un volume sensible.

La formule spéciale de la courbe de proportionnalité du taux de mutation à la dose de l'irradiation est :

$$x = a(1 - e^{-kD}).$$

La première formule se transforme dans la seconde dans le cas où $n = 1$.

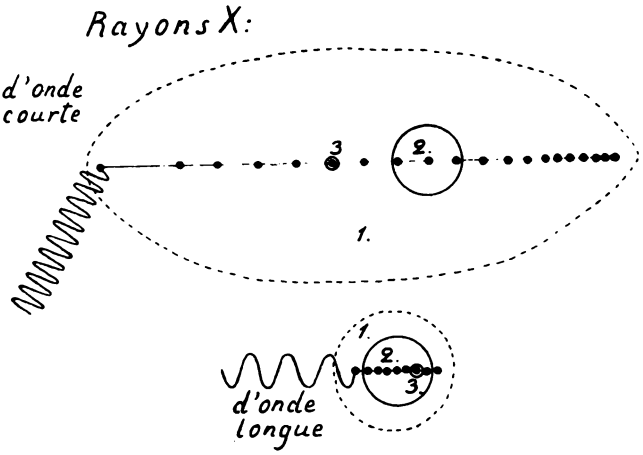

Fig. 12. — Trois possibilités théoriques concernant la nature d'un « choc » (Treffer »). 1. Le « choc » correspond à l'absorption de toute l'énergie d'un quantum ; 2. le « choc » correspond au passage au travers d'un certain volume d'un électron secondaire, qui abandonne dans ce volume (2) l'énergie de plusieurs ionisations ; 3. le « choc » est une seule ionisation d'un atome.

(D'après TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, ZIMMER et DELBRÜCK, 1935).

secondaire, qui abandonne dans ce volume l'énergie de plusieurs ionisations et excitations ;

3° une seule ionisation ou excitation d'un atome (ou un petit groupe d'ionisations liées à un électron tertiaire).

Heureusement nous possédons le moyen expérimental pour choisir entre ces trois hypothèses : ce sont les expériences avec les radiations de longueur d'onde différente. Il est évident que si nous admettons la première espèce de choc, les rayons mous devront être beaucoup plus efficaces, car il faut plus de quanta mous que durs par unité de dose. Or, nous avons montré qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les rayons durs et les rayons mous. Donc la première hypothèse n'est pas justifiée. La solution de la seconde possibilité est plus complexe ; Glocker, Mayneord, Rajevsky, Jordan et d'autres ont proposé des analyses strictement mathématiques des conséquences qui en découlent. Je n'exposerai ici brièvement que la structure logique de ce raisonnement.

Si un électron secondaire traverse un volume, deux cas peuvent se présenter :

1° la réaction requiert relativement beaucoup d'énergie, c'est-à-dire plusieurs ionisations et excitations dans le volume traversé ; ou

2° peu d'ionisations doivent être abandonnées dans le volume traversé.

Dans le premier cas, le nombre de chocs nécessaires doit augmenter si on se sert des rayons plus durs, car un seul choc ne laissera pas la quantité d'énergie nécessaire dans le volume traversé (à cause de la densité inférieure le long de la trajectoire d'un électron secondaire). Dans le second cas une radiation plus dure serait plus efficace, car la probabilité pour qu'un certain volume soit traversé est plus grande à cause du plus long parcours des électrons secondaires et car, d'autre part, un choc « mou » laisserait trop d'énergie dans le volume sensible, qui serait perdue inutilement. Dans les deux cas la seconde supposition exige donc une différence d'efficacité ou de forme de la courbe de proportionnalité pour les rayons durs et mous. Les expériences mentionnées ayant montré que l'action transmutante de la radiation ne dépend point de la longueur d'onde, la seconde hypothèse doit être écartée également. Seule la troisième hypothèse s'accorde avec tous les résultats expérimentaux.

Une simple ionisation ou excitation d'un atome doit être considérée comme choc. Nous avons donc là un résultat important : si nous appliquons des rayons d'onde courte, une mutation est causée par une seule ionisation ou excitation d'un atome.

Pour nous faire une idée plus complète du processus primaire de la transmutation il ne nous reste qu'à résoudre la question du volume de la « zone des atteintes ».

En disant « zone des atteintes » j'entends le volume dans lequel doit se produire l'ionisation ou l'excitation pour provoquer un certain effet de mutation (c'est-à-dire une certaine mutation d'un certain allélomorphe vers un autre). Cette « zone des atteintes » peut être calculée pour quelques mutations pour lesquelles nous possédons un nombre suffisant d'observations. Le calcul exige la connaissance du nombre approximatif d'atomes par cm^3 de substance organique, du nombre d'ionisations et d'excitations, produites par l'unité r dans un cm^3 de substance organique et de la probabilité d'apparition d'une mutation par suite de l'irradiation avec $1r$ (que nous désignons comme constante de mutation « alpha »).

TABLEAU 8

« Constantes de mutation » (α = probabilité de mutation après l'irradiation avec 1 r) et « zones des atteintes » (a = nombre d'atomes, dont un doit être ionisé pour que la mutation soit produite avec une grande probabilité) de quelques mutations de *Drosophila melanogaster*. La formule pour les « zones des atteintes » est : $a \sim 2{,}5 . 10^{10} . \alpha$. (D'après Timoféeff-Ressovsky et Delbruck, 1936).

Mutations	Constantes de mutation α	Zones des atteintes a
W → w^e	$2{,}6.10^{-8}$	650
w → w^e	$0{,}3.10^{-8}$	75
w^e → W	$0{,}8.10^{-8}$	200
M → m	$2{,}4.10^{-8}$	600
m → M	$1{,}0.10^{-8}$	100
F → f	$6{,}6.10^{-8}$	1.650
f → F	$2{,}4.10^{-8}$	600

Le tableau 8 montre les « constantes de mutation » et les « zones des atteintes » pour les 7 mutations de *Drosophila melanogaster*, pour lesquelles nous possédons un matériel suffisant. Les « zones des atteintes » sont exprimées en nombres d'atomes et varient de

75 à 1.650. Par conséquent les « zones des atteintes » peuvent être bien différentes pour différentes mutations, et quelques-unes surprennent par leur étendue. Ce dernier résultat mène à certaines notions de transfert d'énergie dans ces zones dont nous parlerons plus bas.

La notion du choc et du processus primaire de la transmutation que nous venons de développer, peut être soumise à une vérification expérimentale. Si le choc consiste en une seule ionisation (ou un petit groupe d'ionisations liées à un électron tertiaire), et si la « zone des atteintes » est en moyenne plus ou moins grande (relativement au diamètre des atomes), il faut prévoir que l'irradiation avec des rayons qui ont une très grande densité d'ionisations le long de la trajectoire de l'électron secondaire (ou de la particule dans les cas des radiations corpusculaires) sera moins effective. Dans ce cas plusieurs ionisations tomberaient dans la même « zone d'atteinte », et la plupart de ces ionisations seraient perdues « inutilement », car l'induction d'une mutation requiert une seule ionisation. L'irradiation avec ces radiations très molles devrait produire moins de mutations que l'irradiation avec des doses équivalentes de rayons X.

Pour vérifier cette idée, des expériences ont été faites avec des rayons X ultra-mous (2,5 kV) ; mais l'absorption de ces rayons dans les tissus est tellement forte que la fraction de la dose superficielle pénétrant dans les gonades de la Drosophile devient si petite, qu'elle ne peut produire d'augmentation suffisante du taux des mutations spontanées (Wilhelmy, Zimmer et Timoféeff-Ressovsky, 1936). On rencontre la même difficulté en appliquant les particules α du radium : elles ne peuvent pas pénétrer dans les gonades des mouches. Mais on peut produire assez de mutations par l'irradiation avec des particules α, en appliquant une méthode spéciale : on laisse les mouches respirer de l'air contenant de l'émanation du radium. Dans ce cas l'émanation pénètre dans tous les tissus de la mouche et forme un sédiment actif dans les gonades et autour d'elles, permettant aux particules α de pénétrer dans les spermatozoïdes. Le tableau 9 montre les résultats de telles expériences. On peut même, en mesurant la radiation gamma des mouches traitées par l'émanation du radium, déterminer la dose approximative de radiation α par mouche. Mais, néanmoins, il est impossible de faire des comparaisons entre les doses de rayons X et α : car on ne sait

pas si l'absorption de l'émanation par les différents tissus est comparable ; *a priori* il faut admettre, au contraire, que l'absorption est différente dans les tissus différents, ce qui empêche de calculer la dose effective exacte (Zimmer et Timoféeff-Ressovsky, 1936 ; Beleites 1938, sous presse).

TABLEAU 9

Production des mutations liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* par les rayons α du radium. Les ♂♂ P ont respiré pendant 20 à 80 heures l'air contenant l'émanation du radium, produite par un « radonateur » de 50.000 millistat ; puis croisés avec des ♀♀ CIB.

Durée d'inhalation de l'émanation du radium	Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	% de mutations
Témoins non irradiées :	4.206	7	0,16 ± 0,06
20 heures	2.125	21	0,98 ± 0,21
40 heures	1.879	32	1,70 ± 0,30
80 heures	1.815	67	3,65 ± 0,45

La seule possibilité de comparer d'une façon exacte l'efficacité des rayons X et des radiations produisant une ionisation très dense le long de la trajectoire de la particule, consiste dans l'irradiation avec des neutrons. Les neutrons rapides pénètrent très bien dans les tissus. Dans une matière contenant de l'hydrogène ils produisent des protons, qui ont des propriétés très semblables (en ce qui concerne l'ionisation) à celles des particules α. Dans les tissus des mouches il y a de l'hydrogène en abondance ; ainsi, par l'irradiation par des neutrons rapides, on peut provoquer une production plus ou moins uniforme de protons dans les tissus des mouches. De telles expériences avaient été faites, en se servant d'une source « artificielle » forte de neutrons rapides (Li + D-neutrons, produits par le générateur de Philips) et après définition et détermination des doses comparables à celles des rayons X (Timoféeff-Ressovsky et Zimmer, 1938). Le tableau 10 et la figure 13 montrent les résultats de ces expériences. Les taux des mutations produites par l'irradiation avec les neutrons rapides sont de 30 à 40 % inférieurs

TABLEAU 10

Production de mutations liées au sexe par des Li + D–neutrons rapides chez *Drosophila melagonaster*. Croisements des ♂♂-P irradiés avec des ♀♀-ClB. (D'après Timoféeff-Ressovsky et Zimmer, 1938).

Expériences		Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	% de mutations
Témoins non-irradiés		5.619	8	0,14 ± 0,05
Expériences préliminaires	dose approximative, 400-500 r	1.976	19	0,96 ± 0,21
	dose approximative, 700-900 r	2.012	33	1,64 ± 0,28
Première expérience	dose 1 = à peu près 490 r	2.108	24	1,14 ± 0,23
	dose 2 = à peu près 930 r	1.661	36	2,17 ± 0,36
	dose 3 = à peu près 1760 r	1.273	45	3,53 ± 0,51
Seconde expérience	dose 1 = à peu près 360 r	2.211	18	0,81 ± 0,19
	dose 2 = à peu près 680 r	1.395	20	1,43 ± 0,31
	dose 3 = à peu près 1.280 r	1.109	23	2,07 ± 0,40

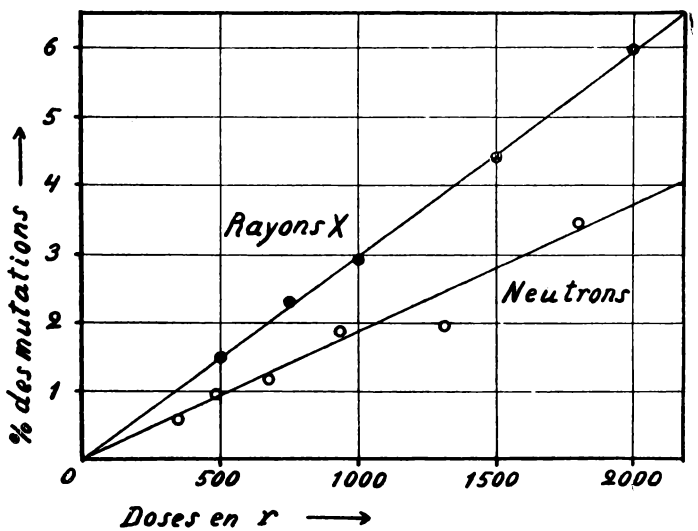

Fig. 13. — Comparaison de l'action de doses équivalentes de rayons X et d'irradiation par des neutrons rapides, sur le taux des mutations liées au sexe chez *Drosophila melanogaster*.

(D'après TIMOFÉEFF-RESSOVSKY et ZIMMER, 1938).

aux taux de mutations produites par des doses équivalentes de rayons X.

Les résultats de ces expériences s'accordent bien avec la conséquence tirée de notre notion du choc et du processus physique primaire de la transmutation produite par l'irradiation et fournissent ainsi une bonne preuve indirecte de cette notion.

IV. — THÉORIE BIOPHYSIQUE DE LA MUTATION

L'analyse précédente nous a montré qu'une mutation est produite par un choc et que ce choc consiste en une ionisation ou excitation d'un atome. Afin de provoquer une mutation, l'énergie du choc doit être absorbée quelque part dans la « zone des atteintes » contenant en moyenne quelques centaines d'atomes. Nous pouvons maintenant proposer le modèle suivant du processus de mutation.

On pourrait se demander : qu'est-ce qui peut causer en général une ionisation ou une excitation d'un atome ? La chimie-physique et la photochimie nous apprennent que ce sont avant tout des réactions monomoléculaires dans le sens le plus vaste du mot, c'est-à-dire des changements de la structure d'une molécule avec ou sans changement du nombre d'atomes que cette structure contient. Nous admettons que la mutation du gène se produit dans un édifice atomique bien défini et qu'elle consiste en un déplacement des atomes de cet édifice qui trouvent un nouvel état d'équilibre ; peut-être s'y rattache-t-il encore des réactions secondaires. Un tel schéma serait bien d'accord avec deux caractéristiques du processus de mutation. La première est que les gènes sont des formes stables, ne montrant qu'un taux relativement petit de chaque espèce de mutation (taux caractéristique dans des conditions constantes). La seconde concerne le fait que la mutation est accélérée par l'énergie d'irradiation avec des rayons d'onde courte et l'analyse de cette accélération montre un mécanisme d'efficacité qui est précisément typique pour l'influence de cette radiation sur des édifices atomiques bien définis, c'est-à-dire pour son effet photochimique.

Des changements de deux espèces peuvent avoir lieu dans un édifice atomique bien défini :

1° des changements de l'état d'agitation thermique des atomes, changements fréquents à la température ordinaire, mais ne dépas-

sant que très rarement le seuil de l'énergie de liaison des édifices atomiques, si ces édifices sont quelque peu stables ; et

2° des changements de l'état des électrons par excitation d'un seul ou de plusieurs atomes, excitation qui requiert une énergie beaucoup plus grande que l'agitation thermique et qui peut être produite par des radiations ou par des chocs d'électrons venant du dehors.

Un déplacement des atomes d'un état d'équilibre dans un autre peut donc avoir lieu de deux manières :

1° par un flux d'énergie qui vient du dehors vers un électron, et

2° par une agitation thermique des atomes dépassant le seuil d'énergie de liaison des atomes.

L'irradiation par des rayons d'onde courte représente typiquement le premier cas. Il se produit de cette manière (si la régénération de la configuration des électrons ne défait pas l'ionisation ou l'excitation) la réaction monomoléculaire que nous avons exigée auparavant dans notre modèle. En outre il faut remarquer que jusqu'à présent nous avons admis non seulement l'ionisation, mais aussi l'excitation d'un atome comme mode d'apport d'énergie causant le processus primaire de la transmutation. La grandeur des « zones d'atteinte » dont nous avons fait mention et qui nous a surpris, exige un transport d'énergie par beaucoup d'atomes jusqu'au point réagissant de l'édifice atomique en question ; il est donc probable qu'en général il n'y a que l'ionisation qui soit en question comme apport d'énergie. Des travaux photochimiques et cristallophysiques nous ont renseigné sur les ionisations qui peuvent être transportées dans certains édifices atomiques pendant longtemps et à des distances relativement grandes sans perte sensible d'énergie.

V. — CONSÉQUENCES CONCERNANT LA MUTABILITÉ SPONTANÉE

Les idées que nous venons d'exposer sur le mécanisme de la transmutation à l'aide de l'irradiation nous permettent de tirer une série de conclusions qui peuvent être vérifiées expérimentalement. Je ne ferai mention que des conséquences principales ayant trait à la mutabilité spontanée. Cet examen est d'une grande importance, car, d'une part, il confirme la notion mentionnée des mutations produites par l'irradiation et, d'autre part, il fournit une explication plausible de la mutabilité spontanée.

Nous avons mentionné deux mécanismes pouvant produire une réaction monomoléculaire ; le second consiste en agitations thermiques des atomes dépassant le seuil d'énergie de liaison ; ces agitations sont très rares, mais doivent avoir lieu dans tous les édifices atomiques. On est donc tenté de supposer que la mutabilité spontanée est produite par ces agitations. Si cette hypothèse était correcte, la mutabilité spontanée devrait être conforme aux lois de la cinétique des réactions caractérisant les réactions chimiques. Citons parmi ces lois les principales : la probabilité d'une agitation d'atomes qui dépasse le seuil dépend de la force de liaison dans un édifice atomique ; différentes structures doivent donc avoir des probabilités de réaction différentes et caractéristiques, ou, en termes chimiques, différentes vitesses de réaction. En outre, la probabilité de pareilles agitations est proportionnelle au temps ; la validité du taux de réaction est donc chaque fois liée à une certaine unité de temps. Enfin, cette même probabilité dépend de la température, car elle suit la règle bien connue d'Arrhenius-Van't Hoff : la vitesse de réaction augmente avec la température. Le tableau 11 donne les principaux rapports entre l'énergie minima (énergie d'activation) qui est nécessaire pour produire la réaction, la vitesse de réaction et le coefficient de température de la réaction en question. La cinétique des réactions nous apprend que les structures

stables possèdent un coefficient de température plus élevé ; on peut donc calculer le coefficient de température à partir du degré de stabilité (ou de la vitesse de réaction) et, d'autre part, la vitesse de réaction à partir du coefficient de température.

TABLEAU 11

Relations entre l'énergie d'activation nécessaire pour produire une réaction, la vitesse de la réaction et le coefficient de température de cette réaction (Règle de van 'tHoff). (D'après Timoféeff-Ressovsky, Zimmer et Delbruck (1935).

Energie d'activation U, exprimée en eV	Vitesse de réaction, exprimée en 1/W	Coéfficient de température $t^{o}Q_{10}$
0,3	2.10^{-10} sec.	1,4
0,6	5.10^{-6} sec.	1,9
0,9	0,1 sec.	2,7
1,2	33 min.	3,8
1,5	16 mois	5,3
1,8	30.000 ans	7,4

Demandons-nous maintenant : la mutabilité spontanée est-elle conforme, et jusqu'à quel point, aux lois de la cinétique des réactions que nous venons de citer ?

On sait que les taux des différentes mutations spontanées sont très différents. Ainsi une conformité avec la première exigence mentionnée est donnée.

Ces dernières années on a recueilli des données sur des végétaux différents qui montrent clairement une proportionnalité au temps des taux de mutations dans les graines conservées pendant des temps considérables. Le tableau 12 donne les résultats d'expériences avec *Drosophila melanogaster* qui montrent également une proportionnalité au temps des taux des mutations spontanées. Le processus de la mutation spontanée est donc conforme à la seconde exigence.

La troisième exigence est particulièrement importante ; elle concerne la vitesse de réaction qui dépend de la température. En 1919 H. J. Muller pouvait déjà montrer avec une grande probabilité que le taux des mutations spontanées dépend de la température. Plus tard ce fait a été définitivement démontré par des expériences de Muller ainsi que par d'autres. Dans le tableau 13 nous donnons des expériences avec la Drosophile qui montrent cette dépendance.

TABLEAU 12

Proportionnalité au temps du taux des mutations spontanées. Pourcentages des mutations liées au sexe dans le sperme des ♂♂ de *Drosophila melanogaster* âgés de 1 à 2 jours et de 20 jours. (D'après Timoféeff-Ressovsky, 1935-1938).

Conditions des expériences	Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	%% de mutations
♂♂-P âgés de 1 à 2 jours, croisés avec des ♀♀ ClB (22°C.)	13.481	14	0,104 ± 0,008
♂♂-P âgés de 20 jours, croisés avec des ♀♀ ClB (22°C.)	16.889	43	0,254 ± 0,012

Différence $_{1-2}$ = 0,150 ± 0,014

TABLEAU 13

Influence de la température sur le taux des mutations spontanées liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* (D'après Timoféeff-Ressovsky, 1935.)

Conditions	Température	Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	%% de mutations
♂♂-P jeunes, croisés avec des ♀♀-ClB	♂♂-P à 14°C.	6.871	6	0,087 ± 0,035
	♂♂-P à 22°C.	3.708	7	0,188 ± 0,071
	♂♂-P à 28°C.	6.158	20	0,325 ± 0,072

Différence $_{1-3}$ = 0,24 ± 0,08

Durée du développement : 14°C. — 22, 22°C. — 14 et 28°C. — 11,5 jours ;
Pourcentages corrigés des mutations : 0,056, 0,188 et 0,396 ;
Coefficient de température : t^0Q_{10} = 2,6 ; t^0Q_{10} *corrigé* = *5,1.*

Ces expériences permettent de calculer le coefficient de température avec une précision suffisante ; si on prend en considération l'influence de la température sur la durée du développement on obtient : t^0Q^{10} = 5,1. Il est important de noter que le coefficient de température du taux des mutations ainsi obtenu est conforme aux lois de la cinétique des réactions mentionnées ; que ce coefficient correspond aux réactions lentes, donc à des structures stables comme les gènes et leurs mutations spontanées. Des structures plus labiles doivent avoir un coefficient de température plus bas.

Aussi les expériences de M. Demerec (1932) ont-elles montré que les allélomorphes dits « instables » de *Drosophila virilis* qui manifestent des mutations spontanées très fréquentes, ne réagissent pas à la température, probablement parce que leur coefficient de température est égal à celui de la durée du développement. Les expériences sur l'action de la température ont donc montré que la troisième exigence est remplie également par la mutabilité spontanée. On doit cependant noter que les allélomorphes normaux sont extrêmement stables ; plus stables que ne l'indique leur coefficient de température (Jordan, 1938). Cette « superstabilité » est probablement due à la sélection naturelle (éliminant, toutes les autres conditions restant constantes, les structures plus labiles),

TABLEAU 14

Exemple d'un calcul fait pour examiner, si la dose des « radiations ionisantes naturelles » pourrait produire le taux des mutations spontanées chez *Drosophila melanogaster* (D'après Timoféeff-Ressovsky, 1931).

m = mutation ; i = ionisation ; r = unité Roentgen.

Nous admettons que :

1. 3000 r produisent 15 % de mutations liées au sexe ;
2. le taux spontané des mêmes mutations est 0,1 % ;
3. 1*r* produit à peu près 2.10^9i ;
4. la « radiation naturelle » produit 50 i par sec. et cm^3 ;
5. les mouches sont exposées à la « radiation naturelle » pendant 20 jours = $1,73.10^6$ sec ;
6. les taux des mutations sont directement proportionnels aux doses de l'irradiation.

Donc :

3000 r — 15 % m 15 % m — 6.10^{12} i
X r — 0,1 % m, ou 0,1 % m — X i ;

Il en résulte que :

$X = \frac{6.10^{12}}{150} = 4.10^{10}$ i = la dose de la « radiation naturelle » qui serait nécessaire pour produire le taux des mutations spontanées.

Car :

$50.1,73.10^6 = 8,65.10^7$ i = la dose réelle à laquelle les mouches sont exposées dans la nature.

On voit que :

$\frac{4.10^{10}}{8,65.10^7} = 462$, c'est-à-dire que la radiation naturelle est à peu près 500 fois trop faible pour pouvoir produire le taux des mutations spontanées.

mais nous n'avons pas encore d'explication plausible du désaccord entre la stabilité et le coefficient de température des gènes.

L'examen des conséquences de notre notion-modèle concernant la mutabilité spontanée a donc donné un résultat positif. Non seulement une confirmation importante des notions exposées est obtenue, mais encore une explication des causes de la mutabilité spontanée. Cette dernière est particulièrement importante car la tentative d'explication — admissible *a priori* — de la mutabilité spontanée par l'action de la « radiation ionisante naturelle » a échoué. Des calculs faits indépendamment par H. J. Muller, par W. Efroimson et par moi-même, ont montré que la radiation naturelle est presque mille fois trop faible pour rendre compte du taux des mutations spontanées (tab. 14). Une bonne preuve de ces cal-

TABLEAU 15

Expériences sur l'influence des radiations cosmiques sur le taux des mutations spontanées liées au sexe chez *Drosophila melanogaster*. Les ♂♂-P étaient placés avant le croisement avec des ♀♀-ClB pendant 20 jours : 1. Dans des boîtes de bois (témoins) ; 2. Dans des boîtes de 15 millimètres de plomb (condition optima d'ionisation par les radiations cosmiques) ; 3. Dans des boîtes de 50 millimètres de plomb (Expériences de Rajevsky et Timoféeff-Ressovsky).

Expérience	Conditions	Nombre de chromosomes	Nombre de mutations	%% de mutations
	Témoins :	662	1	0,15 ± 0,14
1	15 mm Pb :	571	2	0,35 ± 0,24
	50 mm Pb :	646	1	0,15 ± 0,14
	Témoins :	1.217	3	0,25 ± 0,14
2	15 mm Pb :	676	1	0,14 ± 0,13
	50 mm Pb :	887	2	0,23 ± 0,16
	Témoins :	913	4	0,43 ± 0,21
3	15 mm Pb :	891	3	0,34 ± 0,19
	50 mm Pb :	984	3	0,30 ± 0,18
	Témoins :	783	2	0,25 ± 0,18
4	15 mm Pb :	896	3	0,33 ± 0,19
	50 mm Pb :	951	3	0,31 ± 0,18
	Témoins :	683	2	0,29 ± 0,20
5	15 mm Pb :	992	3	0,30 ± 0,17
	50 mm Pb :	526	1	0,19 ± 0,18
	Témoins :	4.258	12	0,281 ± 0,081
Total	15 mm Pb :	4.026	12	0,298 ± 0,086
	50 mm Pb :	3.994	10	0,250 ± 0,079

culs est fournie par les expériences résumées dans le tableau 15. Des ♂♂-P de *Drosophila melanogaster* ont été exposés aux radiations cosmiques sous des plaques de plomb d'épaisseurs différentes, produisant des différences de l'intensité de ces radiations d'à peu près 1 : 10 ; les résultats de ces expériences sont absolument négatifs et montrent donc que la radiation cosmique ne joue pas de rôle important dans la production des mutations spontanées.

VI. — CONSÉQUENCES CONCERNANT LA STRUCTURE DU GÈNE

L'analyse précédente nous conduit à la conclusion que les mutations des gènes, soit spontanées, soit causées par des radiations, consistent en une transformation d'une molécule. Cette notion comporte nécessairement certaines conséquences concernant la structure du gène.

Nous ne savons que peu de choses sur la nature du gène. La génétique nous apprend que les gènes sont sûrement des structures matérielles qui sont localisées dans les chromosomes et qu'ils y sont disposés dans un ordre linéaire. Ils manifestent une certaine autonomie de leurs effets physiologiques dans le développement et forment des unités non divisibles dans le crossing-over, dans les fragmentations des chromosomes et dans la mutation. Ils possèdent la propriété importante de se doubler identiquement avant la mitose. Cette propriété est convariante dans le cas de la mutation. Peut-être cette dernière faculté se trouve-t-elle en relation avec la capacité d'exercer une attraction réciproque dans certains états de la vie cellulaire.

Faute de matériel nous ne pouvons pas encore nous faire d'idées concrètes et fondées sur la structure du gène et surtout sur le mécanisme de son dédoublement. Mais nous pouvons essayer de formuler des notions générales sur la nature de la structure du gène. Comme nous avons conclu que la mutation se produit dans une seule molécule, nous devons admettre au moins que cette seule molécule forme la partie essentielle de la structure du gène. Mais il est aussi probable d'identifier le gène entier avec la structure dans laquelle se passe le processus de mutation. Un gène serait alors un édifice atomique ; s'il doit être conçu comme une très grande ou comme une plus petite molécule, comme micelle ou comme partie d'une micelle, cette question ne peut encore être résolue.

La notion de gène comme unité physico-chimique, et non pas

comme particule de matière composée de beaucoup de molécules identiques, semble être plus vraisemblable. En admettant cette notion, on peut beaucoup mieux concevoir les caractères généraux du gène : une certaine autonomie, la stabilité et la mutabilité spécifiques. Aussi cette notion s'accorde bien avec le fait des mutations réverses. La figure 14 montre schématiquement les probabilités de la mutation directe et de la mutation reverse d'un gène dans

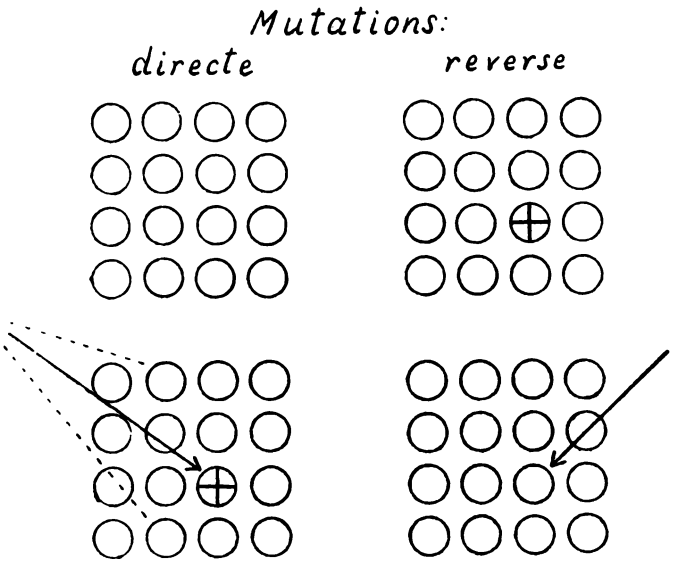

Fig. 14. — Schéma montrant la probabilité d'une mutation directe et d'une mutation reverse, en supposant que le gène est composé de plusieurs unités structurales identiques.

(D'après TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, ZIMMER et DELBRÜCK, 1935).

le cas où ce dernier se compose de plusieurs unités structurales identiques. La probabilité de la mutation reverse, comparée à celle de la mutation directe, devrait être (au maximum) d'autant plus rare que le gène en question contient plus d'unités structurales séparées. Le tableau 16 montre au contraire que nous avons à côté des cas d'une haute fréquence de mutation dans une des directions, des cas où les probabilités des mutations directes et reverses sont égales, ainsi que des cas d'une haute fréquence de mutation dans la direction opposée.

TABLEAU 16

Comparaison des nombres de mutations directes et reverses de quatre gènes de *Drosophila melanogaster*, produites par l'irradiation par des rayons X. Doses de 5.000 à 6.000 r. (D'après Timoféeff-Ressovsky, Zimmer et Delbrück, 1935).

Mutations	Mutations directes, nombre de		Mutations reverses, nombre de	
	gamètes	mutations	gamètes	mutations
W ⇄ *w*	69.500	28	54.000	0
W ⇄ w^e	69.500	9	72.000	3
F ⇄ *f*	43.000	11	44.000	15
P ⇄ p^p	52.000	1	58.000	9

Nous concevons donc le gène comme un édifice atomique dans lequel la mutation peut se produire comme déplacement et dissociation d'atomes (produite par des agitations extrêmes des atomes ou par un apport d'énergie extérieure), peut-être avec des réactions secondaires et qui montre une certaine autonomie de ses effets et rapports avec d'autres gènes.

Il est prématuré de concrétiser cette notion générale du point de vue de la chimie. Remarquons seulement que notre notion s'accorde bien avec les hypothèses modernes de N. K. Koltzoff (1928, 1935, 1938) et de D. M. Wrinch (1936) sur des modèles théoriques de la structure des chromosomes et des gènes. Elle ne s'oppose surtout pas aux calculs très importants de H. J. Muller (1935) fondés sur des faits cytogénétiques récents et concernant le volume maximum des gènes.

VII. — CONCLUSIONS

L'analyse biophysique du processus de mutation que nous venons de faire et qui nous a mené à certaines notions sur la structure du gène, ne prétend pas être définitive. Elle a pour but principal d'indiquer une méthode dont on peut se servir pour résoudre le problème du gène et fondée sur des faits concernant les gènes eux-mêmes (mutations). Il faut encore tirer et examiner beaucoup de conséquences de cette théorie biophysique des mutations et peut-être cet examen changera-t-il considérablement les notions actuelles. Je voudrais seulement mentionner que certaines conséquences concernant la notion du processus physique primaire de la transmutation peuvent être examinées par des expériences d'irradiation par des neutrons et que de vastes domaines s'ouvrent aux expériences sur la transmutation au moyen d'irradiations ultraviolettes et traitements chimiques d'une part (peut-être coordonnées avec l'analyse chimique des chromosomes ; Caspersson 1936), et à l'analyse du mécanisme des mutations des chromosomes d'autre part. L'analyse exacte de l'influence des conditions externes (température) et internes (état physiologique et stade du développement des tissus) sur l'action transmutante des rayons X, pourrait peut-être élucider le mécanisme du transport de l'énergie de « choc » dans la « zone d'atteinte » ; peut-être pourrait-elle aussi indiquer d'une façon plus précise le type de réaction menant à la formation d'un nouvel allélomorphe par la mutation.

Je voudrais, enfin, mentionner les admirables travaux récents de W. M. Stanley et de ses collaborateurs sur les virus filtrants qui appuient, à beaucoup de points de vue, nos idées (Stanley 1937, 1938). Quoique ce soit certainement un problème d'avenir, je crois que nous pouvons entrevoir une certaine relation, à certains égards de la théorie biophysique des mutations, du domaine de l'analyse chimique et physique des virus filtrants, et peut-être même de celui de la production des anticorps dans l'immunité. Si c'était le

cas, nous aurions la possibilité extrêmement séduisante d'attaquer le problème central du gène, c'est-à-dire de la vie elle-même, le mécanisme des dédoublements convariants des structures biologiques élémentaires, des divers points de vue et avec des méthodes différentes. En tous cas il ne faut pas oublier qu'une théorie concrète sur la nature des gènes doit prendre en considération toutes les diverses propriétés et activités des gènes, les principales étant : la mutabilité, le dédoublement convariant, l'action spécifique dans l'ontogénèse et la participation au mécanisme de la mitose et de la méïose. Une seule théorie physique de la structure du gène doit expliquer toutes ces activités. Peut-être ces activités pourront être réduites à une propriété générale (absorption spécifique ?), commune, ou partiellement commune, à toutes les structures biologiques élémentaires (gènes, virus et, peut-être, anticorps et hormones).

BIBLIOGRAPHIE

Cette liste ne prétend pas être complète. Les travaux généraux et ceux comportant une liste de littérature plus ou moins complète sont marqués par un *.

* ALEXANDER, J. et C. B. BRIDGES. — Some physico-chemical aspects of life, mutation and evolution. *Coll. Chem.*, **2** (New-York, 1928).

ALIKHANIAN, S. J. — A study of the lethal mutations in the left end of the X-chromosome in Drosophila melanogaster. *Žool. Zurn.*, **16** (1937).

ALTENBURG, E. — The artificial production of mutations by ultra-violet light. *Amer. Naturalist*, **68** (1934).

— The production of mutations by the polar cap method of treatment. *Biol. Žurn*, **5** (1936).

*ANDERSON, E. G. — Induced chromosomal alteration in maize. *Biol. effects of Radiat.*, New-York (1936).

ASSEJEVA, T. et M. BLAGOVIDOVA. — Künstlich ausgelöste Mutationen bei der Kartoffel. *Bull. Appl. Bot., Genet., Plant Breed., Ser. A., Nr.* **15** (1935).

ASTAUROW, B. — Künstlich ausgelöste Mutationen beim Seidenspinner (Bombyx mori L.), I. und II. *Biol. Žurn.*, **2** (1933).

— Künstlich ausgelöste Mutationen beim Seidenspinner, III. und IV. *Biol. Žurn.*, **4** (1935).

— Artificial mutations in the silk-worm (Bombyx mori). *Genetica*, **17** (1935).

*ASTBURY, W. T. — Recent advances in the X-ray study of protein fibres. *Journ. Text. Ind.*, **27** (1936).

BELGOVSKY, M. — Effect of hybridization in the mutability of the white gene in Drosophila simulans. *C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.* (1935).

BERG, R. L. — The relative mutation frequencies in Drosophila chromosomes. *C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.* (1934).

— The relative frequency of mutations. *Genetics*, **22** (1937).

BERNAL, J. D. et J. FANKUCHEN. — Structure types of protein crystals from virusinfected plants. *Nature*, **139** (1937).

BLAU, M. et K. ALTENBURGER. Über einige Wirkungen von Strahlen, II. *Z. Physik*, **12** (1922).

*BONHOEFFER et HARTECK. — Grundlagen der Photochemie. Dresden (1933).

BRIDGES, C. B. — The development stages at which mutations occur in the germ tract. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **17** (1919).

— The Bar gene a duplication. *Science*, **83** (1936).

* — Salivary chromosome maps. *Journ. Hered., V.*, **26** (1935).

*BRIDGES, C. B. et T. H. MORGAN. — The second chromosome group of mutant characters of Drosophila melanogaster. *Carn. Inst. Wash. Publ. Nr.*, **278** (1919).

* — The third chromosome group of mutant characters of Drosophila melanogaster. *Carn. Inst. Wash. Publ. Nr.*, **327** (1923).

BUCHHOLZ, J. T. et A. F. BLAKESLEE. — Radium experiments with Datura. 1. The identification and transmission of lethals of pollen-tube growth in F_1 from radium treated parents. *J. Hered.*, **21** (1930).

BUCHMANN, W. et N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. — Über die Wirkung der Temperatur auf den Mutationsprozess bei Drosophila melanogaster. II. Behandlung der Männchen mit Temperaturschocks. *Z. indukt.Abstammungslehre*, **70** (1935).

— Über die Wirkung der Temperatur auf den Mutationsprozess bei Drosophila melanogaster. III. Behandlung der Weibchen mit Temperaturschocks. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **71** (1936).

BUCHMANN, W. et J. HOTH. — Versuche an Drosophila über den Einfluss von Ferrum oxydatum auf die Mutationsauslösung durch Röntgenstrahlen. *Biol. Zentrbl. Bd.*, **57** (1937).

CARTELEDGE, J. L. et A. F. BLAKESLEE. — Mutation rate increase by aging seeds as shown by pollen abortion. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **20** (1934).

CASPERSSON, T. — Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns. *Scand. Arch. Physiol.*, **75**, sup. **8** (1936).

*CHLOP, M. L. — Das Problem der experimentellen Mutationsauslösung bei Pflanzen unter dem Einfluss der Röntgenbestrahlung. *Bull. Appl. Bot. Genet., Plant Breed., Ser. A., Nr.*, **18** (1936).

*CROWTHER, J. A. — The biological action of X-rays, a theoretical review. *Brit. Journ. Radiol.*, **11** (1938).

*DARLINGTON, C. D. — Recent advances in cytology. London (1937).

DELAUNAY, L. N. — X-ray mutations in wheat. *Trudy Labor. Genet. Nr.* **9** (1932).

DELBRÜCK, M. et N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. — Cosmic Rays and the origin of Species. *Nature*, **137** (1936).

*DEMEREC, M. — The behavior of mutable genes. *Verh.* 5. *Intern. Cong. Vererb.*, **1** (1928).

— Effect of temperature on the rate of change of the miniature — 3 — gamma gene in Drosophila virilis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (U. S. A.), v. **18** (1932).

— The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in Drosophila melanogaster. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **19** (1933).

* — Unstable genes. *Bot. Rev.*, **1** (1935).

— Frequency of « cell-lethals » among lethals obtained at random in the X-chromosome of Drosophila melanogaster. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1936).

DESSAUER, F. — Über einige Wirkungen von Strahlen, I. *Z. Physik*, **12** (1922).

— Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkungen. *Z. Physik*, **84** (1933).

DOBZHANSKY, Th. — Genetical and cytological proof of translocations involving the third and fourth chromosomes of Drosophila melanogaster. *Biol. Zbl.*, **49** (1929).

— Cytological map of the second chromosome of Drosophila melanogaster. *Biol. Zbl.*, **50** (1930).

— Cytological map of the X-chromosome of Drosophila melanogaster. *Biol. Zbl.*, **52** (1932).

*DOBZHANSKY, Th. — Survey of the phenomena of the reconstruction of the

chromosomal apparatus. *Bull. Appl. Bot., Genet., Plant Breed., Ser. II, Nr.*, **6** (1934).

* — Induced chromosomal aberrations in animals. *Biol. Effects of Radiat.*, New-York (1936).

DOZORCEVA, R. — Artificial mutations in Pteromalus puparum induced by radium irradiation. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **4** (1934).

DUBININ, N. P. et V. Khvostova. — The mechanism of the formation of complex chromosome rearrangements. *Biol. Žurn.*, 4 (1935).

DUBOVSKY, N. et Z. KELSTEIN. — Reverse mutations of dominant autosomal genes with recessive lethal action on Drosophila. *Bull. Acad. Sci. URSS*, Ser. VII, Nr. **8-9** (1935).

DUNNING, W. F. — A study of the effect of X-ray radiation on occurence of abnormal individuals, mutation rate, viability, and fertility of the parasitic wasp Habrobracon juglandis (Ashmead). *Genetics*, **16** (1931).

EFROIMSON, W. P. — Die transmutierende Wirkung der X-Strahlen. *Biol Zentrbl.*, **51** (1931).

*EGGERT, J. — Lehrbuch der physikalischen Chemie. Leipzig (1929).

*EYSTER, W. H. Genetics of Zea mays. *Bibliographia Genetica*, **11** (1934).

FRICKE, H. et M. Dererec. — The influence of wave-length on genetic effects of X-rays. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (U. S. A.), **23** (1937).

GAGER, S. C. et BLAKESLEE. — Chromosome and gene mutations in Datura following exposure to radium rays. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **13** (1927).

GEIGY, R. — Action de l'ultra-violet sur le pôle germinal dans l'œuf de Drosophila melanogaster. *Rev. Suisse de Zool.*, **38** (1931).

GERASSIMOV. — Über den Einfluss des Kerns auf das Wachstum der Zelle. *Bull. Soc.*, Imp. Nat. Moscou (1901).

GLOCKER, R. — Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlwirkung. *Z. Physik*, **77** (1932).

GOODSPEED, T. H. — The effects of X-rays and radium on the species of the genus Nicotiana. *J. Hered.*, **20** (1929).

— Induced chromosomal alterations. *Biol. Effects of Radiat.*, New-York.

GOTTSCHEWSKI, G. — Künstliche Befruchtung bei Drosophila. *Die Naturwiss.*, **25** (1937).

GOWEN, J. W. et E. H. GAY. — Gene number, kind and size in Drosophila. *Genetics*, **18** (1933).

GRIFFITH, H. D. et K. G. ZIMMER. — The time-intensity factor in relation to the genetic effects of radiation. *Brit. J. Radiol.*, **8** (1935).

GRÜNEBERG, H. — Über die zeitliche Begrenzung genetischer Röntgenwirkungen bei Drosophila melanogaster. *Biol. Zbl.*, **51** (1931).

GUHL, A. — Mutations produced by X-rays in the parasitic wasp Pteromalus puparum. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **4** (1934).

*GÜNTHER, P. — Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und durch Ionen. *Erg. techn. Röntgenkunde*, **4** (1934).

HALDANE, J. B. S. — The species problem in the light of genetics. *Nature*, **124** (1929).

HANSON, F. B. — The effect of X-rays in producing return gene mutations in Drosophila. *Science*, **67** (1928).

— Further data on the influence of physiological differences on the induced mutation rate : anestesia, starvation, and sex. *Amer. Naturalist*, **69** (1935).

HANSON, F. B. et F. HEYS. — An analysis of the effects of the different rays of

radium in producing lethal mutations in Drosophila. *Amer. Naturalist*, **63** (1929).

— Duration of the effects of X-rays on male germ cells in Drosophila. *Amer. Naturalist*, **63** (1929).

— Radium and lethal mutations in Drosophila. Further evidence of the proportionality rule from a study of the effects of equivalent doses differently applied. *Amer. Naturalist*, **66** (1932).

HANSON, F. B., F. HEYS et E. STANTON. — The effects of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in Drosophila melanogaster. *Amer. Naturalist*, **65** (1931).

HANSON, F. B. et E. WINKELMANN. — Visible mutations following radium radiation in Drosophila melanogaster. *J. Hered.*, **20** (1929).

HARRIS, B. B. — The effects of aging of X-rayed males upon mutation frequency in Drosophila. *J. Hered.*, **20** (1929).

HASKINS, C. P. — A determination of the cell sensitive volume associated with the white eye mutation in X-rayed Drosophila. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **21** (1935).

*HEITZ, E. — Chromosomenstruktur und Gene. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **70** (1935).

HEPTNER, M. et Z. DEMIDOVA. — Relation between the dosage of X-rays and mutations of single genes in Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.*, **5** (1936).

HERSH, A., KARRER et LOOMIS. — An attempt to induce mutations in Drosophila by means of supersonic vibrations. *Amer. Naturalist*, **64** (1930).

HOLWECK, F. et A. LACASSAGNE. — Le problème des quanta en radiobiologie. *Verh. 4. Intern. Radiologenkongr.* (1934).

HORLACHER, W. R. — An attempt to produce mutations by the use of electricity. *Science*, **72** (1930).

HORLACHER, W. R. et D. T. KILLOUGH. — Radiation-induced variations in Cotton. *J. Hered.*, **22** (1931).

— Progressive mutations induced in Gossypium by radiations. *Amer. Naturalist*, **67** (1933).

JOHNSTON, C. et A. M. WINCHESTER. — Studies on reverse mutations in Drosophila melanogaster. *Amer. Naturalist*, **68** (1934).

*JORDAN, P. — Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene. *Physik. Zeitschr.*, **39** (1938).

KELLER, C. et H. LÜERS. — Röntgenstrahlendosis und Mutationsrate bei Drosophila funebris. *Biol. Zentrbl.*, Bd. **57** (1937).

*KERKIS, J. — Experimental alteration of chromosomes as a method of genetic investigation. *Bull. Appl. Bot. Genet. Plant Breed.*, Ser. II, Nr. **6** (1934).

KERKIS, J. — Does irradiation of the soma produce mutations in the germ-cells. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **1** (1935).

KHVOSTOVA, V. et A. GAVRILOVA. — A new method for discovering translocations. *Biol. Žurn.*, **4** (1935).

KNAPP, E. et H. SCHREIBER. — Die Beeinflussung der Lebensfähigkeit, der Formbildung und des Geschlechtes durch Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie*, **55** (1936).

*KOLTZOFF, N. K. — Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie. *Biol. Zbl.*, **48** (1928).

— The Structure of the Chromosomes in the Salivary Glands of Drosophila. *Science*, **80** (1934).

* — Die Rolle des Gens in der Entwicklungsphysiologie. *Biol. Žurn.*, **4** (1935).
* — Micellae and microbiology. *Biol. Žurn.*, **6** (1937).
* — The structure of the chromosomes and their participation in cell-metabolism. *Biol. Žurn.*, **7** (1938).
*Korzinsky, S. J. — Heterogenesis und Evolution. Zur Theorie der Artentstehung. *Bull. Acad. Imper. Petersburg* (VIII), **9** (1898).
Kossikov, K. V. — X-ray mutations in Drosophila simulans. *Acad. Sci. URSS. Bull. Inst. Genet.*, **10** (1935).
— The lack of effect of etherization on the X-ray mutation rate in Drosophila simulans. *Genetics*, **20** (1935).
— The influence of the age and sex of the germ-cells on the frequency of mutations in Drosophila. *Genetics*, v. **2** (1937).
Kostoff, D. — Virus and genic reactions. *Phytopath. Zeitschr.*, **9** (1936).
Krajevoj, S. — Experimental Production of Mutations in Pisum. I. and II. *C. R. Acad. Sci. URSS* (1935).
Levitsky, G. A. — Experimentally induced alterations of the morphology of chromosomes. *Amer. Naturalist*, **65** (1931).
Levitsky, G. A. et A. G. Araratian. — Transformations of chromosomes under the influence of X-rays. *Bull. Appl. Bot., Genet., Plant Breed.* **27** russ. (1931).
Levitsky, G. A., E. Schepeleva et N. Titova. — Rassen mit neuem Karyotyp, gezüchtet aus der Nachkommenschaft röntgenbestrahlter Pflanzen. *Bull. Appl. Bot., Genet., Plant. Breed.*, Ser. A, Nr. **11** (1934).
Lindstrom, E. W. — Hereditary radium-induced variations in the tomato. *J. Hered.*, **24** (1933).
Lobashov, M. E. — Über die Wirkung der Asfiktion auf den Mutationsprozess bei Drosophila melanogaster. *Trav. Soc. natur. Leningrad*, **63** (1934).
— Über die Natur der Einwirkung chemischer Agenzien auf den Mutationsprozess bei Drosophila. *Genetica*, Bd. **19** (1937).
Lobashov, M. et F. Smirnov. — On the nature of the action of chemical agents on the mutational process in Drosophila. II. The effect of ammonia on the occurence of lethal transgenations. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **3** (1934).
Lüers, H. — Erbänderungen durch Radiowellen ? *Dtsch. med. Wschr.* 62 Nr. **33** (1936).
*Lutkov, A. N. — Mutations and their significance in plant breeding. *Theort. Osn. Seleccii*, **1** (1935).
— Chlorophyll mutations in Hordeum induced by X-rays. *Bull. Appl. Bot.*, Ser. II, **7** (1937).
— Translocations and gene mutations in Pisum induced by X-rays. *Bull. Appl. Bot.*, Ser. II, **7** (1937).
Mac Kay, J. W., et T. H. Goodspeed. — The effects of X-radiation on Cotton. *Science*, **71** (1930).
Mann, M. C. — A demonstration of the stability of the genes of an inbred stock of Drosophila melanogaster under experimental conditions. *J. exper. Zool.*, **38** (1923).
Marshak, A. — The effect of X-rays on chromosomes in mitosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (U. S. A.), 23 (1937).
Mather, K., et L. H. A. Stone. — The effect of X-radiation upon somatic chromosomes. *J. Genet.*, **28** (1933).

MAYNEORD, W. W. — The physical basis of the biological effects of high voltage radiations. *Proc. Roy. Soc.*, Ser. A., **146** (1934).

MEDVEDEV, N. N. — The Production of mutations in Drosophila melanogaster by the combined influence of X-rays and salts of heavy metals. *C. R. Acad. Sci. URSS.* (1933).

— The contributory effect of cold with irradiation in the production of mutations. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **4** (1935).

MOORE, W. C. — A comparison of the frequencies of visible mutations produced by X-ray treatment in different developmental stages of Drosophila. *Genetics*, **19** (1934).

MORGAN, T. H. — The failure of ether to produce mutations in Drosophila. *Amer. Naturalist*, **48** (1914).

* — The theory of the gene. *Yale Univ. Press* (New Haven, 1926).

*MORGAN, T. H. et C. B. BRIDGES. — Sex-linked inheritance in Drosophila. *Carn. Inst. Wash. Publ. Nr.*, **237** (1926).

*MORGAN, T. H., C. B. BRIDGES et A. H. STURTEVANT. — The genetics of Drosophila. *Bibliogr. Genetica*, **2** (1925).

*MORGAN, T. H., A. H. STURTEVANT, H. J. MULLER et C. B. BRIDGES. — The mechanism of mendelian heredity (New-York, 1925).

MULLER, H. J. — Further changes in the white-eye series of Drosophila and their bearing on the manner of occurence of mutations. *J. of exper. Zool.*, **31** (1920).

— Variations due to changes in the individual gene. *Amer. Naturalist*, **56** (1922).

* — Mutation. *Eugen., Genet., and the Famil.*, **1** (1923).

— The measurement of the gene mutation rate in Drosophila. *Genetics*, **13** (1928).

— The problem of genic modification. *Verh.* 5. *Intern. Kongr. Vererb.*, **1** (1928).

* — The production of mutations by X-rays. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **14** (1928).

* — Radiation and genetics. *Amer. Naturalist*, **64** (1930).

* — Further studies on the nature and causes of mutations. *Proc.* 6. *Congr. Genet.*, **1** (1932).

* — The effects of X-rays upon the hereditary material. *The Science of Radiology* (1934).

— On the dimensions of chromosomes and genes in Dipteran salivary glands. *Amer. Naturalist*, **69** (1935).

* — The biological effects of radiations with special reference to mutation. *Réun. Intern. Physique, Chimie et Biologie*, Paris (1937).

MULLER, H. J. et E. ALTENBURG. — The rate of change of hereditary factors in Drosophila. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **17** (1919).

— The frequency of translocations produced by X-rays in Drosophila. *Genetics*, **15** (1930).

MULLER, H. J. et L. M. MOTT-SMITH. — Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of « natural » mutations. *Proc. N. Acad. Sci. U. S. A.*, **16** (1930).

MULLER, H. J. et T. S. PAINTER. — The cytological expression of changes in gene alignement produced by X-rays in Drosophila. *Amer. Naturalist*, **63** (1929).

MULLER, H. J. et A. A. PROKOFYEVA. — The individual Gene in Relation to the Chromomere and the Chromosome. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **21** (1935).

NADSON, G. A. et G. S. PHILIPPOV. — Influence des rayons X sur la sexualité et la formation des mutants chez les champignons inférieurs. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), **93** (1925).

— De la formation de nouvelles races stables chez les champignons inférieurs sous l'influence des rayons X. *C. R. Acad. Sci.* (Paris), **186** (1928).

— De la formation de nouvelles races de microorganismes sous l'influence des rayons X. II et II. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, A. Nr. **1** et **2** (1931).

NADSON, G. A. et G. S. PHILIPPOV. — Über die Bildung neuer konstanter Mikroorganismen-Rassen unter dem Einfluss der Röntgenbestrahlung. Die Röntgenrassen des Hefepilzes Sporobolomyces. *Ann. de Röntgenol.* **10**, russ. (1932).

NADSON, G. A. et E. J. ROCHLIN. — Radium-races of yeasts and their practical significance. *Ann. de Röntgenol.* **11**. russ. (1932).

NAVASHIN, M. S. — Altern der Samen als Ursache der Chromosomenmutationen. *Planta*, **20** (1933).

NEUHAUS, M. — The mutability of the locus bobbed in Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.* **3** (1934).

— The effect of X-rays on the mutational process in mature and immature sex cells of males of Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.*, **3** (1934).

— Zur Frage der Nachwirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationsprozess. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **70** (1935).

NEUHAUS, M. et J. SCHECHTMANN. — The effect of the length of X-ray waves on the frequency of visible mutations in Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn*, **4** (1935).

NOETHLING, W. et H. STUBBE. — Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus, V. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **67** (1934).

OLIVER, C. P. — The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of Mutation. *Science*, **71** (1930).

— An analysis of the effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutations. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **63** (1932).

*— Radiation Genetics. *Quart. Rev. Biol.*, **9** (1934).

PAINTER, T. S. — Salivary chromosomes and the attack on the gene. *J. Hered.*, **25** (1934).

PANSHIN, J. — The analysis of a bilateral mosaic mutation in Drosophila melanogaster. *Acad. Sci. URSS.*, *Bull. Inst. Genet.*, **10** (1935).

PAPALASHWILI, G. — The effect of a combined action of X-rays and low temperature on the frequency of translocations in Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.*, **4** (1935).

PATTERSON, J. T. — The production of mutations in somatic cells of Drosophila melanogaster by means of X-rays. *J. of exper. Zool.* **53**, (1929).

— X-rays and somatic mutations. *J. Hered.*, **20** (1929).

— Continuous versus interrupted irradiation and the rate of mutations in Drosophila. *Biol. Bull.*, **61** (1931).

— The question of delayed breakage in the chromosomes of Drosophila. *J. of exper. Zool.*, **70** (1935).

PATTERSON, J. T. et H. J. MULLER. — Are progressive mutations produced by X-rays. *Genetics*, **15** (1930).

PATTERSON, J. T., W. STONE, S. BEDICHEK et M. SUCHE. — The production of translocations in Drosophila. *Amer. Naturalist*, **68** (1934).

PICKHAN, A. — Vergleich der mutationsauslösenden Wirkung von gleichen Dosen Röntgen-und Gammastrahlen. *Strahlentherapie*, **52** (1935).

PICKHAN, A., N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY et K. G. ZIMMER. — Versuche an Drosophila melanogaster über die Beeinflussung der mutationsauslösenden Wirkung von Röntgen-und Gammastrahlen durch Hochfrequenzfeld (Kurzwellen) und Äthernarkose. *Strahlentherapie*, **56** (1936).

PROMPTOV, A. N. — The effect of short ultraviolet rays on the appearence of hereditary variations in Drosophila melanogaster. *J. Genet.*, **26** (1932).

RAJEWSKY, B. — Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie. *Frankf. Wissensch. Woche*, **2** (Leipzig, 1934).

REUSS, A. — Über die Auslösung von Mutationen durch Bestrahlung erwachsener Drosophila-Männchen mit ultraviolettem Licht. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **70** (1935).

RIEHL, N. — Aufbau und Wirkungsweise leuchtfähiger Zinksulphide und anderer Luminophore. *Ann. d. Physik.*, 5. F., **29** (1937).

* — Fortschritte auf dem Gebiet der Lumineszenz. fester Stoffe. *Angew. Chemie*, 51 (1938).

* ROZANOVA, M. — Über die Reorganisation der Chromosomen und Genmutationen bei den Pflanzen unter dem Einfluss der X-Strahlen und des Radiums. *Z. Russ. Bot. Obsc.*, **14** (1930).

RUDLOFF, C. F. et H. STUBBE. — Mutationsversuche mit Oenothera Hoockeri. *Flora*, **29** (1935).

SACHAROFF, W. — Jod als chemischer Faktor, der auf den Mutationsprozess von Drosophila wirkt. *Genetica*, Bd. **18** (1937).

*SAPEHIN, A. A. — Röntgenmutationen als Quelle neuer Sorten von Kulturpflanzen. *Priroda Nr.*, **9** (1934).

— Röntgenmutationen beim harten Weizen. *Botan. Žurn.*, **20** (1935).

— Röntgenmutationen beim weichen Weizen. *Bull. Appl. Bot., Genet., Plant Breed.*, Ser. 2, Nr. **9** (1936).

ŠAPIRO, N. J. — Einfluss des Alters der Keimzellen auf die Entstehung von Translokationen bei Drosophila melanogaster. *Žurn. Eksper. Biologii* **7**, russ. (1931).

* — Erzeugung von Mutationen durch Röntgenbestrahlung. *Uspechi Sovrem. Biol.*, **4** (1935).

ŠAPIRO, N. J. et M. NEUHAUS. — Comparative analysis of the mutation rates in females and males of Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.*, **2** (1933).

ŠAPIRO, N. J. et J. M. ŽOLONDS. — Data concerning the influence of complete anesthesia of the irradiated object on the frequency of mutations induced by X-rays. *Zool. Žurn.*, **14** (1935).

SCHMITT, O. et C. P. OLIVER. — Electrostatic radiation and genetic effects. *Amer. Naturalist*, **67** (1933).

*SCHUBERT, G. et A. PICKHAN. — Erbschädigung. *Verlag Thieme*, Leipzig (1938).

SCHULTZ, J. — X-ray effects on Drosophila pseudoobscura. *Genetics*, **18** (1933).

* — Radiation and the study of mutation in animals. *Biol. Effects of Radiat.*, New-York (1936).

*SEREBROVSKY, A. S. — A general scheme for the origin of mutations. *Amer. Nat.*, **63** (1929).

SEREBROVSKY, A. S. et N. P. DUBININ. — X-ray experiments with Drosophila. *J. Hered.*, **21** (1930).

SEREBROVSKY, A. S,. N. P. DUBININ, J. J. AGOL, W. N. SLEPKOFF et W. E. ALTSCHULER. — Erzeugung von Mutationen durch Röntgenbestrahlung bei Drosophila melanogaster. — *Žurn. Eksper. Biologii*, **4** (1938).

SEREBROVSKAJA, R. I. et N. J. ŠAPIRO. — The frequency of mutations induced by X-rays in the autosomes of mature and immature germ-cells of Drosophila melanogaster males. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, **2** (1935).

SIDOROFF, B. N. — Zur Frage über den Einfluss der X-Strahlen auf den Mutationsprozess in unreifen Spermien von Drosophila melanogaster. *Žurn. Eksper. Biologii*, **7** (1931).

— Einfluss der X-Strahlen auf die Mutationsrate verschiedener Gene im X-Chromosom von Drosophila melanogaster. *Biol. Žurn.*, **3** (1934).

— The mutability of yellow, scute and achaete in the stocks scute ^{8} and yellow ^{3}. *Biol. Žurn.*, **5** (1936).

SNELL, G. D. — The induction by X-rays of hereditary changes in mice. *Genetics*, **20** (1935).

STADLER, L. J. — Genetic effects of X-rays im Maize. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **14** (1928).

— Mutations in Barley induced by X-rays and radium. *Science*, **68** (1928).

— The rate of induced mutations in relation to dormancy temperature and dosage. *Anat. Rec.*, **41** (1928).

— Chromosome number and the mutation rate in Avena and Triticum. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **15** (1929).

* — Some genetic effects of X-rays in plants. *J. Hered.*, **21** (1930).

* — The experimental modification of heredity in cropplants. I and II. *Scient. Agriculture*, **11** (1931).

* — On the genetic nature of induced mutations in plants. *Proc.* 6. *Intern. Congr. Genet.*, **1** (1932).

STADLER, L. J. et SPRAGUE, G. F. — Genetic effects of ultraviolet radiation on Maize. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **22** (1936).

— Contrasts in the genetic effects of ultraviolet radiation and X-rays. *Science*, **85** (1937).

*STANLEY, W. M. — Some biochemical investigations on the crystalline tobacco-mosaic virus proteins. *Proc. amer. Philos. Soc.*, **77** (1937).

* —The biophysics and biochemistry of viruses. *J. appl. Physics*, **9** (1938).

* — Isolation and properties of virus proteins. *Erg. Physiol.*, **39** (1937).

STEIN, E. — Zur Entstehung und Vererbung der durch Radiumbestrahlung erzeugten Phytocarcinome. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **62** (1932).

*STERN, C. — Multiple Allelie. *Handb. d. Vererbungswiss.*, Nr. **14** (Berlin, 1930).

STUBBE, H. — Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Anthirrhinum majus. I und II. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **56** (1930).

— Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus. III. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **60** (1932).

— Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus. IV. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **64** (1933).

* — Probleme der Mutationsforschung. *Wiss. Woche zu Frankfurt a. M.* (Leipzig, 1934).

— Samenalter und Genmutabilität bei Antirrhinum majus. *Biol. Zbl.*, **55** (1935).

— Weitere Untersuchungen über Samenalter und Genmutabilität bei Antirrhinum majus. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **70** (1935).

* — Spontane und strahleninduzierte Mutabilität. *Verlag Thime*, Leipzig (1937).

STURTEVANT, A. H. — The effect of unequal crossing-over at the Bar locus in Drosophila. *Genetics*, **10** (1925).

— A further study of so-called mutations at the Bar locus of Drosophila. *Genetics*, **13** (1928).

TERNOVSKY, M. F. — Ergebnisse der Versuche künstlicher Mutationen bei einigen Solanaceae zu erhalten. *Genetica*, **17** (1935).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, H. A. — The effect of X-rays upon the mutability of Drosophila funebris. *J. Hered.*, **21** (1930).

— Röntgenbestrahlungsversuche mit Drosophila funebris. *Naturwiss.*, **18** (1930).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W. — A reverse genovariation in Drosophila funebris. *Žur. Eksper. Biol.*, **1** (1925) et *Genetics*, **12** (1927).

— Eine somatische Rückgenovariation bei Drosophila melanogaster. *Roux' Arch. Entwmech.*, **113** (1928).

— The effect of X-rays in producing somatic genovariations of a definite locus in different directions in Drosophila melanogaster. *Žurn. Eksper. Biol.*, **5** (1928) et *Amer. Naturalist*, **63** (1929).

— Rückgenovariationen und die Genovariabilität in verschiedenen Richtungen. I. Somatische Genovariationen der Gene W, w^e und w bei Drosophila melanogaster unter dem Einfluss der Röntgenbestrahlung. *Roux' Arch. Entwmech.*, **115** (1929).

— Reverse genovariations and the genovariability in different directions. II. The production of reverse genovariations in Drosophila melanogaster by X-ray treatment. *Žurn. Eksper. Biol.*, **6** (1930) et *J. Hered.*, **21** (1930).

— Das Genovariieren in verschiedenen Richtungen bei Drosophila melanogaster unter dem Einfluss der Röntgenbestrahluhg. *Naturwissenschaften*, **18** (1930).

— Does X-ray treatment produce a genetic aftereffect ? *Žurn. Eksper. Biol.* **6** (1930) et *J. Hered.*, **21** (1930).

— Zur Frage über das Funktionieren der Gene in den Keimzellen. *Zurn. Eksper. Biol.*, **6** (1930).

* — Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. *Erg. med. Strahlenforschung*, **5**, Leipzig (1931).

— Einige Versuche an Drosophila melanogaster über die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationsprozess. *Roux' Arch. Entwmech.*, **124** (1931).

— Verschiedenheit der normalen Allele der white-Serie aus zwei geographisch getrennten Populationen von Drosophila melanogaster. *Biol. Zbl.*, **52** (1932).

* — Mutations of the gene in different directions. *Proc. 6. Intern. Congr. Genet.*, **1** (1932).

— Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. III. Röntgenmutationen in entgegengesetzten Richtungen am forked-Locus von Drosophila melanogaster. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **64** (1933).

— Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. IV.

Röntgenmutationen in verschiedenen Richtungen am white-Locus von Drosophila melanogaster. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **65** (1933).

— Rückgenmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. V. Gibt es ein wiederholtes Auftreten identischer Allele innerhalb der white-Allelenreihe von Drosophila melanogaster ? *Z. indukt. Abstammungslehre*, **66** (1933).

— Über die Vitalität einiger Genmutationen und ihrer Kombinationen bei Drosophila funebris und ihre Abhängigkeit vom genotypischen und vom äusseren Milieu. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **66** (1933).

— Einige Versuche an Drosophila melanogaster über die Beziehungen zwischen Dosis und Art der Röntgenbestrahlung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. *Strahlentherapie*, **49** (1934).

* — The experimental production of mutations. *Biol. Rev.*, **9** (1934).

— Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei Drosophila melanogaster. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Biol. N. F.* **1**, *Nr.* **11** (1935).

— Über die Wirkung von Temperatur auf den Mutationsprozess bei Drosophila melanogaster. I. Versuche innerhalb normaler Temperaturgrenzen. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **70** (1935).

— Qualitativer Vergleich der Mutabilität von Drosophila funebris und Drosophila melanogaster. *Z. indukt. Abstammungslehre*, **71** (1936).

* — Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. *Verl. Steinkopff*, Dresden (1937).

— Zur Frage über einen direkten oder indirekten Einfluss der Bestrahlung auf den Mutationsvorgang. *Biol. Zentrbl.*, Bd. **57** (1937).

— Über Mutationsraten in reifen und unreifen Spermien von Drosophila melanogaster. *Biol. Zentrbl.*, Bd. 57 (1937).

— Auslösung von Mutationen durch Neutronenbestrahlung. *Forsch. u. Fortschr.*, **14** (1938).

* — Mutabilità sperimentale in genetica. Milano (1938).

Timoféeff-Ressovsky, N. W. et M. Delbrück. — Strahlengenetische Versuche über sichtbare Mutationen und die Mutabilität einzelner Gene bei Drosophila melanogaster. *Z. Indukt. Abstammungslehre*, **71** (1936).

Timoféeff-Ressovsky, N. W. et K. G. Zimmer. — Strahlengenetische Zeitfaktorenversuche an Drosophila melanogaster. *Strahlentherapie*, **53** (1935).

Timoféeff-Ressovsky, N. W. et K. G. Zimmer. — Wellenlängenunabhängigkeit der mutationsauslösenden Wirkung der Röntgen- und Gammastrahlen bei Drosophila melanogaster. *Strahlentherapie*, **54** (1935).

*Timoféeff-Ressovsky, N. W. et K. G. Zimmer. — Neutronenbestrahlungsversuche zur Mutationsauslösung an Drosophila melanogaster. *Die Naturwiss.*, **26** (1938).

*Timoféeff-Ressovsky, N. W., K. G. Zimmer et M. Delbrück. — Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen*, Fachgr. 6, *N. F.* 1, **13** (1935).

Tsubina, M. G. — Do premutational processes exist in the gene ? *Biol. Žurn.*, **4** (1935).

Vernadsky, V. I. — Sur la concentration du radium par les organismes vivants. *C. R. Acad. Sci. URSS.*, A. **2** (1929).

*Vries, H. de — Die Mutationstheorie. Bd. **1** u. **2** (Leipzig 1901-1903).

WEINSTEIN, A. — The production of mutations and rearrangements of genes by X-rays. *Science*, **67** (1928).

WHITING, P. W. — X-rays and parasitic wasps. *J. Hered.*, **20** (1929).

— Recent X-ray mutations in Habrobracon. *Proc. Penns. Acad. Sci.*, **96** (1935).

WILHELMY, E., K. G. ZIMMER et N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. — Einige strahlengenetische Versuche mit sehr weichen Röntgenstrahlen an Drosophila melanogaster. *Strahlentherapie*, **57** (1936).

*WOSKRESSENSKY, N. M. — Röntgen-rays and the process of mutation. *Priroda*, **5** (1930).

*WRINCH, D. M. — On the molecular structure of chromosomes. *Protoplasma*, **25** (1936).

*ZIMMER, K. G. — Strahlungen. Wesen, Erzeugung und biologische Wirkungen (Leipzig, 1937).

ZIMMER, K. G. et N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. — Auslösung von Mutationen bei Drosophila melanogaster durch α-Teilchen nach Emanationseinatmung. *Strahlentherapie*, **55** (1936).

ZIMMER, K. G., H. D. GRIFFITH et N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. — Mutationsauslösung durch Betastrahlung des Radiums bei Drosophila. *Strahlenther.*, **59** (1937).

Printed in France

Imprimé par R. Bussière
à Saint-Amand (Cher), France. — 5-4-1939.