

Ähnlichkeit erstaunlich gering: nur 23 von 153 Aminosäuren, d. h. etwa 15 %, sind homolog. Vergleicht man aber die Aminosäuren, deren Seitenketten ins Innere der kugelförmigen Moleküle weisen, so steigt die Zahl der Homologien auf etwa 33 %. Es scheint also, daß hydrophobe Wechselwirkungen für die Tertiärstruktur des Myoglobins und Hämoglobins und damit indirekt auch für die Funktion dieser Proteine besonders wichtig sind. Dem würde entsprechen, daß abnormale Hämoglobine, die durch Mutationen entstehen, fast immer in denjenigen Aminosäuren verändert sind, deren Seitenketten nach außen weisen, sofern die Mutationen nicht letal sind.

O. Sinanoglu (New Haven) wies darauf hin, daß Desoxyribonucleinsäure (DNS) in Wasser eine Doppelhelix zu bilden vermag, in ähnlichen Lösungsmitteln (Formamid, Alkohole) dagegen denaturiert wird. Bei der Suche nach einer Parallelität zwischen dieser Erscheinung und anderen physikalischen Eigenschaften der Lösungsmittel ergab sich, daß eine Korrelation zur Grenzflächenenergie besteht. Je größer diese ist, desto geringer ist der denaturierende Einfluß eines Lösungsmittels auf die DNS-Struktur.

D. Crothers (Göttingen) fand, daß die Relaxationszeit der Helix-Knäuel-Umwandlung bei der DNS von T2-Phagen vom Quadrat des Molekulargewichtes abhängt. Oberhalb eines Molekulargewichtes von etwa  $2 \cdot 10^7$  verschwindet diese Abhängigkeit fast vollständig. Zur Deutung dieser Ergebnisse wird angenommen, daß pro T2-DNS-Molekül vom Molekulargewicht  $> 2 \cdot 10^7$  mindestens sechs Einzelstrangbrücken vorliegen, d. h. daß die Stränge der DNS-Doppelhelix an mehreren Stellen unterbrochen sind und das gesamte Molekül an diesen Stellen nur durch den jeweils nicht unterbrochenen Strang zusammengehalten wird. Diese Messungen gestatteten auch die Berechnung eines Reibungskoeffizienten für die Abwicklung der Doppelhelix in zwei Einzelstränge durch Rotationsdiffusion. Dieser Koeffizient ist etwa  $10^3$ -mal größer als er in Wasser zu erwarten wäre, was wahrscheinlich auf die größere mikroskopische Viskosität einer geordneten Wasserstruktur in der unmittelbaren Umgebung der DNS-Moleküle zurückzuführen ist. Dem entspricht, daß man die Viskosität der wäßrigen Lösung durch Zusatz von Glycerin auf das Hundertfache erhöhen kann, ohne daß sich der Reibungskoeffizient wesentlich ändert.

Über höhere Formen der Organisation auf molekularem Niveau berichtete A. Lehninger (Baltimore, Md.). Jedes Enzym hat eine katalytisch aktive Stelle, an der die Umwandlung des Substrates zum Produkt vor sich geht. Offenbar gibt es daneben aber weitere, von der katalytisch aktiven Stelle unabhängige Zentren, an denen als allosterische Effektoren bezeichnete Stoffe angreifen und die Tertiärstruktur (und damit die Aktivität) des Enzyms verändern. Daraus ergibt sich eine neue Möglichkeit zur Kontrolle und Regulation der Aktivität von Enzymketten: Das Produkt des letzten Schrittes in einer Enzymkette kann ein allosterischer Effektor sein, der ein vorangehendes Enzym der Kette so verändert, daß seine Aktivität sinkt. Im Gegensatz zur Enzymhemmung durch Rückkoppelung, bei der der Inhibitor dem Substrat des gehemmten Enzyms ähnlich sein muß (da er an der katalytisch wirksamen Stelle angreift), braucht bei allosterischer Hemmung der Effektor keinem Substrat der Enzymkette zu gleichen (da sein Angriffspunkt von dem der Substrate verschieden ist).

Enzyme einer Enzymkette dürften bei der Katalyse aufeinanderfolgender Schritte stets Komplexe bilden, auch wenn sie sich bei der Isolierung als löslich erweisen. Wahrscheinlich sind für die Komplexbildung bindende Zentren in den Enzymen verantwortlich, die den Charakter allosterischer Zentren haben können und füreinander spezifisch sein sollten. Die bisher am besten untersuchten Enzymkomplexe, die auch als solche isoliert werden können, sind das Fettsäure-Synthetase-System und das  $\alpha$ -Ketosaure-Dehydrogenase-System. In beiden Fällen ist das Substrat kovalent an den Enzymkomplex gebunden, während es die Reaktionskette durchläuft.

Membrangebundene Enzymsysteme weisen als neues Element eine Richtungsabhängigkeit auf. Beispielsweise kann eine

in einer Membran ablaufende ATPase-Reaktion ( $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{PO}_4^{3-}$ ) einen pH-Gradienten erzeugen, wenn die Ionen des in die Reaktion eingehenden Wassers von verschiedenen Seiten der Membran kommen. Ähnliches gilt für die Atmungskette ( $\text{XH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{X} + \text{H}_2\text{O}$ ), wenn die Ionen des entstehenden Wassers zu verschiedenen Seiten einer Membran abgegeben werden.

Membranen selbst sind Formen höherer Organisation auf molekularem Niveau. Sie bestehen u. a. aus Phospholipid-Doppelschichten, die durch Eiweißlagen getrennt sind. Membranen machen etwa 60 % des gesamten Zellmaterials aus und erreichen große Flächenwerte (beispielsweise beträgt die Gesamtfläche der Plasmamembran einer Leberzelle rund  $8000 \mu^2$ , und die Mitochondrienmembranen der gleichen Zellart haben zusammen eine Fläche von  $29000 \mu^2$ ). Berücksichtigt man, daß die Phospholipide einer Membran ähnlich wie Proteine zahlreiche verschiedenartige Seitenketten aufweisen, so wird deutlich, daß die Membranen einer Zelle enorme Möglichkeiten zur Kodierung, d. h. zur Informationsspeicherung, bieten. So wäre es zum Beispiel denkbar, daß Proteine nur nach Maßgabe des Phospholipidmusters an eine Membran gebunden werden können.

## Antigen-Antikörper-Reaktionen

G. Edelman (New York) gab eine vorzügliche Einführung in die gegenwärtigen Kenntnisse von der Struktur der Antikörper. Antigen-Antikörper-Reaktionen wurden in diesem Symposium diskutiert, weil sie Beispiele für ein „Gedächtnis“ auf zellulärer Ebene sind.

Injiziert man einem Säugetier ein Antigen so lassen sich etwa vom fünften Tage an im Serum Antikörper nachweisen, die in der Ultrazentrifuge mit 19 S sedimentieren. Ihre Produktion erreicht nach weiteren vier Tagen ein Maximum und sinkt dann stark ab, sofern die Antigendosis einen Schwellenwert nicht überstieg. Nach der Injektion einer überschwelligeren Antigenmenge sind die Verhältnisse zunächst gleich: nach etwa fünf Tagen lassen sich 19S-Antikörper nachweisen. Deren Produktion geht dann zurück, und es erscheinen 7S-Antikörper, deren Menge einen bestimmten Wert erreicht und dabei bleibt, sofern kein weiterer Antikörper injiziert wird.

Die Abmessungen eines 7S-Antikörpers sind etwa  $240 \times 57 \times 19 \text{ \AA}^3$  (aus der Röntgenkleinwinkelstreuung ermittelt). 7S-Antikörper bestehen aus vier Proteinen, die paarweise gleich sind und als L- und H-Komponenten bezeichnet werden. Das Molekulargewicht der L-Komponente beträgt 20000–24000, das der H-Komponente 55000–60000. Zwei H-Komponenten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft, und an jede H-Komponente ist, gleichfalls über eine Disulfidbrücke, eine L-Komponente gebunden. H- und L-Komponenten können getrennt und wieder rekombiniert werden, wobei sich auch H/L-Hybride aus verschiedenen Antikörpern der gleichen Tierart und neuerdings sogar von verschiedenen Tierarten erhalten lassen.

Bis heute ist ungeklärt, ob die zur Bildung des spezifischen Antikörpers benötigte Information in der Zelle bereits vorhanden ist und das Antigen die entsprechende Reaktionskette nur auslöst, oder ob die Zelle die Bildung des Antikörpers erst vom Antigen „lernt“.

In der Diskussion berichtete O. Westphal (Freiburg/Bsrg.) über Versuche zur Immunisierung von Kühen mit reinen Pneumokokken-Polysacchariden als Antigenen. Dabei gibt es eine Optimaldosis; sie beträgt 200 bis 400  $\gamma$  Polysaccharid/Injektion. Gibt man mehr, so steigt die Antikörpermenge nicht mehr an, sondern sinkt (bei weiterer Steigerung der Antigendosis) sogar wieder ab. Die Produktion von Antikörpern gegen verschiedene Antigene ist additiv, doch gibt es auch Kühe, die überhaupt keine Antikörper gegen diese Antigene bilden, was dafür spricht, daß kompetente Zellen (kompetent für die Erkennung der Antigene und die Produk-

tion der Antikörper) vorhanden sein müssen. Die Antikörper-Produktion ist um so besser, je größer das Antigen ist. Sie steigt bei Verwendung vernetzter Polysaccharid-Antigene stark an.

Interessanterweise findet man in der Hämolymphe der Königskrabbe eine  $\gamma$ -Globulin-Komponente, die mit roten Blutkörperchen einen Niederschlag bildet. Das scheint auf ein primitives Antigen-Antikörper-System zu deuten. Antigen-Antikörper-Reaktionen waren bisher nur bei höheren Tieren bekannt.

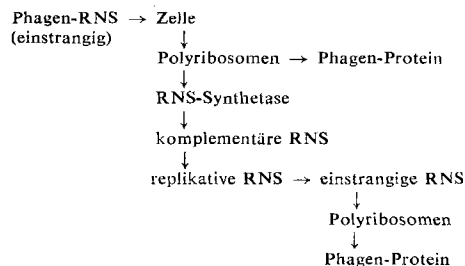
Über die Antikörperbildung bei Transplantationen berichtete *A. Rubin* (Brookline, Mass.). Gibt man nach einer Nierentransplantation dem Patienten am gleichen Tag oder am Tage danach 6-Mercaptopurin, so wird das überpflanzte Organ nicht wieder abgestoßen. 6-Mercaptopurin stört also die Bildung von Antikörpern gegen die körperfremde Niere, wahrscheinlich auf der Stufe der Makrophagen-RNS.

In noch nicht abgeschlossenen Versuchen soll geprüft werden, ob in den Antikörper synthetisierenden Organen eines immunisierten Tieres antikörper-spezifische RNS-Arten auftreten. Kaninchen wurden dazu mit Humanalbumin und -ferritin immunisiert. Bei maximaler Antikörperproduktion wurden die Tiere getötet und die Ribosomen ihrer Milz im Dichtegradienten zentrifugiert.

## Ribonucleinsäure-Reduplikation

Den einführenden Vortrag hielt *R. Smellie* (Glasgow). RNS-Polymerase synthetisiert Ribonucleinsäure aus den vier Ribonucleosid-triphosphaten in Gegenwart von DNS und  $Mn^{2+}$ . Native und einsträngige DNS (DNS vom Phagen  $\Phi$ X-174 oder durch Erhitzen denaturierte DNS-Präparate) können als Matrize dienen. Die Nucleotid-Sequenz der synthetisierten RNS ist komplementär zur Basen-Sequenz der DNS, was für eine komplementäre Basen-Paarung während der RNS-Synthese spricht. Die Komplementarität von Matrize und Produkt ergibt sich aus der Analyse unmittelbar benachbarter Basen (nearest-neighbor analysis), aus der Bildung von DNS/RNS-Hybriden und aus dem Basen-Verhältnis in Matrize und Produkt. Von nativer DNS dienen in vitro beide Stränge als Matrizen für die RNS-Bildung, denn mit einsträngiger  $\Phi$ X-174-DNS als Vorlage entsteht RNS mit einer komplementären Basen-Zusammensetzung, während doppelsträngige  $\Phi$ X-174-DNS ein Produkt mit identischer Basen-Zusammensetzung liefert. Dagegen wird in vivo offenbar nur einer der beiden Stränge nativer DNS kopiert. Dafür spricht folgendes Experiment: die beiden Stränge einer nativen Phagen-DNS ließen sich durch Zentrifugieren im Dichtegradienten trennen. Während in vitro jeder dieser Stränge RNS lieferte, war in Bakterien, die mit den Phagen infiziert worden waren, lediglich eine mRNS nachzuweisen, die mit nur einem der beiden DNS-Stränge ein Hybrid bildet.

Die Reduplikation von Viren-RNS war das Thema des Vortrags von *S. Ochoa* (New York). Wird *Escherichia coli* mit dem Phagen MS2 infiziert, der einsträngige RNS enthält, so bilden die Zellen eine RNS-Synthetase, die sich isolieren ließ. Das Enzym enthält Ribonucleinsäure in einer gegen RNase zum Teil beständigen Form. Offenbar handelt es sich um doppelsträngige RNS. Diese als replikative Form bezeichnete RNS bildet nach dem Vermischen mit anderen RNS-Arten beim Erhitzen und Wiederabkühlen nur mit MS2-RNS ein Hybrid. Man hat also anzunehmen, daß die mit dem MS2-Phagen infizierten Zellen zunächst einen komplementären RNS-Strang synthetisieren, der mit der ursprünglichen Phagen-RNS eine Doppelhelix bildet. Diese replikative Form dient dann als Matrize für die Synthese neuer Phagen-RNS. Die Zerstörung der an das Enzym gebundenen replikativen RNS führt zur irreversiblen Hemmung des Enzyms. Wahrscheinlich gilt für die Bildung neuer Phagen in infizierten Zellen folgendes Schema:



Dabei ist allerdings noch ungeklärt, ob die isolierte Synthetase die komplementäre RNS bildet oder ob dafür ein weiteres Enzym verantwortlich ist.

## Beziehungen zum psychischen Gedächtnis

*H. Hydén* (Göteborg) berichtete einleitend über Versuche mit Ratten, die eine neue Handlungsweise lernen mußten und deren Gehirn dann in den entsprechenden Abschnitten auf seinen RNS-Gehalt analysiert wurde (Analyse der Zellkerne einzelner Neuronen; Nachweisempfindlichkeit:  $\mu\mu\text{g}$ ). Rechtshändige Tiere lernten, ihre Nahrung mit der rechten Vorderpfote aus einer Röhre zu entnehmen. Danach wurde die Röhre so versetzt, daß die Nahrung nur mit der linken Vorderpfote zu erreichen war. Analysiert wurde dann derjenige Teil der somato-sensorischen Hirnrinde, der die Händigkeit des Tieres bestimmt. Man fand eine deutliche Zunahme des RNS-Gehaltes in den Zellschichten der rechten Hirnhälfte. Die entsprechenden Zellen der linken Hirnhälfte dienten als Kontrollen. Die aus den Zellen der rechten (lernenden) Hirnhälfte isolierte RNS zeigte zudem ein höheres Verhältnis von Purin- zu Pyrimidinbasen.

In einem zweiten Versuch mußten die Tiere einen dünnen, 1 m langen, um  $45^\circ$  gegen die Horizontale geneigten Stahl-draht hinaufkriechen, um ihre Nahrung zu erreichen. Bei einer täglichen Lernzeit von 45 min brauchten die Ratten vier bis fünf Tage, bis sie die neue Handlungsweise beherrschten. Analysiert wurden die großen Nervenzellen und die Glia des lateralen Vestibular-Kernes, wobei als Kontrollen Neuronen und Glia aus anderen Hirnteilen des gleichen Tieres sowie von anderen Tieren dienten. Man fand wiederum einen Anstieg im RNS-Gehalt der Nervenzellen sowie im Verhältnis Adenin:Uracil der nuclearen RNS der Nervenzellen und der Glia-RNS.

Möglicherweise sind diese Ergebnisse so zu interpretieren, daß beim Lernen reprimierte Abschnitte der chromosomalen DNS in den Hirnzellen aktiv werden und eine ihnen entsprechende RNS erzeugen, die wiederum zur Synthese spezifischer Proteine führt. Die Anwesenheit dieser Proteine oder die Geschwindigkeit ihrer Produktion könnte die Weiterleitung des nervlichen Reizes beeinflussen. Auch die Glia dürfte an diesem Vorgang beteiligt sein, etwa indem sie die Induktion der RNS-Synthese im Neuron reguliert.

Abschließend zeigte *F. O. Schmitt* (Cambridge, Mass.) einige Möglichkeiten der Informationsspeicherung im Zentralnervensystem auf. Man kann sich das System aus Neuronen, Nervenfasern und Synapsen im Gehirn als dreidimensionales Netz, ähnlich den Gleisen eines Rangierbahnhofs, denken. Das Schicksal eines Impulses hänge dann im wesentlichen davon ab, über welche Strecken des Netzes er weitergeleitet wird. Die Entscheidung darüber könnten die Neuronen haben. Sie üben diese Entscheidung möglicherweise aus, indem sie spezifische Proteine durch ihre Nervenfasern zur Synapse schicken, die dort nur die Weiterleitung bestimmter Impulse gestatten. Sicher ist, daß Protein in den Neuronen ständig synthetisiert wird und durch die Nervenfasern zur Synapse wandert. Aber bis heute ist nicht bekannt, ob dieses Protein nur dem Stoffwechsel der Nervenzellen oder als Baumaterial zur Herstellung spezifischer Verbindungswege oder gar als molekularer Informationsspeicher dient.

[VB 824]