

Die Mosaiktiere des *Mo*-Stammes und seiner Kreuzungen sind häufig steril. Während von den Paarungen normal aussehender Geschwister nur etwa  $\frac{1}{10}$  erfolglos ist, bleibt ungefähr die Hälfte der Paarungen, in denen beide Partner oder die Weibchen Mosaiks sind, und etwa  $\frac{1}{3}$  der Paarungen mit einem Mosaikmännchen ohne Gelege. Gynander wurden bisher nicht beobachtet. Die Gelegegröße, welche in dem *Mo*-Stamm im Verhältnis zu anderen Inzuchttümern überhaupt gering ist, ist bei den fruchtbaren Helligkeitsmosaik-♀♀ noch um etwa

30% kleiner als bei den normalaussehenden Geschwister-♀♀. Auch die Aufwachszahl der Nachkommen von Mosaikeltern ist niedriger als in Zuchten, bei deren Eltern *Mo* sich nicht ausprägte. Die Nachkommenzahl in Zuchten mit einem oder zwei Mosaikeltern ist im Mittel nur etwa halb so groß wie in gleichzeitig laufenden Zuchten von Nicht-Mosaik-Eltern aus demselben Stamm. Wahrscheinlich sterben Eier, Embryonen und Larven mit bestimmten unregelmäßigen Chromosomenkombinationen in verschiedenen Stadien ab.

## BERICHTE

### Arbeiten von L. Pauling und Mitarbeitern<sup>1</sup> über die Bildung von Antikörpern in vitro und über Haptene mit 2 und mehr Haftgruppen

Im Jahre 1940 veröffentlichte L. Pauling<sup>1a</sup> eine Theorie der Struktur und der Bildung von Antikörpern, die durch Arbeiten der Folgezeit eine weitgehende experimentelle Bestätigung erfahren hat. Die Theorie enthält zwei voneinander unabhängige Bestandteile: I. die Annahme, daß Antikörper aus normalen Serum eiweißstoffen durch eine Entfaltung und Neufaltung der Polypeptidketten hervorgehen; II. die Annahme, daß ein Antikörpermolekül 2 spezifische Haftgruppen hat, mit denen es sich an 2 Antigenmoleküle anzuheften vermag. I. steht im Zusammenhang mit der früher von Mirsky und Pauling (Proc. Nat. Acad. Sci. USA. **22**, 439 [1936]) aufgestellten Theorie der Denaturierung der Eiweißstoffe. Ein nativer Eiweißstoff ist danach ausgezeichnet durch eine ganz bestimmte, bei allen Molekülen in derselben Weise festgelegte Anordnung der Polypeptidkette oder Polypeptidketten, aus denen er besteht. Bei der Denaturierung werden lockere Bindungen zwischen den Ketten gelöst und neue wieder eingegangen, wofür eine Unzahl verschiedener Möglichkeiten bestehen, so daß die ursprünglich gleichartigen Moleküle untereinander ungleich werden. Diese Auffassung der Denaturierung wird u. a. gestützt durch die thermodynamische Auswertung reversibler Denaturierungsvorgänge. Es geht daraus hervor, daß die Entropie von denaturiertem Eiweiß

größer ist als von nativem Eiweiß. Da die Molekülgröße in den untersuchten Fällen der reversiblen Denaturierung ungeändert bleibt, so folgt daraus nach dem Satz von Boltzmann eine größere Zahl von Konfigurationsmöglichkeiten für ein denaturiertes Eiweißmolekül als für ein natives. In bezug auf die Bildung der Antikörper äußert Pauling den Gedanken, daß in Gegenwart von Antigen und bei denaturierenden Einwirkungen auf die Serumglobuline eine Umfaltung der Moleküle derart erfolgen kann, daß das umgefaltete Molekül eine maximale Zahl von Nebvalenzen gegen das Antigen-Molekül abzusättigen vermag, wodurch eine spezifische Bindung ermöglicht wird. In den Arbeiten b) und c) wird angegeben, daß es möglich ist, in vitro aus Serumglobulinen und auch aus Serumalbuminen Antikörper zu erzeugen, die spezifisch mit dem Antigen reagieren. Z. B. wurde der Azofarbstoff 1,3-Dioxy-2,4,6-tris-[*p*-azo-phenylarsensäure]-benzol bei 57° 14 Tage mit  $\gamma$ -Globulin vom Rind (hergestellt nach der Methode von Cohn (J. Amer. chem. Soc. **62**, 3396 [1940])) im Brutschrank gehalten. Aus dem Komplex von Azofarbstoff und Globulin konnte mit dem Hapten Arsanilsäure der Farbstoff verdrängt werden und durch Dialyse der Farbstoff und das Hapten vom Globulin abgetrennt werden. Das derartig behandelte  $\gamma$ -Globulin hatte die Fähigkeit gewonnen, spezifisch

mit dem benutzten Azofarbstoff Präzipitate zu bilden. In ähnlicher Weise gelang es, Antikörper gegen Pneumokokkenkohlenhydrate Typ III zu erzeugen, die nur mit diesem Kohlenhydrat und nicht mit den Kohlenhydraten der Typen I und II präzipitiert wurden und ebenso nur Pneumokokken vom Typ III agglutinierten.

Diese Experimente bedürfen wegen ihrer Wichtigkeit noch weiterer Bestätigung. Am KWI für Biochemie wurden von Friedrich-Freksa- und Ruhstroht (unveröffentlicht) die Angaben von Pauling mit dem ebenfalls von ihm zur Antikörperbildung in vitro benutzten Farbstoff Methylblau und  $\gamma$ -Globulin vom Rinde nachgeprüft.  $\gamma$ -Globulin vom Rind stand mehrere Wochen mit Methylblau bei 57° im Brutschrank. Dann wurde das Methylblau durch Dialyse gegen Sulfanilsäure verdrängt und schließlich die Sulfanilsäure durch Dialyse gegen Kochsalz entfernt. Das derartig behandelte  $\gamma$ -Globulin wurde durch Zusatz von Methylblau, nicht aber durch andere Farbstoffe gefällt. Eine Kontrolle von  $\gamma$ -Globulin, die in gleicher Weise ohne Methylblau behandelt wurde, ließ sich durch Zusatz von Methylblau nicht präzipitieren.

Die Arbeiten d)—h) beschäftigen sich mit der zweiten Seite der Paulingschen Theorie, der Verknüpfung von Antigen und Antikörper. Pauling stützt sich auf die von Heidelberger und Marrack entwickelten Vorstellungen über die Präzipitatbildung. Die Präzipitate bestehen danach aus einer abwechselnden Folge von Antigen- und Antikörpermolekülen. Hier-

für ist offenbar Voraussetzung, daß sowohl Antigen wie Antikörper mehr als eine Haftgruppe besitzen. Die Folgerung, daß auch Haptene, wenn sie mehr als eine Haftgruppe besitzen, zur Präzipitatbildung fähig sein sollten, wird in Arbeit d) geprüft.

Kaninchen wurden immunisiert gegen Serum-eiweiß vom Schaf, das mit diazotierter Arsanilsäure nach der Methode von Landsteiner und van der Scheer gekuppelt wurde. Das Antiserum wurde untersucht auf seine Fähigkeit, Präzipitate zu bilden mit 27 verschiedenen Verbindungen, die alle die Phenylarsonäure als kennzeichnende Haptengruppe enthielten, z. B.  $\text{H}_2\text{O}_3\text{As} \cdot \text{---} \cdot \text{N} \cdot \text{---} \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$  20 Stoffe mit 2 oder mehr Haptengruppen gaben Präzipitate mit dem Antiserum, während 7 Stoffe mit nur einer Haptengruppe keine Antikörperfällung herbeiführten. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, daß die Präzipitate durch die Kettenreaktion der wechselweisen Anlagerung von Antikörper- und Antigenmolekülen entstehen, in hohem Maße. Außerdem konnten Gesetzmäßigkeiten aufgefunden werden über die Größe der Präzipitatbildung in Abhängigkeit von der chemischen Struktur dieser künstlichen Halbantigene. Z. B. ist die Präzipitation bei Verbindungen mit 3 oder 4 Haftgruppen nicht wesentlich größer als bei den entsprechenden Verbindungen mit 2 Haftgruppen. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß mehr als 2 Antikörpermoleküle an diesen im Verhältnis zum Antikörper verhältnismäßig kleinen Antigenmolekülen sich gegenseitig hindern.

- <sup>1</sup>a) L. Pauling, A Theory of the Structure and Process of Formation of Antibodies. *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 2643 [1940].
- b) L. Pauling u. D. H. Campbell, The Production of Antibodies in Vitro. *Science (New York)* **94**, 440 [1942].
- c) L. Pauling u. D. H. Campbell, The Manufacture of Antibodies in Vitro. *J. exp. Medicine* **76**, 211 [1942].
- d) L. Pauling, D. Pressman, D. H. Campbell, C. Ikeda u. M. Ika wa, The Serological Properties of Simple Substances. I. Precipitation Reactions between Antibodies and Substances Containing Two or More Haptene Groups. *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 2994 [1942].
- e) L. Pauling, D. Pressman, D. H. Campbell u. C. Ikeda, The Serological Properties of Simple Substances. II. The Effects of Changed Conditions and of Added Haptens on Precipi-
- tation Reactions of Polyhaptenic Simple Substances. *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 3003 [1942].
- f) L. Pauling, D. Pressman u. C. Ikeda, The Serological Properties of Simple Substances. III. The Composition of Precipitates of Antibodies and Polyhaptenic Simple Substances; the Valence of Antibodies. *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 3010 [1942].
- g) D. Pressman, D. H. Brown u. L. Pauling, The Serological Properties of Simple Substances IV. Hapten Inhibition of Precipitation of Antibodies and Polyhaptenic Simple Substances. *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 3015 [1942].
- h) D. Pressman, J. T. Maynard, A. L. Grossberg u. L. Pauling, The Serological Properties of Simple Substances. V. The Precipitation of Polyhaptenic Simple Substances and Antiserum Homologous to the (*p*-Azophenylazo)-phenylarsonic Acid Group and its Inhibition by Haptens. *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 728 [1943].

Die Arbeit e) beschäftigt sich mit der quantitativen Behandlung verschiedener Einflüsse wie Temperatur, Zeitdauer der Reaktion,  $p_{\text{H}}$  und Zusatz von nicht fällenden Hapteten auf die Menge des Präzipitates, die in allen Arbeiten durch Stickstoffbestimmung nach dem Beispiel von Heidelberger gemessen wird. Die Konkurrenz zwischen einfachem Hapten und Halbantigenen mit mehreren Haftgruppen erfährt eine mathematische Behandlung, deren Ergebnisse befriedigend mit den Experimenten übereinstimmen.

In der Arbeit f) wird geprüft, wieviel Haftgruppen ein Antikörpermolekül besitzt. Zu diesem Zweck wird das Molverhältnis bei den Präzipitaten von Antikörpern mit polyhapteten Verbindungen bestimmt. Das Antikörper-Antigenverhältnis ist bei diesen einfachen Verbindungen im Gegensatz zu den Präzipitaten von hochpolymeren Kohlenhydraten oder Eiweißstoffen unabhängig von der relativen Antigen-Antikörperkonzentration und beträgt 0,75 bei dihaptenen, 0,85 bei trihaptenen und 0,83 bei tetrahapteten Verbindungen. Es ergibt sich dar-

aus, daß die Zahl der Haftgruppen der Antikörpermoleküle im Durchschnitt zwischen 2 und 3 liegt. Es ist danach anzunehmen, daß die Antikörpermoleküle im allgemeinen bivalent sind, daß aber auch trivalente Antikörpermoleküle vorkommen können.

Die Arbeiten g) und h) benutzen die Hemmung der Präzipitation von polyhapteten Verbindungen durch monohaptene Verbindungen dazu, um eine quantitative Bestimmung der Haftfestigkeit von Monohapteten an Antikörper abzuleiten. Es ergeben sich bemerkenswerte Beziehungen zwischen der Stärke der Bindungsfestigkeit und der chemischen Konstitution. Z. B. nimmt die Stärke der Bindung in der Folge Nitrogruppe, Halogen, Hydroxyl, Aminogruppe und Carboxylgruppe ab.

Ebenso wie die systematischen Arbeiten von Pauling und Mitarbeitern über den räumlichen Aufbau von Aminosäureverbindungen auf Grund von vollständigen Fourier-Analysen, so dürften auch diese Arbeiten von grundlegender Bedeutung sein.

H. Friedrich-Freksa.

---

## IN MEMORIAM

---

### Zur fünfzigsten Wiederkehr des Todesstages von Franz Neumann

Inmitten der Ereignisse des vergangenen Jahres kehrte am 23. Mai zum fünfzigsten Male der Tag wieder, an dem Franz Ernst Neumann nahezu 97-jährig in Königsberg die Augen schloß. Am 11. September 1798 in Joachimsthal in der Uckermark geboren, von seinem neunten Lebensjahr an in Berlin erzogen, wandte er sich nach Teilnahme an dem Feldzug von 1815 zunächst im Jahre 1817 dem Studium der Theologie zu, um erst zwei Jahre später unter dem Einfluß des Berliner Mineralogen Weiß zu diesem Fach überzugehen. Seine gleichzeitig getriebenen Privatstudien auf dem Gebiete der Physik und Mathematik gaben ihm alsbald die breite Basis des Wissens, welche damals wie heute eine der wichtigsten Voraussetzungen erfolgreicher eigener Forschung war. So entstehen in den Jahren 1823—26 in Berlin Arbeiten zur Kristallographie, welche ihm zu-

nächst einen Lehrauftrag an der Universität Königsberg verschaffen und ihn der größten materiellen Not entreißen. Nachdem er dann im Jahre 1828 zum außerordentlichen, 1829 zum ordentlichen Professor der Mineralogie daselbst ernannt wird, beginnt sein Leben in die ruhigen Bahnen beharrlichen Schaffens einzumünden. Späterhin übernimmt er auch das Ordinariat der Physik, das er bis zu seiner Emeritierung 1876 innehat. Auch danach bleibt er Königsberg treu, wo er seine Arbeiten fortsetzt in geistiger Frische und in ständigem Gedankenaustausch mit seinem ältesten Sohne und Schüler, dem Leipziger Mathematiker Carl Neumann, bis zu seinem Tode im Jahre 1895.

Die erste große Epoche von Neumanns Wirken fällt in die dreißiger Jahre des vorigen Jahrhunderts, wo er gemeinsam mit dem Astronomen Bessel und dem Mathematiker Jacobi