

Zum Problem der -Globulin-Resorption beim neugeborenen Kalb

Autor(en): **Fey, H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **24 (1968)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307739>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Veterinär-Bakteriologischen Institut der Universität Bern

Zum Problem der γ -Globulin-Resorption beim neugeborenen Kalb¹

H. FEY

Die Pathogenese der Kolisepsis, die neugeborene Kälber im Alter von einigen Tagen dahinrafft und enorme wirtschaftliche Schäden verursacht, ist untrennbar verknüpft mit der frühzeitigen und genügenden Resorption von γ -Globulin aus dem mütterlichen Kolostrum. Die vitale Bedeutung des Kolostrum- γ -Globulins für das neugeborene Kalb ist heute unbestritten, kolostrumfrei aufgezogene Kälber sterben in einem hohen Prozentsatz an Kolisepsis oder Koliruhr (FEY 1964, 1966, 1967).

Das Kalb kommt, wie Ferkel, Lamm und Fohlen, agammaglobulinämisch auf die Welt und kann aus dem mütterlichen Kolostrum (1–2 Liter am ersten Tag) γ -Globulin während nur 24–36 Stunden aufnehmen, worauf es normo- γ -globulinämisch wird. Es bezieht somit seine Antikörper rein passiv über das Kolostrum. Deren Halbwertszeit beträgt bei Koliantikörpern ca. 1 Monat (COLINET, KAECKENBEECK und SCHOENAERS).

Kälber, die bald nach der Geburt mit Kolostrum gefüttert wurden und in der Folge einen normalen γ -Globulin-Gehalt im Serum aufweisen, sind kaum künstlich mit Kolibakterien zu infizieren, selbst wenn dazu ein Stamm von *E. coli* 78:80 B verwendet wird, der kolostrumfreie Kälber bei nasaler Infektion über Nacht mit schwerster Sepsis tötet. Andererseits ergaben anamnestiche Erhebungen an Kolisepsiskälbern, daß praktisch alle innerhalb vernünftiger Zeit nach der Geburt Kolostrum erhalten hatten und somit eigentlich gegen Koliinfektionen geschützt sein müßten.

Dieser Widerspruch konnte durch uns geklärt werden, indem wir fanden, daß 93% der Kolisepsiskälber eine Hypo- oder Agammaglobulinämie aufweisen trotz Kolostrumaufnahme am ersten Tag. Dieser Befund wurde seither überall bestätigt und hat dazu geführt, daß die Impfstoffindustrie γ -Globulin-Präparate für die Prophylaxe von Aufzuchtkrankheiten anbietet.

Wir betrachten die Agammaglobulinämie als *das* pathogenetische Prinzip der Kolisepsis, die man jahrzehntelang als Faktoreuseuche deklariert hatte,

¹ Arbeit mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

zu deren Zustandekommen die Kolibakterien in untergeordneter Weise beitragen. Die Agammaglobulinämie ist der disponierende Faktor, bei den Kolibakterien aber spielt die OB-Gruppe 78:80 B eine hervorragende Rolle, weil deren Stämme für Kälber besonders virulent sind. Obschon der Schutzwert von Kolostrum- γ -Globulin ohne Zweifel anerkannt ist, ist die Frage über den Mechanismus der Resorption noch weitgehend ungeklärt. Warum resorbieren Kälber nur während 24–36 Stunden post partum γ -Globulin, und warum haben Kälber, die an Kolisepsis sterben, offensichtlich überhaupt nie resorbiert?

COMLINE, ROBERTS und TITCHEN (1951 a, b) ermittelten den Dünndarm als Ort der Resorption von Brucellaantikörpern. Der Abtransport der Globuline erfolgt lymphogen und nicht hämatogen, wie durch Drainage der Lymphgänge und des Ductus thoracicus bewiesen wurde. PAYNE und MARSH (1962 b) arbeiteten mit Ferkeln, denen sie Schweinekolostrumserum, direkt mit Fluoreszein-Isotiozyanat (FITC) markiert, verabfolgten. Wir selbst arbeiteten mit Kälbern, denen wir bovines Kolostrumserum, markiert mit Lissamin-Rhodamin B 200 bzw. mit FITC, unter Laparotomie in Jejunumschlingen injizierten.

Wie beim Ferkel beginnt das Dünndarmepithel des Kalbes sofort mit der Resorption, nach 1 Stunde sind feine Granula, nach 5–6 Stunden zusammenfließende Tropfen von Globulin in den Epithelzellen erkennbar, die völlig ausgefüllt sind. Nach 6–7 Stunden ist der maximale Globulingehalt der Zellen erreicht, sodann erfolgt der Abtransport in die Lymphgefäße der Zotten, nach 18 Stunden sind Zellen und Lymphgefäße leer. Über ähnliche Untersuchungen berichtete neuerdings auch EL-NAGEH.

PAYNE und MARSH (1962 b) stellten nun die Hypothese auf, daß ein erster Proteinkontakt der Epithelzellen (Kuhmilch) die anschließende Resorption von mütterlichem Kolostrum- γ -Globulin weitgehend verhindere. Hungernde Ferkel konnten jedoch noch nach 106 Stunden γ -Globulin in die Zellen aufnehmen.

Über eine Einzelbeobachtung berichtet GRAVES (1963): Die Übertragung von Maul- und Klauenseuchevirus-Antikörpern aus dem mütterlichen Kolostrum auf das Kalb wurde durch Fütterung von Kuhmilch vor der Kolostrumgabe unterdrückt. Damit ist allerdings nicht bewiesen, ob das Kalb auch ohne Kuhmilch überhaupt imstande gewesen wäre, Kolostrum zu resorbieren, oder ob es agammaglobulinämisch geblieben wäre.

Wir überprüften diese Befunde, indem wir 7 Kälbern sofort nach der Geburt 500–1000 ml Pferdeserum bzw. Allantois verfütterten und 9–20 Stunden später mütterliches Kolostrum. Diese Kälber hätten wegen des Pferde- bzw. Allantoisproteinkontaktes einen Resorptionsblock für Kolostrum- γ -Globulin aufweisen und deshalb agammaglobulinämisch bleiben müssen. Dies war indessen nicht der Fall. Kolostrum- γ -Globulin wurde ohne weiteres mit normalem Titer resorbiert.

Darauf injizierten wir in 3 ligierte Dünndarmabschnitte eines Kalbes Pferdeserum bzw. Kolostrumserum bzw. Allantoisflüssigkeit und ließen

einen Kontrollabschnitt frei. Nach 6 Stunden Resorptionszeit injizierten wir in alle 4 Abschnitte Kolostrumserum direkt markiert mit Lissamin-Rhodamin B 200. Dieses wurde in allen 4 Abschnitten maximal resorbiert, ein Resorptionsblock in den 3 Versuchsabschnitten mit Proteinvorkontakt blieb aus. EL-NAGEH wiederum wiederholte diesen Versuch mit gleichem Ergebnis. Für das Kalb kann deshalb die Hypothese von PAYNE und MARSH nicht Geltung haben. Es stellte sich jetzt die Frage, ob eine Erklärung des Resorptionsunvermögens des Kälberdarmes nach 36 Stunden mit Hilfe der heutigen Kenntnisse über die Immunochemie der γ -Globuline zu finden sei.

Der Hauptanteil der Kolostrumimmunkörper des Rindes besteht aus 7S γ G₁-Globulin, welches recht selektiv aus dem Blut in die Milchdrüse transportiert und aus dem Kolostrum zu 100% im Dünndarm resorbiert wird, während γ M-Globulin aus dem Kolostrum nur zu ca. 20% in die Zirkulation übergeht (HAMMER). Der Ferkeldarm (PAYNE a) und der Kälberdarm (PIERCE, FEY s. oben) resorbieren auch Proteine verschiedener Spezies (Pferd, Rind, Mensch) nicht selektiv, während der Darm von Ratten und Mäusen sich gegenüber Proteinen verschiedener Spezies selektiv verhält, homologe Sera werden besser aufgenommen als heterologe. Gewisse heterologe Sera können durch Interferenz die Aufnahme homologer Antikörper reduzieren (BRAMBELL u. Mitarb. 1958, HALLIDAY 1955, 1957, MORRIS).

Dies führte BRAMBELL (1959) zur Hypothese, für die Proteinresorption müßten in den Zellen spezifische Rezeptoren existieren, die die Proteine auch innerhalb der Vakuolen vor der Degradation bewahren sollen. In dieser Richtung deutet eine Beobachtung von EL-NAGEH, der mit Immunofluoreszenz ein unterschiedliches Resorptionsverhalten von Epithelzellen der Villi bei verschieden alten Kälbern beobachtete: Beim 6 Stunden alten Kalb sind alle Zellen von der Basis bis zur Spitze der Villi resorbierfähig, beim 53 Stunden alten Kalb nur noch die Epithelzellen an der Spitze der Villi. Dies würde bedeuten, daß die resorbierenden Epithelzellen, die ja am Grunde der Villi produziert, dann bis zur Spitze geschoben und endlich in das Darmlumen entlassen werden, später durch Epithelzellen ersetzt werden, die nicht mehr in der Lage sind, zu resorbieren, denen also vielleicht ein Rezeptor im Sinne von BRAMBELL fehlt. Andererseits könnte man den postulierten Rezeptor beim γ -Globulin-Molekül selbst suchen: Der Aufbau von γ -Globulin ist schon sehr gut bekannt (ISLIKER, COHEN, HEIMER): s. Abb. 1. Das Molekül wird von zwei klassenspezifischen «heavy chains» (H) und zwei typenspezifischen «light chains» (L) aufgebaut, die durch 5 Disulfidbrücken verbunden sind, von denen bei 3 die Lage feststeht. Durch Einwirkung von Pepsin wird ein Teil der H-chains abgebaut, übrig bleiben 2 miteinander als F(ab')₂-Fragment verbundene Fab-Stücke (Fab = antigen-binding fragment), an denen die Antikörperspezifität sitzt. Durch Papainwirkung zusammen mit Reduktionsmitteln zerfällt das Molekül in zwei einzelne Fab-Stücke und das Fc-Fragment (Fc = crystallizable fragment).

Der diaplazentare Transport von γ -Globulin beim Menschen wird durch das Fc-Fragment vermittelt, welches für die Fixierung an Zellen und die

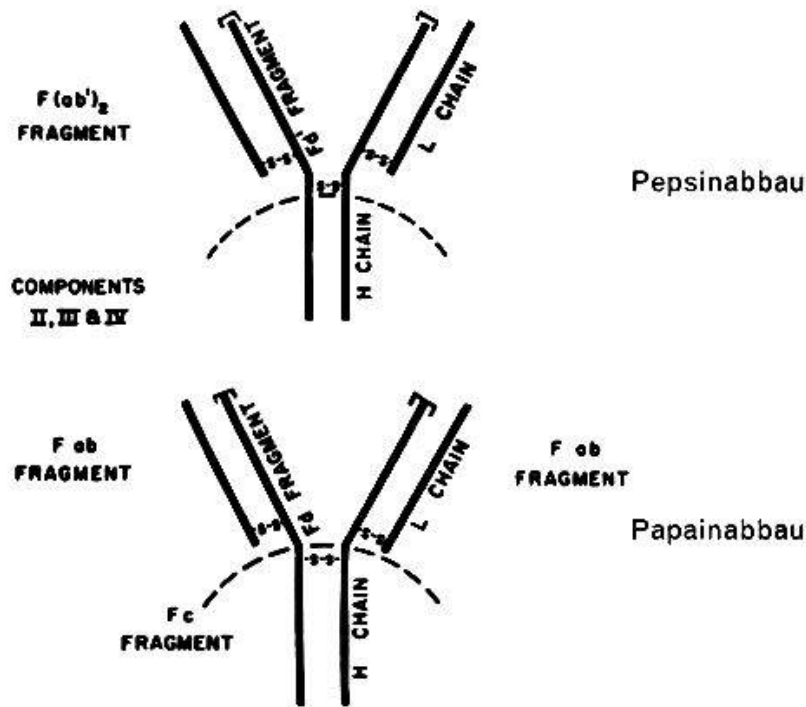


Abb. 1 (aus HEIMER u. Mitarb., 1967).

Komplementbindung verantwortlich ist. Das Fc-Fragment wird fast so gut durch Membranen transportiert wie das intakte γ G-Globulin (MG 150 000), hingegen wird das kleinere F(ab')₂-Fragment (MG 91 000) nicht transportiert, einer von zahlreichen Beweisen für die Unabhängigkeit des Molekulart transports von der Molekulargröße.

Schon 1951 beobachtete HARTLEY, daß große Mengen von pepsingereinigtem Pferdediphtherieantitoxin von der Mutter nicht auf das Kind übergehen, während sonst γ G-Globuline die menschliche Plazenta passieren. Beim Kaninchen und Meerschweinchen wird Antitoxin aus dem Uteruslumen durch den Dottersack auf den Fötus übertragen (BRAMBELL, HEMMINGS und OAKLEY 1959), nicht aber das pepsinbehandelte Antitoxin. Somit lohnt es sich wohl, zu untersuchen, ob die peptische Verdauung im Kälberdarm im Zusammenhang stehe mit der Resorption von γ -Globulin. Beim neugeborenen Kalb (PIERCE) und Lamm (HILL) liegt das pH im Labmagen etwas unter neutral, also zu hoch für eine Pepsinwirkung. Erst 36 Stunden post partum sinkt beim Lamm das pH auf den pepsinwirksamen Bereich von 3 ab.

Meine Hypothese lautet deshalb vorläufig, das Kalb resorbiere während der ersten 36 Lebensstunden γ -Globulin, weil dann bei hohem pH die Pepsinwirkung ausbleibe und das für die Zellfixation verantwortliche Fc-Stück am Globulinmolekül noch intakt sei. Nach 36 Stunden würde durch Pepsinaktivität das Fc-Stück desintegriert, die Fixation des γ -Globulin-Moleküls an die resorbierende Epithelzelle unterbunden und damit auch die Resorption verunmöglicht.

HENSCHEL, HILL und PORTER fanden auch einen hohen pH-Wert im Labmagen des neugeborenen Kalbes, was anfänglich das Funktionieren des

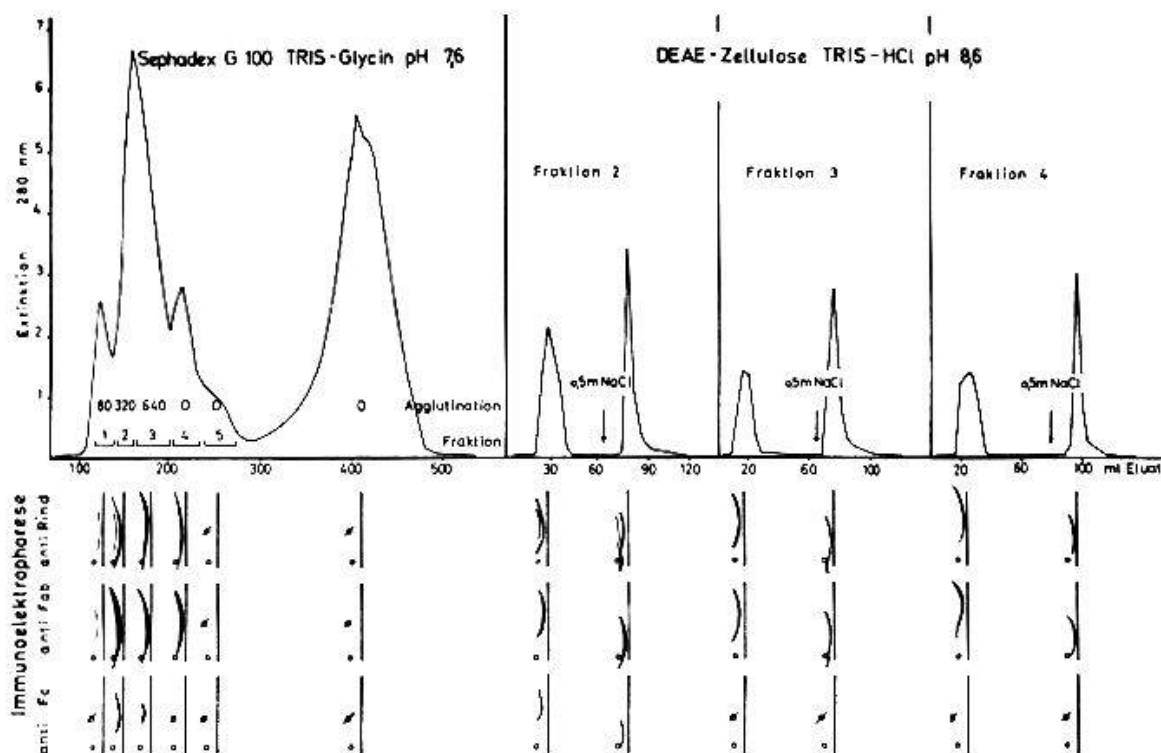


Abb. 2. Gelfiltration von Kolostrum-Antiserumglobulin, nativ. pepsinisiert während 30 Std. bei pH 4.0 auf Sephadex G 100. 744 mg Protein, Säule 58×4 cm, Puffer Tris-Glycin nach Porath pH 7.6. – Die Fraktionen 2, 3 und 4 aus der Gelfiltration wurden anschließend chromatographiert auf DEAE-Zellulose, äquilibriert mit 0.1 M Tris-HCl pH 8.6. 90–190 mg Protein, Säulen $7-10 \times 1.5$ cm. Elution mit 0.1 M Tris-HCl + 0.5 M NaCl. – Die immunoelektrophoretische Kontrolle der Peaks mit anti-Rind-, anti-Fab- und anti-Fc-Seren ergab, daß das Fc-Stück im absteigenden Ast des Sephadex-Hauptpeaks fehlt.

HCl-Pepsin-Systems ausschließen. Hingegen ist unsere Hypothese kaum in Einklang zu bringen mit den Resultaten von SMITH und ERWIN, die kolostrumfreien, aber milchgefütterten (!) Kälbern das Duodenum ligierten, damit eine Pepsinwirkung verhindert werde, und dann Kolostrum direkt in den Dünndarm verbrachten. Solche Kälber resorbieren zwar das γ -Globulin im Alter von 6–18 Stunden, aber nicht im Alter von 48–60 Stunden. Die Autoren schließen deshalb einen Zusammenhang zwischen Pepsinwirkung und Nicht-Resorbierbarkeit aus.

Wir glauben aber, daß diese Frage auf direktem experimentellem Wege angegangen werden muß:

Wir produzierten bei trächtigen Kühen Antiseren gegen die Salmonella-Antigene H i und H d (*S. typhi* murium 4,5,12:i:– und *S. muenchen* 6,8:d:–) und gegen Pferdeferritin. Die Salmonella-Kolostrum-Antiseren wurden bei pH 3.2 24 Stunden bei 37° C pepsinisiert (HARMS).

4 Kälbern wurde bald nach der Geburt pepsinisiertes Kolostrumserum der einen Spezifität (z. B. anti-H d) gefüttert und simultan oder ca. 8 Stunden später natives Kolostrumserum der andern Spezifität (z. B. anti-H i), in der Erwartung, der pepsinisierte Antikörper würde in geringerem Maße resorbiert als der native (mit intaktem Fc-Stück). Die Titerdifferenzen waren

aber nicht überzeugend groß, was wir darauf zurückführen, daß bei einer Pepsinisierung in mehreren Litern ein großer Teil des vorhandenen γ -Globulins intakt, und, wenn wir bei der Hypothese bleiben wollen, auch resorbierbar bleibt.

Wir entschlossen uns deshalb, die Versuche mit möglichst reinen Fraktionen anzusetzen, und sind jetzt dabei, mit Hilfe von Gelfiltration über Sephadex G 100 und Ionenaustausch aus pepsinisiertem Kolostrum-Antiserum die $F(ab')_2$ -Fraktion zu gewinnen. Diese Fraktion soll dann in ligierte Dünndarmabschnitte von Kälbern injiziert und die Resorption mit Immunofluoreszenz verfolgt werden. Vorläufig liegen erst die Resultate der Gelfiltration vor, wie Abb. 2 zeigt. Die Fraktionen wurden mittels Agglutination sowie immunoelektrophoretisch mit anti-Rind-, anti-Fab- und anti-Fc-Seren² identifiziert.

Zusammenfassung

Kolostrum- γ -Globulin ist von vitaler Bedeutung für das bei der Geburt agammaglobulinämische Kalb, welches Immunkörper während der ersten 24–36 Stunden des Lebens aus dem Dünndarm lymphogen zu resorbieren vermag. Kolisepsiskälber bleiben trotz Kolostrumgabe am ersten Tag agammaglobulinämisch, was wir als den wichtigsten pathogenetischen Faktor für Kolisepsis betrachten. Der Mechanismus der γ -Globulin-Resorption ist noch nicht gelöst. BRAMBELL postuliert einen Rezeptor in den Epithelzellvakuolen. Da das Fc-Stück von γ -Globulin für dessen Transport durch Membranen verantwortlich ist, wollen wir untersuchen, ob pepsinisiertes γ -Globulin, dessen Fc-Stück zerstört sein soll, durch den Kälberdarm resorbiert wird oder nicht. Die ersten Resultate über Gelfiltration und Anionenaustausch von pepsinisiertem Kolostrum-Antiserumglobulin werden vorgelegt.

Résumé

La γ -globuline du colostrum est d'une importance vitale pour le veau, qui est agammaglobulinémique à la naissance, et qui résorbe des anticorps par les lymphatiques de l'intestin grêle durant les 24–36 premières heures de sa vie. Des veaux avec une sepsis à colibacilles restent agammaglobulinémiques le premier jour, malgré l'administration de colostrum, et l'on peut considérer ce fait comme un des facteurs les plus importants dans la pathogénie de la colisepsis. L'on n'a pas encore pu élucider le mécanisme de la résorption de la γ -globuline. BRAMBELL postule la présence d'un «récepteur» dans les vacuoles des cellules épithéliales. Comme c'est la portion Fc de la γ -globuline qui est responsable pour son transport à travers les membranes, l'auteur a recherché si une γ -globuline pepsinisée, donc où la partie Fc doit être détruite, est encore résorbée par l'intestin de veau. Puis il présente

² Für die Überlassung von anti-Fab und anti-Fc-Serum bin ich Herrn Dr. D. HAMMER, Max Planck-Institut für Immunochemie, Freiburg i. Br., zu großem Dank verpflichtet.

les premiers résultats sur la filtration des gels et l'échange des anions de globuline antisérique pepsinée de colostrum.

Riassunto

Per il vitello, che al momento della nascita è privo di γ -globulina e che durante le prime 24-36 ore di vita è in grado di riassorbire gli anticorpi dall'intestino tenue tramite i vasi linfatici, la γ -globulina del colostro è di importanza vitale. Vitelli affetti da setticemia da *Escherichia coli*, rimangono durante il primo giorno di vita agammaglobulinemici anche se si somministra loro del colostro, ciò che consideriamo sia il fattore patogenetico più importante della setticemia da *Escherichia coli*. Il meccanismo del riassorbimento della γ -globulina non è ancora chiarito. BRAMBELL presuppone un ricettore nei vacuoli delle cellule epiteliali. Dato che il frammento Fc della γ -globulina è responsabile per il trasporto di questa attraverso le membrane, abbiamo l'intenzione di analizzare se la γ -globulina trattata con pepsina, il cui frammento Fc dovrebbe essere così distrutto, sia riassorbita o no nell'intestino dei vitelli. Si presentano i primi risultati riguardanti la filtrazione allo stato di gel e lo scambio degli anioni dell'antisieroglobulina di colostro trattata con pepsina.

Summary

Colostrum- γ -globulin is of vital significance for the calf, which is agammaglobulinaemic at birth, and which is able to absorb immune bodies during the first 24-36 hours of life from the small intestine lymphogenically. Colisepsis calves remain agammaglobulinaemic in spite of colostrum administration on the first day, which we regard as the most important pathogenetic factor for colisepsis. The mechanism of the γ -globulin absorption is still not solved. BRAMBELL postulates a receptor in the epithelial cell vacuole. Since the Fc part of γ -globulin is responsible for its transport through the membrane, we wish to investigate whether pepsinised γ -globulin of which the Fc part is destroyed is absorbed through the calf's intestine or not. The first results on gel filtration and anion exchange of pepsinised colostrum antiserum globulin are given.

BRAMBELL F. W. R., HALLIDAY R. and MORRIS I. G.: Interference by human and bovine serum and serum protein fractions with the absorption of antibodies by suckling rats and mice. *Proc. roy. Soc. B* 149, 1 (1958).

BRAMBELL F. W. R., HEMMINGS W. A. and OAKLEY C. L.: The relative transmission of natural and pepsin-refined homologous antitoxin from the uterine cavity to the foetal circulation in the rabbit. *Proc. roy. Soc. B* 150, 312-317 (1959).

COHEN S.: Structure and heterogeneity of immunoglobulins. *Proc. roy. Soc. B* 166, 114-123 (1966).

COLINET G., KAECKENBEECK A. and SCHOENAERS F.: Elimination et production d'anticorps colibacillaires chez le veau. *Ann. Méd. vét.* 5, 245-257 (1961).

COMLINE R. S., ROBERTS H. E. and TITCHEN D. A.: a) Route of absorption of colostrum globulin in the newborn animal. *Nature (Lond.)* 167, 561-562 (1951); b) Histological

- changes in the epithelium of the small intestine during protein absorption in the new-born animal. *Nature (Lond.)* 168, 84-85 (1951).
- EL-NAGEH M. M.: Période de perméabilité de l'intestin du veau nouveau-né aux gammaglobulines du colostrum. Siège de l'absorption intestinale des gammaglobulines du colostrum chez le veau nouveau-né. Voies d'absorption des gammaglobulines du colostrum au niveau de l'intestin grêle du veau nouveau-né. Effets d'une première administration de protéines sur la résorption intestinale ultérieure des globulines, chez le veau nouveau-né. Relation entre l'arrêt de la résorption intestinale des anticorps et le renouvellement de l'épithélium intestinal. *Ann. Méd. vét.* 6, 370-405 (1967).
- FEY H.: La pathogénie de la septicémie colibacillaire du veau. *Bull. off. int. Epiz.* 62, 627-636 (1964).
- FEY H.: Entstehung und Verhütung der Coli-Infektionen der Kälber. *Zbl. Vet. Med.* 13, 175-179 (1966).
- FEY H.: Die Bedeutung des γ -Globulins für das neugeborene Kalb. ITA Symposium Salzburg 1967. *Österr. Tierärzte-Ztg.* 1967, 17-28.
- GRAVES J. H.: Transfer of neutralizing antibody by colostrum to calves born of foot-and-mouth disease vaccinated dams. *J. Immunol.* 91, 251-256 (1963).
- HAMMER D.: Persönliche Mitteilung.
- HALLIDAY R.: The absorption of antibodies from immune sera by the gut of the young rat. *Proc. roy. Soc. B* 143, 408-413 (1955).
- HALLIDAY R.: The absorption of antibody from immune sera and from mixtures of sera by the gut of the young rat. *Proc. roy. Soc. B* 148, 92-103 (1957).
- HARMS A. J.: The purification of antitoxic plasmas by enzyme treatment and heat denaturation. *Biochem. J.* 42, 390-397 (1948).
- HARTLEY P.: The effect of peptic digestion on the properties of diphtheria antitoxin. *Proc. roy. Soc. B* 138, 499-513 (1951).
- HEIMER R., SCHNOLL S. S. und PRIMACK ANITA: Products of the peptic digestion of human γ G-Immunglobulin. *Biochemistry* 6, 127-133 (1967).
- HENSCHEL M. J., HILL W. B. and PORTER J. W. G.: The development of proteolytic enzymes in the abomasum of the young calf. *Proc. nutr. Soc.* 20, xl-xli (1961).
- HILL K. J.: Gastric development and antibody transference in the lamb, with some observations on the rat and guinea-pig. *Quart. J. exp. Physiol.* 41, 421-432 (1956).
- ISLIKER H., JACOT-GUILLARMOD H. und JATON J. C.: The structure and biological activity of immunoglobulins and their subunits. *Ergebn. Physiol., biol. Chemie und exp. Pharmak.* Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1965.
- MORRIS I. G.: γ -Globulin absorption in the newborn. In: *Handbook of Physiol., Section 6: Alimentary Canal. Vol. 111: Intestinal Absorption* S. 1491-1512. Amer. Physiol. Soc. 1968.
- PAYNE L. C. and MARSH C. L.: a) γ -Globulin absorption in the baby pig: The non-selective absorption of heterologous globulins and factors influencing absorption time. *J. Nutr.* 76, 151-158 (1962); b) Absorption of γ -globulin by the small intestine. *Fed. Proc.* 21, 909-912 (1962).
- PIERCE A. E.: Antigens and antibodies in the newly born. *Proc. 13th Sympos. Colston Res. Soc. Butterworths, London* 1962.

Adresse des Autors: Prof. Dr. H. Fey, Veterinär-bakteriologisches Institut der Universität, Länggaßstraße 122, 3000 Bern.

Diskussion

H. J.-P. RYSER, Boston:

The absorption described by Dr. FEY is, no doubt, the best example of a transcellular protein transport involving pinocytosis. It raises most interesting questions related

to specificity and control of protein uptake. In view of the fact that foreign proteins can be broken down quite fast after ingestion, the question arises whether this intracellular breakdown might be a factor in the cessation of the initial intestinal absorption of antibodies. One could suggest that the first antibodies to get into cells influence lysosomes and turn on the intracellular digestion process. If this were the case, cells would continue to take up proteins but would be unable to deliver them intact to the circulation. I wonder whether Dr. FEY's system could be used to clarify this point.

H. FEY (Antwort):

Wenn wir voraussetzen, daß γ -Globulin zwar in die Zellen resorbiert, dort aber proteolytisch abgebaut würde und deshalb nicht in der Zirkulation erscheint, würde meine Versuchsanordnung keine Antwort geben. Am besten wäre es deshalb, nicht nur die An- oder Abwesenheit von γ -Globulin bzw. von dessen Fragmenten in der Zelle nachzuweisen, sondern den Übergang von Antikörperspezifität in die Zirkulation zu zeigen. In Fütterungsversuchen mit Kolostrumserum-Antikörper ist dies kein Problem, aber Fraktionen, die über Gelfiltration und Ionenaustausch gewonnen werden müssen, fallen nur in kleinen Mengen an und müssen deshalb in ligierte Darmabschnitte verabreicht werden. Ob solche kleine Mengen (10 ml) noch Antikörperspezifität in der Zirkulation erkennen lassen, ist fraglich.

Fluoreszenzmikroskopisch ist nach 36 Std. keine Resorption mehr nachzuweisen. Das Kalb verhält sich also nicht wie das Kaninchen (KRÄHENBÜHL), welches zwar Protein (Ferritin) in die Zelle aufnimmt, aber nicht an die Zirkulation weitergibt. Der Rezeptor der resorbierenden Epithelzelle im Kälberdünndarm muß an der Zelloberfläche liegen.