

Les colibacilles donnent lieu à un très grand nombre de types antigéniques distincts, dont chacun est caractérisé par la constitution de son polysaccharide somatique. Mais il semble exister des groupes parmi tous ces types, basés sur la spécificité des matières protéiques de la cellule bactérienne; toutefois la question est encore en pleine étude dans notre laboratoire. Les colibacilles  $C_1$  et  $C_2$  dont il a été question dans notre précédente note, appartiennent à un même groupe et il y a tout lieu de penser que la possibilité d'une mutation dirigée ne dépasse pas le cas de deux germes très voisins l'un de l'autre. Mais à beaucoup près, cette condition n'est pas suffisante pour qu'une pareille mutation puisse s'installer; il faut encore, selon toute probabilité, que le germe intéressé soit dans un certain état d'instabilité dont la nature intime nous échappe complètement. Ainsi, nous avons toujours échoué dans nos tentatives répétées pour transformer  $C_1$  rough en  $C_2$  smooth, grâce à une nucléoprotéine ou à un acide nucléique extraits de  $C_2$ . D'autre part, parmi les assez nombreuses variantes qu'il est possible de distinguer dans  $C_2$  rough, en se basant sur l'aspect des colonies, une seule (forme à très petites colonies) se montre sensible à l'extrait provenant de  $C_1$ , et peut se transformer sous son action en  $C_1$  smooth. Quant à  $C_1$  rough, ce n'est qu'assez exceptionnellement qu'on obtient son passage à  $C_1$  smooth, sous l'effet du même extrait<sup>1</sup>. Ces faits rappellent absolument ceux qui ont été vus dans le domaine des pneumocoques.

Il convient de noter, toutefois, que l'échec d'une tentative de mutation dirigée peut fort probablement tenir aussi à des causes autres que la trop grande stabilité du germe considéré. Notre technique de préparation de l'extrait inducteur comporte une courte autolyse du colibacille tué par le toluène, à 37° C ou mieux à la température ordinaire (quelques heures), une courte digestion pepsique vers  $p_H$  2 et à la température ordinaire (quelques heures) et des précipitations fractionnées en milieu alcoolique et acide. Cela offre bien des possibilités d'altération de l'acide thymonucléique hautement polymérisé, tant par voie enzymatique (thymonucléase bactérienne) que par voie purement chimique (en particulier action des acides et des alcalis). AVERY et ses collaborateurs ont rencontré des difficultés du même ordre dans le cas du pneumocoque, mais ils ont pu les tourner en recourant à une extraction des germes par le désoxycholate de sodium. Il semble beaucoup moins aisé d'obtenir les nucléoprotéines du colibacille et même le procédé par autolyse échoue totalement ou presque totalement avec la grande majorité des germes: ou bien on n'extrait à peu près rien, ou bien les enzymes dégradent complètement l'acide nucléique au fur et à mesure de sa libération. Dans les cas les plus favorables ( $C_1$  par exemple), les pertes en acide nucléique hautement polymérisé sont certainement énormes et sans doute faut-il attribuer à ce fait l'activité relativement basse de nos préparations du principe inducteur nucléique de  $C_1$ : activité limitée à des dilutions de quelques centaines de millions de fois, alors que les préparations homologues d'AVERY se montrent agissantes jusqu'à des dilutions atteignant plusieurs centaines de millions de fois. Nous ajouterons que, chez le colibacille, le principe actif paraît nettement moins sensible aux enzymes bactériens et à l'acidité tant qu'il est encore en combinaisons protéiques.

<sup>1</sup>  $C_2$  smooth passe très facilement à l'état  $C_2$  rough, dans les cultures usuelles sur bouillon et sur gélose, en donnant lieu à de nombreuses variantes quant à l'aspect des colonies. Dans les mêmes conditions le passage de  $C_1$  smooth à  $C_1$  rough est assez fréquent, mais ne présente pas le spectre complexe de variantes auquel donne lieu  $C_2$ .

Nous nous sommes posé la question de savoir si quelque relation de caractère statistique ne pourrait pas être établie entre la concentration du milieu de culture en principe nucléique inducteur et la fréquence d'apparition du mutant. Nous poursuivons l'étude du problème, mais nous nous heurtons à une grosse difficulté pratique: la forme rough originelle pousse en dépôt cohérent au fond des tubes, même sur les milieux non salés, alors que le mutant smooth donne lieu à une culture diffuse envahissant le milieu. Comment, dans ces conditions, établir avec quelque exactitude et par l'artifice des repiquages sur gélose (colonies isolées) les proportions respectives des deux formes? Ajoutons enfin que dans le cas du colibacille, la transformation est capable de s'opérer encore au sein des cultures en bouillon peptoné usuel; l'adjonction de sérum sanguin ne paraît pas présenter l'utilité fondamentale qu'elle revêt dans le cas du pneumocoque.

En résumé, nous apportons, nous semble-t-il, la preuve d'une *possibilité* de mutation dirigée sous l'action d'un principe thymonucléique, chez les colibacilles<sup>1</sup>. Mais la manifestation du phénomène demeure fort contingente par suite, tout à la fois, de l'inégale faculté de mutation des divers germes et de la grande imperfection de nos techniques actuelles. Venant s'ajouter aux remarquables observations sur le pneumocoque qui se sont échelonnées des travaux de GRIFFITH à ceux d'AVERY et ses collaborateurs, nos observations sur le colibacille contribuent à démontrer, de façon plus générale, la réalité même des mutations chez les bactéries — êtres dépourvus de sexualité — réalité qui ne peut plus être mise en doute dans le cas des microorganismes plus élevés en organisation et doués de sexualité, depuis les belles études récentes de BEADLE et TATUM sur la moisissure *Neurospora* et de SPIEGELMAN et LINDEGREN sur la levure.

ANDRÉ BOIVIN, ALBERT DELAUNAY,  
ROGER VENDRELY et YVONNE LEHOULT

Institut Pasteur (Paris-Garches), le 6 mars 1946.

### Summary

The transformation of antigenic and enzymatic properties of a bacteria can be produced by the action of an inductor thymonucleic factor, which comes from a related bacteria. However, this transformation is only possible when the bacteria which must undergo the "mutation dirigée" is in a state of pronounced instability, the determinism of which is still unknown. We find to-day the greatest difficulties to isolate, without destroying it, the inductor factor, because it is very sensitive to bacterial enzymes and to the delayed action of acids and bases.

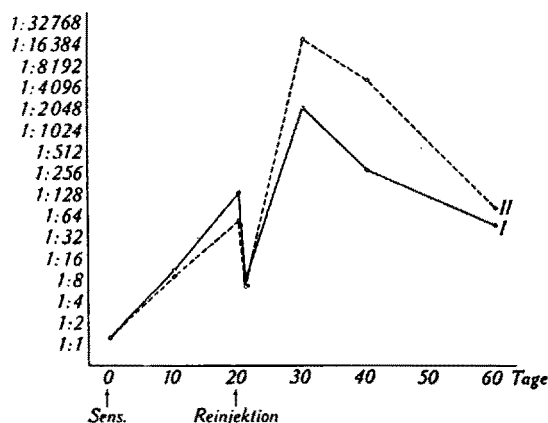
<sup>1</sup> Seul l'acide nucléique provenant du germe inducteur se montre actif (acide nucléique de  $C_1$  dans le cas du passage de  $C_2$  à  $C_1$ ). Toutes les tentatives faites pour utiliser d'autres acides nucléiques d'origine bactérienne (bactéries non apparentées), végétale ou animale, ont échoué.

### Einfluß antianaphylaktisch wirkender Stoffe auf die Antikörperproduktion

Um Antiseren von möglichst hohem Titer zu gewinnen, ist es erforderlich, den Tieren das Antigen zu wiederholten Malen und in geeigneten zeitlichen Intervallen zu injizieren. Durch solche Reinjektionen kann die Antikörperbildung vermehrt angeregt werden. Leider

aber treten nach solchen Reinjektionen oft unerwünschte anaphylaktische Erscheinungen auf (Allgemeinreaktionen wie Atemnot, Kollaps etc.).

Nun ist bekannt, daß mit sogenannten Antihistaminstoffen das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen weitgehend verhindert werden kann (siehe HALPERN<sup>1</sup> u. a.). Es wäre daher wichtig, zu wissen, wie weit man von dieser Schutzfunktion der Antihistaminstoffe Gebrauch



machen darf, ohne daß dadurch die Antikörperbildung beeinträchtigt wird. Um darüber Aufschluß zu bekommen, haben wir gleiche Gruppen von je 9 Kaninchen mit Eialbumin (als Antigen) sensibilisiert. 20 Tage später erhielt eine Gruppe (I) 20 cm<sup>3</sup> 2prozentige Eieralbuminlösung intravenös reinjiziert. Alle Tiere dieser Gruppe reagierten mit schweren anaphylaktischen Symptomen (Seitenlage, Stuhl- und Urinlassen, Atemnot etc.). Eine andere Gruppe (II) erhielt 20 cm<sup>3</sup> einer 10prozentigen Eieralbuminlösung reinjiziert. Vorgängig (½ Stunde) dieser Reinjektion erhielten die Tiere jedoch 20 mg/kg eines hochwirksamen Antihistaminstoffes subkutan (z. B. Antistin-Ciba (2-[N-phenyl-N-benzylaminomethyl]imidazolin)). Trotz der fünfmal größeren Eieralbumindosis zeigten diese Tiere keinerlei anaphylaktische Symptome. Das Verhalten des Antikörpertiters (Serumpräzipitine) dieser beiden Gruppen ist aus der obenstehenden Tabelle ersichtlich.

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes: Auch unter der Wirkung eines Antihistaminstoffes ruft eine Reinjektion Antikörperbildung hervor. Diese ist bedeutend höher als bei den Kontrolltieren. Unter dem Schutz des Antihistaminstoffes kann eine wesentlich höhere, sonst nicht tolerierte Antigenmenge gegeben werden. Diese Möglichkeit ist die Grundlage der verbesserten Antikörperproduktion.

ROLF MEIER und KARL BUCHER

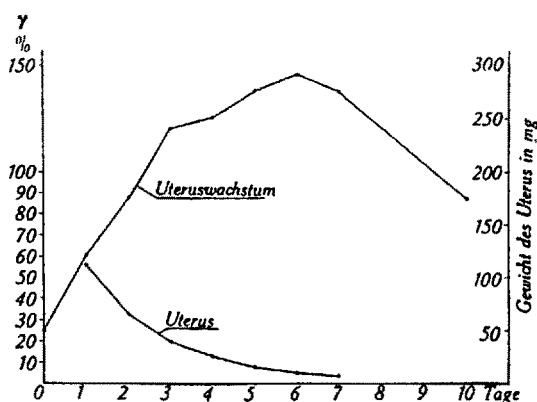
Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 6. März 1946.

### Summary

To produce antisera of high antibody concentration animals after sensitization with protein have been reinjected with lethal doses of the antigen, protected against the shock-effect by substances with antihistamin properties (as example Antistin). The antibody concentration was considerably higher in these animals as in the other non-protected group reinjected with the highest tolerated antigen dosage.

## Zusammenhang zwischen Konzentration der 7-Methylbisdehydrodoisynsäure im Uterus und ihrem Wachstumseffekt

Für die Analyse des Angriffspunktes pharmakologischer Wirkungen ist die Bestimmung des Wirkstoffes in den von der Wirkung betroffenen Organen, Zellen und gegebenenfalls ihren Teilen eine wesentliche Voraussetzung. Die Beziehung der Konzentration des Wirkstoffes zur Konzentration von Zellbestandteilen, das Verteilungsgleichgewicht Lösung zu Zelle, bietet Anhaltspunkte für die Beurteilung der der Wirkung zugrunde liegenden chemisch-physikalischen Reaktion. Für die Sterinhormone ist bisher nicht bekannt, ob ihre hohe Wirksamkeit durch Anreicherung in den spezifisch reagierenden Organen oder durch besonders hohe Empfindlichkeit derselben zustande kommt. Nachdem der eine von uns<sup>1</sup> die besonders hohe perorale Wirksamkeit der Bisdehydrodoisynsäure, eines den natürlichen Hormonen chemisch nahestehenden, von MIESCHER<sup>2</sup> synthetisch gewonnenen Östrogens, festgestellt hatte, wurde es möglich, eine einfache biologische Bestimmungsmethode dieses Wirkstoffes in den Organen der behandelten Tiere auszuarbeiten. Einzelheiten dieser Methode und Angabe von Organkonzentration und Ausscheidungswerten werden andernorts mitgeteilt. Die besonders interessierende Frage war die Feststellung der wirksamen Konzentration im Uterus als desjenigen Organs, das spezifisch auf den Wirkstoff reagiert. In der anliegenden Kurve sind die Werte der Konzentration im Uterus und die Wachstumskurve des Organs nach einmaliger Gabe von 1 mg/kg an der Ratte zusammengestellt. Aus diesen Werten ergibt sich, daß ein Wachstumsgleichgewicht des Uterus bei Konzentrationen von



Gehalt des Uterus an Methylbisdehydrodoisynsäure in γ% (Ratte) nach einmaliger stomachaler Gabe von 1 mg/kg.

3–4 γ/100 g Uterus vorhanden ist, höhere Konzentrationen bewirken Gewichtsanstieg, bei niederen kommt es zu Gewichtsabnahme. Der Zusammenhang zwischen konstanter Konzentration im Uterus und Wachstumsvorgang wird weiter untersucht.

Die absoluten Werte im Uterus liegen bei Vergleich mit anderen Organen etwas höher als die Werte der Muskulatur und tiefer als die der Leber, das durchschnittliche Verhältnis in den gut bestimmbarsten Werten beträgt: Muskel:Uterus:Leber = 1:2:5. Es kommt also zu einer gewissen Anreicherung im Uterus, doch ist der

<sup>1</sup> E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 74, 1310 (1944).

<sup>2</sup> K. MIESCHER, Schweiz. Naturf. Ges. vom 3. September 1944. Helv. chim. acta 27, 1153 (1944).

<sup>1</sup> B. N. HALPERN, Arch. int. Pharmacodyn. 68, 339 (1942).