

ploiden  $F_3$ -Pflanzen gegenüber dem  $F_3$ -Durchschnitt. Damit sind wir auf dem Wege zu absolut fertileren Typen.

Jahr	Gene- ration	Durchschnittliche Samenzahl pro Kapsel		Verhältnis des Fertili- tätsgrades von $4n/2n$
		2 n $M \pm 3 m$	4 n $M \pm 3 m$	
1942	$F_2$	$145 \pm 11$	$83 \pm 7$	0,57
1944	$F_3$	$132 \pm 18$	$86 \pm 9$	0,65
1945	$F_4$	$85 \pm 8$	$59 \pm 5$	0,69

Tab. 2. Die Fertilitätsverhältnisse der diploiden und tetraploiden  $F_2$ ,  $F_3$  und  $F_4$

Unsere Versuche lassen erkennen, daß die Genomvermehrung allein keine selektionsfähigen Polyploiden schaffen kann. Wohl aber kann sie solche entstehen lassen, wenn beim Vorliegen genischer Unterschiede im vervierfachen Genom der

Nachkommen neue Zusammenstellungen der Gene sonst nicht erreichbare Wirkungen auslösen. So zeigt sich uns die Polyploidisierung nur als ein Mittel, durch das den Genen zukommende Potenzen bei der Merkmalsbildung ausgiebiger benützt werden können. Das mag sich in positivem wie negativem Sinne auswirken. In unseren Versuchen ließen sich neben den dargestellten solche Merkmale verfolgen, die in den tetraploiden Nachkommen-schaften keine extremere Ausbildung zeigten. Von besonderer Bedeutung waren andererseits tetraploide Pflanzen, die bezüglich der Zellgröße eine in „negativem“ Sinne extremere Merkmalsbildung besitzen, bei denen also mit der verringerten Zellgröße der Gigascharakter vermindert ist. Die Darlegung dieser Befunde wird später erfolgen.

Die Versuche wurden im Jahre 1940 begonnen. Ihre Fortsetzung in fast allen Kriegsjahren wurde mir durch die Hilfe von Hrn. Professor F. von Wettstein ermöglicht. Ich gedenke seiner in herzlicher Dankbarkeit.

## Mutations- und Selektionsdruck beim *Pelger*-Gen des Menschen

Von KLAUS PÄTAU und HANS NACHTSHEIM

Aus den Kaiser-Wilhelm-Instituten für Biologie und Anthropologie, Berlin-Dahlem

(Z. Naturforschg. 1, 345–348 [1946]; eingegangen am 21. März 1946)

Die Mutationsrate des autosomalen *Pelger*-Gens scheint von der Größenordnung 1 : 10000 zu sein. Die Berechnung basiert auf einer Schätzung des Selektionsdruckes, die aus dem Häufigkeitsverhältnis neu entstandener zu sämtlichen *Pelger*-Allelen gewonnen wird. Der Selektionsnachteil heterozygoter *Pelger* wird auf 20% geschätzt. Wegen der Spärlichkeit der Daten sind die Zahlen freilich noch sehr ungenau.

Die unseres Wissens bisher einzige Abschätzung einer Mutationsrate beim Menschen stammt von J. B. S. Haldane<sup>1</sup>. Er fand, daß die Häufigkeit einer Mutation zum Hämophilie-Allel von der Größenordnung 1 : 50000 ist. Diese Zahl ergab sich aus der Häufigkeit des Allels in der Bevölkerung und aus der Benachteiligung der Bluter, die zu einem Verschwinden dieser Erbkrankheit führen müßte, wenn diesem Prozeß nicht durch mutative Neuentstehung das Gegengewicht gehalten würde. Es soll hier in ähnlicher Weise versucht werden, die Mutationsrate des Gens der *Pelger*-Anomalie abzuschätzen. Die Genauigkeit dürfte in unserem Fall allerdings noch geringer sein als in dem Hal-

dane's, da nicht nur die Verbreitung der erst 1928 entdeckten *Pelger*-Anomalie weniger bekannt ist als die der Hämophilie, sondern auch der *Pelger*-Erbgang für unsere Zwecke ungünstiger ist als der geschlechtsgebundene der Bluterkrankheit. Der von uns eingeschlagene Weg der Berechnung mag vielleicht ein gewisses methodisches Interesse beanspruchen.

Die *Pelger*-Anomalie äußert sich in einer charakteristischen Hemmung der Kernsegmentierung in den Leukozyten. Sie wird durch ein dominantes autosomales Gen *Pg* vererbt. Der eine von uns (Nachtsheim<sup>2,3,4</sup>) hat gezeigt, daß bei der von

<sup>1</sup> The rate of spontaneous mutation of a human gene. J. Genet. 31, 317 [1935].

<sup>2</sup> Die *Pelger*-Anomalie und ihre Vererbung bei Mensch und Tier. I. Erbarzt 10, 175 [1942].

<sup>3</sup> Die *Pelger*-Anomalie bei Mensch und Tier. Ein aufschlußreiches Kapitel der vergleichenden Erbpathologie. Umschau 47, 187 [1943].

<sup>4</sup> Die *Pelger*-Anomalie und ihre Vererbung bei Mensch und Tier. II. Die homozygoten *Pelger* und ihr Schicksal. Erbarzt 11, 129 [1943].



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

E. Undritz<sup>5</sup> entdeckten *Pelger*-Anomalie des Kaninchens, die der des Menschen vollkommen entspricht, die homozygote Kombination  $PgPg$  fast stets letal wirkt, und daß Gleiches auch beim Menschen anzunehmen ist. Die Tatsache, daß beim Menschen homozygote *Pelger* bisher nie beobachtet worden sind, hat freilich kein großes Gewicht, da solche Fälle, worauf wir noch zurückkommen werden, ohne Zweifel nur sehr selten zustande kommen. Es ist aber sicher berechtigt, im folgenden anzunehmen, daß homozygote *Pelger* früh zugrunde gehen.

Wir werden sehen, daß die Letalität von  $PgPg$  auslesemäßig eine weit kleinere Bedeutung hat als selbst eine nur geringfügige Benachteiligung der heterozygoten *Pelger*. Man darf vermuten, daß eine so auffällige Veränderung der Leukozyten nicht ganz ohne physiologische Konsequenzen bleibt, die sich etwa als größere Anfälligkeit gegenüber Infekten äußern könnte. Auf Grund von Phagozytoseversuchen kamen St. J. Leitner und P. C. Gugelot<sup>6,7</sup> zu dem Schluß, daß für die ausgereifen *Pelger*-Leukozyten eine Funktionsschwäche zwar nicht anzunehmen ist, daß aber die unreifen *Pelger*-Zellen im Gegensatz zu den normalen Zellen an der Phagozytose im wesentlichen unbeteiligt sind. Wenn daher bei starken Beanspruchungen, z. B. durch Infekte, eine Einschwemmung unreifer Zellen ins periphere Blut erfolgt und dadurch die unreife Zellreserve im Abwehrkampf entscheidend mit eingesetzt wird, so ist mit einer Benachteiligung der *Pelger*-Individuen zu rechnen. Immerhin steht außer Frage, daß die mittlere Benachteiligung heterozygoter *Pelger* nicht sehr schwerer Art ist. Als ihr inverses Maß führen wir die wirksame Fertilität  $f$  ein, wobei wir der Einfachheit halber einen denkbaren Unterschied zwischen Mann und Frau außer acht lassen. Wenn  $++$ -Zygoten im Durchschnitt je  $z$  zur Befruchtung kommende Gameten liefern, sei die entsprechende Anzahl für  $Pg+$ -Zygoten  $fz$ .

Unter den zur Befruchtung gelangenden Gameten einer Generation besitze der Bruchteil  $q$  das Allel  $Pg$ . Bei Panmixie werden dann unter den  $F_1$ -Zygoten die Klassen  $++$ ,  $Pg+$ ,  $PgPg$  im Verhältnis  $(1-q)^2 : 2q(1-q) : q^2$  auftreten. Da  $PgPg$  letal

<sup>5</sup> Das *Pelger*-Huëtsche Blutbild beim Tier und seine Bedeutung für die Entwicklungsgeschichte des Blutes. Schweiz. med. Wschr. 69, 1177 [1939].

<sup>6</sup> Neue Beobachtungen und Untersuchungen bei der *Pelger*-Huëtschen familiären Kernanomalie der Leukozyten. Acta Davosiana 5, 10 [1938].

wirkt, ist unter den zur Befruchtung kommenden  $F_1$ -Gameten das Verhältnis  $++ : Pg = (1-q+f)q : fq$  zu erwarten. Der Bruchteil der  $Pg$ -Gameten beträgt also in der  $F_1$   $q' = \frac{fq}{1-q+2fq}$ , und wir erhalten als selektionsbedingte Häufigkeitsverminderung des *Pelger*-Allels während einer Generation

$$q - q' = q \frac{1-f-q(1-2f)}{1-q(1-2f)}. \quad (1)$$

Wenn  $q \ll 1-f < 1$  ist, wird daraus

$$q - q' = q(1-f). \quad (1')$$

Der Mutationsschritt  $++ \rightarrow Pg$  ereigne sich mit der Häufigkeit  $u$  pro Generation. Ohne Selektion würde sich demnach in einer Generation die Häufigkeit des *Pelger*-Allels vermehren um den Betrag

$$q' - q = (1-q)u, \quad (2)$$

d. h. wenn  $q \ll 1$ , um

$$q' - q = u. \quad (2')$$

Wir nehmen an, die Population sei im Hinblick auf das *Pelger*-Allel im Gleichgewicht, Mutations- und Selektionsdruck sollen einander also die Waage halten. Wegen (1) und (2) muß dann sein

$$u = \frac{q}{1-q} \frac{1-f-q(1-2f)}{1-q(1-2f)}. \quad (3)$$

Falls die *Pelger*-Anomalie heterozygot physiologisch völlig indifferent wäre, hätten wir  $f=1$ , und es würde

$$u = \frac{q^2}{1-q^2}. \quad (3')$$

Wie wir schon oben betonten, sollte man jedoch eine physiologische Auswirkung des *Pelger*-Allels auch im heterozygoten Zustand erwarten, und zwar in negativer Richtung, also ein  $f < 1$ . Unter den bei (1') und (2') gemachten Voraussetzungen erhalten wir

$$u = q(1-f). \quad (3'')$$

Die Unterlagen für eine Bestimmung der Häufigkeit des *Pelger*-Allels in der Bevölkerung sind noch sehr dürftig. Legen wir als freilich ganz unsichere Schätzung die von Undritz<sup>5</sup>, nämlich 1 : 1000 als Häufigkeit von *Pelger*-Individuen, zugrunde, so folgt für die Häufigkeit des Allels  $q = 1 : 2000$ , woraus sich als Mutationsrate pro Generation nach (3'')  $u = 1 : 4.000.000$  ableitet, falls  $Pg+$ -Individuen physiologisch völlig normal wären. Es genügt aber be-

<sup>7</sup> Die *Pelger*-Huëtsche familiäre Kernanomalie der Leukozyten mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die Erbforschung. Wien. Arch. inn. Med. 37, 118, 193 [1943/44].

reits eine Benachteiligung der Heterozygoten von 1%, d. h.  $f = 0,99$ , um auf eine zwanzigfach höhere Mutationsrate schließen zu müssen, nämlich nach (3'') auf etwa  $u = 1 : 200\,000$ .

Die Abschätzung der Mutationsrate hängt also in erster Linie davon ab, welche Annahmen wir über die wirksame Fertilität  $f$  der *Pg*+-Individuen machen. Da hierzu noch jede genauere Information fehlt, versuchen wir, den Selektionsdruck aus dem Häufigkeitsverhältnis  $V$  frisch mutierter zu sämtlichen *Pelger*-Allelen abzuleiten. Dieses Verhältnis sollte sich statistisch ziemlich auslesefrei gewinnen lassen, wenn man sich auf die Fälle beschränkt, in denen beide Eltern des Probanden hämatologisch geprüft wurden. Wenn wenigstens ein Elter die Anomalie aufweist, ist es praktisch gewiß, daß das *Pelger*-Allel des Probanden in einer früheren Generation entstanden ist, während man umgekehrt, falls beide Eltern normal sind, schließen darf, daß sich die Mutation bei einem von ihnen oder allenfalls in der Zygote ereignet hatte.

Die vom einen von uns (Nachtsheim<sup>2</sup>) bereits diskutierten und als wenig wahrscheinlich beiseite geschobenen sonstigen Erklärungsmöglichkeiten können hier übergangen werden. Ein anderer Einwand gegen unsere Methode läßt sich nicht so ohne weiteres abtun. Wir müssen nämlich voraussetzen, daß die bereits oben postulierte Konstanz der Häufigkeit des *Pelger*-Allels in der Bevölkerung seit einer hinreichend großen Zahl von Generationen besteht. Das braucht nun keineswegs der Fall zu sein, da sich die Selektionsverhältnisse nicht unerheblich geändert haben könnten, doch würde sich ein Nichterfülltsein dieser Voraussetzung erst bei einem viel größeren Material störend bemerkbar machen als dem uns zur Verfügung stehenden, das ohnehin nur eine sehr ungenaue Schätzung zuläßt.

Bei der Berechnung von  $V$  legen wir wieder die bei (1') gemachten Einschränkungen zugrunde.  $q(v)$  sei die erwartete Häufigkeit von *Pg*-Allelen, die auf Mutationen zurückgehen, welche sich in der  $v$ ten Parentalgeneration ereignet haben. Nach (1') ist  $q(v+1) = f q(v)$  und

$$q(n) = q(1) f^{n-1}. \quad (4)$$

$$\text{Es ist } V = \frac{q(1)}{q(1) + q(2) + q(3) + \dots}$$

und wegen (4)

$$f = 1 - V. \quad (5)$$

In dem vom einen von uns zusammengetragenen Material (Tab. 1 in Nachtsheim<sup>2</sup> und weitere noch nicht publizierte Fälle) finden sich 10 Probanden mit geprüften Eltern, darunter sind 2 Probanden mit normalen Eltern. Also schätzen wir  $V = 2/10 = 20\%$  und erhalten  $f = 0,8$  und ferner nach (3'') die Mutationsrate  $u = 0,2/2000 = 1 : 10\,000$ .

An diesem Ergebnis ist zunächst die nicht unerhebliche Benachteiligung ( $1 - f = 20\%$ ) der heterozygoten *Pelger* bemerkenswert. Es fragt sich, welchen Wert ein auf so kleinen Zahlen basierter Befund hat. Nehmen wir an, in Wahrheit sei die wirksame Fertilität 98%, so ergibt sich bei Anwendung der Binomial-Verteilung, daß unter 10 Probanden 2 oder mehr Träger einer in der 1. Parentalgeneration aufgetretenen Mutation als Zufallsergebnis nur in 1,6% der Fälle zu erwarten wären. Man kann also mit zunächst ausreichender statistischer Sicherung feststellen, daß die *Pelger*-Anomalie heterozygot eine Benachteiligung von sicher mehr und wahrscheinlich erheblich mehr als 2% mit sich bringt. Andererseits ist zweifellos  $f < 50\%$ , da das vorliegende Tatsachenmaterial von einer so auffälligen Wirkung des *Pelger*-Allels nichts erkennen läßt.

Es hat sich also die von dem einen von uns (Nachtsheim) wiederholt vertretene Auffassung bestätigt, daß das *Pelger*-Allel durchaus nicht als harmlos zu werten ist. Es ist klar, daß die Gefahren dieser Erbkrankheit trotz der Letalität der homozygoten Kombination praktisch nur bei den Heterozygoten in Erscheinung treten, da das Zusammenreffen zweier *Pelger*-Allele im selben Individuum ein sehr seltenes Ereignis sein muß. Bei wirklicher Panmixie hätte man diesen Fall unter vier Millionen Menschen nur etwa einmal zu erwarten. Ganz so günstig liegen die Dinge freilich nicht, da selbst heute noch erhebliche Teile der Menschheit kleinen semiisolierten Populationen angehören, in denen mit gelegentlichen homozygoten *Pelgern* als in-zuchtbedingten Letalfällen zu rechnen ist<sup>8</sup>.

Den beiden eben diskutierten Grenzen für  $f$  entsprechen nach (3'') Mutationsraten  $u = 1 : 100\,000$  bzw.  $1 : 4000$ . Die als Grenzmöglichkeiten berechneten Mutationsraten sind freilich viel fragwürdiger als die entsprechenden  $f$ -Werte, da in jenen

<sup>8</sup> Wenn  $f = 80\%$  wäre, betrüge das durchschnittliche Alter eines *Pelger*-Allels immerhin  $M(n) = 5$  Generationen. Wegen (4) ist nämlich

$$M(n) = \frac{q(1) + 2q(2) + 3q(3) + \dots}{q(1) + q(2) + q(3) + \dots} = \frac{1}{1-f}.$$



noch die Häufigkeit des *Pelger*-Allels enthalten ist, bei der es sich z. Zt. verbietet, Fehlergrenzen abzuschätzen. Denn das zugrunde liegende statistische Material ist offensichtlich erheblich ausgelesen. Man wird sich also mit  $u = 1:10\,000$  als bester verfügbarer Schätzung zufrieden geben müssen.

Die gewonnene Mutationsrate ist, wie auch schon die Haldanes, auffällig hoch, wenn man sie z. B. mit den von *Drosophila* her bekannten Mutationshäufigkeiten vergleicht. Das gilt freilich nur, wenn wir diese Werte auf die Generationsdauer als biologische Zeiteinheit beziehen. Da wir allen Grund haben, anzunehmen, daß auch die spontane Mutation ein rein physikalischer Vorgang ist<sup>9</sup>, scheint es zunächst passender, auch die physikalische Zeit zu benutzen. Bedenken wir, daß beim Menschen eine Generation etwa 750-mal länger dauert als bei *Drosophila*, so müssen wir  $u$  noch durch diese Zahl dividieren, um den Vergleich mit *Drosophila* physikalisch sinnvoll zu machen. Wir erhalten so für das *Pelger*-Allel  $u' = 1:8\,000\,000$ , eine bemerkenswert kleine Größe. Entsprechend hatte Haldane seine Mutationsrate in  $1:40\,000\,000$  umgerechnet. Die Einzelmutationsraten liegen bei *Drosophila* im Durchschnitt höher.

Natürlich können diese beiden Zahlen, vor allem der von uns berechnete sehr ungenaue Wert, nichts beweisen, doch darf man sie vielleicht als erste

<sup>9</sup> N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer u. M. Delbrück, Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl., Fachgr. VI, Biol., N.F. 1, 189 [1935].

Demonstration für Verhältnisse auffassen, die aus theoretischen Gründen zu erwarten sind. Mutationsraten physikalisch gleicher Größenordnung müssen nämlich je nach der Generationsdauer biologisch recht verschiedene Bedeutung haben. Es gibt sicher ein optimales Verhältnis von Mutabilität und Selektion, bei dem ohne zu große Verluste die notwendige evolutionäre Plastizität gewahrt wird. Die Selektion arbeitet mit Generationen; sie kann um so schärfer angreifen, je größer die Nachkommenzahl ist. Wenn Säugetiere und Fliegen physikalisch ähnliche Mutationsraten besäßen, wäre das Verhältnis von Mutabilität und Selektion ein sehr verschiedenes, und von einer optimalen Einstellung bei beiden könnte kaum die Rede sein.

Da es ohnehin genug Anzeichen gibt, daß verschiedene Organismen eine verschiedene Mutabilität besitzen, diese also ihrerseits genetisch mitbedingt ist, können auch die durchschnittlichen Mutationsraten Gegenstand der Selektion sein. Man wird das sogar mit Sicherheit annehmen dürfen, daß gar kein Zweifel bestehen kann, daß die durchschnittliche Mutabilität beim Menschen, auf die physikalische Zeit bezogen, viel geringer ist als bei *Drosophila*. Bei dieser kurzlebigen Fliege rechnet man mit einer totalen Mutationsrate der Größenordnung 1% bis 10% der Gameten pro Generation. Von diesen Mutationen wirkt ein nicht geringer Teil letal oder subletal. Da man wohl unterstellen darf, daß der Mensch nicht weniger Gene hat als *Drosophila*, müßten physikalisch entsprechende durchschnittliche Einzelmutationsraten beim Menschen zu einem vollkommenen Genchaos führen.

## Konstruktionsprinzipien von Schmetterlingsschuppen nach elektronenmikroskopischen Aufnahmen

VON ALFRED KÜHN

Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, Hechingen,  
und dem Laboratorium für Übermikroskopie der Siemens u. Halske A.-G., Berlin-Spandau

(Z. Naturforschg. 1, 348—351 [1946]; eingegangen am 29. Mai 1946)

Die Schuppen, welche in verschiedenen Insektenordnungen vorkommen, sind umgebildete einzellige Haare. Besonders mannigfaltig ausgebildet in Größe, Umriss und Struktur sind sie bei den Schmetterlingen. Die fertige Schuppe ist die leere Zellmembran eines über die Körperoberfläche hinausragenden Fortsatzes einer ungeheuer ver-

größerten Epidermiszelle. Der Schuppenfortsatz wächst während der Puppenentwicklung zuerst keulenförmig von der Bildungszelle vor; dann flacht er sich zu einer dünnen Platte ab und wächst stark in die Länge und Breite. Wenn die Schuppe ihre endgültige Größe erreicht hat, wird an der Plasmaoberfläche eine Chitincuticula ausgeschie-