

bedingt manche Ergebnisse nicht so rasch wie in Friedenszeiten zur Diskussion stehen. Es ist aber zu hoffen, daß durch die neuen Forderungen die Schneeforschung wesentlich vorwärtsgetrieben wird, zumal doch der Schnee eine so auffallende Naturscheinung ist, daß sie trotz aller Schwierigkeiten gründlicher Forschung wert zu sein scheint.

Literatur.

1. J. KEPLER, *Strena seu de nive sexangula*, 1611; — 2. W. A. BENTLEY, *Snow crystals*, 1902. — 3. U. NAKAYA u. Mitarbeiter, *Physical investigations on snow*, Part I—XIII. *J. Fac. Sci Hokkaido Univ.* II 1; 2; 3. — 4. M. VOLMER, *Kinetik der Phasenbildung*, 1939. — 5. L. KRASTANOW, *Über die Bildung der unterkühlten Wassertropfen und der Eiskristalle der freien Atmosphäre*.

Met. Z. 57 (1940) — Beitrag zur Theorie der Tropfen- und Kristallbildung in der Atmosphäre. *Met. Z.* 58 (1941). — 6. A. WAGNER, *Schneebeschaffenheit in ihrer Abhängigkeit von Wind und Wetter*, *Mitt. d. D. u. Ö. A. V.* 59 (1933). — 7. E. EUGSTER, *Schneestudien im Oberwallis und ihre Anwendung auf den Lawinenverbau*, *Beitr. Geol. der Schweiz — Geotechn. Serie — Hydrologie*, Liefg. 2. — 8. H. BADER, R. HAEFELI, E. BUCHER, J. NEHER, O. ECKEL, CHR. THAMS, *Der Schnee und seine Metamorphose*, *Beitr. Geol. der Schweiz — Geotechn. Serie — Hydrologie*, Liefg. 3. — 9. W. PAULCKE, *Praktische Schnee- und Lawinenkunde*, *Verständliche Wissenschaft* 38 (1938) (zusammenfassender Bericht über die Schneearbeiten des Verfassers.) — 10. W. WELZENBACH, *Untersuchungen über die Stratigraphie der Schneeablagerungen und die Mechanik der Schneebewegung nebst Schlußfolgerungen auf die Methoden der Verbaugung*, *Wiss. Veröff. d. D. u. Ö. A. V.* 1930, Nr 9.

Zum Problem der Eiweiß-Autokatalysen.

Von P. JORDAN.

Die *autokatalytische Vermehrungsfähigkeit*, welche wir bei den *Genen* und *Virusteilchen* beobachten — jedes Gen und jedes Virusteilchen entsteht nur in Anwesenheit eines Teilchens gleicher Art —, darf als ein *Grundphänomen* alles organischen Lebens betrachtet werden. Von einem genaueren Verständnis dieser Vermehrungs- bzw. *Verdoppelungs-*vorgänge sind wir wohl noch weit entfernt; wir haben bisher nur spärliche Erfahrungsunterlagen für eine Beurteilung der feineren diesbezüglichen Fragen.

In dieser Lage kann es im heuristischen Sinne als besonderer Vorteil gelten, daß zwei verschiedene Ansätze für eine Theorie dieses Phänomens vorhanden sind, welche dazu einladen, die bislang bekannten Tatsachen versuchsweise zu *beiden* Theorien in Beziehung zu setzen. Zu einem solchen ausführlicheren Vergleich der beiden Theorien möchte der vorliegende Aufsatz einen Beitrag liefern. Es sollen einige Tatsachen besprochen werden, welche zwar keine endgültige Entscheidung ermöglichen, aber doch immerhin, wie mir scheint, mehr zugunsten der vom Verfasser vortragenen Theorie (1) sprechen, während sie für die von FRIEDRICH-FREKSA dargelegte Theorie (2) weniger günstig scheinen.

1. *Theorie des Verfassers*. Die Grundannahme dieser Theorie ist das Vorhandensein einer Anziehungskraft zwischen gleichen (und parallel orientierten) Teilstücken vermehrungsfähiger Moleküle. Ein vermehrungsfähiges Molekül M kann danach aus Teilstücken $\mu_1, \mu_2, \mu_3 \dots$ zusammengesetzt werden, deren jedes die Fähigkeit hat, eine Anziehung auf ein ihm gleiches auszuüben. In einer Lösung, welche jedes der fraglichen Teilstücke $\mu_1, \mu_2, \mu_3 \dots$ als selbständiges Teilchen enthält, kann das *spontane* Zusammentreten dieser Teilchen zu einem Gesamtmolekül M praktisch unendlich kleine Wahrscheinlichkeit haben, während

ein eingebrachtes fertiges Molekül M , indem es sich sukzessive einzelne Teilstücke $\mu_1, \mu_2, \mu_3 \dots$ durch Anziehung anlagert, neben sich ein ihm gleiches Tochtermolekül aufbauen kann.

Zu der Frage, wie die fragliche Anziehung physikalisch-chemisch zu verstehen sei, ist folgendes zu sagen: Die Quantenmechanik liefert in der Tat eine nur zwischen *gleichartigen* (parallel orientierten) Molekülkomplexen eintretende „*Resonanzanziehung*“, sofern diese Molekülkomplexe gewisse Strukturvoraussetzungen erfüllen. Ob diese Strukturvoraussetzungen bei den Eiweißmolekülen wirklich erfüllt sein könnten, darüber habe ich früher selber sehr skeptisch geurteilt. Heute glaube ich, daß diese Skepsis unbegründet war. Sie wurde dadurch veranlaßt, daß ich damals nicht die schönen Ergebnisse von A. EUCKEN und Mitarbeitern kannte, nach welchen in Kristallen organischer Verbindungen das Auftreten *thermisch rotierender Radikale* ein verbreitetes Vorkommnis ist. Denken wir uns, daß das Molekülstück μ_1 in sich eine Anzahl thermisch rotierender Gruppen enthält, deren Rotationen sich wechselseitig beeinflussen, und daß die rotierenden Gruppen elektrische Ladungen tragen, so sind alle Voraussetzungen erfüllt, welche für das Zustandekommen der fraglichen quantenmechanischen Resonanzanziehung nötig sind. Die sich ergebende Anziehungsenergie E ist umgekehrt proportional mit der dritten Potenz des Abstandes R der (parallel orientierten) gleichen Molekülstücke:

$$E \approx 1/R^3. \quad (1)$$

Dieses Ergebnis ist in bestem Einklang mit Überlegungen von FRIEDRICH-FREKSA (a. a. O.) betreffs der wirksamen Kräfte bei der *Paarung* der Chromosomen. Dieser Verfasser hat nämlich ausführlich gezeigt, daß man diesen Vorgang der Paarung gut verstehen kann, sofern man eine mit

$1/R^3$ proportionale Anziehung zwischen gleichen Genen annimmt. Eine Verschiedenheit zwischen der hier erläuterten Theorie und der FRIEDRICH-FREKSAschen Deutung der Paarung ergibt sich erst darin, daß FRIEDRICH-FREKSA die Ursache der fraglichen Anziehung nicht in quantenmechanischer Resonanz, sondern in *statischen* Dipolmomenten sucht, wie sie durch die Ladungsverteilung in einem aus Eiweiß und Nukleinsäure gebildeten starren Molekülgerüst entstehen. Da hierbei eine Dipolwechselwirkung nicht nur zwischen Paaren *gleicher*, sondern auch zwischen je zwei beliebigen Genen eintritt, so ergeben sich für die folgerichtige Durchführung dieser Vorstellung Schwierigkeiten, welche unseres Erachtens von FRIEDRICH-FREKSA unterschätzt worden sind. Rechnet man jedoch mit der — auf einer *dynamischen* Dipolwechselwirkung beruhenden — Resonanzwechselwirkung, so können die Überlegungen FRIEDRICH-FREKSAs zur Theorie der Paarung unverändert übernommen werden.

2. *Beziehungen zu den Ergebnissen CASPERSSONS.* Die Bausteine $\mu_1, \mu_2, \mu_3 \dots$, aus denen sich das Molekül M nach obiger Vorstellung autokatalytisch zusammenfügt, müssen selber schon recht große, einigermaßen verwickelte Komplexe sein. Der Aufbau von Genen — etwa in einer eiweißfrei ernährten Pflanze — ist also in ganz grober Schematisierung als ein *zweistufiger* Vorgang anzusehen. Zunächst müssen einfachere Eiweißstoffe geringeren Molekulargewichts aufgebaut werden — wir wollen sie kurz als die *niederen* Proteine (bzw. Proteide) bezeichnen. Erst ihr Vorhandensein ermöglicht die Eröffnung der autokatalytischen Aufbauvorgänge, in denen sich *höhere* Proteine und Proteide — insbesondere *Gene* — aus den niederen zusammensetzen. Die Unfähigkeit der Virusmoleküle, sich außerhalb von Eiweiß zu vermehren, bildet eine Illustration für diese Zweiteilung des Aufbauvorganges.

Die später zu besprechende Theorie der serologischen Reaktionen läßt uns die *Globuline* des Blutserums zu den *höheren*, eine Autokatalyse erfordernden Proteinen rechnen. Dagegen gehören die Albumine *vielleicht* zu den *niederen* Proteinen.

In einer Reihe schöner Untersuchungen haben CASPERSSON und Mitarbeiter den ausführlichen Beweis geführt, daß für die Eiweißsynthese in der Zelle die Ribose-Nukleinsäure¹⁾ eine entscheidende katalytische Rolle spielt. Es handelt sich um einen recht verwickelten Vorgang, in welchem das Heterochromatin der Chromosomen, der Nukleolus und die Kernmembran mitspielen (3). Die so zustande kommenden Proteine, ausgezeichnet durch einen relativ hohen Gehalt an Hexonbasen, sind

¹⁾ Die verschiedenen Nukleinsäuren unterscheiden sich bekanntlich hinsichtlich ihrer Kohlehydratanteile. Die Chromosomen enthalten die — durch FEULGEN-Reaktion erkennbare — Ribodesose-Nukleinsäure. Dagegen tritt Ribose-Nukleinsäure im Zytoplasma und Nukleolus auf; ferner in Viren.

nach CASPERSSON *einfachere* Proteine: *Wir möchten also in diesem von CASPERSSON untersuchten Vorgang die erste Stufe des Eiweißaufbaues im obigen Sinne sehen.*

CASPERSSON und SCHULTZ sehen darüber hinaus auch die autokatalytische Genvermehrung als wesentlich mitbedingt durch die (Ribodesose-) Nukleinsäure der Chromosomen an. Obwohl dieser Schluß sehr viel weniger ausführlich und zwingend begründet ist als die These der Nukleinsäurekatalyse bei der *ersten* Stufe der Eiweißzeugung, so besteht doch von unserem Standpunkt aus keine Veranlassung, eine katalytische Mitwirkung der in den Chromosomen enthaltenen Nukleinsäure bei der Genverdoppelung radikal auszuschließen. Wichtig ist für uns lediglich, daß die zwei Stufen der Gen-Synthese *begrifflich* scharf zu trennen sind: trotzdem könnte die Durchführung beider Vorgangsstufen teilweise ineinandergreifen derart, daß die katalytische Aufgabe der Nukleinsäure noch nicht zu Ende geführt ist, während die Autokatalyse schon eingeleitet ist. Die als Stütze der These von CASPERSSON-SCHULTZ anzuführenden Tatsachen stehen deshalb nicht in Widerspruch mit unserer Auffassung, wonach

a. eine auf Resonanzanziehung gleicher Moleküle beruhende Autokatalyse für die Genverdoppelung entscheidend ist;

b. eine autokatalytische Vermehrung mindestens in *anderen* Fällen auch *ohne* Mitwirkung der Nukleinsäure möglich ist.

3. *Theorie von FRIEDRICH-FREKSA.* Diese Theorie nimmt an, daß der Eiweißteil eines Gens eine schablonenartige Abbildung im Nukleinsäureanteil dieses Gens erfährt. Und zwar soll das durch die sauren und basischen Gruppen des Eiweißmoleküls gebildete statische Ladungsmuster seine Abbildung in einem *entgegengesetzten* Ladungsmuster der Nukleinsäure finden. Diese Nukleinsäureschablone ermöglicht dann wieder nach der anderen Seite eine Anlagerung bzw. einen Aufbau eines dem ursprünglichen gleichenden neuen Eiweißmoleküls.

Neuere Befunde von SCHRAMM und MÜLLER (4) sind dieser Theorie wenig günstig. Diese Verfasser fanden nämlich, daß die freien Aminogruppen des Tabakmosaikvirusmoleküls großenteils acetyliert oder mit Phenylisocyanat umgesetzt werden können, ohne daß der Vermehrungsvorgang dadurch beeinträchtigt wird: Das in dieser Weise erzeugte chemisch veränderte TM.-Molekül ist noch immer vermehrungsfähig, baut aber *nicht* ein ihm *gleiches*, sondern ein *normales* TM.-Molekül als Tochtermolekül auf. Tatsächlich ist also das Ladungsmuster, soweit es von den freien Aminogruppen herrührt, ganz unwesentlich für den Verdoppelungsvorgang.

Der erläuterte Befund ist aber auch in anderer Hinsicht bedeutungsvoll. Er liefert zum ersten Male den empirischen Nachweis eines Reaktionstyps, welcher theoretisch postuliert worden war als

Grundvoraussetzung der vom Verfasser entwickelten Theorie der serologischen Reaktionen: Diese Theorie rechnet nämlich, um das empirische Material der Serologie erklären zu können, mit dem Vorkommen von Molekülen M' , welche befähigt sind, die Entstehung von Tochtermolekülen M zu katalysieren, die von M' verschieden, aber ihrerseits zu echter autokatalytischer Vermehrung befähigt sind.

Weitere Bedenken gegen die Theorie des statischen Ladungsmusters ergeben sich aus folgender Erwägung: Die Anzahl der möglichen „Schablonen“ aus Nukleinsäure ist vermutlich zu klein gegenüber der Mannigfaltigkeit voneinander verschiedener vermehrungsfähiger Gene. Es steht ja für jedes einzelne Gen nur eine recht begrenzte Anzahl von Nukleinsäuremolekülen zur Verfügung. Bekanntlich ist das Molekül des Tabakmosaikvirus stäbchenförmig mit einer Länge von etwa 200 $m\mu$ und einer Dicke von 15 $m\mu$. Es hat dabei ein Molekulargewicht von rund $23 \cdot 10^6$. Dieses Riesemolekül besteht aus etwa 70 Untereinheiten vom Molekulargewicht 360 000, deren jede anscheinend genau ein Nukleinsäuremolekül enthält, vom Molekulargewicht 11 000.

Da andererseits die Moleküle der Ribodesose-Nukleinsäure wesentlich größer sind (13), wollen wir uns vorstellen, daß ein normales Gen genau ein Nukleinsäuremolekül enthalte. Dies ist vielleicht eine zu sehr vereinfachte, nicht ganz zutreffende Vorstellung, aber als Unterlage der folgenden Erwägung mag diese Vereinfachung erlaubt sein.

Nach der FREKASchen Theorie wäre jedes vermehrungsfähige Gen-Allel eindeutig kennzeichnend durch das Ladungsmuster der ihm entsprechenden Nukleinsäureschablone: Zwei verschiedenen Genen (oder zwei verschiedenen Allelen des gleichen Gens) würden zwei verschiedene Schablonen entsprechen. Jede Schablone besteht aber aus nur einem einzigen Nukleinsäuremolekül. Dabei bedeutet aber keineswegs jede isomere Umlagerung etwa im elektrisch-neutralen Ribodesoseanteil der Nukleinsäure schon eine Schablonenänderung, sondern nur solche Umlagerungen im Nukleinsäuremolekül, bei welchen wirklich das *Ladungsmuster*, also die Lage der Phosphoratome, verändert wird, ist als Schablonenänderung zu bewerten. Darüber hinaus zeigen aber die Befunde von SCHRAMM und MÜLLER, daß sogar noch sehr weitgehende Veränderungen des Ladungsmusters als unerheblich für den Verdoppelungsvorgang angesehen werden müssen, so daß also die Anzahl der wirklich verschieden wirkenden Schablonen eine überaus einschneidende Verkleinerung erfährt. Obwohl es schwierig ist, zahlenmäßig abzuschätzen, wieviele verschiedene und verschieden wirkende Schablonen danach noch aus einem einzelnen Nukleinsäuremolekül gemacht werden könnten, so wird es doch unwahrscheinlich, daß man auf diese Weise die große Mannigfaltigkeit verschiedener reproduktionsfähiger Gen-Allele verstehen könnte.

Allerdings ist auch die Gesamtzahl der verschiedenen Gen-Allele, welche in den rezenten und ausgestorbenen Tier- und Pflanzenarten verwirklicht worden sind, nur sehr unsicheren Schätzungen zugänglich. Bei *Drosophila* haben wir etwa 10^4 verschiedene Gene, und zur Bestimmung der Gesamtzahl ihrer Allele wird ein Faktor 10 bis 100 angebracht werden dürfen. Verwandte Arten haben teilweise dieselben Gene (und dieselben Allele), jedoch wird man nicht unvorsichtig sein, wenn man einen weiteren Faktor 10^6 anbringt, um die Gesamtzahl der im Laufe der Erdgeschichte verwirklichten Allele zu schätzen. Sicherlich ist aber diese Gesamtzahl wohl nur ein kleiner Bruchteil der Anzahl potentiell möglicher vermehrungsfähiger Gene der fraglichen Größe, entsprechend dem allgemeinen Umstand, daß die in der Natur verwirklichten organischen Stoffe nur eine kleine Auswahl der grundsätzlich synthetisierbaren sind. Insgesamt also dürfte für die Gesamtzahl möglicher vermehrungsfähiger Gene der fraglichen Größe ein Wert 10^{15} nicht zu hoch gegriffen sein.

Es ist aber nach obigem, vor allem unter Berücksichtigung der Befunde von SCHRAMM und MÜLLER, schwer vorstellbar, daß aus einem einzigen Nukleinsäuremolekül so viele verschiedene Schablonen gebildet werden könnten.

Wirklich beweisend für die Entbehrlichkeit der Nukleinsäure bei autokatalytischen Eiweißvermehrungen wäre allerdings erst der Nachweis, daß solche Vorgänge auch an *nukleinsäurefreien* Proteiden vor sich gehen. Bemerkenswert — wenn auch wohl für einen endgültigen Beweis noch nicht ausreichend — sind in diesem Zusammenhang gewisse Beispiele, welche autokatalytische Vermehrungsvorgänge auch bei *Fermenten* erkennen lassen. Allerdings scheint es sich bei den bis jetzt gesicherten Beispielen nur um relativ geringfügige Umlagerungen zu handeln, für die überdies die Autokatalyse vielleicht nur *fördernd*, aber *nicht unentbehrlich* ist — wir denken hier an die Bildung von Trypsin aus Trypsinogen — und von Pepsin aus Pepsinogen (NORTHROP).

Die vom Verfasser entwickelte Theorie der *serologischen Reaktionen* gründet sich auf die Voraussetzung, daß autokatalytische Vermehrungen eine sehr verbreitete Erscheinung sind und keineswegs von der Mitwirkung von Nukleinsäure abhängen. Ich glaube, daß die fragliche Theorie — neben einer abweichenden, von PAULING aufgestellten, die einzige heute vorhandene — nicht als eine bloße hypothetische Denkmöglichkeit anzusehen ist, sondern als eine mit logischer Zwangsläufigkeit aus den Erfahrungstatsachen folgende Deutung. In diesem Sinne könnte die fragliche Theorie als eine *Beweisgrundlage* für die These betrachtet werden, daß Eiweiß-Autokatalysen nicht von der Mitwirkung von Nukleinsäure abhängig sind. Bevor aber dieser Punkt näher betrachtet wird, sei eine allgemeinere Erwägung dargelegt.

4. *Ketteneiweiß und Sphäroproteine*. Die Vorstellungen von der Struktur der Eiweißmoleküle sind überwiegend beherrscht von der Idee der FISCHERSCHEN Polypeptidketten. Die Arbeiten von ASTBURY, FREY-WYSSLING und anderen Verfassern haben die vielseitige Verwendbarkeit der Polypeptidkettenvorstellung eindrucksvoll gezeigt. Allgemein dürfen wir sagen, daß für einen großen Teil der Eiweißstoffe, etwa die Keratine, und allgemeiner für alle *mizellaren* Eiweißstrukturen, der Aufbau aus Polypeptidketten — die sich in vielen Fällen zu „Rosten“ und Bündeln vereinigen — abschließend gesichert ist.

Man hat nun vielfach auch die „Sphäroproteine“ von der Kettenvorstellung aus verstehen zu können geglaubt. Als Sphäroproteine (bzw. -proteide) bezeichnet man bekanntlich solche Eiweißsubstanzen, welche streng definierte gleiche Moleküle besitzen. Sie zeigen ihr einheitliches Molekulargewicht (sofern die äußeren Bedingungen, wie p_H , *Stabilität* der fraglichen Moleküle gewähren) in der Ultrazentrifuge; darüber hinaus erweisen sich auch in anderen Experimenten verwandten Charakters (Elektrophorese, Diffusion) die fraglichen Moleküle als untereinander gleich. Zum Teil bilden diese Substanzen wohldefinierte Kristalle, und diese sind für gewisse Fälle röntgenographisch ausführlich untersucht, insbesondere für *Insulin*¹⁾. Die meisten der Sphäroproteine haben *annähernd kugelförmige* Moleküle; doch haben wir diese — der Benennung zugrunde liegende — Eigenschaft hier (vom Üblichen abweichend) *nicht* mit in die Definition einbezogen, weil einzelne wichtige Fälle (Tabakmosaikvirus, Kartoffel-X-Virus) gerade hierin erhebliche Abweichungen zeigen.

Unter Zugrundelegung der Kettenvorstellung hat man diese Sphäroproteine häufig als *eingeknäulte Ketten* gedeutet: Hiergegen müssen jedoch stärkste Bedenken geltend gemacht werden. Schon die Tatsache des einheitlichen Molekulargewichtes müßte eigentlich als Widerlegung dieser Vorstellung bewertet werden. Denn es ist ja eine allgemeine, unser ganzes Wissen von den Kettenmolekülen beherrschende Gesetzmäßigkeit, daß eine in Form langer Ketten vorliegende Substanz *niemals* ein definiertes einheitliches Molekulargewicht zeigt — die Bildung derartiger Kettenmoleküle geht ja schrittweise vor sich — in wiederholten Aneinanderknüpfungen, und dabei ergibt sich keine Möglichkeit vorzugsweiser oder gar ausschließlicher Entstehung einer ganz bestimmten Kettenlänge. Wenn also beispielsweise Insulin derart entstehen würde, daß sich zunächst Ketten bilden, die sich hernach zusammenknäueln, so wäre das Zustandekommen eines einheitlichen Molekulargewichtes unverständlich.

Unabhängig hiervon zeigen aber die röntgenographischen Befunde, daß die Vorstellung einer geknäulten Kette keinerlei Ähnlichkeit mit den

wirklichen Verhältnissen besitzen kann. Indem die Röntgenanalyse für das *Patterson-Harker-Diagramm* des Insulins außerordentlich regelmäßige, stark modellierte Bilder ergibt, zwingt sie zu dem Schluß, daß die Insulinmoleküle auch in ihrem inneren Aufbau durchgehend gleichartig sein und dabei ausgeprägteste innere Symmetrie besitzen müssen. An die früher gegebene Begründung dieses Schlusses (vgl. den Aufsatz a. a. O.) sei kurz erinnert. Der Einfachheit halber denken wir uns den Kristall eindimensional statt dreidimensional. Ist $\rho(x)$ die ortsabhängige elektrische Ladungsdichte im Kristall, so beschreibt uns das *Patterson-Harker-Diagramm* nicht $\rho(x)$ selber, sondern die daraus abgeleitete Funktion.

$$A(x) = \int_0^a \rho(y) \rho(x-y) dy,$$

wo a die *Gitterkonstante* ist.

Wegen der großen Atomzahl in der Zelle des Insulinkristalls ist anzunehmen, daß die Ladungsdichte $\rho(x)$, wenn wir sie kennen würden, ein ganz undeutliches, nur schwach modelliertes Bild ergeben würde. Wenn uns trotzdem $A(x)$ ausgeprägte Maxima zeigt, so bedeutet das, daß in $\rho(x)$ gewisse Paare benachbarter (schwacher!) Maxima *mit immer demselben Abstand zahlreiche Male innerhalb der Gitterzelle wiederkehren*. Insbesondere müssen im Insulinmolekül gewisse Paare benachbarter Radikale in zahlreichen Wiederholungen vorliegen, wobei die Verbindungslinien dieser Paare immer wieder parallel sind und die Abstände immer wieder gleich: nämlich 10,5 Å (diese Abstände verteilen sich über 6 Richtungen), 22 Å und 19,5 Å (diese Abstände über je drei verschiedene Richtungen verteilt).

Die Unmöglichkeit, dies zu vereinbaren mit der Vorstellung eines aus einer Polypeptidkette gebildeten *Knäuels*, wird ergänzend noch unterstrichen durch die von der *Svedberg-Schule* an vielen Fällen beobachtete Tatsache, daß sich Sphäroproteine bei geeigneter Abänderung des Ionenmilieus in Hälften oder Viertel, Achtel, Sechzehntel zerlegen, und zwar in manchen Fällen *reversibel*. Eine ähnliche Zerlegung des Tabakmosaikvirus ist von SCHRAMM (5) erzielt worden. Offenbar könnte man die Vorstellung einer geknäulten Kette bestenfalls noch aufrechtzuerhalten versuchen für die *kleinsten*, bei reversiblen Zerlegungen auftretenden Molekülteile; aber auch für diese muß sie nach den erläuterten röntgenographischen Befunden abgelehnt werden.

Eine wertvolle Bestätigung unserer aus den Röntgenanalysen gezogenen Schlüsse bietet sich in dem Ergebnis einer Arbeit von BUTENANDT, FRIEDRICH-FREKSA, HARTWIG und SCHEIBE (6), welche mit ganz anderer Methodik (Richtungsabhängigkeit der Absorption polarisierten Lichtes in orientierten Molekülen) nachweisen konnten, daß die Nukleinsäure- und Tryptophananteile des Tabakmosaikvirusmoleküls „in einer sehr strengen

¹⁾ Eine kurze Übersicht der Physik der Eiweißmoleküle in P. JORDAN, Naturwiss. 28, 69 (1940).

Ordnung in den Stäbchen vorliegen“, nämlich wahrscheinlich mit einer zur Längsachse senkrechten Lagerung ihrer Ringebenen. Die Verfasser heben mit Recht hervor, daß die damit erwiesene *große Regelmäßigkeit* im Feinbau des Moleküls bei allgemeinen Modellbetrachtungen über den Aufbau von Proteinen grundsätzliche Berücksichtigung finden muß.

Über die Notwendigkeit einer Verwerfung der „Knäueltheorie“ der Sphäroproteine kann also kein Zweifel mehr bestehen. Die geistreich erdachten „Zyklolmodelle“ von D. M. WRINSCH dürfen zwar als sicher unzutreffend angesehen werden, haben aber das Verdienst, Denkmöglichkeiten erläutert zu haben für Modelle, welche im Gegensatz zur Knäuelvorstellung den geforderten hohen Grad innerer Regelmäßigkeit zeigen.

Wir möchten aber eine noch weitergehende These aussprechen: *Eine Umlagerung einer Polypeptidkette in ein größeres Sphäroproteinmolekül kommt niemals vor*; die umgekehrte Umlagerung eines größeren Sphäroproteinmoleküls in eine Kette bedeutet eine nicht mehr rückgängig zu machende Denaturierung.

Gegenüber dem durch ein Höchstmaß innerer Symmetrie ausgezeichneten Sphärozustand eines Eiweißmoleküls muß die Umlagerung in die Kettenform eine überaus große *Entropievermehrung* bedeuten derart, daß mit einer Rückgängigmachung praktisch überhaupt nicht zu rechnen ist. Wir kennen zwar Beispiele reversibler Hitzedenaturierung mit thermodynamischem Gleichgewicht zwischen denaturiertem und normalem Zustand (7). Jedoch scheint es sich dabei um Fälle einer verhältnismäßig *milden* Denaturierung zu handeln, die wohl keinesfalls modellmäßig als vollständige Umlagerung zur Kettenform darzustellen ist. Trotzdem ist auch in diesen Fällen die Entropiedifferenz schon außerordentlich groß.

Wenn wir also die Vorstellung, daß Sphäroproteine durch Knäuelung von Ketten entstünden, radikal ausschließen müssen, so erhebt sich die Frage, auf welche Weise überhaupt ein Zustandekommen größerer Sphäroproteinmoleküle denkbar ist. Es scheint kaum vermeidbar, hier in weitestem Umfange autokatalytische Vermehrungsvorgänge anzunehmen.

Die Situation erfährt eine weitere Zuspitzung dadurch, daß nach SVEDBERG und GRALÉN auch gewisse hochmolekulare *Kohlehydrate* vorkommen, die ebenfalls wohldefinierte Molekulargewichte besitzen, also anscheinend den Sphäroproteinen durchaus an die Seite zu stellen sind. Auch betreffs dieser Sphärokohlehydrate wird man sich fragen, wie sie im Pflanzenkörper entstehen können, und man wird kaum umhin können, *entweder* an einen Schablonenprozeß *oder* an eine autokatalytische Selbstvermehrung zu denken. Daß auch diese Moleküle zuerst in Kettenform gebildet werden und dann durch Knäuelung in ihre endgültige Gestalt übergehen sollten, wird wohl nie-

mand vermuten: eine solche Vermutung wäre — ebenso wie bei den Sphäroproteinen — zu widerlegen durch den Hinweis auf die Unmöglichkeit, hierbei ein einheitliches Molekulargewicht zu erzielen. Folglich kommt man dazu, entweder Schablonenprozesse anzunehmen, die nichts mit der Nukleinsäure zu tun haben, oder aber auch für diese Kohlehydrate eine Autokatalyse anzunehmen.

Wir möchten letztere Annahme bevorzugen. Sie gäbe nämlich — im Rahmen unserer Theorie der serologischen Reaktionen — eine Erklärungsmöglichkeit dafür, daß gewisse hochmolekulare Kohlehydrate geeignet sind, als Antigene zu wirken. Wir möchten vermuten, daß es sich bei den antigenen Kohlehydraten ebenfalls nicht um Ketten oder Mizellen, sondern um „Sphärokohlehydrate“ in der Art der SVEDBERG-GRALÉNSchen handelt.

Denn unsere Theorie führt zu der These, daß nur solche Moleküle als Antigene wirken können, welche Bestandteile enthalten, die entweder selber autokatalytisch vermehrungsfähig sind oder mindestens die Fähigkeit haben, in Analogie zu dem SCHRAMM-MÜLLERSchen Vorgang die Bildung autokatalytisch vermehrungsfähiger Moleküle zu katalysieren. Es entspricht dieser theoretischen Forderung, daß weder irreversibel denaturiertes Eiweiß noch typisches Ketteneiweiß (Gelatine, Keratin) antigen wirksam ist.

5. *Serologische Reaktionen.* Wir kommen endlich zur Theorie der serologischen Reaktionen, deren Beurteilung engstens verknüpft ist mit der der oben erörterten Fragen. Gewisse Sphäroproteine (und anscheinend Sphärokohlehydrate) haben die Eigenschaft, antigen zu wirken, d. h. bei Einspritzung die Bildung eines spezifischen „Antikörpers“ zu veranlassen, welcher zur Globulinfraktion des Blutserums gehört. Die vom Verfasser gegebene Theorie erklärt nicht nur alle grundsätzlichen empirischen Gesetzmäßigkeiten betreffs dieser so verwickelt erscheinenden Reaktionen, sondern muß meines Erachtens auch als eine durch die Tatsachen *zwangsläufig* vorgeschriebene Deutung gelten.

Grundtatsache ist zunächst, daß die Antikörpersubstanz in viel größerer Menge gebildet werden kann, als eingespritzt wurde: Die Molekülzahl des Antikörpers ist in manchen Fällen wahrscheinlich mindestens $25 \cdot 10^6$ mal so groß wie die Antigenmolekülzahl (14). Hiernach scheint mir die von PAULING (9) gegebene Theorie mindestens unvollständig. PAULING nimmt nämlich an, daß jedes Antigenmolekül als „Schablone“ für die Bildung von Antikörpermolekülen (die als abnorm veränderte Globulinmoleküle aufzufassen wären) wirken soll. Nun ist der Verhältniswert $25 \cdot 10^6$ berechnet unter der Annahme, daß *jedes* Antigenmolekül als Schablone wirksam werde — in Wahrheit muß aber sicherlich damit gerechnet werden, daß nur ein kleiner Bruchteil der eingespritzten Antigenmoleküle zu dieser Wirksamkeit gelangt. Jedenfalls müßte man, um nach der Schablonen-

theorie eine derartige Antikörperbildung in größenordnungsmäßig 24 Stunden zu erhalten, jede Schablone sekundlich mindestens 10^3 Antikörpermoleküle bilden lassen. Das kann wohl als sehr unwahrscheinlich gelten.

Wir möchten also die Schablonentheorie der Antikörperbildung als unzureichend ansehen, und zwar grundsätzlich nicht nur in der speziellen Form, welche ihr PAULING gegeben hat, wobei die oben abgelehnte Vorstellung der Bildung von Sphäroproteinen durch Knäuelung von Ketten eine entscheidende Rolle spielt.

Verwirft man aber die Schablonentheorie, so verbleibt keine andere Möglichkeit als die, daß man die Antikörperbildung auf einen autokatalytischen Vermehrungsvorgang zurückführt.

Dabei ist also an einen zweistufigen Vorgang zu denken, nämlich einerseits die Bildung verhältnismäßig weniger (unter Umständen nur vereinzelter) Antikörpermoleküle unter Mitwirkung des Antigens bzw. seiner fermentativen Abbauprodukte, und andererseits die autokatalytische Vermehrung dieser Antikörper. Der erste Teilvorgang, der eine gewisse Parallele zu dem SCHRAMM-MÜLLERSchen Vorgang bietet, könnte in der Tat als „Schablonenvorgang“ bezeichnet werden insofern, als hier das Antigen bzw. Hapten die Bildung ihm *ungleicher* Moleküle katalysiert. Jedoch gelten für die von PAULING gegebene nähere Ausmalung dieses Schablonenvorganges im Sinne der Kettenknäuelung unsere oben erläuterten Bedenken. Experimentell ist für die Untersuchung dieses Teilvorganges eine bedeutungsvolle neue Methode geschaffen worden durch die von PAULING und CAMPBELL (10) erzielte „Darstellung von Antikörpern in vitro“, bei welcher Globulinmoleküle nach Auflockerung durch milde Denaturierung mit Haptenen zusammengebracht wurden, wobei sich spezifisch angepaßte „Antikörper“ bildeten. Jedoch berühren diese wertvollen Modellversuche offenbar nicht unsere grundsätzliche These der autokatalytischen Vermehrungsfähigkeit der in vivo gebildeten Antikörper.

Es wäre sehr zu wünschen, für diese entscheidende These unmittelbare experimentelle Beweise beibringen zu können. Geeignet wäre hierzu eine treffertheoretische Analyse des Immunisierungsvorganges: Wenn man beweisen könnte, daß — analog einer Virusinfektion (11) — ein einzelnes Antigenmolekül einen lawinenartigen Antikörperbildungsvorgang auslösen könnte, so wäre dieser Beweis eindrucksvoll erbracht. Experimentelle Ergebnisse von PRIGGE schienen mir zu einer derartigen Deutung einzuladen; jedoch ist diese Deutung neuerdings zweifelhaft geworden (12). Natürlich ist es keine Widerlegung unserer Theorie, wenn die nach der PRIGGESchen Methodik erfaßte Immunität erst als Ergebnis einer größeren Zahl von „Treffern“ zustande kommt; nur entfällt dann eine Möglichkeit, aus diesen Untersuchungen Beweismaterial für uns zu entnehmen. Besondere

Untersuchungen zur Trefferstatistik der Immunisierung, die von Herrn PRIGGE und dem Verfasser geplant waren, sind leider durch die Kriegsverhältnisse bislang verhindert worden.

Experimentell günstiger wäre übrigens vielleicht eine analoge trefferstatistische Analyse des Vorgangs der Bildung ABDERHALDENScher *Abwehrfermente*; hier liegen nämlich nach unserer Theorie ganz entsprechende Verhältnisse vor (vgl. a. a. O.). Die empirische Tatsache, daß *größere Dosen* der Einspritzung *geringere Spezifität* der Abwehrfermente ergeben, scheint mir zu bedeuten, daß das bei größeren Dosen entstehende Gemisch von Abwehrfermenten auch solche Komponenten enthält, die bei kleineren Dosen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit entstehen, womit die *Treffernatur* des Primärvorganges bereits erwiesen wäre. Leider stehen nach freundlicher Mitteilung von Herrn ABDERHALDEN auch in dieser Richtung die Zeitverhältnisse einer experimentellen Weiterverfolgung im Wege.

Man kann aber die autokatalytische Antikörpervermehrung auch folgendermaßen aus dem Erfahrungsmaterial ablesen. Es werde etwa einem Meerschweinchen \mathfrak{M}_1 ein Antigen *A* eingespritzt, worauf nach einer gewissen Latenzzeit der Antikörper *K* im Blutserum nachweisbar wird. Man muß sich jetzt fragen, ob diese Substanz *K*, welche als *Neubildung* im Blute auftritt, nicht *auch ihrerseits als Antigen wirkt und einen weiteren Antikörper *K'* hervorruft*. Diese Frage ist früher nicht gestellt worden, weil die seinerzeitige EHRLICHsche Theorie der Immunisierung behauptete, daß die Substanz *K* nicht eine Neubildung sei, sondern vielmehr eine sowieso im Blut vorhandene Substanz, die jetzt lediglich im Übermaß produziert wäre. Aber diese EHRLICHsche Theorie ist (hauptsächlich durch die Ergebnisse LANDSTEINERS) widerlegt, und danach wird die obige Frage unabweichlich.

Ihre Beantwortung wird erleichtert durch Betrachtung eines neuen Experimentes: Die Antikörpersubstanz *K* werde einem zweiten gleichartigen (unbehandelten) Meerschweinchen \mathfrak{M}_2 eingespritzt. Das ergibt eine sog. „*passive homologe Sensibilisierung*“: In diesem zweiten Meerschweinchen \mathfrak{M}_2 wird eine *Neuproduktion der Substanz *K** angeregt!

Offenbar paßt die Bezeichnung „passive homologe Sensibilisierung“ schlecht auf diesen Vorgang. Es liegt ihr die Vorstellung zugrunde, daß \mathfrak{M}_2 passiv, ohne eigene Reaktion, eine Antikörperzufuhr erfährt und damit in den „sensibilisierten“ Zustand versetzt wird. Diese Vorstellung ist aber durch genauere Untersuchungen als falsch erwiesen: Tatsächlich handelt es sich, wie schon gesagt, um eine durch Einspritzung von *K* angeregte Neubildung der Substanz *K*, und zwar verläuft diese Neubildung in allen Einzelheiten nach der Art einer durch Antigenzufuhr angeregten Antikörperbildung. (Man vergleiche betreffs der Einzelheiten

die eindrucksvolle Darstellung von DOERR, kurz referiert in dem Aufsatz a. a. O.) Man kann also, sobald man sich von jener irreführenden Bezeichnung frei macht, die Antwort auf obige Frage ablesen: *Der Antikörper K wirkt in der Tat auch als Antigen, und zwar ist der entsprechende Antikörper identisch mit K selbst.*

Dieser Schluß bestätigt sich bei der Betrachtung eines weiteren Experimentes. Es werde ein Tier sensibilisiert durch eine *äußerst kleine* Antigen-dosis (z. B. ein Meerschweinchen durch 0,0001 cm Fremds Serum). Dann müssen wir theoretisch erwarten, daß zunächst auch nur eine minimale Menge des Antikörpers K gebildet wird; daß aber diese Antikörpersubstanz dann ihrerseits als Antigen wirkt und nochmals denselben Antikörper erzeugt. Fortfahrend wird sich also eine zunehmende Antikörperbildung ergeben. Das entspricht nun in der Tat der experimentellen Erfahrung, nach welcher sich in solchen Fällen eine stark verzögerte Sensibilisierung ergibt, deren allmählicher Anstieg sich über Monate erstrecken kann. DOERR beschreibt diese Sensibilisierung auf Grund der empirischen Befunde in einer Form, welche überraschend genau unserer theoretischen Erwartung entspricht, nämlich als einen „autonomen“ Vorgang, der *nur in seinem Anfang durch das Antigen ausgelöst* ist, aber in seiner weiteren Entwicklung bis zum Abschluß durch die inneren Bedingungen des Organismus reguliert wird.

Eine ausführlichere Darstellung unserer Theorie der serologischen Reaktionen (einschl. der AB-

DERHALDENschen Abwehrfermentreaktionen) soll hier nicht gegeben werden, da dazu nur das früher (a. a. O.) Gesagte zu wiederholen wäre. Grundlage und Hauptinhalt dieser Theorie ist die These, daß *Antikörper und Abwehrfermente zu autokatalytischer Vermehrung befähigt sind.*

Darf diese These als richtig angenommen werden, so ergeben die reichen experimentellen Möglichkeiten der Serologie und Abwehrfermentforschung mannigfaltige Ansatzpunkte zur näheren Erforschung jenes biologischen Grundphänomens, als welches wir die Vermehrungsfähigkeit der Gene und Virusmoleküle zu bewerten haben.

Literatur.

1. P. JORDAN, Physik. Z. 39, 711 (1918) — Naturwiss. 29, 89 (1941). — 2. H. FRIEDRICH-FREKSA, Naturwiss. 28, 376 (1940). — 3. Vgl. T. CASPERSSON, L. SANTESSON, Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 46 (1942).
4. G. SCHRAMM, H. MÜLLER, Hoppe-Seylers Z. 266, 43 (1940); 274, 267 (1942). — 5. G. SCHRAMM, Naturwiss. 31, 94 (1943). — 6. Hoppe-Seylers Z. 274, 276 (1942). — 7. Vgl. die Angaben in dem oben erwähnten Aufsatz. — 8. P. JORDAN, Z. Immunforsch. 97, 330 (1939) — Naturwiss. 29, 89 (1941). — 9. L. PAULING, J. amer. chem. Soc. 62, 2643 (1940). — 10. Vgl. das Referat Chem. Zbl. 1943 I, 405. — 11. Vgl. K. G. ZIMMER, Biol. Zbl. 63, 142 (1943). — 12. R. PRIGGE, H. v. SCHELLING, Naturwiss. 30, H. 30 (1942). — 13. R. SIGNER, T. CASPERSSON, E. HAMMARSTEN, Nature 141, 122 (1938). — 14. K. LANDSTEINER, Die Spezifität der serologischen Reaktionen. Berlin 1933.

Bemerkungen zum Modell der biologischen Elementareinheiten*).

Von LUDWIG VON BERTALANFFY, Wien.

„Als das große Rätsel der Vererbung erscheint die Frage, wie ein Chromonema aus Polypeptidketten von so komplizierter mikroskopischer Morphologie, daß sie nie wieder de novo erzeugt werden können, seinesgleichen durch Längsteilung hervorbringen kann. Vor der Unerforschlichkeit dieses Naturgeheimnisses müssen wir uns in Ehrfurcht beugen.“ A. FREY-WYSSLING.

Anknüpfend an Ausführungen des Verfassers¹⁾ haben DEHLINGER und WERTZ²⁾ interessante Gesichtspunkte über die biologischen Elementareinheiten entwickelt. Der grundlegende Charakter der Frage nach der Natur dieser Einheiten und ihrer Wachstums- und Teilungsfähigkeit ist allgemein anerkannt; sie bedeutet nach TIMOFÉEFF-

RESSOVSKY „vielleicht das Hauptproblem der zukünftigen theoretischen Biophysik“, und FREY-WYSSLING meint in dem eingangs gegebenen Zitat, in ihr ein unlösbar bleibendes Rätsel sehen zu müssen. In Anbetracht der Wichtigkeit der Frage glauben wir, einige weitere Gesichtspunkte zur Diskussion stellen zu dürfen; Hemmungen, die wir gegen die Veröffentlichung der hier ausgeführten Gedankengänge wegen ihres allgemeinen Modellcharakters hatten, glaubten wir zurückstellen zu sollen, weil neuere Experimentalergebnisse, wie z. B. die Arbeiten von H. RUSKA³⁾, PFANKUCH, SCHRAMM⁴⁾, STRAUB⁵⁾ zeigen, eben zu den hier entwickelten Auffassungen hindrängen und die letzteren anscheinend eine Reihe neuer Gesichtspunkte angeben können.

Unter „biologischen Elementareinheiten“ verstehen wir die letzten, mit der Fähigkeit zur „konvarianten Reduplikation“ (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY) begabten Gebilde. Diese Fähigkeit kommt ins-

*) Die Herren BUTENANDT, DEHLINGER, TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER hatten die große Freundlichkeit, die vorliegende Arbeit im Manuskript durchzusehen. Der Verf. möchte auch an dieser Stelle seinen Dank für wertvolle Kritik und Klärung zum Ausdruck bringen.

¹⁾ L. v. BERTALANFFY, Naturwiss. 28, 521 (1940) — Vgl. auch: Theoretische Biologie II. Berlin 1942.

²⁾ U. DEHLINGER u. E. WERTZ, Naturwiss. 30, 250 (1942).

³⁾ H. RUSKA, Forsch. u. Fortschr. 17, 363 (1941).

⁴⁾ E. PFANKUCH, G. SCHRAMM, vgl. Anm. 9.

⁵⁾ J. STRAUB, Naturwiss. 31, 97 (1943).