

Let $P = \| p_{ij} \|$, $i, j = 0, 1, \dots, a$, be the matrix of transition probabilities. Since the chain has two absorbing states P can be decomposed by eliminating the first and last rows and columns of P . Denote by Q the decomposed matrix. Since P is decomposable we have

$$\left. \begin{aligned} p_{i0}^{(k)} &= p_{i1}^{(k-1)} p_{i0} = p_{i1}^{(k-1)} [1 - \gamma_i(a)] \\ p_{ia}^{(u)} &= p_{i, a-1}^{(u-1)} p_{a-1, a} = p_{i, a-1}^{(u-1)} [\gamma_i(a)] \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

Now $p_{i1}^{(k-1)}$ is the element in the i -th row and first column of $Q^{(k-1)}$, and $p_{i, a-1}^{(u-1)}$ is the element in the i -th row and $(a-1)$ -st column of $Q^{(u-1)}$. Hence, for given $\gamma_i(a)$ the above probabilities can be found by ordinary matrix multiplication of Q , or by the method of generating functions³. Having obtained these probabilities equation (8) can be solved to obtain the maximum likelihood estimate of the number of states in the Markov chain.

A. T. BHARUCHA-REID

Department of Statistics, University of California, Berkeley 4, December 14, 1955.

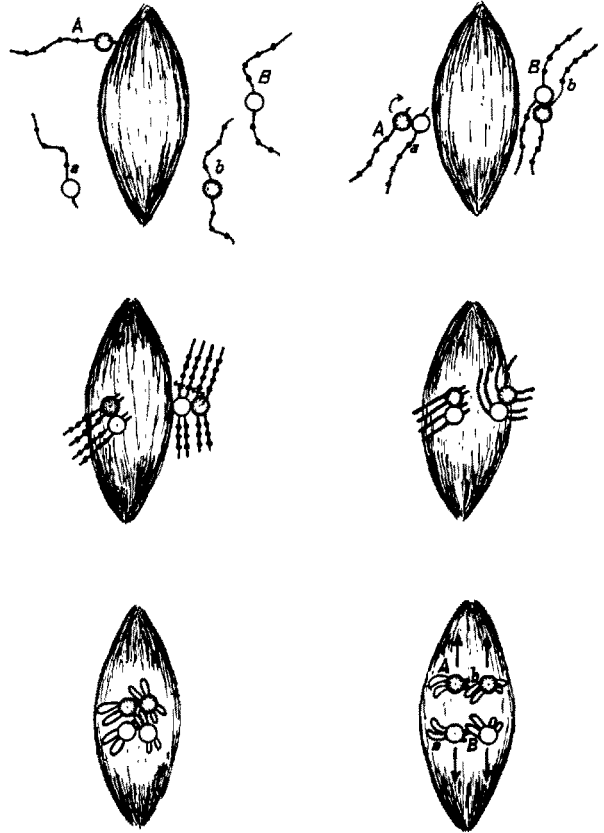
Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt das Problem der statistischen Schätzung der Anzahl der Zustände einer diskreten Markoff-Kette, wenn die zugehörigen Übergangswahrscheinlichkeiten bekannte Funktionen der Anzahl der Zustände sind. Die Methode benutzt das Maximum-Likelihood-Prinzip.

Nonrandom Assortment of Centromeres with Implications Regarding Random Assortment of the Chromosomes*

The genes analyzed by MENDEL¹ showed no linkage, and he proposed that the hereditary characters are assorted independently. The discovery of linked genes provided exceptions and "Mendel's second law" in its current form is stated by STURTEVANT and BEADLE² as follows: "Independent assortment is, in fact, the rule that applies to genes carried by separate chromosome pairs." Since crossing-over randomizes the assortment of genes distal to the centromere, the principle of random assortment applies specifically to the centromeres of separate chromosome pairs; if the centromeres are assorted independently (in the absence of crossing-over) the genes on the separate chromosome pairs will be independently assorted. Even in the most sophisticated texts³ the inference (random assortment of centromeres) is represented as a fact by showing the paternal chromosomes as solid diagrams which are assorted at random to the gametes. Since the centromere itself has

no "character" preferential segregation can be detected only by the behavior of the genes nearest the centromeres. In *Drosophila*, however, chiasmata in the gene-free region of heterochromatin (between the centromeres and the euchromatin of the first, second and third chromosomes) would randomize the effects of any directed assortment of centromeres which might occur.



A diagram showing the effects of nonrandom assortment of the centromeres of two different chromosome-pairs at meiosis in an $AB \times ab$ hybrid. Synapsis of the chromosomes begins at the centromeres and as the synapsed chromosomes travel to the spindle the like centromeres (stippled *versus* open) are attracted to each other. The tetrads line up on the spindle so that like centromeres pass to the same pole. In the absence of crossing-over only recombinant genomes are formed. The diagram describes the events which produce reverse linkage; the same mechanism would produce direct linkage if the two stippled centromeres had originated from the same parent.

Tetrad analysis of *Saccharomyces* has revealed that the centromeres of chromosomes are not assorted independently of each other. R -distributions⁴ have been interpreted to result from the synapsis of the centromeres of chromosomes at meiosis I originating from different parents of the hybrid thus directing recombinant chromosomes to the same poles and reducing the frequency of original combinations except by crossing-over between either of the genes and their respective centromeres (Figure).

These facts led to an analysis of the conventional method of sampling single chromatids from mixed matings of diploid parents otherwise genetically identi-

* This work has been supported by research grants from the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, U.S. Public Health Service C-1179 and C-2140.

¹ G. MENDEL, Verhandlungen Naturforschender Verein in Brunn, Abhandlungen IV (1865).

² A. H. STURTEVANT and G. W. BEADLE, *An Introduction to Genetics* (W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1939).

³ E. W. SINNOTT, L. C. DUNN, and TH. DOBZHANSKY, *Principles of Genetics* (McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1950).

⁴ E. E. SHULT and C. C. LINDEGREN, *Genetica* (in press).

cal. The current practice is to mate a heterozygous diploid *Drosophila* female to several homozygous diploid males and to lump the data from different matings. This procedure would conceal nonrandom assortment of the centromeres (if it occurred) because the frequency of reverse linkage resulting from preferential segregation of recombinant genes would be compensated for in a random sample by an equal amount of direct linkage from other families. The greater the "care" to obtain statistically significant data the more certainly would a random result be obtained.

STURTEVANT⁵ reported preferential segregation of chromosomes in triple-IV *drosophilae* in which crossing-over might not be expected to randomize the effect. Preferential segregation has also been observed by RHOADES⁶, LONGLEY⁷ and MICHIE⁸ in maize and mice. The demonstration that the centromeres of *Saccharomyces* are preferentially segregated suggests the possibility that the phenomenon may be of general occurrence.

C. C. LINDEGREN and E. E. SHULT

Biological Research Laboratory, Southern Illinois University, Carbondale, Illinois, USA., November 15, 1955.

Zusammenfassung

Das Vorkommen «umgekehrter Koppelung» (reverse linkage) bei der Hefe deutet auf die Möglichkeit, dass die Zentromeren nicht homologer Chromosomen zu Beginn der Meiose eine Synapsis eingehen und dementsprechend nicht unabhängig voneinander auf die beiden Tochterkerne der ersten meiotischen Teilung verteilt werden.

⁵ A. H. STURTEVANT, Proc. nat. Acad. Sci. 20, 515 (1934).

⁶ M. M. RHOADES, Genetics 27, 395 (1942).

⁷ A. E. LONGLEY, Genetics 30, 100 (1945).

⁸ D. MICHIE, Nature 171, 26 (1953).

Verhalten von Plasmocytomzellenkulturen nach Beimpfung mit Polioviren aller drei Typen

Nach dem Verhalten in Kulturen menschlichen Gewebes haben die Polioviren als ausgesprochen *cytopathogene Viren* zu gelten. ENDERS und Mitarbeiter¹ haben nachgewiesen, dass alle Zellarten menschlicher Embryonen, die in Gewebekulturen gefunden werden können, unter der Wirkung von Polioviren zerstört werden. Chondroblasten waren die einzigen Zellen, die nach längerem Kontakt mit Polioviren einen normalen Aspekt zeigten, wobei es aber nach ENDERS² nicht sicher ist, ob diese Zellen noch lebensfähig waren. Gleicherweise scheinen alle bisher untersuchten menschlichen Zellen postnatalen Ursprunges auf den Kontakt mit Polioviren aller drei Typen mit Poliovirusvermehrung zu antworten, wobei die Zellen selber zugrunde gehen. Eine zytopathogene Wirkung der Polioviren ist bis jetzt auf die Zellen folgender Organe in Gewebekultur festgestellt worden: Haut, Unterhaut, Konjunktiva, Darm, Tonsillen, Appendix, Lymphknoten, Arterien, Thymus, Milz, Sternalmark, Leber, Nieren, Muskel, Uterus, Herz,

Thyreoidea, Hoden und Hirngewebe, Amnionmembranen und Placentargewebe.

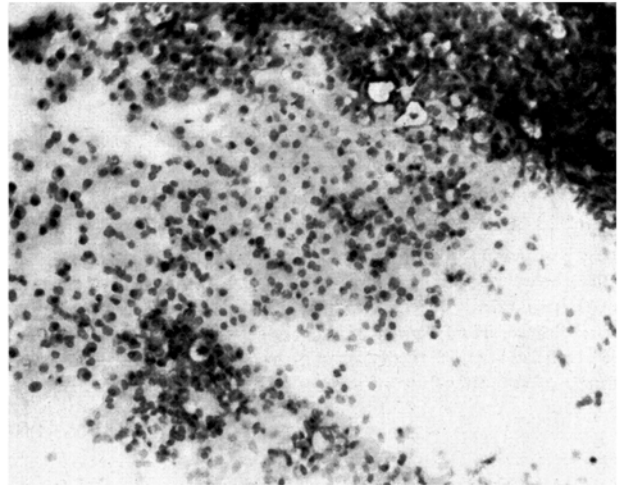


Abb. 1. Aspekt von 15 Tage alten Kulturen, 6 Tage nach Beimpfung mit 2×10^{-6} ID 50 Poliomyelitisvirus Typ I (1a Stockholm). Färbung May-Grünwald-Giemsa. Fibroblasten zerstört. Plasmocytomzellen und Makrophagen überleben ($80 \times$).

Für die Organe postnatalen Ursprunges wurde zudem festgestellt, dass Uterus- und Tonsillengewebe von sicheren Polioantikörperträgern ebenfalls zerstört werden.

Gleich wie normale Zellen verhalten sich auch alle bisher untersuchten krebzig entarteten Zellen gegenüber Polioviren: Cervixkarzinomzellen (HE.-LA-Zellen), wahrscheinliche Lungenkarzinomzellen (Detroit-6-Zellen), Fibrosarkomzellen (A-FI-Zellen), nach eigenen Beobachtungen auch Glioblastomzellen.

Diese Feststellungen führten zu der Annahme, dass in Kulturen menschlichen Gewebes eine absolute zelluläre Resistenz gegenüber Polioviren weder einer bestimmten normalen oder krebzig entarteten Zellart zukommt, noch für gewisse Zellen in Abhängigkeit vom Alter oder der Immunitätslage des Ursprungsorganismus gefunden werden kann.

Trotz unterschiedlichen Lebensbedingungen darf man heute auf eine gewisse, noch nicht genau bekannte Parallelität zwischen der Zellaffinität von Polioviren in Gewebekulturen und im lebenden Organismus schließen. So ist es bis heute nicht gelungen, menschen- und affenpathogene Polioviren aller drei Typen in anderen Gewebekulturen zu züchten als solchen, die vom Menschen oder Affen stammten.

Allerdings scheint eine ubiquitäre Vermehrung im lebenden menschlichen Organismus, wie sie nach Erfahrungen in Gewebekulturen erwartet werden könnte, wahrscheinlich nicht zuzutreffen. Es kann aber als erwiesen gelten, dass sich Polioviren auch *in vivo* in einer gewissen, noch nicht genau bestimmten Anzahl extraneuraler Gewebe vermehren. Die in Gewebekulturen regelmäßig angetroffene Verbindung von Virusvermehrung und Zellzerstörung dürfte allerdings *in vivo* eine Ausnahme darstellen, indem sie heute nur für bestimmte neurale Zellen und nach Beobachtungen an Schimpansen³ auch für Zellen des braunen Fettgewebes sichergestellt ist. Die Bestimmung des Ausmaßes der Virusvermehrung *in vivo* stösst auch im Tierversuch auf Schwierigkeiten, indem die Polioviren nach Ein-

¹ J. F. ENDERS, T. H. WELLER und F. C. ROBBINS, Science 109, 85 (1949).

² J. F. ENDERS, persönliche Mitteilung.

³ G. SHWARTZMAN, S. M. ARONSON, C. V. TEODORU, M. ADLER und R. JAHIEL, Ann. New York Acad. Sci. 61, 869 (1955).