

Zur Problematik der Dominanz

Von

ERNST HADORN

Aus dem Zoologisch-vergleichend anatomischen Institut der Universität Zürich
Herrn Prof. Dr. H. Steiner zum 70. Geburtstag gewidmet

(Mit 2 Abbildungen im Text)

Die Zuordnung eines Erbfaktors zur Klasse der Dominanten, Rezessiven oder der intermediär Wirkenden mag dem Erbbiologen zunächst als eine erste wichtige und relativ einfach zu lösende Aufgabe erscheinen. Tatsächlich aber gelingt eine klar abgrenzende Klassifikation in der Regel nur bei unvollständig untersuchten Fällen. Sobald das vollständige Manifestationsmuster eines Erbfaktors erfasst wird oder auch dann, wenn Einwirkungen des äusseren und des genotypischen Milieus berücksichtigt werden, lässt sich ein Gen meist nicht mehr eindeutig der einen oder anderen Kategorie zuweisen. Im folgenden möchten wir an wenigen ausgewählten Beispielen zeigen, welche Probleme und Schwierigkeiten auftreten können, wenn man versucht, die Dominanzbeziehungen zwischen Erbfaktoren zu bestimmen.

a) Einfluss des äusseren Milieus

Auf Grund seiner Untersuchungen am Löwenmaul (*Antirrhinum majus*) konnte bereits E. BAUR (1919) eindrücklich darauf hinweisen, dass Licht- und Temperaturwirkungen darüber entscheiden, ob sich ein Gen dominant auswirkt oder rezessiv verhält. So manifestiert der Bastard «rot × elfenbein» eine rote Blütenfarbe, falls man ihn sehr hell und kühl aufzieht. Wenn der gleiche Genotypus dagegen im Schatten und in der Wärme aufwächst, wird das «elfenbein-Gen» dominant. Intermediäre Bastardmerkmale entstehen unter dem Einfluss «mittlerer» Umweltbedingungen. Solche umweltabhängige Reaktionssysteme mögen dazu führen, dass Erbmerkmale bei Heterozygoten mit fortschreitender Vegetationsperiode oder mit zunehmendem Alter sich verändern. Bei *Canna glauca* fand HONING (1939) das Gen «pure yellow» während der Sommermonate völlig dominant über das Allel «old purple». Von Mitte September an manifestierte sich im Bastard nun auch das «old purple»-Gen. Damit ist gezeigt, dass die durch diesen Erbfaktor bedingte Fähigkeit zur Anthozyanbildung unter den «herbstlichen» Bedingungen nicht mehr durch die Dominanz von «pure yellow» unterdrückt werden kann.

Sehr eingehend untersucht ist die temperaturabhängige Manifestation der *Bar*-Faktoren, die bei *Drosophila melanogaster* die Fazettenzahl und damit die Augengrösse verringern. In heterozygoten *Bar-Infrabar*-Fliegen (B/B^i) dominiert nach HERSH (1934) in einer Zuchttemperatur von 17° der *Infrabar*-Faktor über *Bar* (etwa 125 Fazetten), während bei 25° nun *Bar* über *Infrabar* weitgehend dominiert (etwa 85 Fazetten). Ausserdem bestimmt *Bar* in den B/B^i -

Heterozygoten den Verlauf der Kurve (Thermophäne), die für die Abhängigkeit der Fazettenzahl von der Temperatur bestimmt wurde. Wie bei B/B nimmt bei B/B^i die Fazettenzahl mit steigender Zuchttemperatur sehr stark ab, während der B^i/B^i -Genotypus auf Temperaturanstieg mit einer ausgiebigen Augenvergrößerung reagiert.

So ergeben sich für verschiedene Genzustände und Genotypen durchaus unterschiedliche Manifestationsmöglichkeiten bei verschiedenen Temperaturen. Dies könnte in verschiedenen Fällen darauf beruhen, dass mehr oder weniger eng begrenzte Temperaturbedingungen massgebend sind für die spezifisch genbedingten Enzymaktivitäten, die einer Merkmalsbildung zugrunde liegen. Damit aber verliert auch die Dominanzbeziehung zwischen Allelen ihre Invarianz und kann nur noch als Funktion einer bestimmten Temperatur angegeben werden.

b) Einfluss des Geschlechts

Durch die Ausschüttung von Sexualhormonen entstehen Unterschiede im inneren Milieu zwischen den Geschlechtern. Damit können sich auch unterschiedliche Manifestationsmöglichkeiten für Gene ergeben. Seit langem ist bekannt, dass einzelne Erbfaktoren des *Schafes*, die über das Auftreten oder das Fehlen von *Hörnern* entscheiden, sich im Männchen anders als im Weibchen auswirken, so dass zum Beispiel ein bestimmtes, für die Hornbildung notwendiges Allel im männlichen Heterozygoten dominant, im weiblichen dagegen rezessiv erscheint (WARWICK und DUNKLE 1939).

Vergleichbare Verhältnisse ergeben sich für die *Glatze* beim Menschen. Kahlköpfigkeit ist weitgehend erbbedingt und tritt demnach familiär gehäuft auf. Dabei erscheint im wesentlichen ein Allelpaar entscheidend. Nun kommt es beim Manne sehr viel häufiger zur Glatze als bei der Frau. Dies wird verständlich, wenn man annehmen kann, dass im männlichen Hormonmilieu der Glatzenfaktor (G) über Nicht-Glatze (+) dominiert. Kahlköpfige Männer wären demnach entweder homozygot (G/G) oder auch heterozygot ($G/+$). Bei der Frau müsste sich das G -Gen rezessiv verhalten. Zum Schwund oder doch zur starken Lichtung des Kopfhaares käme es nur bei den Homozygoten (G/G). Die Heterozygoten bleiben «normal». Diese einfache Interpretation konnten SNYDER und YINGLING (1935) an Hand der Glatzenhäufigkeit bei älteren Insassen von Irrenanstalten rechnerisch bestätigen. Unter 1883 Frauen fanden sich 7,75% mit Glatze, während 42,96% der rund 4000 Männer kahlköpfig waren.

Dem Humangenetiker ist bekannt, dass die Häufigkeit von autosomal bedingten Erbleiden geschlechtsspezifisch verschieden sein kann. Dies mag darauf beruhen, dass der Grad der Dominanz und damit die Penetranz bei Heterozygoten je nach dem inneren Geschlechtsumilieu verstärkt oder abgeschwächt wird.

c) Modifikatoren und genotypisches Milieu

Gene wirken nicht unter einfachen Reagenzglasbedingungen. Ihre Primärprodukte werden in ein Zellmilieu abgegeben, dessen Zusammensetzung durch

die Aktivität von Hunderten bis Tausenden von anderen Genen bestimmt ist, und von diesem unvorstellbar komplizierten «genotypischen Milieu» hängt die merkmalsbildende Manifestation eines gegebenen Erbfaktors ab. Da die meisten Objekte der Erbforschung für einige bis sehr viele Gene heterozygot sind, wechselt dieses genotypische Milieu selbst in Geschwisterschaften von Individuum zu Individuum.

Wenn nun die «Nebengene» zu Unterschieden in der Penetranz, Expressivität oder der Dominanz eines Erbfaktors führen, so ist es in den meisten Fällen unmöglich, die modifizierten Gene als Einzelfaktoren zu erfassen. Das genotypische Milieu erscheint dann als nichtanalysierbarer Faktorenkomplex. Gelegentlich aber gelingt es doch, das eine oder andere Gen festzustellen, das als *Modifikator* wirkt. Wenn solche Gene in die Dominanzrelation eines bekannten Allelpaares eingreifen, können wir sie mit GOLDSCHMIDT (1935) als «*Dominigene*» bezeichnen.

Ein Beispiel: Der bekannte Erbfaktor für Stummelflügel (*vestigial* = *vg*) von *Drosophila melanogaster* gilt als Schulbeispiel für Rezessivität, da $+/+ -$ von $+/vg$ -Individuen nicht unterscheidbar, das heisst normalflügelig sind. Nun fand aber GOLDSCHMIDT (1935) sowohl im X-Chromosom wie im 2. und 3. Chromosom Dominanzmodifikatoren, die auf heterozygote $+/vg$ -Genotypen so wirken, dass sich das «rezessive» *vg*-Gen manifestieren kann. Die $+/vg$ -Fliegen, die zusätzlich solche *Do*-Faktoren führen, werden leicht bis mittelstark stummelflügelig. Eine andere als diese modifizierende Wirkung konnte diesen Dominigenen nicht zugeordnet werden. Im $+/+$ -Individuum rufen sie demnach keine sichtbaren Phäne hervor.

LANDAUER (1933 a) untersuchte die Wirkung des dominanten *Frizzle*-Faktors (*F*), der die Gefiederabnormität des *Strupphuhnes* bedingt. Im Standardstamm zeigen die *F/F*-Tiere extreme Federeffekte; der Wärmehaushalt wird dabei so stark beeinträchtigt, dass das *F*-Gen zu einem Subvitalfaktor wird (vgl. HADORN 1955). Aber auch die *F/+*-Heterozygoten manifestieren einen deutlichen, wenn auch schwächeren Gefiederschaden. In anderen Zuchtlinien fand sich nun ein abschwächender Modifikator (*m*), der dazu führt, dass die *m/m*; *F/F*-Tiere nur noch wenig struppig werden, und bei *m/m*; *F/+*-Individuen verschwindet die Dominanz des *F*-Genes fast ganz.

Wie sehr die Wirkungsstärke von Erbfaktoren vom genotypischen Milieu abhängt, ergibt sich aus zahlreichen Erfahrungen bei Auskreuzungsexperimenten. Nach W. C. MORGAN (1950) bewirkt der Faktor *Tail-short* (*Ts*) der Maus im ursprünglichen Genmilieu bei Heterozygoten (*Ts/+*) einen kurzen verbogenen Schwanz. Wird das *Ts*-Gen in eine Reihe anderer Zuchtstämme eingekreuzt, so findet man in den Bastarden entweder eine gleichbleibende oder verstärkte *Ts*-Dominanz. Dort wo das genotypische Milieu des neuen Stammes verstärkend wirkt, wird *Ts* zu einem dominanten Letalfaktor, indem nun die *Ts/+*-Tiere bereits als Embryonen absterben.

Extreme Veränderungen des genotypischen Milieus werden mit Artbastardierungen verwirklicht. Bei *Drosophila melanogaster* wirken die Faktoren *Bar* und *Lobe* stets deutlich dominant. Sie bedingen in den Heterozygoten stark

verkleinerte Augen. Werden aber diese *melanogaster*-Faktoren durch eine Artkreuzung mit einem Chromosomensatz von *Drosophila simulans* konfrontiert, so verlieren sie in dieser neuen Gengemeinschaft weitgehend ihre Dominanz (MORGAN, BRIDGES und STURTEVANT 1925).

Zahlreiche experimentelle Erfahrungen lehren, wie entscheidend sich Dominanz und Rezessivität als Funktion des genotypischen Milieus ändern können. Wenn daher in der Humangenetik für bestimmte Erbleiden sowohl rezessive wie dominante «Formen» postuliert werden, so bleiben solche Zuordnungen häufig recht suspekt. Es wäre stets zu untersuchen oder zu erwägen, ob Differenzen im Erbgang tatsächlich auf verschiedenen Hauptgenen beruhen. Häufig dürfte es sich nur um unterschiedliche Manifestationen ein und desselben Faktors oder Mutationszustandes handeln, der sich in verschiedenen Verwandtschaftsgruppen je mit verschiedenen Sortimenten von Nebengenen auseinandersetzen muss.

d) Dominanz und Pleiotropie

Ein mutierter Erbfaktor wirkt in der Regel pleiotrop, indem er die Veränderung mehrerer bis zahlreicher Merkmale (Phäne) bedingt, und je tiefer eine Untersuchung vordringt, um so reichhaltiger erscheint das pleiotrope Wirkungsmuster eines Gens (HADORN 1955). Dabei ergeben sich für die verschiedenen Phäne solcher Syndrome meistens recht unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten der Manifestation. Einige Phäne erscheinen stets und in konstanter Ausprägung, andere fehlen unter bestimmten Bedingungen und bei einzelnen Genträgern, oder die Merkmale schwanken stark in ihrer Expressivität. Aus dieser Situation wird verständlich, dass die an sich so beeinflussbaren Dominanzbeziehungen sich keineswegs «grosso modo» für einen pleiotrop bestimmten Phänotypus angeben lassen; denn meist erweist sich ein Erbfaktor für ein oder mehrere Phäne dominant, für zahlreiche weitere aber rezessiv.

Der «dominante» *Creaper*-Faktor (*Cp*) des Haushuhns bewirkt bei Heterozygoten (*Cp*+) eine charakteristische Verkürzung der langen Knochen in Flügel und Beinen (Chondrodystrophie). Homozygote Krüper-Keime sterben entweder embryonal am 3. Bruttag oder als hochgradig missbildete Küken kurz vor dem Schlüpfen aus der Eischale. In solchen spätletalen *Cp/Cp*-Individuen wird ein phänreiches pleiotropes Schädigungsmuster manifest. Die Chondrodystrophie der Extremitäten ist hier extrem bis zur Phokomelie gesteigert. Als weitere Phäne treten unter anderem auf: Reduktion und Verformungen im Schädel skelett, Mikrophthalmie mit Kolobom und eine schwere, den Früh Tod bewirkende Anämie, die auf dem Versagen des Knochenmarks beruht (LANDAUER 1933b). Somit erweist sich der *Cp*-Faktor als dominant für eine einfache Chondrodystrophie und als rezessiv in bezug auf Vitalität, Kopf-, Augen- und Blutschäden.

Für zahlreiche weitere Erbfaktoren gelten prinzipiell ähnliche Feststellungen wie für das *Creaper*-Gen. In einfacher Dosis und kombiniert mit einem Normalallel manifestieren sie sich «dominant» in einzelnen abnormen Phänen. Homo-

zygot wird das Schädigungsmuster verstärkt und erweitert. Jetzt kommen neue, häufig zur Letalität führende Phäne zum Durchbruch, für die der bedingende Faktor als «rezessiv» zu bezeichnen ist (HADORN 1955). Damit ist aber gezeigt, dass Dominanz und Rezessivität keine «Eigenschaften sui generis» eines Erbfaktors sind; sie sind vielmehr für jedes mögliche Phän des pleiotropen Wirkungsmusters einzeln zu bestimmen.

e) Die verborgenen Phäne

Nur wenn zwischen einem Homozygoten a^1/a^1 und dem Heterozygoten a^1/a^2 keine phänotypischen Unterschiede auftreten, verhält sich das Gen a^2 rein rezessiv gegenüber a^1 . Solche Fälle scheinen zunächst sehr häufig vorzukommen, und sie werden auch als Schulbeispiele für einfache mendelistische Erbgänge verwendet. In Wirklichkeit aber dürfte reine Rezessivität – wenn überhaupt – nur ausnahmsweise vorkommen. Diese Auffassung gründet sich auf folgende Überlegungen und Erfahrungen:

Gene wirken in der Regel pleiotrop. Die Phäne der Wirkungsmuster, in denen sich zwei Genotypen unterscheiden, können biochemischer, physiologischer, morphologischer und (oder) psychischer Art sein. Dabei sind sowohl qualitative wie quantitative Differenzen zu beachten. Nun muss ein Urteil über reine Rezessivität prinzipiell solange vorläufig und unsicher bleiben, als nicht wirklich alle Möglichkeiten für das Vorkommen von phänischen Unterschieden (zwischen a^1/a^1 und a^1/a^2) geprüft sind. Damit aber steht der Untersucher vor einer praktisch unlösbaren Aufgabe; denn erst, wenn er das Unmögliche geleistet hätte, wenn er also alle Enzymsysteme und Stoffkonzentrationen, alle morphologischen und psychologischen Merkmale – und dies unter den verschiedensten Umweltbedingungen – prüfen könnte, wäre ein abschliessendes Urteil möglich.

Was lehren die Erfahrungen? Ein Kliniker wird heterozygote Träger der Sichelzellanämie ($S/+$) zunächst als völlig normal klassifizieren. Das S -Gen, das in Kombination mit dem Normalallel ($+$) keine Krankheit hervorruft, erscheint somit als rezessiv. Nur die Homozygoten (S/S) manifestieren das Erb leiden (NÆEL 1951). Bringt man aber das Blut der Heterozygoten unter verminderten Sauerstoffdruck, so wird man eine durch den S -Faktor bedingte Verformung der Erythrozyten feststellen. Dieses, nur unter bestimmten physiologischen Bedingungen manifest werdende Phän beruht auf einem abnorm gebauten Hämoglobin. In der Produktion dieser «falschen» Molekülart ist das S -Gen völlig dominant, indem bei $S/+$ -Menschen nebeneinander sowohl S -Hämoglobin wie normales Hämoglobin ($+$) entsteht. Ein weiteres, zunächst verborgenes Phän des S -Gens wird manifest, falls die Heterozygoten von Malaria parasiten befallen werden. Nach neueren Untersuchungen (A. C. ALLISON 1955) sind diese Genträger ($S/+$) resistenter als Menschen des normalen Genotypus ($+/+$). Wir sehen hier, wie eine tiefer dringende Analyse uns Aufschluss gibt über das Ausmass der Manifestation eines heterozygot vertretenen Genes.

Bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* konnten bis vor kurzem die meisten Augenfarbmuationen als völlig rezessiv gelten. Unter Verwendung von

chromatographischen Methoden haben wir gefunden, dass solche Gene in homozygoter Vertretung nicht nur die sichtbaren Augenpigmente verändern, sondern in charakteristischer Weise ausserdem auch das Inventar an fluoreszierenden Stoffen beeinflussen (HADORN und MITCHELL 1951). Diese Verbindungen gehören, wie wir vor allem dank der Arbeit von Prof. Dr. M. VISCONTINI (Zürich) wissen, zur Stoffklasse der Pterine. Die Untersuchung von heterozygoten Trägern von Augenfarbgene wie *sepia* (*se*) und *white* (*w*) führte zu einem überraschenden Ergebnis. Ausserlich zeigen die $+/se$ - und $+/w$ -Genotypen die rote Augenfarbe der $+/+$ -Wildform. In einzelnen Komponenten des Pterininventars aber manifestieren sich diese «rezessiven» Faktoren deutlich (ZIEGLER-GÜNDER und HADORN 1958).

In der Abbildung 1 werden die relativen Pterinmengen der Wildform ($+/+$; schwarze Säulen) mit der *sepia*-Mutante (se/se ; leere Säulen) und den Bastarden ($+/se$; schraffierte Säulen) verglichen.

Für die roten Augenfarbstoffe (Drosopterine = *DP*), eine Pterinkarbonsäure (*PC*) und für das Sepiapterin (*SP*) ergeben sich nur zufällige Unterschiede zwischen $+/+$ und $+/se$. Das *se*-Gen verhält sich somit in bezug auf die Produktion dieser Stoffe völlig rezessiv. Im einzelnen wird deutlich, dass ein $+$ -Gen genügt, um das Auge mit der Normalmenge an Drosopterin zu versehen und dass der gewaltige Anstieg von Sepiapterin, der für se/se -Homozygote charakteristisch ist, sich bei $+/se$ -Tieren nicht abzeichnet. Dagegen manifestiert sich

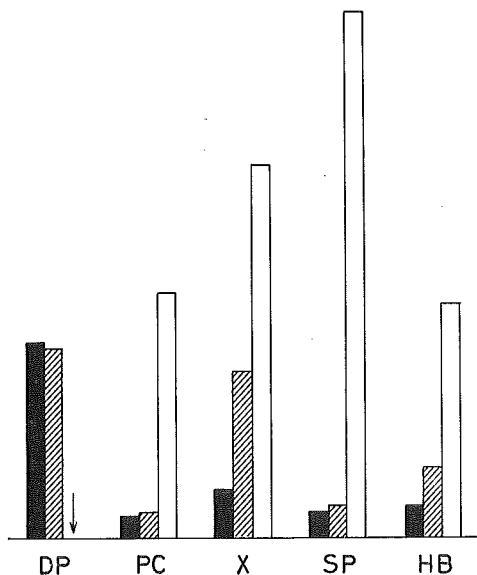


Abb. 1 Biochemisches Pterininventar bei $+/+$ (schwarz), $+/se$ (schraffiert), se/se (leere Säule) von *Drosophila melanogaster*. Die Höhe der Säulen gibt in willkürlich gewählten Messeinheiten die Stoffmenge für Drosopterine (*DP*), Pterinkarbonsäure (*PC*), Xanthopterin (*X*), Sepiapterin (*SP*) und *HB*-Pterin (*HB*) an. Nach ZIEGLER-GÜNDER und HADORN (1958).

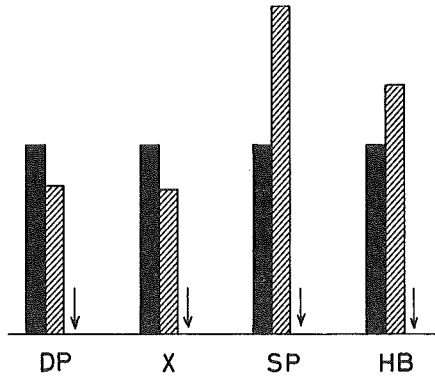


Abb. 2 Auswirkung des *white*-Faktors bei heterozygoten $+/w$ -Weibchen von *Drosophila melanogaster*. Die Stoffmengen der $+/w$ -Heterozygoten (schraffierte Säulen) sind relativ zu den Pterinquantitäten der $+/+$ -Geschwister (schwarze Säulen als Einheit) angegeben. Pfeile zeigen an, dass die betreffenden Stoffe bei w/w -Homozygoten (4 Tage alte Fliegen) fehlen. Bezeichnung der Pterine wie in Abb. 1. Nach ZIEGLER-GÜNDER und HADORN (1958).

das *se*-Gen sehr deutlich im Xanthopterin (*X*) und im *HB*-Pterin. Für beide Fraktionen finden wir bei Heterozygoten einen Anstieg in Richtung der *se/se*-Homozygoten. In bezug auf diese biochemischen Phäne wirkt *se* partiell dominant.

Auch das *white*-Gen von *Drosophila melanogaster* manifestiert sich bei $+/w$ -Heterozygoten (Abb. 2). Homozygote Fliegen (w/w -Weibchen) enthalten vier Tage nach dem Schlüpfen keine messbaren Mengen an Pterinen mehr (Pfeile). In $+/w$ -Fliegen wirkt das «rezessive» *w*-Gen teils vermindernd (*DP* und *X*), teils deutlich verstärkend (*SP* und *HB*) auf den Pteringehalt. Damit ist gezeigt, dass die bisher auf Grund der äusseren Augenfarbe als absolut angenommene Rezessivität von *white* für bestimmte verborgene Phäne der biochemischen Pleiotropie nicht gilt. Ähnliche Befunde konnten in unserem Institut in Zusammenarbeit mit Frau Prof. E. GOLDSCHMIDT und Dr. G. E. GRAF an *sepiaoid* (*sed*) und an *brown* (*bw*) erhoben werden.

Nach solchen Erfahrungen an *Drosophila* ist die Suche nach verborgenen Phänen bei scheinbar nicht betroffenen Genträgern – gleichgültig, ob sie homo- oder heterozygot für den betreffenden Faktor sind – auch bei anderen Objekten zu empfehlen. Von besonderer Bedeutung wären derartige Bemühungen in der Humangenetik. Träger von schlecht penetranten oder wenig expressiven Erbfaktoren könnten auf diese Weise festgestellt werden. Schon jetzt ist es in einer Reihe von Fällen möglich, den Genotypus auf Grund von klinisch nicht auffälligen Nebenphänen aufzudecken. Solche Mikrosymptome treten allerdings erst bei Anwendung spezieller Methoden hervor (NEEL 1947, FRANCESCHETTI und KLEIN 1954). Zu erwarten sind bei Verwandten von klinisch Kranken unter anderem folgende Phäne: Erhöhter Harnsäurespiegel (Gicht), erniedrigte Zuckertoleranz (Diabetes), abnormes Enzephalogramm (Epilepsie, Chorea Hun-

tington), verändertes Blutbild (Amaurotische Idiotie) oder verlängerte Gerinnungszeiten (Koagulopathien). (Literaturangaben finden sich bei NEEL und SCHULL 1954, bei HSIA 1957 und BACHMANN 1959).

Zusammenfassend halten wir fest: Dominanz und Rezessivität sind nicht scharf abgrenzbare oder unbedingt feststehende Gegebenheiten. Sie ändern sich als Funktion des äusseren, des humoralen und des genotypischen Milieus. Zudem bestehen unterschiedliche Dominanzreaktionen für die verschiedenen Phäne, die das pleiotrope Wirkungsmuster eines Erbfaktors konstituieren. Solche Einsicht ergibt sich aus der vertieften Beschäftigung mit der Wirkungsweise der Gene. Sobald aber die vielseitige «Problematik der Dominanz» erkannt ist, befruchtet sie rückwirkend wiederum die genphysiologische Forschung.

Literaturverzeichnis

- ALLISON, A. C. (1955): Aspects of polymorphism in man. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 20, p. 239—252.
- BACHMANN, F. (1959): Familienuntersuchungen bei kongenitalem Stuart-Prower-Faktor-Mangel. Arch. Jul. Klaus-Stiftg., 33, S. 27—78.
- BAUR, E. (1919): Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Bornträger, Berlin, S. 1—410.
- FRANCESCHETTI, A., et KLEIN, D. (1954): Le dépistage des hétérozygotes. *Analecta Genetica*, 1, p. 50—78.
- GOLDSCHMIDT, R. (1935): Gen und Ausseneigenschaft. Untersuchungen an *Drosophila*. II. Z. Vererbungslehre, 69, S. 70—131.
- HADORN, E. (1955): Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Thieme, Stuttgart, S. 1—338.
- HADORN, E. and MITCHELL, H. K. (1951): Properties of mutants of *Drosophila melanogaster* and changes during development as revealed by paper chromatography. Proc. nat. Acad. Sci. USA, 37, p. 650—665.
- HERSH, A. H. (1934): On Mendelian dominance and the serial order of phenotypic effects in the *Bar* series of *Drosophila melanogaster*. Amer. Nat., 68, p. 186—189.
- HONING, J. A. (1939): *Canna* crosses. VII. Two types of *Canna glauca* with anthocyanin in the labellum, one dominant, the other recessive to pure yellow. *Pisum*-type or *zea*-type a question of temperature. *Genetica*, 21, p. 325—344.
- HSIA, D. Y.-Y. (1957): The laboratory detection of heterozygotes. Amer. J. Human Genet., 9, p. 98—116.
- LANDAUER, W. (1933 a): A gene modifying frizzling in the fowl. J. Hered., 24, p. 152—156.
- (1933 b): Untersuchungen über das Krüperhuhn. IV. Die Missbildungen homozygoter Krüperembryonen auf späteren Entwicklungsstadien (Phokomelie und Chondrodystrophie). Z. mikro.-anat. Forsch., 32, S. 359—412.
- MORGAN, W. C. (1950): A new tail-short mutation in the mouse whose lethal effects are conditioned by the residual genotype. J. Hered., 41, p. 208—215.
- MORGAN, T. H., BRIDGES, C. B. and STURTEVANT, A. H. (1925): The genetics of *Drosophila*. Nijhoff, 's-Gravenhage, p. 1—262.
- NEEL, J. V. (1947): The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine*, 26, Nr. 2.
- (1951): The population genetics of two inherited blood dyscrasias in man. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 15, p. 141—158.

- NEEL, J. V. and SCHULL, W. J. (1954): Human Heredity. Univ. Chicago Press, p. 1—361.
- SNYDER, L. H. and YINGLING, H. C. (1935): The application of the gene frequency method of analysis to sex-influenced factors, with special reference to baldness. *Human Biol.*, 7, p. 608—615.
- WARWICK, B. L. and DUNKLE, P. B. (1939): Inheritance of horns in sheep. *J. Hered.*, 30, p. 325—329.
- ZIEGLER-GÜNDER, I., und HADORN, E. (1958): Manifestation rezessiver Augenfarb-Gene im Pterininventar heterozygoter Genotypen von *Drosophila melanogaster*. *Z. Vererbungslehre*, 89, S. 235—245.