

This is in keeping with recent observations by STEKOL, WEISS, and WEISS¹; evidently, in these cases either ethyl transfer takes place or, through a degradation in the course of the transfer process, the ethyl group acts as a source of one carbon atom. Thus, our observation can be considered as additional support for the above statement.

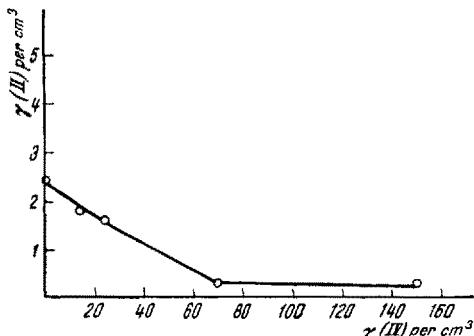


Fig. 2. - Influence of *DL*-ethionine (IV) on the formation of (II), in presence of 5 γ sulfadiazine and 0.025 γ PABA per cm^3 .

No evidence has been sought regarding the form in which the methyl group is transferred from methionine to (II); MACKENZIE² and SAKAMI³ have assumed that the active agent is formate. This mechanism would be parallel to the *chemical* synthesis of xanthine from (II)⁴.

How does PABA participate in this mechanism and how do sulfa-drugs interfere with this participation? It is tentatively suggested that both substances are capable of combining with the "labile methyl group"⁵, which dissociates from methionine; however, whilst the derivative formed from PABA is reactive enough to donate the lone carbon atom to (II), the compound into which the sulfa-compounds are transformed⁶ are stable and do not transfer the carbon atom acquired from methionine. WINKLER and DE HAAN⁷ have shown for the case of *E. coli*, that increasing quantities of sulfa-drugs inhibit the formation of (a) methionine, (b) xanthine, (c) serine, (d) pteroylglutamic acid (and thymine); each of these four sulfa-antagonists exhibits its activity only when the lower members of the series are present; in all cases but the last, PABA has to be present. This tends to show, first, that serine does not participate in the biosynthesis of purine (but rather that the reverse could be true), and, second, that the inhibition at least in (a), (b), (c) involves a "methylation" reaction⁸. It is an interesting speculation that also in the biosynthesis of folic acid a lone carbon atom may be involved.

¹ J. A. STEKOL, K. WEISS, and S. WEISS, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2309 (1950).

² C. G. MACKENZIE *et al.*, *J. Biol. Chem.* **169**, 757 (1947).

³ W. SAKAMI, *J. Biol. Chem.* **179**, 495 (1949).

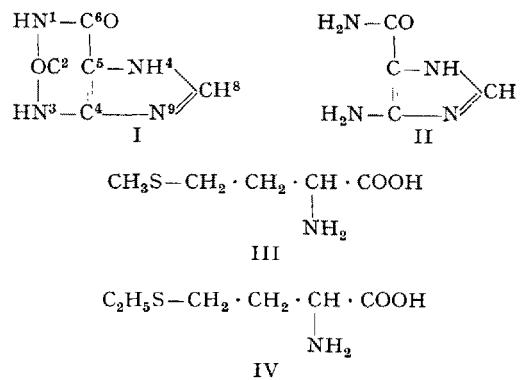
⁴ J. SARASIN and E. WEGMANN, *Helv. chim. acta* **7**, 713 (1924). - F. G. MANN and S. W. G. PORTER, *J. Chem. Soc.* 751 (1945). Compare E. F. CAVALIERI, J. F. TINKER, and A. BENDICK, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 533 (1949).

⁵ V. DU VIGNEAUD, J. P. CHANDLER, and A. W. MOYER, *J. Biol. Chem.* **139**, 917 (1941).

⁶ Compare the very complex products which are formed by interaction of sulfadiazine and formaldehyde: J. DRUEY and A. BECKER, *Helv. chim. acta* **31**, 2184 (1948).

⁷ K. C. WINKLER and P. G. DE HAAN, *Arch. Biochem.* **18**, 97 (1948).

⁸ Compare B. L. STOEHLER, *J. Bact.* **59**, 105 (1950).



This investigation is part of a thesis submitted by RUTH BENISHAI to the Hebrew University, Jerusalem, in partial fulfilment of the requirements for the degree of Ph. D. The experimental details will be published elsewhere.

RUTH BENISHAI, BENJAMIN VOLCANI, and ERNST D. BERGMANN.

Weizmann Institute of Science, Rehovoth, Israel,
August 10, 1950.

Zusammenfassung

In Kulturen von *Escherichia coli*, die durch Sulfonamidverbindungen gehemmt sind, wird 4-Amino-imidazol-5-carboxamid (II) gebildet. Diese Substanz ist eine Zwischenstufe in der Biosynthese des Purin-(Xanthin-)Systems. Das fehlende Kohlenstoffatom C² wird durch Methionin (III) geliefert. Der Überträger des Kohlenstoffatoms ist die *p*-Aminobenzoësäure. Cholin, Betain und Serin können das fehlende C² nicht liefern. Äthionin (IV) verhält sich wie Methionin.

Über von Cu⁺⁺ abhängige bakteriostatische Wirkungen

Es ist bekannt, daß 8-Oxychinolin eine ausgeprägte bakteriostatische und insbesondere auch tuberkulostatische Wirkung besitzt. Von ALBERT, RUBBO, GOLDACRE und BALFOUR¹ sowie von ALBERT und D. MAGRATH² wurde diese Eigenschaft mit der Fähigkeit dieser Verbindung zur Bildung von Metallkomplexen in Zusammenhang gebracht. Wir haben in einer früheren Arbeit³ durch einen Vergleich des 8-Oxychinolins mit dem Isosteren 4-Oxybenzthiazol versucht, Einblicke in diese Beziehungen zu gewinnen.

In einer Reihe von Arbeiten verschiedener Autoren wurden für die Vorstellung, daß an der Beeinflussung des Stoffwechsels der Tuberkelbazillen Metallionen, insbesondere Cu⁺⁺ beteiligt sind, weitere Hinweise gebracht⁴. Im folgenden wollen wir über eine Beobachtung berichten, die gleichfalls in diesen Zusammenhang gestellt werden kann. 8-Oxychinolin wirkt auf das Oberflächenwachstum von Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährösung in einer Konzentration von m/50 000 total hemmend. Verwendet man das Cu-Salz des 8-Oxychinolins

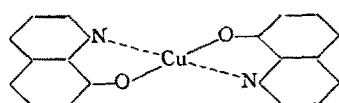
¹ A. ALBERT, S. D. RUBBO, R. J. GOLDACRE und B. G. BALFOUR, *Brit. J. exper. Path.* **28**, 69 (1947).

² A. ALBERT und D. MAGRATH, *Biochem. J.* **41**, 534 (1947).

³ L. A. BINSWANGER, H. ERLENMEYER, E. SORKIN und E. SUTER, *Helv.* **31**, 1975 (1948).

⁴ E. CARL und P. MARQUARDT, *Z. Naturforschg.* **4b**, 280 (1949). - K. LIEBERMEISTER, *Z. Naturforschg.* **5b**, 79, 254 (1950); *Dtsch. med. Wschr.* **75**, 621 (1950). - E. SCHRAUFSTÄTTER, *Z. Naturforschg.* **5b**, 190 (1950). - L. HEILMEYER, *Klin. Wschr.* **26**, 649 (1948).

so zeigt dieses unter den gleichen Bedingungen eine totale Wachstumshemmung bereits bei m/100 000. Interessant ist nun, daß durch eine Cu-Ionen-Konzentration über das Verhältnis Oxychinolin:Cu⁺⁺ = 2:1 hinaus eine weitere Steigerung der Wirkung verursacht wird. Wir fanden, daß, wenn die Konzentration der Cu-Ionen in der Lösung m/5000 beträgt, Oxin bereits in einer Konzentration von m/400 000 totale Wachstumshemmung bewirkt. Die hemmende Wirkung ist, wie systematische Untersuchungen gezeigt haben, von der Konzentration der Cu⁺⁺ abhängig. Erwähnt sei, daß in den jeweiligen Kontrollversuchen Cu⁺⁺ ohne Oxin unter den gleichen Bedingungen auf das von uns benutzte *Mycobacterium tuberculosis*, Stamm Vallé, wachstumsfördernd wirken¹.



Ähnliche Verhältnisse fanden wir auch bei andern Mikroorganismen. So wird die für eine totale Hemmung des Wachstums der Kulturen von *Staphylococcus aureus*² benötigte Menge von Oxin durch die Anwesenheit von Cu⁺⁺ stark vermindert, wobei gleichfalls deutlich eine Abhängigkeit von der Konzentration der Cu⁺⁺ zu beobachten ist (Tabelle).

Cu ⁺⁺	Oxin						
	m/10 000	m/25 000	m/50 000	m/100 000	m/200 000	m/400 000	O
m/5000	t. H.	t. H.	t. H.	t. H.	t. H.	t. H.	Ø
m/20000	t. H.	t. H.	t. H.	t. H.	Ø	Ø	Ø
m/50000	t. H.	t. H.	t. H.	t. H.	Ø	Ø	Ø
m/100000	t. H.	t. H.	t. H.	Ø	Ø	Ø	Ø
m/200000	t. H.	t. H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
m/400000	t. H.	t. H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
0	t. H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

t. H. = totale Hemmung; Ø = Wachstum.

Über den Mechanismus und über entsprechende Versuche mit anderen Verbindungen und Ionen wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

E. SORKIN, W. ROTH und H. ERLENMEYER

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt der Universität Basel, den 28. Oktober 1950.

Summary

The growth inhibiting effect of 8-hydroxy-quinoline on tubercle bacilli and *staphylococcus aureus* is significantly increased by Cu⁺⁺. Copper ions alone can not prevent growth in the respective concentrations.

¹ In der Literatur liegen sowohl Angaben vor über eine hemmende als auch über eine fördernde Wirkung der Cu⁺⁺ auf das Wachstum von Tuberkelbazillen, siehe z. B.: W. KOLLE, R. KRAUS und P. UHLENHUTH, *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen*, Verlag G. Fischer & Urban & Schwarzenberg. Erwähnt sei, daß die von uns verwendeten Nährösungen zitrathaltig sind, wodurch die Konzentration der freien Cu⁺⁺ sehr klein wird.

² Über ähnliche Ergebnisse berichtet eine uns inzwischen bekannt gewordene Arbeit von S. D. RUBBO, A. ALBERT und M. I. GIBSON, Brit. J. exp. Pathol. 31, 425 (1950).

Graft Compatibility of the "Pink Eye" Gene in Mice

The "pink eye" gene in mice (*p*) is an autosomal recessive which causes a change of eye colour from black to red, and of coat colour from black to fawn. This gene recurred as a mutation in the CBA line of inbred mice maintained by T. C. CARTER. It, therefore, constituted a useful material for study of the possibility of single gene differences acting as antigens, since it is unlikely that the stock is heterozygous at any loci other than that of the *p* gene. A programme of study of compatibility reactions to skin transplants was in progress, and the *p* line was included, to determine if the gene had a pleiotropic effect on compatibility.

Initially only grafts of +/*p* on to *p/p* hosts were made, and none of these succeeded. It, therefore, seemed likely that the + gene was acting as a source of incompatibility, e.g. as an antigen causing formation of skin antibodies. Further grafts of *p/p* skin on to +/*p* hosts were made and these were successful. This supported the hypothesis. For an animal to be scored as having a successful graft it was kept for at least several weeks after the graft had formed hair, i.e. fawn hair on a +/*p* host, black hair on a *p/p* host.

Recently a modification of the grafting technique has resulted in a marked increase in the proportion of successful grafts. Repeat grafts of +/*p* on to *p/p* have all taken, showing that the earlier failures were due to faulty technique. It is concluded that the + gene has no pleiotropic effect on compatibility to skin grafting.

The study of the + and *p* genes as antigens is being extended by the preparation of rabbit immune antisera. The failure of the gene to act as a source of graft compatibility does not exclude the possibility of it acting as an antigen to rabbit serum.

A. S. FRASER and R. CLAYTON

Genetics Laboratory, Animal Breeding and Genetics Research Organisation, Edinburgh and Department of Animal Genetics, Edinburgh University, October 6, 1950.

Zusammenfassung

Transplantationen von Hautstückchen zwischen Mäusen, die sich nur durch Anwesenheit oder Abwesenheit vom "pink-eye"-Gen unterscheiden, waren erfolgreich. Das zeigt, daß dieses Gen keine Unverträglichkeitsreaktionen hervorzurufen vermag.

Töne hoher Frequenz bei Mäusen¹

Die erste Mitteilung² berichtet über ein "Fiepen" in hoher Tonlage bei der Rötelmaus (*Evotomys glareolus* SCHREB.). In diesem Zusammenhang wurde die Vermutung ausgesprochen, daß es sich dabei um Töne nahe der oberen Hörgrenze des Menschen handelt. Außerdem konnte mit Tönen von 30 000 Hz (Galtonpfeife als Tonquelle) der PREYERSche Ohrmuschelreflex und ein reflektorisches Zucken der Rückenhaut ausgelöst werden. Eine entsprechend objektive Methodik soll nun diese Befunde erweitern.

1. Versuche zur Analyse des Fiepens: Da das Fiepen so hoch ist, daß es nur noch von jüngeren Menschen gehört werden kann, schien es nötig, ein Gerät zu entwickeln, das es ermöglicht, höhere Töne der Wahrnehmung zu erweitern.

¹ Zweite Mitteilung.

² W. SCHLEIDT, Exper. 4, 145 (1948).