

# Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

7. Jahrgang

Juli 1969

Heft 4 (S. 313—392)

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.  
7. Jg., S. 313—324, Juli 1969

## Struktur und Biosynthese von Antikörpern

Von T. O. KLEINE

*Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Hamburg*

(Eingegangen am 10. März 1969)

*Herrn Prof. Dr. Kühnau in dankbarer Verehrung gewidmet*

Die Entstehung der beträchtlichen Heterogenität der Immunglobuline läßt sich bis jetzt nur mit Hilfe von Hypothesen erklären. Bei der Biosynthese eines Antikörpers mit spezifischen antideterminanten Gruppen entfaltet das entsprechende Antigen in bestimmten Zellen des Organismus drei verschiedene Wirkungen: Eine induktive, eine instruktive und eine selektive. Die von HAUROWITZ und BURNER entwickelten Instruktions- bzw. Selektions-Theorien der Antikörper-Synthese sind einzeln heute nicht mehr vertretbar. Vielmehr sind sowohl instruktive als auch selektive Vorgänge bei der Biosynthese der Immunglobuline in den Immunzellen beteiligt.

### *The structure and biosynthesis of antibodies*

Hitherto, only hypotheses have been available for the explanation of the considerable heterogeneity of the immunglobulins. In the biosynthesis of an antibody with specific antideterminant groups the corresponding antigen displays three different activities in certain cells of the organism: inductive, instructive and selective. The instruction or selection theories of antibody synthesis developed by HAUROWITZ and BURNER are today no longer tenable. It is more likely that instructive and selective processes are operating together in the biosynthesis of immunoglobulin in the immuno-cells.

Die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen garantiert die Integrität der ererbten Strukturen eines Organismus (309)<sup>1)</sup> und ist damit ein allgemeines biologisches Prinzip. Die Fähigkeit, zwischen „selbst“ und „nichtselbst“ zu differenzieren, beruht auf einem Erkennungsmechanismus, der bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der phylogenetischen Entwicklung zu beobachten ist, z. B. bei primitiven Vielzellern (Metazoen) (110). Dieser Mechanismus setzt die Erinnerung von Zellen an ihren Erstkontakt mit etwas Körperfremdem voraus, was in biologisch-chemischer Hinsicht bedeutet, daß diese Erinnerung in den Zellen in irgendeiner Weise in molekularer Form niedergelegt sein muß (Mnemie) (274).

Bei Avertebraten geschieht dieser Erkennungsmechanismus mit Hilfe von Oberflächenrezeptoren phagozytischer Zellen, die lediglich spezies-spezifisch bedingte Unterschiede von Zellmembranstrukturen erkennen. Zwischen Strukturen sehr ähnlicher chemischer Zusammensetzung kann jedoch nicht differenziert werden (110). Obwohl bei Schnecken bereits humorale Antikörper-artige Stoffe (Helix-Agglutinine) hoher Spezifität nachgewiesen worden sind (233), dürfte die Erkennung feinsten Unterschiede in der Struktur makromolekularer Oberflächen erst den Wirbeltieren durch die Entwicklung hochspezifischer zellulärer und humoraler Systeme gelingen (110).

Die Vertebraten reagieren auf die Zufuhr eines körperfremden Stoffes (Antigen) mit der Biosynthese von Antigen-spezifischen humoralen Antikörpern, den Immunglobulinen und/oder der Bildung von Immunzellen. Bei den Wirbeltieren haben sich also zwei verschiedene Formen der Immunantwort herausdifferenziert. Qualität und Quantität dieser Immunantwort ist weitgehend von der Entwicklung und Organisation eines Zellsystems aus sog. lymphoiden Zellen abhängig, das sich aus Thymus, Milz, Lymphknoten, Lymphe und Blut zusammensetzt (274, 199, 187).

### Das Zellsystem der Immunantwort

Die *Immunzellen* des zellulären Systems der Säugetiere bestehen in erster Linie aus Lymphocyten verschiedener Größe neben Monocyten und Histiocyten und sind für die *Überempfindlichkeit vom Spättyp* verantwortlich (160, 186). Obwohl über die Biosynthese der Antigen-spezifischen antideterminanten Bereiche ihrer Zellmembranen sehr wenig bekannt ist (185), haben doch einige Versuche gewisse Unterschiede in der Spezifität und Größe dieser antideterminanten Regionen im Vergleich zu denjenigen von Immunglobulinen des humoralen Systems gezeigt (88, 168, 248). Auch bestehen offenbar noch weitere Unterschiede in der Immunantwort zwischen zellulärem und humoralem System (249, 254) (Verhalten bei Röntgenbestrahlung (53, 289, 298), 6-Mercaptopurin (21), Morbus Hodgkin (274), Antikörper-Mangelsyndrom (93) u. a.).

<sup>1)</sup> Wegen des Umfangs und zur besseren Übersicht ist die Literatur hier ausnahmsweise alphabetisch angeordnet.

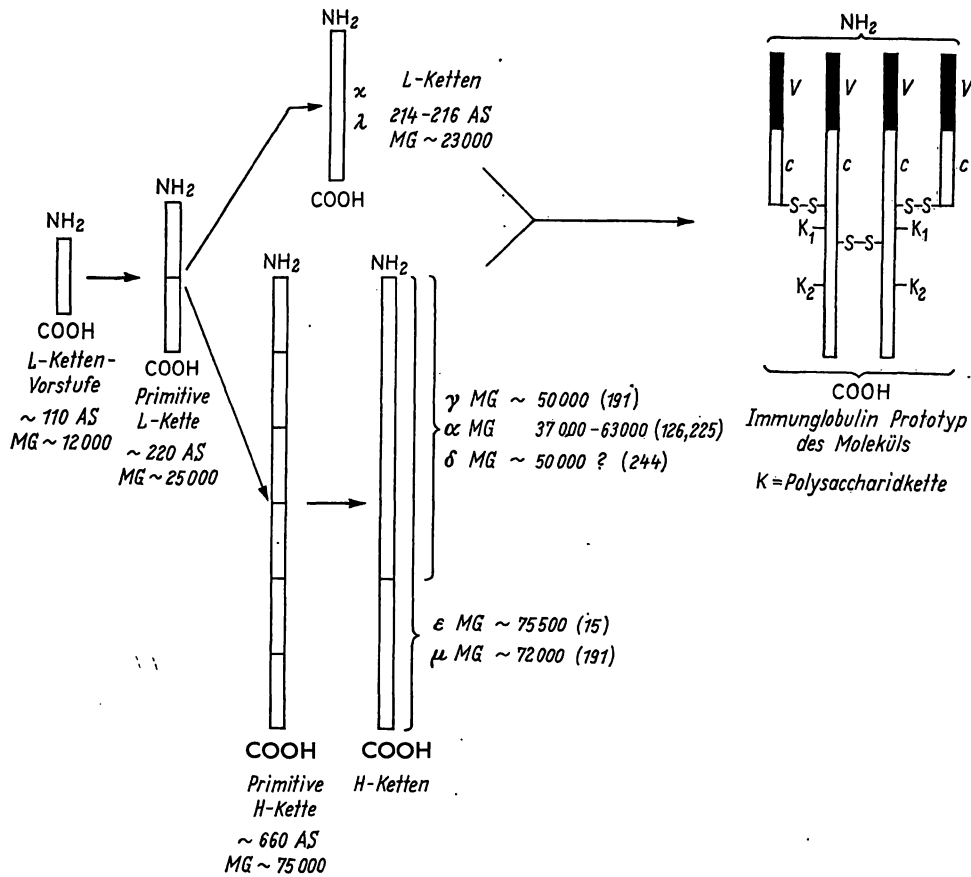


Abb. 1  
Hypothetisches Schema zur phylogenetischen Entwicklung von Immunglobulinen · AS = Aminosäure, MG = Molekulargewicht

## Das humorale System der Immunantwort

Besser erforscht ist das humorale System der Immunantwort: die **Immunglobuline (Ig)**, die für die **Überempfindlichkeit vom Soforttyp** verantwortlich sind (274). Die Ig zeichnen sich durch die außerordentliche Komplexität und Heterogenität ihrer Moleküle gegenüber anderen bereits untersuchter Proteine aus (190). Wesentlich vereinfachend für das Verständnis der Manigfaltigkeit ihrer Polypeptidketten ist die genetisch berechnete Annahme einer **Urpolypeptidkette** (120, 166, 228, 265, 280, 281, 313), die aus etwa 110 Aminosäuren (AS) aufgebaut ist und ein Molekulargewicht von 12000 hat (Abb. 1). Vor mehr als 250 Millionen Jahren dürfte bei den Urvertebraten aus dieser Urpolypeptidkette durch Verdopplung die **primitive L-Kette** (light chain) hervorgegangen sein, bestehend aus 220 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von etwa 25000 und durch Zusammenlagerung dreier L-Ketten die **primitive H-Kette** (heavy chain) mit 660 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von etwa 75000. Mit der weiteren Differenzierung der Urvertebraten in Fische, Lurche, Reptilien, Vögel und Säugetiere wurde das humorale System der Immunantwort immer weiter verfeinert (42, 177, 178, 280): Aus der primitiven L-Kette entwickelten sich sehr wahrscheinlich zuerst die  $\kappa$ - oder die  $\lambda$ -Polypeptidketten (166, 280) mit 214–216 Aminosäuren (98, 128, 153, 162) und einem Molekulargewicht von etwa 23000 und aus der primitiven H-Kette zuerst die  $\mu$ -Ketten, später wohl die  $\gamma$ -,  $\alpha$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Ketten (177), deren Molekulargewichte aus der Abbildung 1 ersichtlich sind.

## Die Heterogenität der Immunglobuline (Ig)

Da je eine leichte und eine schwere Polypeptidkette sich über eine Disulfidbrücke verbinden (monomere Einheit) und die H-Ketten dieser monomeren Einheiten sich wiederum über 1 bis 2 intermolekulare Disulfidbrücken zu einem Makromolekül (dimere Einheit) aufbauen (s. Abb. 1), entstehen mindestens 16 verschiedene **Isotypen** der Ig (Tab. 1). Nach ihren H-Ketten werden die Ig in 5 Hauptklassen eingeteilt: IgG, IgA, IgD, IgE und IgM, die sich in chemischer und biologischer Hinsicht wesentlich voneinander unterscheiden (Tab. 2). Die biologische Heterogenität des Ig ist sehr wahrscheinlich im carboxyterminalen Teil der H-Ketten (Fc-Fragment) verankert (17, 305). Da sich die schweren Ketten vom  $\gamma$ -Typ wiederum in 4 Untergruppen aufteilen ( $\gamma_1$ – $\gamma_4$ ) (102) — möglicherweise auch die  $\mu$ -Ketten (131) —, und eine Vielzahl von Verschiedenheiten in der Aminosäuresequenz der L- und H-Ketten infolge **Allotypien**<sup>2)</sup> (5, 109, 166, 194, 212) und **Idiotypien**<sup>3)</sup> (79, 84, 97, 109, 126, 152, 158, 166, 292, 276) und anderer genetischer Varianten (63) bekannt sind (Gesamtzahl der variablen AS-Sequenzen wird heute auf  $10^5$ – $10^6$  geschätzt (290)), besteht bei den Säugetieren im Gegensatz z. B. zu den Knorpelfischen (177, 178, 228, 258, 280) eine außerordentlich große Heterogenität der Ig. Von dieser beträchtlichen Heterogenität scheinen nur die Idiotypen

<sup>2)</sup> Allotypien = genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Proteinen einer Kettenklasse.

<sup>3)</sup> Idiotypien = individuelle spezifische Strukturunterschiede der Ig, verantwortlich für ihre Antigenpezifität.

Tab. 1  
Aufbau und chemische Eigenschaften der Immunglobuline (Ig) von Säugetieren

	Ig G	Ig A	Ig D	Ig E	Ig M
Kettenanordnung	$(\gamma 1-4)_2 \kappa_2$ $(\gamma 1-4)_2 \lambda_2$ $(\gamma_1 \kappa_1)_2?$ $(\gamma_1 \lambda_1)_2?$	$(\alpha_2 \kappa_2)_n$ $(\alpha_2 \lambda_2)_n$  n = 1, 2, 3	$\delta_1 \kappa_1$ $\delta_1 \lambda_1$	$\epsilon_1 \kappa_1$ $\epsilon_1 \lambda_1$	$(\mu_1 \kappa_1)_5$ $(\mu_1 \lambda_1)_5$
Molekulargewicht (109)	dimer: 136000—170000 (157, 229) polymer: ~ 900000 (157)	(156000—170000) <sub>n</sub> (126, 225) für n = 1/2: 63000 Transportstück: ~ 50000 (126, 225)	~ 140000? (244)	~ 200000 (15)	910000—930000 (133) (191) + Aggregate (184)
Kohlenhydratgehalt % (20, 109, 231)	2,4—2,9 (77, 214)	4,9—10,5 (118, 251, 255)	?	?	12,2 (206)

Tab. 2  
Biologische Eigenschaften der Immunglobuline von Säugetieren (191, vervollständigt nach 134, 135, 136, 243, 274)

	Ig G	Ig A	Ig D	Ig E	Ig M
Gehalt im Serum (mg/ml)	Ig G <sub>1</sub> ≈ 9 Ig G <sub>2</sub> ≈ 2,5	Ig G <sub>3</sub> ≈ 1 Ig G <sub>4</sub> ≈ 0,5	≈ 4	≈ 0,03	≈ 1
Halblebenszeit (Tage)	23	6	3	5	0,4
Syntheserate (g/Tag)	2,3	2,7	—	—	—
Durchtritt durch Placenta	+++	—	—	—	—
Komplementfixation	+++	—	—	—	—
Arthus-Reaktion	+	—	—	—	—
Agglutinationsaktivität	„1“	variabel	—	—	10—1000
In-vitro-Opsonisation	500—1000	—	—	—	„1“
Reagin-Aktivität	—	+?	—	+	—

für die spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion der Ig benötigt zu werden. Alle Allotypen und z. T. Isotypen dürften phylogenetisches Beiwerk (153) darstellen.

### Struktur der Immunglobuline

Zunächst soll auf die Struktur der einzelnen Ig-Klassen eingegangen werden, soweit sie bis heute bekannt ist. Alle Ig sind aus L- und H-Ketten aufgebaut, deren *aminoterminale* Hälfte V eine individuell-*variable* AS-Sequenz aufweist und deren *carboxyterminale* Hälfte C eine klassen-*invariable* AS-Sequenz besitzt (Abb. 1) (109, 120, 161, 166, 195, 236, 297), welche jedoch von Klasse zu Klasse charakteristische Unterschiede zeigt (61, 109). Die variable Hälfte V determiniert die Spezifität des Antikörpers (166). In ihr sind jedoch die Anordnungen einiger Aminosäuren spezies- und interspeziespezifisch konstant (235). Bis heute ist nicht bekannt, ob der variable Teil V in L- und H-Ketten die gleiche Länge aufweist.

Die V-Stücke von je einer L- und H-Kette stellen den antideterminanten Bereich einer monomeren Ig-Einheit dar (166, 189, 240, 241): *monovalenter Antikörper*. Die Dimeren von IgG, IgA, IgD und IgE (?) sind bivalent. Außerdem können mit Hilfe weiterer intermolekularer Disulfidbrücken hexamere (IgA) und dekamere (IgM) Moleküle mit besonderen biologischen Eigenschaften entstehen.

### Immunglobulin IgA

IgA ist ein Antikörper mit spezifisch angepaßter Oberflächenfunktion (23, 126, 271). Er kommt in einer großen Vielgestaltigkeit vor: Bis jetzt sind monomere (255), dimere (210, 255), tetramere (35, 255) und hexamere (126) Moleküle beschrieben worden. Bei einigen bestehen offenbar zwischen L- und H-Ketten nur Kohäsionsbindungen, jedoch keine intermole-

kularen Disulfidbrücken (103, 255). Mit Hilfe eines im Drüsengewebe synthetisierten Transportproteins werden 2—3 dimere Einheiten wahrscheinlich über Disulfidbrücken (22) (Abb. 2) gekoppelt. Das Transportprotein dürfte Teile von L-Ketten besitzen.

### Immunglobulin IgM

IgM ist ein Antikörper mit spezifischer Agglutinationsaktivität, also der Fähigkeit die Verklumpung partikulärer Antigene herbeizuführen. In diesem Ig lagern sich 5 Dimere über Disulfidbrücken zu einem dekameren, pentavalenten Makromolekül zusammen (192, 193, 203, 217, 234, 278, 184). Warum von den potentiell vorhandenen 10 Antideterminanten nur 5 Antikörperaktivität entfalten, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise spielt die Quaternärstruktur des Dekamers dabei eine Rolle: Sie dürfte nämlich abweichend von dem hier dargestellten Modell (Abb. 3) entweder einer Kugel bzw. einem Rotationsellipsoid entsprechen (3), oder aber einem fünfbeinigen, spinnenartigen Körper (37, 256) (Abb. 4).

Bei ersterem Modell würden die 5 im Inneren des Rotationsellipsoids gelegenen Antideterminanten aus sterischen Gründen mit dem spezifischen Antigen nicht reagieren können. Beim zweiten Modell wäre dies durchaus möglich, da die einzelnen Fortsätze des spinnenartigen Körpers gut beweglich sind (190). Möglicherweise gibt die von SUZUKI und DEUTSCH isolierte dimere Untereinheit des IgM, bestehend aus 2.H- und 3.L-Ketten, einen Hinweis auf eine strukturell bedingte Hemmung jener 5 Antideterminanten, zumal der antideterminante Bereich des IgM im Vergleich zu IgG kleiner zu sein scheint (154).

In letzter Zeit ist ein makromolekulares Ig mit Eigenschaften von IgG isoliert worden (157). Ob sich dieses Makromolekül auch aus 5 Dimeren zusammensetzt, kann bis jetzt nur vermutet werden.

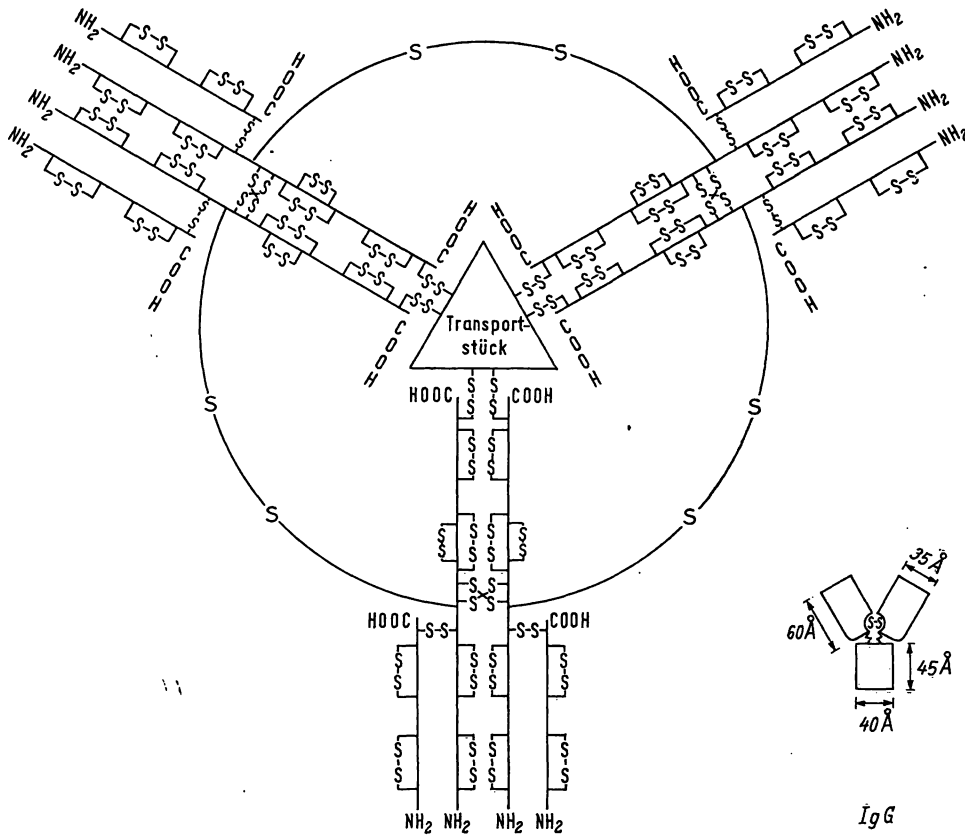


Abb. 2

Abb. 4

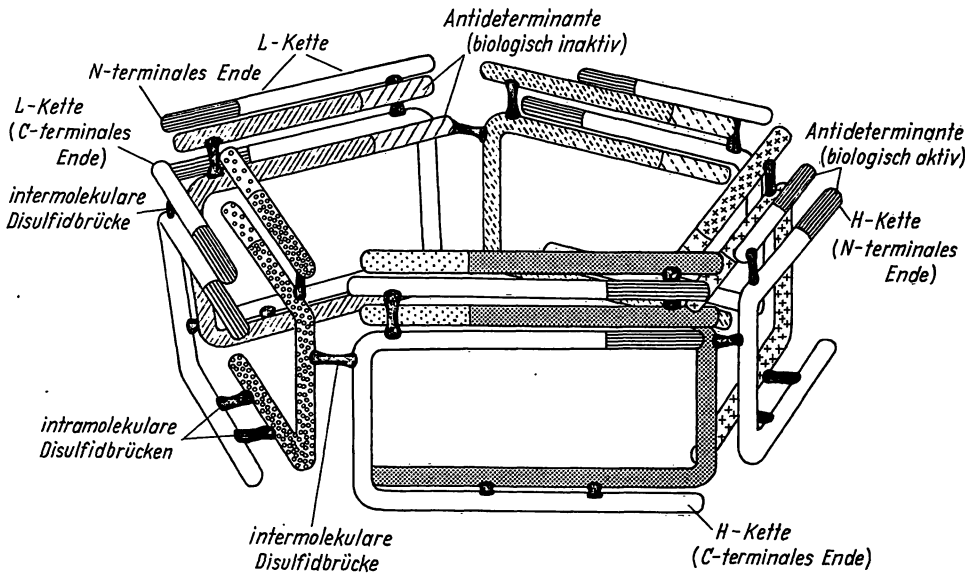


Abb. 3

Abb. 2  
Modell eines Colostrum-Immunglobulins A (126, 255)

Abb. 3  
Modell eines Immunglobulins M (Modifiziert nach STEFFEN)

Abb. 4  
Ultrastruktur der Immunglobuline IgG und IgM  
Elektronenmikroskopische Befunde von VALENTINE und GREEN (300) bzw. CHESEBRO und Mitarbeitern (37)

**Immunglobulin IgG**

Der Aufbau, die Struktur und der antideterminante Bereich des IgG soll an Hand eines tetrameren Modells (Abb. 4 u. 5) des IgG von Säugetieren (264, 306) dargestellt werden, dessen Zusammensetzung und Konfiguration in den letzten Jahren weitgehend erforscht worden sind. Wie Abbildung 5 zeigt, ist das IgG aus 2 L- und 2 H-Ketten aufgebaut.

In der *Tertiärstruktur* der L- und H-Ketten — nur kleine Teile weisen  $\alpha$ -Helices auf (264, 294) — befinden sich an ganz bestimmten Stellen 2 bzw. 4 intramolekulare Disulfidbrücken, die Molekülschleifen entstehen

lassen: Für L-Ketten zwischen der 23. und 88. bzw. 134. und 194. N-terminalen Aminosäure (98, 81, 166, 265); für H-Ketten (bis jetzt nur teilweise erforscht<sup>4)</sup>) zwischen der 22. und 80. bzw. 126. und 180. carboxy-terminalen Aminosäure (50, 80, 91, 120, 121, 227).

Die thermodynamisch stabile *Quaternärstruktur* des Moleküls (s. Abb. 5) wird nicht nur durch je eine intermolekulare Disulfidbrücke (kovalente Bindung) zwischen L und H und einer bis zwei Disulfidbrücken zwischen H- und H-Ketten garantiert, sondern auch durch Kohäsionsbindungen, die sich infolge homo-

<sup>4)</sup> G. M. EDELMAN, und Mitarbeitern gelang inzwischen die vollständige Aufklärung der Aminosäuresequenz des IgG.

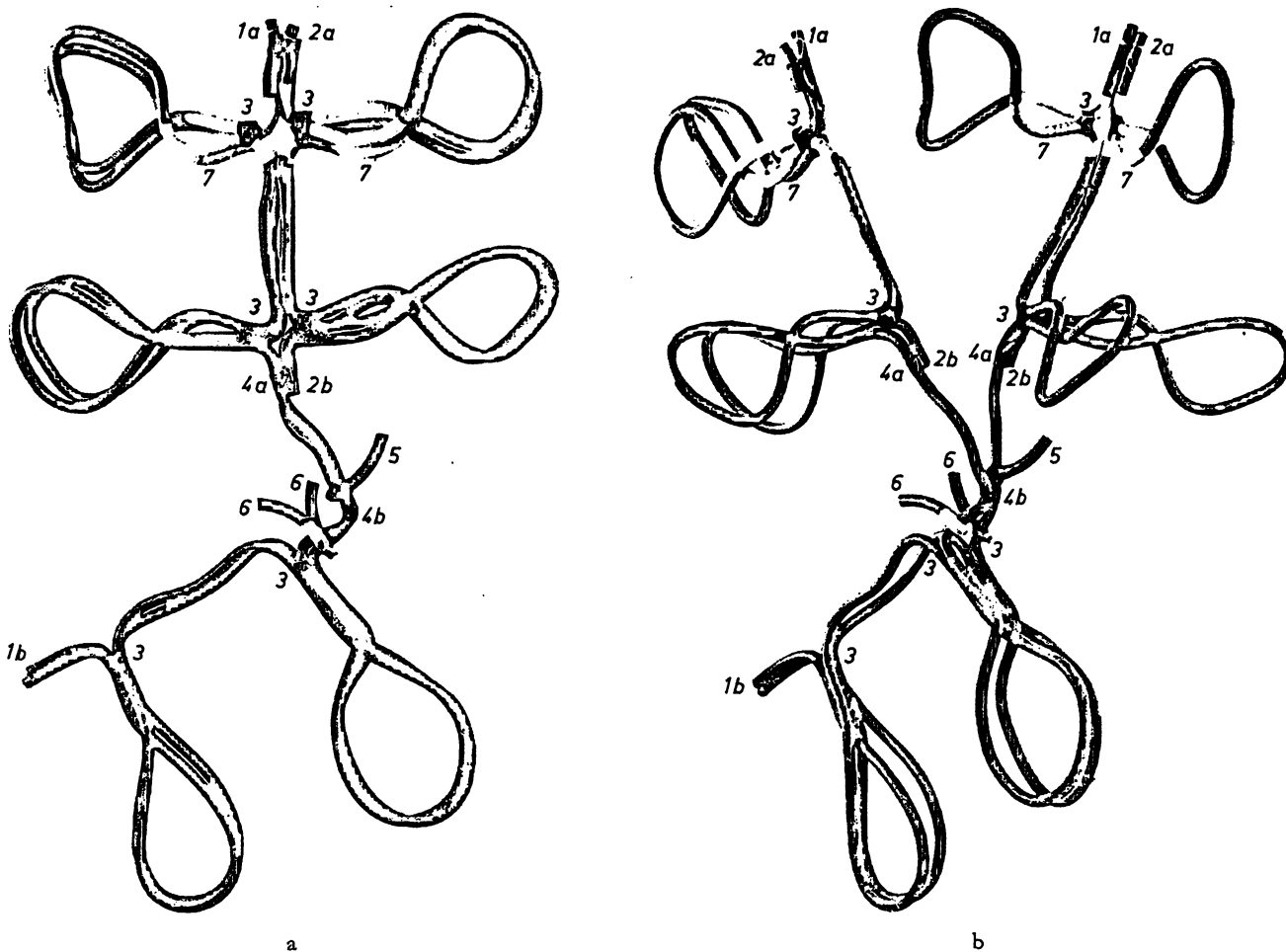


Abb. 5a, b: Modell des Immunglobulin G von Säugetieren

5a Mit eng zusammenliegender antideterminanter Region (hell)

5b Mit unterschiedlich weit geöffneter antideterminanter Region, die nach verschiedenen Richtungen weist

Zeichenerklärung:

1. H-Kette a) N-terminales Ende  
b) carboxyterminales Ende
2. L-Kette a) N-terminales Ende  
b) carboxyterminales Ende
3. Intramolekulare Disulfidbrücken (schwarz)
4. Intermolekulare Disulfidbrücken (schwarz)

- a) zwischen H- und L-Kette (Drehpunkt II, gedachte Achse durch diese Disulfidbrücke und den dazugehörigen N-terminalen Enden der H- und L-Ketten)
  - b) zwischen H- und H-Kette (Drehpunkt I)
  5. Polysaccharidkette, glycosidisch gebunden an Threonin.
  6. Polysaccharidketten, gebunden an Asparaginsäure.
  7. Antideterminante Region (weiß).
- Weitere Einzelheiten s. Text.

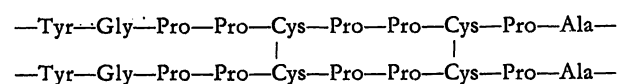
loger Aminosäure-Sequenzen von L- und H-Ketten zwischen räumlich benachbarten aromatischen Aminosäuren oder Leucin, Isoleucin und Valin ausbilden (109, 152). Weiterhin sind ionische Bindungen ( $\text{NH}_3^+$  . . .  $\text{COO}^-$ ) und Wasserstoffbindungen zu erwähnen. Diese Kohäsionsbindungen dürften die C-terminalen Teile der beiden H-Ketten zusammenhalten, ebenso Teile der H- und L-Ketten im N-terminalen Bereich (54, 101, 176, 241). Hingegen sind zwischen den beiden N-terminalen H-Ketten keine derartigen Bindungen festzustellen (132, 153).

Der *antideterminante Bereich* des IgG (33) wurde durch sog. affinitylabeling (94, 95, 129, 263, 264, 316) Jodierungs- („paired labeling“) (105, 242) und Acetylierungsversuche (105, 242) sowie Tritiummarkierung (239) in letzter Zeit eingehend untersucht. Er dürfte etwa 1% des gesamten Moleküls ausmachen und folgende Maße aufweisen:  $36 \times 10 \times 6 \text{ \AA}$  bis  $25 \times 11 \times 6,5 \text{ \AA}$  (109). SINGER und THORPE geben den in Abbildung 5 markierten Bereich an. Die aminoterminalen Enden der H- und L-Ketten spielen offenbar als anti-

determinierende Region keine Rolle, sondern haben nur einen stabilisierenden Effekt auf die Quaternärstruktur des IgG-Moleküls (153).

Die intermolekularen Disulfidbrücken stellen den Bereich von Drehpunkten bzw. Symmetrieachsen dar (264, 294): Im *Drehpunkt I* läßt sich das Molekül Y-förmig um die intermolekulare Cystein-S-S-Cystein-Achse mit einem Winkel von  $0-180^\circ$  (65, 213, 300) (Abb. 4 u. 5b) aufklappen, so daß die beiden Antideterminanten ein gewisses Feld bestreichen und sich der Lage der Antigene bzw. deren Determinanten anpassen können. Strukturmäßig wird das durch eine bestimmte, offenbar genetisch konstante Anordnung der Aminosäuren in den H-Ketten an dieser Stelle garantiert, wobei 2 Polysaccharidketten in dieser Region auch noch eine gewisse Rolle spielen dürften:

IgG vom Menschen (2 intermolekulare Disulfidbrücken) (80, 227):



IgG vom Kaninchen (1 intermolekulare Disulfidbrücke) (92, 270):

Ser—Lys—Pro—Thre—Cys—Pro—Pro—Pro—Glu—Leu

Ser—Lys—Pro—Thre—Cys—Pro—Pro—Pro—Glu—Leu

Bei der Hälfte bis zwei Drittel der untersuchten IgG wurde nur eine intermolekulare H-H-Disulfidbrücke festgestellt, bei den restlichen dagegen mehrere (125, 219). Die Prolinpeptide dürften infolge der Aufhebung der freien Drehbarkeit der Polypeptidkette an dieser Stelle eine Versteifung derselben und damit die Ausbildung von Ecken und Winkeln im Molekül bedingen (155). Auf den Unterschied der Aminosäure-Sequenzen zwischen H-Ketten mit einer oder zwei intermolekularen Disulfidbrücken sei hingewiesen! Dieser Bereich ist besonders empfindlich gegenüber proteolytischen Enzymen (Pepsin, Papain) (92, 80, 227, 270).

Der *Drehpunkt II* ist eigentlich eine pseudosymmetrische, dyadische Achse (80, 92, 227, 264, 270), die durch beide aminoterminalen Enden und die intermolekulare Disulfidbrücke zwischen L- und H-Kette geht. Um diese Achse lassen sich beide Molekülschleifen der H- und L-Ketten aufklappen und geben damit verschieden große Bereiche der antideterminanten Region frei (Abb. 5b). Damit können sich die antideterminanten Bereiche der Konfiguration der Determinanten anpassen.

#### Die Größe der Antideterminanten des IgG

Die antideterminante Region entspricht in einem monovalenten Antikörper einem Peptid mit einem Molekulargewicht von etwa 13000 (etwa 130 Aminosäuren) (274). Gemessen an der Molekülgröße des Antigens dürfte sie dagegen viel kleiner sein: Für Proteine wurde ein Peptid minimaler Größe von 6 bis 8 Aminosäuren, maximaler Größe von etwa 30 Aminosäuren gefunden (4, 14, 13, 34, 317). Für Polysaccharide genügen bereits Di-, Tetra- und Hexasaccharide (150, 151). Ja sogar eine Methylgruppe in äquatorialer Stellung am Pyranosering (272) oder eine räumlich hervorragende polare Gruppe eines Moleküls (274) reichen bereits als Determinante völlig aus. Hieraus wird ersichtlich, daß der antideterminante Bezirk im Ig eine unterschiedliche Größe haben muß, was durch ein verschiedenes weites Aufklappen der Molekülschleifen der H- und L-Ketten erreicht wird (vgl. 108).

#### Der Mechanismus der Antigen-Antikörper-Reaktion

Wie erkennt der spezifische Antikörper die molekulare Konfiguration seines Antigens, die Determinante? Die molekulare Konfiguration des Antigens wird von räumlich komplementär angeordneten, verschiedenartigen Bindungsstellen in der antideterminanten Region des Ig erkannt, in der so lange verschiedene Konfigurationsmuster ausprobiert werden, bis das richtig passende gefunden worden ist (62, 87). Da das Ausprobieren verschiedener Muster möglichst schnell von-

statten gehen soll — der Austausch der in Frage kommenden Moleküle findet an der Antideterminanten mittels Diffusion statt (16) —, darf die Energie der sich ausbildenden Bindung nicht besonders groß sein. Erst die räumliche Anordnung verschiedenartiger, sich gegenseitig ausschließender Bindungstypen bringt die notwendige Spezifität der Antideterminante hervor: Ionische, Wasserstoffbrücken- und hydrophobe Bindungstypen (62).

Die Anordnung dieser Bindungstypen im antideterminanten Bezirk wird durch die Aminosäure-Sequenz dieser Region kontrolliert, also der Primärstruktur des Ig (82, 311). Ein Beispiel: Trägt die determinante Gruppe des Antigens *negative* Ladungen, so werden in der antideterminanten Region des spezifischen Antikörpers *positive* Ladungen beobachtet, die durch bestimmte Aminosäuren (z. B. Lysin, Arginin) hervorgerufen werden (83, 84, 105, 106). Bei positiven Ladungen der Determinante erscheinen in der spezifischen Antideterminanten negative Ladungen bedingt durch die Carboxylgruppen bestimmter Aminosäuren (104). Auf die Ähnlichkeit dieses Erkennungsmechanismus bei der Antigen-Antikörper-Reaktion mit der Enzym-Substrat-Wechselwirkung soll hier nur hingewiesen werden (62, 87).

Wie erkennt nun der Organismus die ihm fremde Konfiguration des Antigens und synthetisiert die dazu passende spezifische Antideterminante?

#### Die Spezifität der Antikörperbildung

Die Spezifität der Antikörperbildung wird im wesentlichen durch zwei Theorien zu erklären versucht:

Nach der *Instruktionstheorie* von BREINL und HAURWITZ (25, 114) werden die Immunzellen durch das Antigen dahingehend instruiert, daß sie die Antikörper nach der Antigenmatritze bilden. Jede immunologisch kompetente Zelle müßte dann die Fähigkeit besitzen, jeden nur möglichen Antikörper zu synthetisieren.

Die *Selektionstheorie* geht von EHRlichS Seitenkettenhypothese aus und postuliert im normalen Organismus ohne Antigenkontakt die Existenz präformiert vorliegender Zellpopulationen mit Informationen für die Biosynthese von Antikörpern, spezifisch für jedes mögliche Antigen, welches die betreffende Zelle(n) zur Zellvermehrung anregt und die Entstehung eines Zellclones hervorruft (clonal selection theory von BURNET) (30). In der Milz der Maus sind z. B. 2000 Zellen vorhanden mit Informationen für Antikörper gegen spezifische Erythrocytenmembranen (109). Da jede Zellpopulation nur ein Ig bestimmter Spezifität synthetisieren kann, müßte in jedem Organismus eine sehr große Zahl dieser Zellen vorkommen.

#### Die genetische Information der Antikörpersynthese

Um zu diesen beiden Theorien Stellung nehmen zu können, erhebt sich zunächst die Frage nach der ge-

netischen Information der Antikörpersynthese. Durch die Aufklärung der Primärstruktur homogener Myelom- und M. Waldenström-Immunglobuline gelang es, einen Einblick in den Aufbau der Ig-synthetisierenden Gene zu bekommen, da der Bauplan der Primärstruktur eines Proteins in Basentriplets in der DNA, in sog. Genomen, determiniert ist. Die außerordentlich große Variabilität der Ig läßt sich bis heute genetisch nur mit Hilfe von Hypothesen (166, 310) erklären:

Die *Multi-Gen-Hypothese* führt die Heterogenität der Ig auf eine Vielzahl von Genen zurück, die während der Phylogenese möglicherweise aus einem Primordialgen (120, 166, 228, 263, 265, 281) durch Genduplikation, Genfusion bzw. Gentranslokation sowie Punktmutationen entstanden sind. Für die L-Ketten sind heute zwischen  $10^2$  und  $10^3$  verschiedene Gene bekannt (166). Unter der Voraussetzung, daß ein Gen für einen spezifischen Antikörper nur in einer Zelle vorhanden ist, zeigt diese Hypothese einen selektiven Charakter.

Die *somatische Mutationshypothese* nimmt somatische Mutationen (28, 61, 129, 267) einer begrenzten Anzahl variabler Gene an: Für die L-Ketten werden z. B. ein phylogenetisch konstantes Gen für den C-Teil (57, 127, 195) (Abb. 1) und 2—3 oder mehrere eng beieinander liegende Gene für den V-Teil gefordert (61, 122, 123, 128, 129, 153, 268). Entsprechend viele Gene werden für die H-Ketten postuliert (159, 196, 209). Um die große Heterogenität der Immunglobuline zu gewährleisten, muß dann außerhalb der Keimbahn eine Fusion zwischen dem C-Gen und einem oder mehreren V-Genen stattfinden (122, 194, 268, 269). Wenn die Fusion jener Gene antigenabhängig ist, dann würde diese Hypothese einen instruktiven Charakter haben.

Nach der *Ablesefehler-Hypothese* (HAUROWITZ) (113, 115, 230, 273) soll das Antigen die normale Ig-Synthese derart beeinflussen, daß Ablesefehler eine veränderte Aminosäuren-Sequenz und damit die Bildung der Antigen-spezifischen Antideterminanten bewirken.

Diese letzte Hypothese sowie die von PAULING konstatierte Auffassung, daß die Ausbildung spezifischer Antideterminanten durch eine der Antigenstruktur angepaßte Faltung der Polypeptidkette des Ig stattfinden soll (116, 274), lassen sich mit unserem heutigen Wissen über die Struktur und Biosynthese der Immunglobuline nicht mehr in Einklang bringen.

Es kann heute als gesichert gelten, daß die Primärstruktur der Ig und damit auch der Aminosäure-Sequenz der Antideterminanten in der DNA des Zellkerns bestimmter Zellen genetisch fixiert ist, wobei die Zukunft entscheiden wird, ob die außerordentlich große Heterogenität der Ig-Moleküle mit Hilfe der Multi-Gen-Hypothese, der somatischen Mutationshypothese oder einer Kombination beider zu erklären ist, zumal bis jetzt keine gesicherten Angaben über die Zahl der Gene in Säugetierzellen vorliegen (12). Jedenfalls dürfte nur durch ungerichtete Mutationen der Antikörper-bildenden Gene die Synthese von Ig gewährleistet sein, die für alle nur möglichen Antigene spezifische Antideterminanten besitzen. Andererseits kann

für ein Antigen nur dann ein spezifisches Ig gebildet werden, wenn ein entsprechendes funktionstüchtiges Gen in der DNA des Kerns bestimmter Immunzellen vorhanden ist (147, 167, 181, 259).

Die Erkennung des Antigens durch den Organismus

Welche Mechanismen sind nun bei der Erkennung des Antigens durch den Organismus beteiligt?

Vieles weist heute darauf hin, daß der Mechanismus zur Erkennung körperfremder Strukturen an die *Oberflächenrezeptoren* bestimmter Zellen gebunden ist (29, 99, 200, 201, 254, 262, 290, 293, 89, 277, 279) und ähnlich verläuft, wie die bereits beschriebene Antigen-Antikörper-Reaktion. Diese Zellen stellen wohl die Nachfahren der eingangs erwähnten phagozytierenden Zellsysteme der Vielzeller dar. Die Antigene werden je nach ihrer Struktur von entsprechenden Antigenreaktiven Zellen erkannt: Makrophagen<sup>5)</sup> (6, 40, 66, 130, 220, 221, 232, 245), Lymphocyten (64, 89, 199, 252), Leukocyten (144) u. a. Manche Antigene (besonders große?) werden von Makrophagen durch Phagozytose und Pinocytose aufgenommen und in lysosomalen Vakuolen in kleinere Bruchstücke (einzelne determinante Gruppen?) zerlegt (1, 76, 8, 85) (Abb. 6). Die Art und Weise dieser Spaltung dürfte genetisch festgelegt sein (32, 146, 147, 259). Andere Zellen des retikulo-endothelialen Systems halten das Antigen extrazellulär an der Oberfläche der Plasmamembran fest (1, 182, 189, 197, 216).

Induktive, instruktive und selektive Mechanismen bei der Antikörperbildung

Der Einfluß des Antigens auf die Antikörpersynthese wird heute von immer mehr Forschern mit einer *Repressorwirkung* (27, 58, 67, 119, 173, 288, 291) verglichen, analog den von JACOB und MONOD entwickelten Vorstellungen bei der Induktion eines Bakterienenzym (145). Ob dabei die Antigen-spezifischen Rezeptoren auf der Zellwand der gleichen Molekularart (Protein) angehören wie der Repressor, der das Operatorgen mit den zuständigen Strukturgenen für die spezifische Antikörpersynthese hemmt, kann bis jetzt nur als Hypothese angenommen werden. Da ein *Antigen* sowohl eine *Carrier-Funktion* — d. h. ein Teil der Konfiguration des Antigens wird spezifisch nur vom Makrophagen erkannt — als auch eine *Hapten-Funktion* besitzt (also die determinante Region, gegen die eine spezifische Antideterminante synthetisiert wird) (13, 201), können verschiedene, zellspezifische Rezeptoren angenommen werden (148):

1. Rezeptor für die Target-Immunzelle (Lymphocyt)
2. Rezeptor für 7 S — Antikörper mit negativer feedback-Wirkung auf deren Synthese
3. Rezeptor für 19 S — Antikörper mit stimulierender Rückkoppelungswirkung auf deren Syntheserate

<sup>5)</sup> Die Rolle der Makrophagen als spezifische Rezeptorzellen ist angezweifelt worden (308).

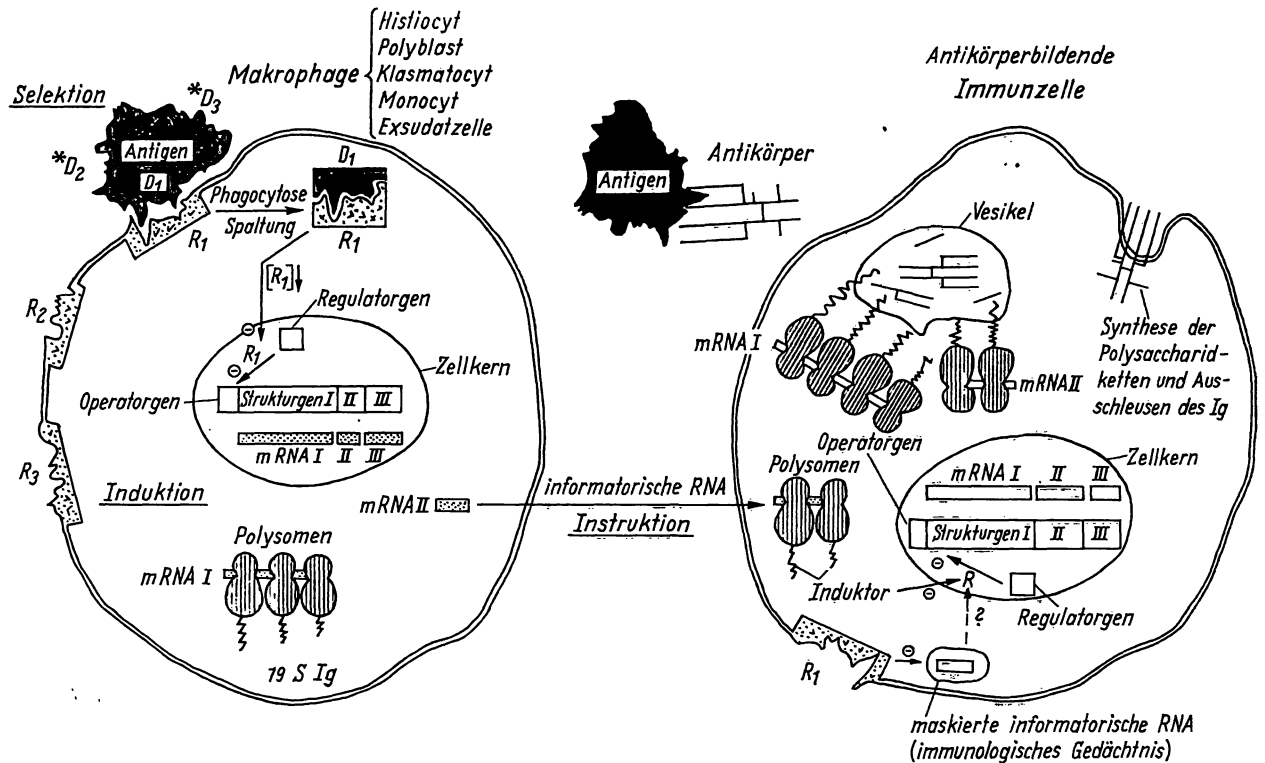


Abb. 6

Schema der Antikörper-Synthese. D = determinante Gruppe, R = Rezeptor bzw. Repressor, Ig = Immunglobulin  
Für die Determinanten D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> dürfte prinzipiell der gleiche Vorgang möglich sein (s. Text)

4. Rezeptor für Antigene am Makrophagen
5. Rezeptor für Carrier-Funktion.

Jedenfalls müßte die spezifische Vereinigung der Determinante des Antigens mit der Antideterminanten des Repressors (bzw. Rezeptors) diesen in seiner Konfiguration derart verändern, daß das zuständige Operatortogen für eine Polymerase zugänglich wird, die an den Strukturgenen m-RNA synthetisiert (Abb. 6) (43, 41, 238, 76, 277, 46, 165, 170, 164, 198, 47, 250, 171, 266, 163).

Dieser *heterogene m-RNA-Proteinkomplex*<sup>6)</sup> (223, 239) enthält im Makrophagen mindestens *zwei* Informationen:

1. Informationen für die komplette Synthese eines spezifischen makroglobulären Ig (IgM oder IgG) (142), das an den Ribosomen der Makrophagen synthetisiert wird (137, 138, 56, 139, 143, 76, 31), aber auch an fremden Ribosomen nach Überführung dieser m-RNA in andere Zellen (90, 143). Die Induktion und Synthese von Ig wurde bereits 7½ Minuten nach Zugabe des Antigens beobachtet (169).
2. Informationen für die Biosynthese von Immunglobulinen in anderen Immunzellen (z. B. Milzzellen, Lymphocyten oder Plasmazellen) (111, 74, 73, 72, 180, 75, 140, 225, 19), welche diese RNA mittels intercytoplasmatischer Brücken vom Makrophagen erhalten (72, 250). Diese sog. *informativische RNA* kann im Gegensatz zu obiger m-RNA nur Proteine mit einem Molekulargewicht von 29000 bis 40000 kodieren

<sup>6)</sup> Die von manchen Arbeitsgruppen vertretene Ansicht, daß Teile des Antigens mittels spezifischer RNA aus Makrophagen in die Immunzellen transportiert werden (8, 86, 9, 208), ist durch die Untersuchungen anderer widerlegt worden (2, 45, 143, 225, 76).

(142, 143). Ihre Information reicht somit für die Kodierung eines vollständigen Ig nicht aus.

Die Biosynthese von Ig in anderen Immunzellen beginnt zunächst mit einem *informativischen* Vorgang: Aus der informativischen RNA werden an den Ribosomen der Wirtszelle Proteine synthetisiert (143), welche die folgenden Aufgaben haben dürften:

- a) *Induktoreigenschaften* gegenüber einem Repressor, der ein Operatortogen mit Strukturgenen inhibiert, welche für die Synthese von makroglobulären Ig verantwortlich sind, die die gleiche Antigen-spezifität aufweisen wie die induzierten Ig des Makrophagen. Diese Wirtszellen transformieren also eine individual-spezifisch *fremde* RNA-Information in eine individual-spezifisch *eigene*, ohne daß bei dieser Umwandlung der immunologisch-spezifische Inhalt verlorengeht (2, 143, 144).
- b) Eine weitere Aufgabe würde darin bestehen, die fremde Immunzelle zu Wachstum, Zellteilung und Ausreifung anzuregen (198, 218). Aus dieser Zelle entsteht dann ein ganzer *Klon* von Antikörper-bildenden Zellen, deren ausgereifte Zelle die Plasmazelle darstellen dürfte (287, 205, 254, 55, 60, 220, 109, 44, 207). Interessanterweise läßt sich dieser Prozeß offenbar auch durch unspezifische Stoffe auslösen (254, 260, 295).

#### Das immunologische Gedächtnis beim Booster-Effekt

In jenen Immunzellen wird eine informativische RNA weitergereicht (140), die den gesamten Informationsinhalt für einen bestimmten Antikörper beinhaltet. Nach Beendigung der Antikörper-Synthese wird sie wahrscheinlich in maskierter Form von den Zellen aufbewahrt (141, 283). Diese RNA zeigt offenbar auto-



reproduktive Eigenschaften analog RNA-Viren, d. h. sie vermag sich in Gegenwart von Antigen zu vermehren (143, 253), ohne daß DNA hierzu benötigt wird. Diese informatorische RNA stellt sehr wahrscheinlich das immunologische Gedächtnis dar und dürfte für den Booster-Effekt verantwortlich sein. Immunzellen, welche diese informatorische RNA besitzen, zeigen nämlich gleichzeitig einen erworbenen Erkennungsmechanismus (201, 202) gegenüber dem Antigen, das diese informatorische RNA induziert hat: Mit Hilfe vorher nicht vorhandener, spezifischer Rezeptoren können diese Zellen das Antigen erkennen und über einen noch unbekanntem Mechanismus (Induktor-Repressor-Wirkung?) (143, 230) die maschierte, spezifische, informatorische RNA zur Autoduplikation anregen (vgl. Abb. 6).

Lassen wir diese Befunde noch einmal zusammen: Das Antigen entwickelt im Organismus induktive, instruktive und selektive Wirkungen: Es *induziert* einen spezifischen Antikörper und den informatorischen RNA-Proteinkomplex. Mit Hilfe dieser informatorischen RNA *instruiert* das Antigen Immunzellen zur spezifischen Antikörper-Synthese. Das Antigen *selektiert* aus einer Vielzahl immunologisch kompetenter Zellen einen bestimmten Zellklonus aus, der, wenn er die Information für nur eine Antideterminante erhält, nur einen spezifischen Antikörper synthetisiert (99, 18, 109, 179, 227, 307). Prinzipiell sind jedoch zumindest einige Immunzellen multipotent veranlagt (7, 124, 68, 304, 69, 179, 139, 261), d. h. sie besitzen in ihrem Genom Strukturgene zur Synthese von Antikörpern verschiedener Spezifität.

#### Weitere Wege der spezifischen Antikörper-Synthese

Der hier beschriebene Weg der Antikörper-Synthese dürfte nicht der einzig mögliche sein. Die Bildung spezifischer m-RNA und verschiedenartiger spezifischer Ig (IgM, IgG, IgA) nach direktem Erstkontakt mit dem Antigen ohne Zwischenschaltung von Makrophagen scheint in Lymphocyten (48, 199, 254, 51, 38) und Leukocyten (38, 144) möglich zu sein, wobei sehr wahrscheinlich auch die Weitergabe von informatorischer RNA an Tochterzellen stattfindet. Außerdem dürfte die Transformation von informatorischer RNA auf Immunzellen des zellulären Systems der Immunantwort stattfinden (Transfer-Faktor) (48, 149, 175, 254, 71, 24, 296, 315).

#### Die Biosynthese der Immunglobuline

Wie geschieht nun die eigentliche Biosynthese der Immunglobuline? Die Bildung der L- und H-Ketten der Ig findet getrennt statt an verschiedenen großen Polysomen (314, 246, 215, 159, 78, 257, 11, 237), bestehend aus etwa 7 bzw. 15 Ribosomen, die besonders zahlreich in Plasmazellen beobachtet werden. Während der Synthese der H-Polypeptidketten werden bereits die ersten Aminozucker an folgende Aminosäuren angehängt: 35% der H-Ketten tragen an Threonin glycosidisch gebundene Polysaccharidketten beginnend mit Galaktosamin (270), alle H-Ketten an die  $\beta$ -Carboxylgruppe der Asparaginsäure gebundene Polysaccharidketten beginnend mit Glucosamin (214, 284, 121). An den wachsenden Polypeptidketten lassen sich außerdem bereits spezifisch antideterminante Regionen feststellen (303). Die Produktionsdauer der kompletten L-Kette beträgt 30 Sekunden, diejenige der H-Kette 60 Sekunden (257). Hierzu werden im zellfreien System neben einer spezifischen RNA Ribosomen und pH-5-Fraktion mit oder ohne ATP-Quelle benötigt (301, 107, 211, 144).

Die fertigen Ketten vereinigen sich entweder sofort an den Ribosomen (257, 303) oder werden in sog. Vesikeln oder Zysternen des endoplasmatischen Retikulum gespeichert (52, 285, 302, 224, 156). Da pro Zeiteinheit mehr L-Ketten als H-Ketten synthetisiert werden (L-Ketten-pool?) herrscht in diesen Vesikeln ein Überschuß an L-Ketten vor (257, 303), was zur Folge hat, daß die fertige H-Kette sich spontan mit einer entsprechenden L-Kette vereinigt. Dieses wohl abgewogene Gleichgewicht in der Synthese von L- und H-Ketten ist in malignen Plasmazellen gestört (247).

Das komplette Ig wird aus Vesikeln durch das Zytoplasma der Zelle ausgeschleust, wobei hier durch besondere Enzyme die angefangenen Polysaccharidketten vervollständigt werden (286, 284, 183, 156). Die Polysaccharidketten spielen bei dem Transport der Ig durch die Zelle (Dauer 8—20 Minuten) (286) offenbar die Rolle eines Lösungsvermittlers.

Die Synthese und Abgabe der Ig an das Blutserum wird durch die Konzentration der Ig im Blut reguliert. Während die IgM eine positive Rückkopplung aufweisen, zeigen die IgG offenbar einen negativen feedback-Mechanismus ihrer Synthese (70, 29, 148), was widerlegt worden ist (204, 312).

?) Es besteht offenbar auch ein kleiner H-Ketten-pool (11).

#### Literatur

1. ADA, G. L., C. R. PARISH, G. J. V. NOSSAL und A. ABBOT, Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol. 32, 381 (1967). — 2. ADLER, F. L., M. FISHMAN und S. DRAG, J. Immunol. Baltimore 97, 554 (1966). — 3. ALMEIDA, J. D., F. BROWN und A. P. WATERSON, J. Immunol. Baltimore 98, 186 (1967). — 4. ANDERER, F. A. und D. HANDSCHUH, Z. Naturforsch. 18b, 1015 (1963). — 5. APPELLA, E., R. G. MAGE, S. DUBISKI und R. A. REISFELD, Proc. nat. Acad. Sci. USA 60, 975 (1968). — 6. ARGYRIS, B. F., J. Immunol. Baltimore 99, 744 (1967). — 7. ATTARDI, G., M. COHN, K. HORIBATA und E. S. LENNOX, J. Immunol. Baltimore 92, 335 (1964). —

8. ASKONAS, B. A. und J. M. RHODES, Nature (London) 205, 470 (1965). — 9. ASKONAS, B. A. und J. M. RHODES, in: Molecular and cellular basis of antibody formation. Proceedings of a Symposium held in Prague on June 1—5, 1964, p. 503, Academic Press, New York (1965). — 10. ASKONAS, B. A. und A. R. WILLIAMSON, Nature (London) 216, 269 (1967). — 11. ASKONAS, B. A. und A. R. WILLIAMSON, Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol. 32, 223 (1967). — 12. BECKER, P. E., in: Handbuch der Humangenetik, Hrsg. P. E. Becker Bd. 1, 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968). — 13. BENACERRAF, B., I. GREEN und W. E.

- PAUL, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 569 (1967). — 14. BENJAMINI, E., J. D. YOUNG, W. J. PETERSON, CH. Y. LENNY und M. SHIMIZUI, Biochemistry USA 4, 2081 (1965). — 15. BENNICH, H. H., K. ISHIZAKA, S. G. O. JOHANSON, D. S. ROWE, D. R. STANWORTH und W. D. TERRY, Immunochemistry 5, 327 (1968). — 16. BERGMANN, K., M. EIGEN und L. DE MAEYER, Ber. Bunsenges. 67, 819 (1963). — 17. BERKEN, A. und B. BENACERRAF, J. exper. Med. 123, 119 (1966). — 18. BERNIER, G. M. und J. J. CEBRE, J. Immunol. Baltimore 95, 246 (1965). — 19. BISHOP, D. C., A. V. PISCIOTTA und P. ABRAMOFF, J. Immunol. Baltimore 99, 751 (1967). — 20. BLACKLOW, R. S. und R. D. MARSHALL, Biochim. biophysica Acta (Amsterdam) 165, 179 (1968). — 21. BOREL, J. und R. SCHWARTZ, J. Immunol. Baltimore 92, 754 (1964). — 22. BRANDTZAEG, P., Nature (London) 220, 292 (1968). — 23. BRANDTZAEG, P., I. FJELLANGER und S. T. GJERULDSSEN, Science (Washington) 160, 789 (1968). — 24. BRAUN, W., in: Molecular and cellular basis of antibody formation. Proceedings of a Symposium held in Prague on June 1—5, 1964, p. 525, Academic Press, New York (1965). — 25. BREINL, F. und F. HAURWITZ, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 192, 45 (1930). — 26. BRENNEMAN, L. und S. J. SINGER, Proc. nat. Acad. Sci. USA 60, 258 (1968). — 27. BRETSCHER, P. A. und M. COHN, Nature (London) 220, 444 (1968). — 28. BRENNER, S. und C. MILSTEIN, Nature (London) 211, 242 (1966). — 29. BRODY, N. I., J. G. WALKER und G. W. SISKIND, J. exp. Med. 126, 81 (1967). — 30. BURNET, F., The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge Univ. Press (1959). — 31. BUSSARD, A. E. und C. HANNOUN, J. exper. Med. 123, 1047 (1966). — 32. CARPENTER, C. B., T. J. GILL und L. T. MANN jr., J. Immunol. Baltimore 98, 236 (1967). — 33. CATHON, R. E. und E. HABER, Biochemistry USA 6, 513 (1967). — 34. CEBRA, J. J., J. Immunol. Baltimore 86, 190, 197, 205 (1961). — 35. CEBRA, J. J. und P. A. SMALL, Biochemistry USA 6, 503 (1967). — 36. CELADA, F. und H. WIGZELL, Immunology 11, 453 (1966). — 37. CHESEBRO, B., B. BLOCH und S.-E. SVEHAG, J. exper. Med. 127, 399 (1968). — 38. CHESSIN, L. N., P. R. GLADE, R. ASOFSKY, P. D. BAKER, R. REISFELD und W. TRERY, J. Immunol. Baltimore 101, 458 (1968). — 39. CHIN, P. H. und M. S. SILVERMAN, J. Immunol. Baltimore 99, 476, 489 (1967). — 40. CHON, C. T., B. CINANDER und S. DUBISKI, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 317 (1967). — 41. CHURCH, R. B., U. STORB, B. J. MCCARTHY und R. S. WEISER, J. Immunol. Baltimore 101, 399 (1968). — 42. CLEM, L. W. und P. A. SMALL, J. exper. Med. 125, 893 (1967). — 43. COHEN, E. P., R. W. NEWCOMB und L. K. CROSBY, J. Immunol. Baltimore 95, 583 (1965). — 44. COHEN, E. P., Science (Washington) 152, 231 (1966). — 45. COHEN, E. P., Nature (London) 213, 462 (1967). — 46. COHEN, E. P. und K. RASKA, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 349 (1967). — 47. COHEN, E. P., Proc. nat. Acad. Sci. USA 57, 673 (1967). — 48. DAVID, J. R., Proc. nat. Acad. Sci. USA 56, 72 (1966). — 49. D'AMICO, R. P. und M. KERN, J. biol. Chemistry 243, 3425 (1968). — 50. DELANEY, R. und R. L. HILL, J. biol. Chemistry 243, 4206 (1968). — 51. DENMAN, A. M., T. L. VISCHER und P. STASTNY, J. Immunol. Baltimore 98, 442 (1967). — 52. DE PETRIS, S., J. molec. Biol. 23, 215 (1967). — 53. DIXON, F. J., D. W. TALMAGE und P. H. MAURER, J. Immunol. Baltimore 68, 693 (1952). — 54. DORRINGTON, K. J., M. H. ZARLENGO und C. TANFORD, Proc. nat. Acad. Sci. USA 58, 996 (1967). — 55. DOWDEN, S. J. und E. E. SERLARZ, J. Immunol. Baltimore 98, 827, 836 (1967). — 56. DRESCHER, J. und D. JACHERTS, Zbl. Bakteriell., Parasitenkunde, Infektionskrankh. Hyg. 199, 315 (1966). — 57. DREYER, W. J. und J. C. BENNETT, Proc. nat. Acad. Sci. USA 54, 864 (1965). — 58. DUBISKI, S., Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 311 (1967). — 59. DUTTON, R. W. und H. N. BUEMAN, Immunology 7, 54 (1964). — 60. DUTTON, R. W. und R. I. MISHALL, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 407 (1967). — 61. EDELMAN, G. M. und J. A. GALLY, Proc. nat. Acad. Sci. USA 57, 353 (1967). — 62. EIGEN, M., in: Immunchemie. Colloquium d. Ges. f. Physiol., Chem., Hrsg. O. Westphal. S. 344. Springer Verlag, Berlin (1965). — 63. EIN, D., Proc. nat. Acad. Sci. USA 60, 982 (1968). — 64. ELLIS, S. T., J. L. GOWANS und J. C. HOWARD, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 395 (1967). — 65. FEINSTEIN, A. und A. J. ROWE, Nature (London) 205, 147 (1965). — 66. FELDMAN, M. und R. GALLILY, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 415 (1967). — 67. FINCH, L. R., Nature (London) 201, 1288 (1964). — 68. FINEGOLD, I., J. L. FAHEY und H. GRANGER, J. Immunol. Baltimore 99, 839 (1967). — 69. FINEGOLD, I., J. L. FAHEY und TH. F. DUTCHER, J. Immunol. Baltimore 101, 366 (1968). — 70. FINKELSTEIN, M. S. und J. W. UHR, Science (Washington) 146, 67 (1964). — 71. FIREMAN, P., M. BOESMAN, Z. H. HARDDAD und D. GITLIN, Science (Washington) 155, 337 (1967). — 72. FISHMAN, M., R. A. HAMMERSTROM und V. P. BOND, Nature (London) 198, 549 (1963). — 73. FISHMAN, M. und F. L. ADLER, J. exper. Med. 117, 592 (1963). — 74. FISHMAN, M., F. L. ADLER, J. J. van ROOD und J. L. BINET, in: Proc. Intern. Sympos. RES, 4th, 229 (Sympos. Reticuloendothelial System, Morphol. Immunol. Regulation, Kyoto, Japan 488pp, 1964). — 75. FISHMAN, M., J. J. van ROOD und F. L. ADLER, in: Molecular and cellular basis of antibody formation. Proceedings of a Symposium held in Prague on June 1—5, 1964, p. 491. Academic Press, New York (1965). — 76. FISHMAN, M. und F. L. ADLER, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 343 (1967). — 77. FLEISCHMAN, J. B., R. R. PORTER und E. M. PRESS, Biochem. J. 88, 220 (1963). — 78. FLEISCHMAN, J. B., Biochemistry USA 6, 1311 (1967). — 79. FLEISCHMAN, J. B., D. G. BRAUN und R. M. KRAUSE, Proc. nat. Acad. Sci. USA 60, 134 (1968). — 80. FRANGIONE, B. und C. MILSTEIN, Nature (London) 216, 939 (1967). — 81. FRANGIONE, B., C. MILSTEIN und E. C. FRANKLIN, Biochem. J. 106, 15 (1968); J. molec. Biol. 33, 893 (1968). — 82. FREEDMAN, M. H. und M. SELA, J. biol. Chemistry 241, 2383 (1966). — 83. FREEDMAN, M. H., A. L. GROSSBERG und D. PRESSMAN, Immunochemistry 5, 367 (1968). — 84. FREEDMAN, M. H., A. L. GROSSBERG und D. PRESSMAN, J. biol. Chemistry 243, 6186 (1968). — 85. FREI, P. C., B. BENACERRAF und G. J. THORBECKE, Proc. nat. Acad. Sci. USA 53, 20 (1965). — 86. FRIEDMAN, H. P., A. B. STAVITSKY und J. M. SOLOMON, Science (Washington) 149, 1106 (1965). — 87. FROESE, A. und A. SEHON, Ber. Bunsenges. 68, 863 (1964). — 88. GELL, P. G. H. und A. M. SILVERSTEIN, J. exper. Med. 115, 1037 (1962). — 89. GELL, P. G. H. und S. SELL, J. exper. Med. 125, 289, 393 (1967). — 90. GERUGLITY, R. M., W. ROSENAU und H. D. MOON, J. Immunol. Baltimore 97, 700 (1966). — 91. GIVOL, D. und R. R. PORTER, Biochem. J. 97, 32c (1965). — 92. GIVOL, D. und F. DE LORENZO, J. biol. Chemistry 243, 1886 (1968). — 93. GOOD, R., B. BRIDGES, S. ZAK und A. PAPPENHEIMER jr., in: Mech. hypersensitivity, Hrsg. I. Shaffer, G. Lo. Grippo and M. Chase. Little Brown, Boston (1959). — 94. GOOD, A. H., P. S. TRAYLOR und S. J. SINGER, Biochemistry USA 6, 873 (1967). — 95. GOOD, A. H., Z. OVARY und S. J. SINGER, Biochemistry USA 7, 1304 (1968). — 96. GOTTLIEB, A. A., V. R. GLISIN und P. DOTY, Proc. nat. Acad. Sci. USA 57, 1849 (1967). — 97. GOTTLIEB, P. D., B. A. CUNNINGHAM, M. J. WAXDAL, W. H. KONIGSBERG und G. M. EDELMAN, Proc. nat. Acad. Sci. USA 61, 168 (1968). — 98. GRAG, W. R., W. J. DREYER und L. HOOD, Science (Washington) 155, 465 (1967). — 99. GREEN, I., P. VASSALLI, V. NUSSENZWEIG und B. BENACERRAF, J. exper. Med. 125, 511 (1967). — 100. GREENBERG, L. J. und J. W. UHR, J. Immunol. Baltimore 101, 885 (1968). — 101. GREY, H. M. und M. MANNIK, J. exper. Med. 122, 619 (1965). — 102. GREY, H. M. und H. G. KUNKEL, Biochemistry USA 6, 2326 (1967). — 103. GREY, H. M., C. ABEL und H. KUNKEL, Fed. Proc. 27, 617 (1968). — 104. GROSSBERG, A. L. und D. PRESSMAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 5478 (1960). — 105. GROSSBERG, A. L., G. RADZIMSKI und D. PRESSMAN, Biochemistry USA 1, 391 (1962). — 106. GROSSBERG, A. L. und D. PRESSMAN, Biochemistry USA 7, 272 (1968). — 107. GUSDON, J. P., A. B. STAVITSKY und S. A. ARMENTROUT, Proc. nat. Acad. Sci. USA 58, 1189 (1967). — 108. HABER, E., F. F. RICHARDS, J. SPRAGG, K. F. AUSTEN, M. VALLOHON und L. B. PAGE, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. 32, 299 (1967). — 109. HABER, E., Ann. Rev. Biochem. 37, 497 (1968). — 110. HAMMER, D., Versammlung d. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte. Heidelberg 6.—10. Oktober 1968. — 111. HARRIS, G., Immunology 9, 529 (1965). — 112. HASHEM, N., Science (Washington) 150, 1460 (1965). — 113. HAURWITZ, F., Nature (London) 205, 847 (1965).

114. HAUROWITZ, H., in: *Immunochemie. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chem.* Hrsg. O. Westphal, S. 240. Springer Verlag, Berlin (1965). — 115. HAUROWITZ, F., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 559 (1967). — 116. HAUX, P. und F. TURBA, in: *Immunochemie. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chem.* Hrsg. O. Westphal, S. 255. Springer Verlag, Berlin (1965). — 117. HENSHAW, E. C., *J. molec. Biol.* 36, 401 (1968). — 118. HEREMANS, J. F., *Clin. Chim. Acta (Amsterdam)* 4, 639 (1959). — 119. HERZENBERG, L. A., J. D. MINNA und L. A. HERZENBERG, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 181 (1967). — 120. HILL, R. L., D. DELANEY, R. E. FELLOWS und H. E. LEBOVITZ, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 56, 1762 (1966). — 121. HILL, R. L., R. DELANEY, H. E. LEBOVITZ und R. E. FELLOWS, *Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B.* 166, 159 (1967). — 122. HILSCHMANN, N., *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 348, 1291 (1967). — 123. HILSCHMANN, N., *Versammlung d. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte. Heidelberg* 6.—10. Oktober 1968. — 124. HIRAMOTO, R. N. und M. HAMLIN, *J. Immunol. Baltimore* 95, 214 (1965). — 125. HONG, R. und A. NISONOFF, *J. biol. Chemistry* 240, 3883 (1965). — 126. HONG, R., B. POLLARA und R. A. GODD, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 56, 602 (1966). — 127. HOOD, L. E., E. R. GRAG und W. J. DREYER, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 55, 826 (1966). — 128. HOOD, L., W. R. GRAY, B. G. SANDERS und W. J. DREYER, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 133 (1967). — 129. HOOD, L. und D. EIN, *Nature (London)* 220, 764 (1968). — 130. HOWARD, J. G. und B. BENACERRAF, *Brit. J. Exper. Path.* 47, 193 (1966). — 131. HOYER, L. W., T. BORSOS, H. J. RAPP und W. E. VANNIER, *J. exper. Med.* 127, 589 (1968). — 132. INMAN, F. P. und A. NISONOFF, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 56, 542 (1966). — 133. INMAN, F. P. und S. R. HAZEN, *J. biol. Chemistry* 243, 5598 (1968). — 134. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA und M. M. HORNBROOK, *J. Immunol. Baltimore* 97, 840 (1966). — 135. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA und W. D. TERRY, *J. Immunol. Baltimore* 99, 849 (1967). — 136. ISHIZAKA, K. und T. ISHIZAKA, *J. Immunol. Baltimore* 99, 1187 (1967). — 137. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 152, 1 (1966). — 138. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 152, 20 (1966). — 139. JACHERTS, D. und J. DRESCHER, *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 152, 33 (1966). — 140. JACHERTS, D. und H. NOLTENIUS, *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 152, 112 (1966). — 141. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 152, 262 (1966). — 142. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 153, 250 (1967). — 143. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 154, 1 (1968). — 144. JACHERTS, D., *Z. med. Mikrobiol. u. Immunol.* 154, 245 (1968). — 145. JACOB, F. und J. MONOD, *J. molec. Biol.* 3, 318 (1961). — 146. JANEWEY, C. A. jr. und J. H. HUMPHREY, *Immunology* 14, 225 (1968). — 147. JATON, J. C. und M. SELA, *J. biol. Chemistry* 243, 5616 (1968). — 148. JERNE, N. K., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 591 (1967). — 149. JUREZIZ, R. E., D. E. THOR und S. DRAY, *J. Immunol. Baltimore* 101, 823 (1968). — 150. KABAT, E. A. und A. E. BEZER, *Arch. Biochem. Biophysics* 78, 306 (1958). — 151. KABAT, E. A., *J. Immunol. Baltimore* 84, 82 (1960). — 152. KABAT, E. A., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 229 (1967). — 153. KABAT, E. A., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 613 (1968). — 154. KAPLAN, M. E. und E. A. KABAT, *J. exper. Med.* 123, 1061 (1966). — 155. KENDREW, J. C., R. E. DICKERSON, B. E. STRANDBERG, R. G. HART, D. R. DAVIES, D. C. PHILLIPS und U. C. SHORE, *Nature (London)* 185, 422 (1960). — 156. KERN, M. und R. M. SWENSON, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 265 (1967). — 157. KIM, Y. B., S. G. BRADLEY und D. W. WATSON, *J. Immunol. Baltimore* 97, 189 (1966), 101, 224 (1968). — 158. KNIGHT, K. L., M. A. LOPEZ und F. HAUROWITZ, *J. biol. Chemistry* 241, 2286 (1966). — 159. KNOPF, P. M., R. M. E. PARKHOUSE und E. S. LENNOX, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 2288 (1967). — 160. KOSUMEN, T. U., B. H. WAKSMAN, M. H. FLAX und W. S. TIHEN, *Immunology* 6, 276 (1963). — 161. LAMM, M. E. und B. LISOWSKA-BERNSTEIN, *Nature (London)* 220, 712 (1968). — 162. LANGER, B., M. STEINMETZ-KAYNE und N. HILSCHMANN, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 349, 945 (1968). — 163. LAZDA, V. A. und J. L. STARR, *J. Immunol. Baltimore* 95, 254 (1966). — 164. LAZDA, V. A., J. L. STARR und M. RACHMELER, *J. Immunol. Baltimore* 101, 349 (1968). — 165. LAZDA, V. A., J. L. STARR und M. RACHMELER, *J. Immunol. Baltimore* 101, 359 (1968). — 166. LENNOX, E. S. und M. COHN, *Ann. Rev. Biochem.* 36, 365 (1967). — 167. LENNOX, E. S., *Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B.* 166, 222 (1967). — 168. LESKOWITZ, S., *Immunochemistry* 4, 91 (1967). — 169. LITT, M., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 477 (1967). — 170. MACH, B. und P. VASSALLI, *Science (Washington)* 150, 622 (1965). — 171. MACH, B. und P. VASSALLI, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 54, 975 (1965). — 172. MACH, B., H. KOBLET und D. GROS, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 445 (1968). — 173. MAGE, R. G., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 203 (1967). — 174. MÄKELÄ, O. und G. J. V. NOSSAL, *J. exper. Med.* 115, 231 (1962). — 175. MANNIK, J. A. und R. H. EDDAHL, *J. clin. Invest.* 43, 2166 (1964). — 176. MANNIK, M., *Biochemistry USA* 6, 134 (1967). — 177. MARCHALONIS, J. und G. M. EDELMAN, *J. exper. Med.* 122, 601 (1965). — 178. MARCHALONIS, J. und G. M. EDELMAN, *Science (Washington)* 154, 1567 (1966). — 179. MARCHALONIS, J. und G. J. V. NOSSAL, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 61, 860 (1968). — 180. MARSHALL, W. H., S. J. RIGO und S. MELMAN, *Lancet London* 1966/I, 730. — 181. McDEVITT, H. O. und M. SELA, *J. exper. Med.* 122, 517 (1965). — 182. McDEVITT, H. O., B. A. ASKONAS, J. H. HUMPHREY, I. SCHIECHTER und M. SELA, *Immunology* 11, 337 (1966). — 183. MELCHERS, F. und P. M. KNOPF, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 255 (1967). — 184. MERLER, E., L. KARLIN und S. MATSUMOTO, *J. biol. Chemistry* 243, 386 (1968). — 185. MERLER, E. und C. A. JANEWEY, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 313 (1968). — 186. METARAX, M. N. und M. METARAX-BÜHLER, *J. Immunol. Baltimore* 75, 333 (1955). — 187. METCALF, D., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 583 (1967). — 188. METZGER, H., L. WOFY und S. J. SINGER, *Biochemistry USA* 2, 979 (1963). — 189. METZGER, H., L. WOFY und S. J. SINGER, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 51, 612 (1964). — 190. METZGER, H., R. L. PERLMAN und H. EDELHOCH, *J. biol. Chemistry* 241, 1741 (1966). — 191. METZGER, H., *J. Amer. med. Ass.* 202, 129 (1967). — 192. MILLER, F. und H. METZGER, *J. biol. Chemistry* 240, 3325, 4740 (1965). — 193. MILLER, F. und H. METZGER, *J. biol. Chemistry* 241, 1732 (1966). — 194. MILSTEIN, C., *Nature (London)* 216, 330 (1967). — 195. MILSTEIN, C., *Nature (London)* 209, 370 (1966). — 196. MINNA, J. D., G. M. IVERSON und L. A. HERZENBERG, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 188 (1967). — 197. MITCHELL, J. und A. ABBOT, *Nature (London)* 208, 500 (1965). — 198. MITCHELL, J. und G. J. V. NOSSAL, *Nature (London)* 197, 1121 (1963). — 199. MITCHELL, G. F. und J. F. A. P. MILLER, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 296 (1968). — 200. MITCHISON, N. A.: in: *Regulation of the antibody response.* Hrsg. B. Ciner, Charles C. Thomar, Springfield, Ill. (1967). — 201. MITCHISON, N. A., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 431 (1967). — 202. MOORE, R. D. und M. D. SCHOENBERG, *Nature (London)* 219, 297 (1968). — 203. MORRIS, J. E. und F. P. INMAN, *Biochemistry USA* 7, 2851 (1968). — 204. MORRIS, A. und G. MÖLLER, *J. Immunol. Baltimore* 101, 439 (1968). — 205. MOSIER, D. E. und L. W. COPPLESON, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 61, 542 (1968). — 206. MÜLLER-EBERHARD, H. J. und H. G. KUNKEL, *Clin. Chim. Acta (Amsterdam)* 4, 252 (1959). — 207. NAKANO, M. und W. BRAUN, *Science (Washington)* 151, 338 (1966). — 208. NAKANO, M. und W. BRAUN, *J. Immunol. Baltimore* 99, 570 (1967). — 209. NATVIG, J. B., H. G. KUNKEL und S. D. LITWIN, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 173 (1967). — 210. NEWCOMB, R. W., D. NORMANSELL und D. R. STANWORTH, *J. Immunol. Baltimore* 101, 905 (1968). — 211. NETZLIN, R. S. und L. M. KULPINA, *Biochim. biophysica Acta (Amsterdam)* 138, 654 (1967). — 212. NIAL, H. D. und P. EDMAN, *Nature (London)* 216, 262 (1967). — 213. NOELKEN, M. E., C. A. NELSON, C. E. BUCKLEY und C. TANFORD, *J. biol. Chemistry* 240, 218 (1965). — 214. NOLAN, C. und E. L. SMITH, *J. biol. Chemistry* 237, 453 (1962). — 215. NORTON, W. L., D. LEWIS und M. ZIFF, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 54, 851 (1965). — 216. NOSSAL, G. J. V., *Versammlung d. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte. Heidelberg* 6.—10. Oktober 1968. — 217. ONOUE, K., A. L. GROSSBERG, Y. YAGI und D. PRESSMAN, *Science (Washington)* 162, 574 (1968). — 218. OPPENHEIM, J. J., B. G. LIVENTHAL und E. M. HERSH, *J. Immunol. Baltimore* 101, 262 (1968). — 219.

- PALMER, J. L. und A. NISONOFF, *Biochemistry USA* 3, 863 (1964). — 220. PAPERMASTER, B. W., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 447 (1967). — 221. PATTERSON, R. und I. M. SUSZKO, *J. clin. Invest.* 45, 1055 (1966). — 222. PERNIS, B., G. CHIAPPINO und D. S. ROWE, *Nature (London)* 211, 424 (1966). — 223. PERRY, R. P. und D. E. KELLEY, *J. molec. Biol.* 35, 37 (1968). — 224. PETRIS, ST., G. KARLSBAD und B. PERNIS, *J. exper. Med.* 117, 849 (1963). — 225. PINCHUCK, P., M. FISHMAN, F. L. ADLER und P. H. MAURER, *Science (Washington)* 160, 195 (1968). — 226. PINCUS, J. H., E. HÄBER, M. KATZ und A. M. PAPPENHEIMER jr., *Science (Washington)* 162, 667 (1968). — 227. PINK, R. L. und C. MILSTEIN, *Nature (London)* 216, 941 (1967). — 228. POLLARA, B., A. SURAN, J. FINSTAD und R. A. GOOD, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 1307 (1968). — 229. PORTER, R. R., in: *The plasma proteins*. Hrsg. F. W. Putnam. Bd. 1, 241. Academic Press, New York (1960). — 230. POTTER, M., E. APPELLA und S. GEISSER, *J. molec. Biol.* 14, 361 (1965). — 231. PRESS, E. M., in: *Molecular and cellular basis of antibody formation*, Proceedings of a Symposium held in Prague on June 1—5, 1964, p. 93. Academic Press, New York (1965). — 232. PRIBNOW, J. F. und M. S. SILVERMAN, *J. Immunol. Baltimore* 98, 225 (1967). — 233. PROKOP, O., *Versammlung d. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte. Heidelberg* 6.—10. Oktober 1968. — 234. PUTNAM, F. W., M. KOZURU und C. M. EASLEY, *J. biol. Chemistry* 242, 2435 (1967). — 235. PUTNAM, F. W., T. SHINODA, K. TITANI und M. WIKLER, *Science (Washington)* 157, 1050 (1967). — 236. PUTNAM, F. W., K. TITANI, M. WIKLER und T. SHINODA, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 9 (1967). — 237. RALPH, P., M. BECKER und A. RICH, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 277 (1967). — 238. RASKA, K. und E. P. COHEN, *Bact. Proc.* 93 (1967). — 239. ROHOLT, O. A., G. RADZIMSKI und D. PRESSMAN, *Science (Washington)* 141, 726 (1963). — 240. ROHOLT, O. A., G. RADZIMSKI und D. PRESSMAN, *J. exper. Med.* 123, 921 (1966). — 241. ROHOLT, O. A., G. RADZIMSKI und D. PRESSMAN, *J. exper. Med.* 125, 191 (1967). — 242. ROHOLT, O. A. und D. PRESSMAN, *Immunochimistry* 5, 265 (1968). — 243. ROGLUTINE, G. N., D. S. ROWE, J. BRADLEY, T. A. WALDMANN und J. L. FAHEY, *J. clin. Invest.* 45, 1467 (1966). — 244. ROWE, D. S. und J. C. FAHEY, *J. exper. Med.* 121, 171, 185 (1965). — 245. ROWLEY, D., *Experientia (Basel)* 22, 1 (1966). — 246. SCHARFF, M. D. und J. W. UHR, *Science (Washington)* 148, 646 (1965). — 247. SCHARFF, M. D., A. L. SHAPIRO und B. GINSBERG, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 235 (1967). — 248. SCHLOSSMANN, S. F., S. BEN-EPHRAIM, A. YARON und H. A. SOBER, *J. exper. Med.* 123, 1083 (1966). — 249. SCHLOSSMANN, S. F. und H. LEVINE, *J. Immunol. Baltimore* 98, 211 (1967). — 250. SCHOENBERG, M. D., V. R. MUMAW, R. D. MOORE und A. S. WEISBERGER, *Science (Washington)* 143, 964 (1964). — 251. SCHULTZE, H. E., in: *Bildung der Antikörper*. 10. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chem. Mosbach 1959, S. 146. Springer Verlag, Berlin (1959). — 252. SELL, E., *J. exper. Med.* 125, 289 (1967). — 253. SELL, S., *J. Immunol. Baltimore* 98, 786 (1967). — 254. SELL, S. und R. ASOFSKY, in: *Progress in Allergy*, Hrsg. P. Kallós und B. H. Waksman. Bd. 12, 86. S. Karger, Basel (1968). — 255. SELZI, T., E. APPELLA und H. A. ITANO, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 61, 1071 (1968). — 256. SVEHAG, S. E., B. CHESEBRO und B. BLOCH, *Science (Washington)* 158, 933 (1967). — 257. SHAPIRO, A. L., M. D. SCHARFF, J. V. MAIZEL und J. W. UHR, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 56, 216 (1966). — 258. SHUSTER, J. und J. W. GOODMAN, *Nature (London)* 219, 298 (1968). — 259. SIMONIAN, S. J., T. J. GILL und S. N. GERSHOFF, *J. Immunol. Baltimore* 101, 730 (1968). — 260. SIMONS, M. J., R. FOWLER und M. G. FITZGERALD, *Nature (London)* 219, 1021 (1968). — 261. SIMONSEN, M., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 517 (1967). — 262. SINCLAIR, N. R., R. K. LEES und E. V. ELLIOTT, *Nature (London)* 220, 1048 (1968). — 263. SINGER, S. J. und R. F. DOOLITTLE, *Science (Washington)* 153, 13 (1966). — 264. SINGER, S. J. und N. O. THORPE, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 60, 1371 (1968). — 265. SLOBIN, L. I. und S. J. SINGER, *J. biol. Chemistry* 243, 1777 (1968). — 266. SMILEY, J. D., J. G. HEARD und M. ZIFF, *J. exper. Med.* 119, 881 (1964). — 267. SMITHIES, O., *Nature (London)* 199, 1231 (1963). — 268. SMITHIES, O., *Science (Washington)* 157, 267 (1967). — 269. SMITHIES, O., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 161 (1967). — 270. SMYTH, D. S. und S. UTSUMI, *Nature (London)* 216, 332 (1967). — 271. SOUTH, M. A., M. D. COOPER, F. A. WOLLHEIM, R. HONG und R. A. GOOD, *J. exper. Med.* 123, 615 (1966). — 272. SPRINGER, G., in: *Immunchemie. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chem. Hrsg. O. Westphal*. S. 90. Springer Verlag, Berlin (1965). — 273. STAVY, L., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 61, 347 (1968). — 274. STEFFEN, C., *Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968). — 275. STEINER, L. A. und R. R. PORTER, *Biochemistry USA* 6, 3957 (1967). — 276. STEINER, L. A. und H. N. EISEN, *J. exper. Med.* 126, 1161 (1967). — 277. STERZL, J., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 493 (1967). — 278. STONE, M. J. und H. METZGER, *J. biol. Chemistry* 243, 5977 (1968). — 279. SUNDARAM, K., G. P. PHONDKE und E. J. AMBROX, *Immunology* 12, 21 (1967). — 280. SURAN, A. A. und B. W. PAPERMASTER, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 1619 (1967). — 281. SURAN, A. A., M. H. TARAIL und B. W. PAPERMASTER, *J. Immunol. Baltimore* 97, 679 (1967). — 282. SUZUKI, T. und H. F. DEUTSCH, *J. biol. Chemistry* 242, 2725 (1967). — 283. SVEIRO, R. und H. AMOS, *Biochim. biophysica Acta (Amsterdam)* 129, 406 (1966). — 284. SWENSON, R. M. und M. KERN, *J. biol. Chemistry* 242, 3242 (1967). — 285. SWENSON, R. M. und M. KERN, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 57, 417 (1967). — 286. SWENSON, R. M. und M. KERN, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59, 546 (1968). — 287. SZENBERG, A. und A. J. CUNNINGHAM, *Nature (London)* 217, 747 (1968). — 288. SZILARD, L., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 46, 293 (1960). — 289. TALIAFERRO, W. H., L. G. TALIAFERRO und E. JANSSEN, *J. infect. Diseases* 91, 105 (1952). — 290. TALMAGE, D. W., in: *Molecular and cellular basis of antibody formation*, Proceedings of a Symposium held in Prague on June 1—5, 1964, p. 629. Academic Press, New York (1965). — 291. TANNENBERG, W. J. V., *Nature (London)* 214, 293 (1967). — 292. TENDERDY, R. und C. H. FAUST jr., *Nature* 219, 195 (1968). — 293. TERRES, G. und S. L. MORRISON, *J. Immunol. Baltimore* 98, 584 (1967). — 294. TERRY, W. D., B. W. MATTHEWS und D. R. DAVIES, *Nature (London)* 220, 239 (1968). — 295. THIELE, H. G., *Zschr. Immunforsch. Ilna* 135, 331, 349 (1968), 136, 43 (1968). — 296. THOR, D. E. und S. DRAY, *J. Immunol. Baltimore* 101, 469 (1968). — 297. TITANI, K., E. WHITLEY und F. P. PUTNAM, *Science (Washington)* 152, 1513 (1966). — 298. UHR, J. W. und M. SCHARFF, *J. exper. Med.* 112, 65 (1960). — 299. UTSUMI, S. und F. KARUSH, *Biochemistry USA* 4, 1766 (1965). — 300. VALENTINE, R. C. und N. M. GREEN, *J. molec. Biol.* 27, 615 (1967). — 301. VASSALLI, P., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 2117 (1967). — 302. VASSALLI, P., B. LISOWSKA-BERNSTEIN, M. E. LAMM und B. BENACERRAF, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 58, 2422 (1967). — 303. VOSS, E. W. und D. C. BAUER, *J. biol. Chemistry* 242, 4495 (1967). — 304. WAKEFIELD, J. D., G. J. THORBECKE, L. J. OLD und E. A. BOYSE, *J. Immunol.* 99, 308 (1967). — 305. WALSH, Y. A., B. LISOWSKA-BERNSTEIN und M. E. LAMM, *Biochim. biophysica Acta (Amsterdam)* 168, 64 (1968). — 306. WAXDAL, M. J., W. H. KONIGSBERG und G. H. EDELMAN, *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 53 (1967). — 307. WEILER, E., *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 54, 1765 (1965). — 308. WEILER, I. J. und E. WEILER, *J. Immunol. Baltimore* 95, 288 (1965). — 309. WESTPHAL, O., *Versammlung d. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte. Heidelberg* 6.—10. Oktober 1968. — 310. WETTER, O. und C. G. SCHMIDT, *Klin. Wschr.* 46, 401 (1968). — 311. WHITNEY, P. L. und C. TANFORD, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 53, 524 (1965). — 312. WIGZELL, H., *Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biol.* 32, 507 (1967). — 313. WIKLER, M., K. TITANI, T. SHINODA und F. W. PUTNAM, *J. biol. Chemistry* 242, 1668 (1967). — 314. WILLIAMSON, A. R. und B. A. ASKONAS, *J. molec. Biol.* 23, 201 (1967). — 315. WILSON, D. B. und E. E. WECKER, *J. Immunol. Baltimore* 97, 512 (1966). — 316. WOLFSY, L., H. METZGER und S. J. SINGER, *Biochemistry USA* 1, 1031 (1962). — 317. YOUNG, I. A., E. BENJAMINI, M. SCHIMIZA und C. Y. LEUNG, *Biochemistry USA* 5, 1481 (1966).

Doz. Dr. T. O. Kleine  
2000 Hamburg 20  
Martinistr. 52