

## Die Erscheinung der partiellen Racemie als heuristisches Prinzip der Deutung physiologischer Spezifitätserscheinungen<sup>1)</sup>

Von Dr. H. LETTRÉ

Allgemeines chemisches  
Universitätslaboratorium Göttingen

Eingeg. 13. Mai 1937

Inhalt: I. Über Anlagerungsverbindungen optisch aktiver Stoffe, Racemate und partielle Racemate. — II. Die Reaktion chemisch markierter Antigene mit ihren Antikörpern. — III. Die stereochemische Spezifität der Fermente. — IV. Physiologische Wirkungsunterschiede optischer Antipoden. — V. Die Bedeutung des Vorkommens optisch aktiver Stoffe im biologischen Geschehen.

### I. Über Anlagerungsverbindungen optisch aktiver Stoffe, Racemate und partielle Racemate.

Die Mischungen gleicher Teile zweier optischer Antipoden können in drei Erscheinungsformen auftreten: a) als Racemat, d. h. die beiden Antipoden bilden eine Molekülverbindung, die sich im Schmelzpunktsdiagramm durch Ausbildung eines Maximums, das von zwei eutektischen Punkten umgeben ist, zu erkennen gibt, b) als pseudoracemischer Mischkristall, d. h. die beiden Antipoden bilden eine lückenlose Reihe von Mischkristallen, in der das Pseudoracemat nur einen Punkt besonderer Zusammensetzung darstellt, c) die Antipoden bilden ein Konglomerat, ein Gemenge. In diesem Fall zeigt das Schmelzpunktsdiagramm nur ein Eutektikum bei gleichen Teilen der Antipoden.

Über das Auftreten der einzelnen Erscheinungsformen in Abhängigkeit von der Konstitution der Antipoden lassen sich bis jetzt noch keine sicheren Aussagen oder gar Voraussagen machen. Wendet man die von Dimroth<sup>2)</sup> aufgestellten Beziehungen für die Stabilität von Molekülverbindungen auf die Racemate an, so ergibt sich:

$$K = \frac{[R]}{[A]^2} = \frac{\{R\}}{\{A\}^2} G.$$

$[R]$  = Konzentration an undissoziiertem Racemat in Lösung.  $[A]$  = Konzentration an freien Antipoden in Lösung.  $\{R\}$  und  $\{A\}$  sind das Entsprechende in gesättigter Lösung.  $G$  ist die vom Lösungsmittel unabhängige Beständigkeit konstante einer Molekülverbindung. Eine Molekülverbindung ist stabil, wenn  $G > 1$  ist, instabil, wenn  $G < 1$  ist. Demgemäß wäre bei Racematen  $G > 1$ , bei Konglomeraten  $< 1$ . Das besonders häufige Auftreten von Pseudoracematen in der Campherreihe läßt vermuten, daß diese Erscheinung vor allem bei solchen Stoffen auftritt, bei denen auch strukturelle Änderungen geringen Einfluß auf die Fähigkeit zur Mischkristallbildung haben, ein Befund, den Pirsch<sup>3)</sup> in bisher unbekanntem Ausmaß bei kugelförmig gebauten organischen Molekülen machen konnte.

Einen Versuch, der für das Verständnis des Aufbaus von Racematen von grundsätzlicher Bedeutung ist, hat Timmermans<sup>4)</sup> 1929 angegeben. Er untersuchte die Schmelzpunktsdiagramme der *d*-Chlorbernsteinsäure gegen *d*- und *l*-Brombernsteinsäure und fand, daß nur die sterisch entgegengesetzten Säuren, also die *d*-Chlor- und die *l*-Brombernsteinsäure, eine Molekülverbindung bilden, während die sterisch gleichen Stoffe *d*-Chlor- und *d*-Brombernstein-

<sup>1)</sup> Erweitert nach einem Vortrag auf der Tagung der Nordwest- und Südwestdeutschen Chemiedozenten am 24. April 1937 in Bonn; s. auch: Lettré, Liebigs Ann. Chem. **495**, 41 [1932]; Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1594 [1936]; diese Ztschr. **49**, 554 [1936]. An der experimentellen Durchführung der Arbeiten haben sich die Herren Barnbeck, Fuhst, Hardt und Staunau beteiligt.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. **438**, 67 [1924].

<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1323 [1936].

<sup>4)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas **48**, 890 [1929]. Zusammenst. s. Landolt-Börnstein, III. Erg.-Band, 1935, S. 564.

säure eine lückenlose Reihe von Mischkristallen bilden (s. Abb. 1). Dieser Befund hat für den Aufbau der Racemate eine grundlegende Bedeutung: er zeigt, daß man in einem Racemat = *d..l* nur eine sterisch entgegengesetzte Kom-

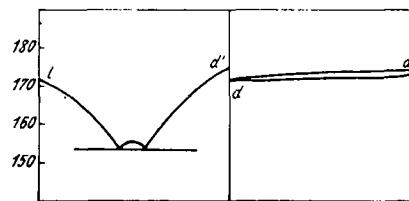


Abb. 1.  
 $d = d$ -Brombernsteinsäure;  $l = l$ -Brombernsteinsäure;  
 $d' = d$ -Chlorbernsteinsäure.

ponente einführen kann, um wieder zu einer Molekülverbindung zu kommen = *d..l'*. Die Einführung einer sterisch gleichen Komponente führt nicht zu einer Molekülverbindung, sondern zu einem Mischkristall. Es gibt also keine Verbindung *d..d'*. Man muß danach annehmen, daß ein Racemat einen Grundtyp einer Molekülverbindung darstellt, deren Komponenten durch gerichtete Kräfte, die durch die räumliche Anordnung in den Antipoden bedingt sind, zusammengehalten werden. Die Voraussetzungen für das Auftreten der optischen Aktivität enthalten zugleich auch die Voraussetzungen für das Auftreten eines permanenten Dipolmomentes an einem Molekül. Die vektorielle Addition der einzelnen Bindungsmomente führt dazu, daß das resultierende Dipolmoment bei beiden Antipoden dem Absolutbetrag gleich ist, in der Richtung bei den Antipoden aber spiegelbildlich zueinander steht; um Auswirkungen dieser gerichteten Momente wird es sich bei den eben beschriebenen Erscheinungen handeln. In Übereinstimmung hiermit steht die Auffassung der Kristallographie<sup>5)</sup> vom Aufbau der Racemate, wonach in einem Racemat um ein Symmetriezentrum zwei Moleküle mit entgegengesetzten gerichteten Momenten liegen (s. Abb. 2).

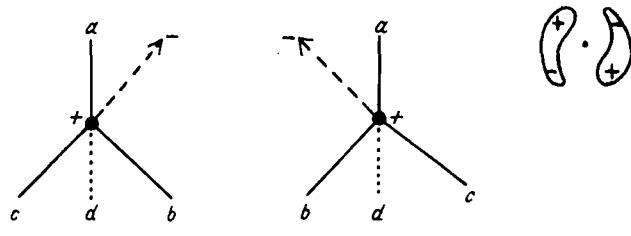


Abb. 2.

Die Auffassung der Racemate als Grundtyp organischer Molekülverbindungen ermöglicht es, die meisten der be-

<sup>5)</sup> A. Reis, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. (Abt. A d. Z. Kristallogr., Mineral., Petrogr.) **66**, 417 [1928].

kannten Anlagerungsverbindungen optisch aktiver organischer Stoffe in einem einheitlichen System zu ordnen.

### System der Anlagerungsverbindungen optisch aktiver organischer Verbindungen:

#### A. Racemate.

#### B. Verbindungen, die sich von den Racematen ableiten lassen. Partielle Racemate.

1. Verbindungen, entstanden, indem man in einer Komponente eines Racemats eine strukturelle Variation oder Austausch eines Substituenten vornimmt.

Beispiele: *d*-Chlorbernsteinsäure—*l*-Brombernsteinsäure, *d*-Weinsäure—*l*-Äpfelsäure, *l*-Mandelsäure—*d*-Hexahydromandelsäure.

2. Verbindungen, entstanden, indem man an einigen Asymmetriezentren einer Komponente eines Racemats sterische Änderungen vornimmt.

Beispiele: *d*-methylbernsteinsäures *l*-Chinin + *l*-methylbernsteinsäures *l*-Chinin (*Ladenburg*). *l*-Menthol-*d*-mandelsäureester + *l*-Menthol-*d*-mandelsäureester (*McKenzie*). Cholestanol + Epikoproterin (*Windau*).

3. Verbindungen, entstanden, indem man sowohl strukturelle als sterische Änderungen in einer Racematkomponente vornimmt.

Beispiel: Ergostanol + Epikoproterin.

#### C. Verbindungen, die sich von anderen Typen organischer Molekülverbindungen ableiten, indem man in die Komponenten optisch aktive Gruppierungen einführt.

Beispiele: Choleinsäuren aus Desoxycholsäure und optisch aktiven Stoffen (*Wieland, Soboika*). Digitoninverbindungen mit optisch aktiven Alkoholen (*Windau*). *d*- $\beta$ -Naphthylcamphylamin mit *d*- oder *l*-sek. Butylpikramid (*Weiß u. Abeles*).

In diesem System werden die Anlagerungsverbindungen optisch aktiver Stoffe in zwei Klassen eingeteilt, eine, die sich von dem Grundtyp der Molekülverbindungen optischer Antipoden, dem Racemat, ableitet und die zweite, die von anderen bekannten Molekülverbindungen ausgeht. Bei der ersten Klasse von Verbindungen ist die optische Aktivität oder richtiger die bestimmte sterische Anordnung eine Voraussetzung für das Zustandekommen der Molekülverbindungen, in der zweiten Gruppe spielt sie nur eine sekundäre Rolle. Eine besondere Einteilung der Verbindungen der ersten Klasse ist weiter notwendig, je nachdem die Antipoden selbst zum Racemat-, Pseudoracemat- oder Konglomerattypus gehören. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß es einige Verbindungen gibt, die man noch nicht in dieses System einreihen kann. Besonders interessant ist der von *M. Bergmann*<sup>6)</sup> mitgeteilte Fall, daß die Benzoylverbindung der  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -oxy-buttersäure nicht nur ein Racemat *d..l* bildet, sondern auch aktive Racemate der Zusammensetzung *d..d..l* und *l..l..d*. Das System wird also noch eines Ausbaues in diesen Richtungen bedürfen.

Im vorigen Jahre habe ich mich mit der Frage beschäftigt, wie weit man strukturelle Veränderungen in einer Komponente eines Racemats durchführen kann, bis die Existenz von partiellen Racematen aufhört. Hierbei zeigte sich, daß der Befund von *Timmermans*, wonach *d*-Chlor- und *d*-Brombernsteinsäure Mischkristalle bilden, während *d*-Chlor- und *l*-Brombernsteinsäure eine Molekülverbindung bilden, diese strukturelle Begrenzung der Existenz der partiellen Racemate schon angibt. Überschreitet man nämlich die Strukturgrenze so weit, daß die sterisch gleichen Stoffe keine Mischkristallbildung mehr zeigen, so tritt auch zwischen den sterisch entgegengesetzten Stoffen keine Verbindung mehr auf. Am Beispiel der Mandelsäure und ihrer Substitutionsprodukte sei dieser Befund erläutert:

<sup>6)</sup> *M. Bergmann u. Lissitzin*, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 310 [1930].

In Abb. 3 sind die Schmelzpunktsdiagramme angegeben, die man erhält, wenn man *d*- und *l*-Mandelsäure mit den verschiedensten optisch aktiven Stoffen kombiniert. Im Typ B bildet der optisch aktive Stoff mit der sterisch entgegen-

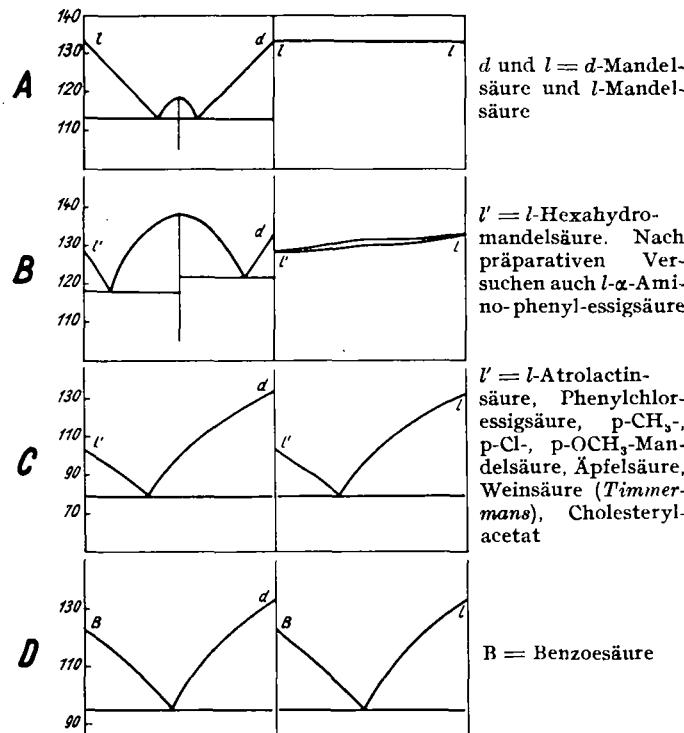


Abb. 3.

gesetzten Mandelsäure eine Molekülverbindung, mit der sterisch gleichen eine lückenlose Reihe von Mischkristallen. Im Typ C sind die Zustandsdiagramme unter sich gleich, wir finden weder Verbindungen noch Mischkristalle, sondern nur ein Eutektikum. Dieser Typ schließt sich dem Typ D an, der auftritt, wenn man zwei Antipoden mit einem symmetrischen Stoff kombiniert, wie es hier für *d*- und *l*-Mandelsäure gegen Benzoic acid angegeben ist. Den Typ B können wir uns abgeleitet denken aus dem Typ A für die Antipoden selbst: *d*- und *l*-Mandelsäure bilden eine Verbindung 1:1, die *l*-Mandelsäure ist mit sich selbst natürlich isomorph, wie es in der Abbildung durch den Strich von formaler Bedeutung dargestellt ist. Es zeigt sich also, daß schon sehr geringe strukturelle Unterschiede gegenüber der Mandelsäure genügen, um vom Typ B zum Typ C zu kommen.

Ein partielles Racemat existiert also, wenn *l* und *l'* einander strukturell so nahe stehen, daß sie Mischkristalle bilden können, d. h. isomorph sind. Wenn *l* und *l'* isomorph sind, sind *d* aus Symmetriegründen auch *d*' isomorph, und man kann weiter annehmen, daß dann auch die Racemate *d..l* und *d'..l'* isomorph sind, d. h. daß partielle Racemie auch dann auftritt, wenn die Racemate isomorph sind. Diese Überlegung kann man empirisch prüfen, und hier zeigt sich eine völlige Übereinstimmung: für Typ B sind die Racemate isomorph, für Typ C nicht. Den inneren Zusammenhang für diese Überlegung erkennt man aber am besten, wenn man ein ganzes Vierstoffsystem *d..l..d'..l'* betrachtet. In Abb. 4 ist das

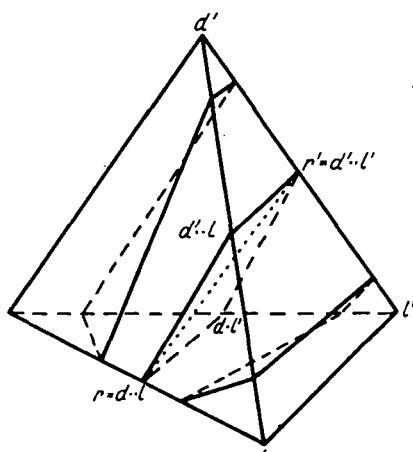


Abb. 4.  
*d* und *l* = *d*- und *l*-Mandelsäure; *d'* und *l'* = *d*- und *l*-Hexahydromandelsäure.

Vierstoffsystem der Mandelsäuren und Hexahydromandelsäuren in der tetraedrischen Anordnung dargestellt. An den vier Ecken des Tetraeders liegen die reinen Stoffe *d*- und *l*-Mandelsäure und *d*- und *l*-Hexahydromandelsäure. Auf den sechs Kanten liegen die sechs binären Kombinationen der vier Stoffe: *d* und *d'*, *l* und *l'* bilden Mischkristalle, *d* und *l*, *d'* und *l'* bilden Molekülverbindungen, die Racemate, *d* und *l'*, *d'* und *l*, bilden Molekülverbindungen, die partiellen Racemate. Diese vier Molekülverbindungen bilden nun die Eckpunkte einer Fläche quaternärer Mischkristalle, die sich quer durch das Tetraeder zieht, auf der das Verhältnis von *d* zu *l* zu *d'* zu *l'* jeden beliebigen Betrag annehmen kann. Haben wir nun ein unbekanntes Vierstoffsystem vor uns, von dem wir nur wissen, daß *d* und *l*, *d'* und *l'* Racemate bilden, so ziehen wir mit der Untersuchung des quasibinären Schnittes der beiden Racemate die Diagonale auf dieser Fläche. Finden wir auf diesem Schnitt Mischkristalle, so heißt das, es existieren in diesem System quaternäre Mischkristalle, und diese Fläche quaternärer Mischkristalle schneidet auf den Kanten *d* und *l'*, *d'* und *l* die partiellen Racemate als Punkte besonderer Zusammensetzung heraus. Existieren auf diesem Schnitt keine Mischkristalle, so existiert auch die Fläche quaternärer Mischkristalle nicht.

Der Vorteil, den diese Betrachtung bietet, ist der, daß man damit einen unmittelbaren Anschluß der Fragestellung an die Arbeiten über die Zusammenhänge zwischen Mischkristallbildung und Konstitution erreicht. Hierüber liegen zahlreiche Untersuchungen vor<sup>7)</sup>. Von Grimm wurde vor allem darauf hingewiesen, daß durch den Hydridverschiebungssatz zusammengefaßte Atome und Pseudoatome als isomorph vertretbare Gruppierungen auftreten. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die partielle Racemie habe ich Versuche über den Einfluß der Konstitution auf die Mischkristallbildung zweier Stoffe durchgeführt. In der folgenden Zusammenstellung (s. Abb. 5) sind die

	Benzosäure	Cl <sup>-</sup>			Br <sup>-</sup>			CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>			OH <sup>-</sup>		
	o	m	p	o	m	p	o	m	p	o	m	p	
Benzosäure	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
o- m- p- } Cl-	+	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—
o- m- p- } Br-				+	—	—	+	—	—	—	—	—	—
o- m- p- } CH <sub>3</sub> -					—	—	—	—	—	—	—	—	—
o- m- p- } OH-								—	—	—	—	—	—

Abb. 5.

+ bedeutet Bildung von Mischkristallen. — bedeutet keine Bildung von Mischkristallen.

Ergebnisse der Untersuchung der wichtigsten binären Kombinationen der Benzoesäure und der stellungsisomeren Oxy-, Chlor-, Brom- und Methyl-benzosäuren angegeben. Es zeigt sich bei diesen Stoffen, daß das Wasserstoffatom nicht durch Hydroxyl, Chlor, Brom und Methyl isomorph vertretbar ist, ebenso verhält sich das Hydroxyl gegenüber Chlor, Brom oder Methylgruppe. Chlor, Brom und Methylgruppe können sich jedoch bei Stellungsgleichheit unter-

<sup>7)</sup> Grimm, Günther u. Titus, Z. physik. Chem. Abt. B 14, 169 [1931]; Weygand, diese Ztschr. 49, 243 [1936]; Pirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1323 [1936].

einander isomorph vertreten. Die Untersuchungen über die Abhängigkeit der Mischkristallbildung von der Konstitution haben gezeigt, daß man in einer Stoffklasse gefundene Ergebnisse nicht verallgemeinern darf. Die Untersuchung der gleichen Substituenten im Naphthalin<sup>8)</sup> z. B. führt zu anderen Ergebnissen, hier sind H und OH, Chlor und Hydroxyl isomorph vertretbar. Vielleicht ist es aber möglich, die Befunde an den Benzoësäuren auf die entsprechenden Mandelsäuren zu übertragen. Folgende Ergebnisse sprechen hierfür: Benzoësäure und p-Methoxybenzoësäure bilden keine Mischkristalle. Mandelsäure und p-Methoxy-mandelsäure bilden ebenfalls keine Mischkristalle, und damit fehlt die Voraussetzung für das Auftreten eines partiellen Racemats, und entsprechend wurde auch keine Verbindung zwischen *d*-p-Methoxy-mandelsäure und *l*-Mandelsäure gefunden. p-Chlor- und p-Methylbenzoësäure bilden eine lückenlose Reihe von Mischkristallen, und ebenso verhalten sich p-Chlor- und p-Methyl-mandelsäure. Die Voraussetzung für das Auftreten eines partiellen Racemats ist erfüllt, in diesem Fall konnte eine Verbindung zwischen *d*-p-Methyl- und *l*-p-Chlor-mandelsäure festgestellt werden. Somit geben die Kenntnisse von der Mischkristallbildung der Benzoësäure und ihrer Substitutionsprodukte zum mindesten einen wertvollen orientierenden Hinweis, wie sich nun die entsprechenden Mandelsäuren verhalten, und damit die Möglichkeit zur systematischen Aufsuchung von partiellen Racematen. Eine Übertragung der bei den Benzoësäuren gemachten Befunde scheint nach vorläufigen Versuchen auch auf die Stoffklasse der benzylierten Aminosäuren möglich.

Für die Gruppe der partiellen Racemate, die man sich entstanden denken kann, indem man in einer Komponente eines Racemats eine strukturelle Änderung oder Austausch eines Substituenten vornimmt, gelten also folgende Regeln: 1. nur sterisch entgegengesetzte Stoffe treten zu einer solchen Molekülverbindung zusammen, 2. der Strukturunterschied der Komponenten darf den der isomorphen Vertretbarkeit nicht überschreiten. Die Verbindungen lassen sich in folgendes Schema einordnen: ein Stoff A bildet mit B eine Molekülverbindung, dann bildet er auch mit C eine Molekülverbindung, wenn B mit C isomorph ist, keine Molekülverbindung mit D, das mit B nicht isomorph ist. Dieses Schema ist charakteristisch für die partiellen Racemate. Keine andere Klasse von Molekülverbindungen (etwa Pikrate, Choleinsäuren usw.) läßt sich diesem Schema einordnen.

Beispiele:		
<i>d</i> -Weinsäure	1:1	<i>l</i> -Weinsäure.
	1:1	<i>l</i> -Äpfelsäure.
keine Verbdg.		<i>l</i> -Chlorbernsteinsäure.
<i>d</i> -Chlorbernsteinsäure	1:1	<i>l</i> -Chlorbernsteinsäure.
	1:1	<i>l</i> -Brombernsteinsäure.
keine Verbdg.		<i>l</i> -Äpfelsäure.
<i>d</i> -Mandelsäure	1:1	<i>l</i> -Mandelsäure.
	1:1	<i>l</i> -Hexahydromandelsäure.
keine Verbdg.		<i>l</i> -p-Methoxymandelsäure.
<i>d</i> -p-Methylmandelsäure	1:1	<i>l</i> -p-Methylmandelsäure.
	1:1	<i>l</i> -p-Chlormandelsäure.
keine Verbdg.		<i>l</i> -Mandelsäure.

Für die zweite Gruppe der partiellen Racemate, die man sich entstanden denken kann, indem man an einigen Asymmetriezentren einer Komponente eines Racemats sterische Änderungen vornimmt, kann man den Existenz-

<sup>8)</sup> Rudolfi, Z. physik. Chem. Abt. A 66, 718 [1909]; Grimm, s. 7); Klemm, Klemm u. Schiemann, Z. physik. Chem. Abt. A 165, 379 [1933].

bereich noch nicht festlegen. Es wäre die Frage zu beantworten: wieviel Asymmetriezentren müssen mindestens verschieden sein, damit noch ein partielle Racemat auftritt? Hierbei wird die Struktur der Komponenten auch eine wesentliche Rolle spielen. Einige Zahlen an bekannten derartigen partiellen Racematen zeigen, daß eine überraschend geringe Zahl sterisch entgegengesetzter Zentren für die Verbindungsbildung genügt. Im partiellen Racemat *l*-Menthol-*l*-mandelsäureester + *l*-Menthol-*d*-mandelsäureester ist von den insgesamt vier Asymmetriezentren in jeder Komponente nur eins sterisch verschieden. In der Verbindung *l*-Chinin-*l*-Methyl-bernsteinsäure + *l*-Chinin-*d*-Methyl-bernsteinsäure ist es eins von fünf Asymmetriezentren, in der Verbindung Dihydroergosterin-Epidihydroergosterin eins von sieben. In der Verbindung Cholestanol-Epikoprosterin müssen von den 9 Zentren mindestens zwei sterisch entgegengesetzt sein, der Unterschied an einem Zentrum genügt nicht zur Verbindungsbildung.

Zur dritten Gruppe der partiellen Racemate kommt man, indem man in einer Komponente eines partiellen Racemats der zweiten Gruppe noch eine strukturelle Änderung vornimmt. Hierbei scheint auch die isomorphe Vertretbarkeit eine Rolle zu spielen. In der Verbindung Cholestanol-Epikoprosterin läßt sich Cholestanol durch das isomorphe homologe Ergostanol ersetzen, in der Verbindung Dihydroergosterin-Epidihydroergosterin das Dihydroergosterin durch das isomorphe Ergosterin, das zwei Wasserstoffatome weniger enthält.

## II. Die Reaktion chemisch markierter Antigene mit ihren Antikörpern.

Zu den grundsätzlichen Kenntnissen über Antigene und Antikörper sei auf die Zusammenfassung von *Rudy*: „Neuere Ergebnisse der Immunchemie“ verwiesen<sup>9)</sup>. Nach den Untersuchungen von *Landsteiner* lassen sich die Antigene in zwei Klassen einteilen: 1. in solche, in denen ein charakteristischer Substituent durch Hauptvalenzbindung in ein Eiweißmolekül eingeführt ist, 2. in solche, in denen ein niedermolekularer Stoff, ein Hapten, in einem Anlagerungsgleichgewicht steht mit einem hochmolekularen Stoff, der ein Eiweißmolekül sein kann. Das Anlagerungsprodukt von Haptens und hochmolekularem Stoff zeigt dann eine eigene Antigenwirkung. Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die erste Gruppe von Antigenen.

Die Arbeiten *Landsteiners* über chemisch markierte Antigene, die sich an die Untersuchungen von *Obermayer* u. *Pick* über die Antigenwirkungen von Xanthoproteinen anschlossen, haben den Einfluß chemischer Substitution auf die Antigenfunktion und die Spezifität des Antigens eindeutig erwiesen. Es zeigte sich, daß nahezu jeder Substituent, der nach *Landsteiners* Methodik über die Diazoniumverbindung an kupplungsfähige Bausteine eines Proteins gebracht wird (s. Abb. 6), durch den entsprechenden Antikörper serologisch differenziert werden kann, daß also jedem chemisch markierten Antigen ein spezifischer Antikörper entspricht, der nur mit dem den charakteristischen Substituenten enthaltenden Antigen z. B. die Präzipitationsreaktion liefert. Über die Zusammensetzung des Präzipitats hat *Haurowitz*<sup>10)</sup> am Beispiel des Arsanilsäure-antigens eine Untersuchung durchgeführt. Es zeigte sich, daß bei mittlerer Besetzung des Antigen-proteins mit Arsanilsäure pro determinante Gruppe ein Globulinmolekül vom Molekulargewicht 100000 (der Antikörper) gebunden wird, daß also eine stöchiometrische Zusammensetzung vorliegt. Bei Häufung der Arsenzentren nimmt jedoch das Verhältnis ab,

ein Befund, der sich leicht durch gegenseitige räumliche Behinderung der Antikörpermoleküle deuten läßt.

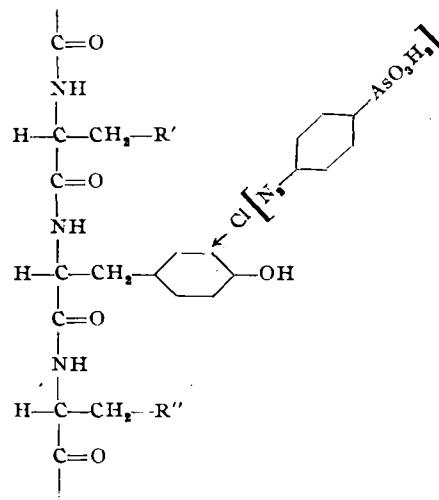


Abb. 6a.  
Einführung des Substituenten in die Polypeptidkette mit Hilfe der Diazoniumverbindung.

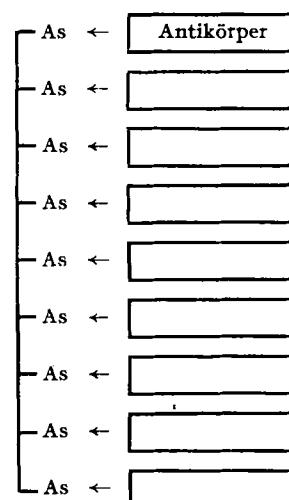


Abb. 6b.  
Schematische Darstellung der Verbindung Antigen-Antikörper.  
As = die determinante Gruppierung (s. oben).

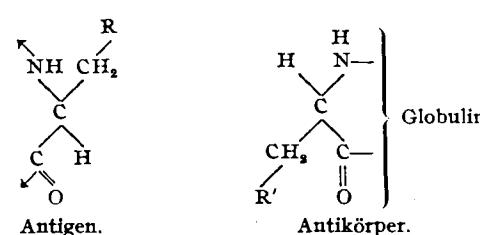


Abb. 6c.  
Die determinanten Gruppierungen des Antigens und Antikörpers nach der Auffassung als partielle Racemate.  
R' = R oder ein mit R isomorpher Substituent.

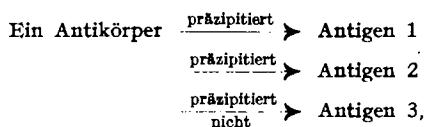
Bei der Untersuchung der Spezifität der chemisch markierten Antigene wurde nun in einigen Fällen ein Übergreifen eines Antikörpers auf mehrere Antigene beobachtet. Diese Erscheinung tritt aber nur dann auf, wenn es sich um chemisch sehr ähnliche Substituenten in diesen Antigenen handelt: z. B. reagiert der Antikörper, der mit einem Antigen entsteht, das 4-Chlor-3-amino-benzoësäure enthält, auch mit einem Antigen, das 4-Brom-3-amino-benzoësäure enthält. *H. Erlenmeyer* u. *Berger*<sup>11)</sup> wiesen darauf hin, daß dieses Übergreifen der Antigene auf einen Antikörper

<sup>9)</sup> *Rudy*, diese Ztschr. 50, 137 [1937]; s. a. *Landsteiner*: Die Spezifität der serologischen Reaktionen. Springer, Berlin 1933.

<sup>10)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 245, 23 [1936].

<sup>11)</sup> Biochem. Z. 264, 112 [1933] u. früher.

besonders häufig dann auftritt, wenn diese Antigene sich durch Substituenten unterscheiden, die man als isomorph vertretbare Substituenten kennt. So ließen sich nach ihren Untersuchungen Phenylarsinsäure und Phenylphosphinsäure serologisch nicht differenzieren, während eine Unterscheidung der Phenylstibinsäure möglich war. Die Pseudoatome  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  und  $-\text{CH}_2-$  in Antigene eingeführt, liefern Antikörper, die auf jedes der drei Antigene ansprechen. Die Zahl solcher Beispiele lässt sich noch vermehren. Allgemein lässt sich die Spezifität der Präzipitationsreaktion von Antigenen und ihren Antikörpern in folgendem Schema ausdrücken:



wenn Antigen 1 und 2 chemisch ähnliche Substituenten enthalten, die man als Pseudoatome, isomorph vertretbare Gruppierungen oder dgl. kennt (wobei nach *Marrack* die Isomorphie häufig ein schärferes Kriterium für die Ähnlichkeit darstellt als die serologische Spezifität), während Antigen 3 Substituenten enthält, die diese Voraussetzung nicht erfüllen.

Die Präzipitationsreaktion stellt keine Flockung entgegengesetzte geladener Kolloide dar, die unspezifisch ist; da nach der Differenzierung der verschiedensten Säuren (etwa stellungsisomerer oder homologer) eine Salzbildung zwischen Antigen und Antikörper nicht in Frage kommen kann, muß dieser Reaktion ein andersartiger Bindungsmechanismus zugrunde liegen. Das oben angegebene Schema der strukturellen Abhängigkeit der Existenz von partiellen Racematen zeigt große Ähnlichkeit mit dem der Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion, und es liegt nahe, die Antigen-Antikörper-Verbindungen als partielle Racemate aufzufassen. Die Voraussetzungen hierfür sind bei den chemisch markierten Antigenen erfüllt: im Eiweißmolekül sind optisch aktive Aminosäuren vorhanden, die alle zu der gleichen sterischen Reihe, der *l*-Reihe gehören. Wir nehmen nun an, daß im Antikörper in einem normalen Globulinmolekül die serologisch determinante Gruppierung in der spiegelbildlichen Anordnung zu der normalen *l*-Reihe als prosthetische Gruppe vorhanden ist. Zu jedem Antigen gibt es einen Antikörper, zu jeder durch einen Substituenten charakterisierten *l*-Form gibt es eine entsprechende *d*-Form. Damit erklärt sich die virtuelle Existenz spezifischer Reagenzien gegen jeden in ein Eiweißmolekül eingeführten beliebigen Substituenten und damit erklärt sich weiter die Spezifität dieser Reaktion: in erster Linie ist der Antikörper auf das ihn erzeugende Antigen eingestellt, kommen Überlappungen der Antikörper auf verschiedene Antigene vor, so beschränken sie sich auf Antigene mit sehr ähnlichen Substituenten, genau wie bei den partiellen Racematen.

Die Abwehrreaktion des tierischen Organismus gegen körperfremde Eiweißmoleküle besteht nach dieser Auffassung also darin, daß er zu diesem Molekül Komponenten eines partiellen Racemates synthetisiert, die mit dem Antigen Molekülverbindungen bilden. Das Verhältnis Antigen zu Antikörper ist natürlich nicht 1:1 wie bei den partiellen Racematen, 1:1 ist das Verhältnis determinante Gruppe im Antigen zu Antikörper.

### III. Die stereochemische Spezifität der Fermente.

Ein wesentliches Charakteristikum der Fermente ist ihre stereochemische Spezifität. Nach den Vorstellungen von *Michaelis-Menten*<sup>12)</sup> verlaufen enzymatische Reaktionen

so, daß zunächst aus Ferment und Substrat (dem reagierenden Stoff) eine Verbindung entsteht, die in monomolekularer Reaktion zerfällt. Die stereochemische Spezifität, d. h. die Erscheinung, daß zwei optische Antipoden von den Fermenten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit gespalten (oder aufgebaut) werden, ist danach so zu verstehen, daß einmal die Dissoziation der Verbindungen aus Ferment und *d*- oder *l*-Substrat verschieden ist, und daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Enzym-*d*- oder Enzym-*l*-Substrat-Verbindung verschieden ist. Sind nun die Unterschiede in den Dissoziationsen und den Reaktionsgeschwindigkeiten nicht sehr groß, so haben wir eine relative Spezifität vor uns, bei der also beide Antipoden zwar verschieden schnell, im Endeffekt aber beide verändert werden. Solche Fälle liegen vor z. B. bei den Lipasen, und solche Fälle sind auch durch die Untersuchungen von *Marckwaldt*, *Bredig*, *Fajans* und *McKenzie* modellmäßig an definierten asymmetrischen Substanzen und Katalysatoren durchgeführt worden. Für die Erscheinung der totalen stereochemischen Spezifität, wie man sie bei anderen Fermenten findet, fehlt bis jetzt eine ausreichende Erklärung. Die Invertase z. B. spaltet nur die  $\alpha$ -Formen der *d*-Glucoside, nicht die  $\alpha$ -Formen der *l*-Glucoside, die Spezifität geht noch weiter, so daß sie nicht einmal die  $\beta$ -Formen der *d*-Glucoside angreift. Bei der totalen stereochemischen Spezifität wird also nur einer der Antipoden vom Ferment verändert.

In diesen Fällen totaler Spezifität kann nun entweder die Reaktionsgeschwindigkeit der beiden Enzym-Substrat-Verbindungen unendlich verschieden sein oder aber einer der Antipoden bildet überhaupt keine Verbindung mit dem Ferment. Die Untersuchung der partiellen Racemate zeigt, daß es Fälle gibt, in denen ein optisch aktiver Stoff nach seinem eigenen sterischen Aufbau nur mit einem von zwei optischen Antipoden eine Molekülverbindung bildet. Es liegt nun nahe anzunehmen, daß ähnliche Verhältnisse bei der totalen enzymatischen Spezifität vorliegen, und so dem Bild, das uns *Emil Fischer* gegeben hat, daß sich Enzym und Substrat verhalten wie Schlüssel und Schloß, die Deutung eines partiellen Racemats zu geben. Bei Anwendung dieser Betrachtung ist es überraschend zu sehen, daß bei den Fermenten, die nur eine relative stereochemische Spezifität zeigen, zugleich auch die Substratspezifität gering ist, während bei den Enzymen mit totaler Spezifität auch die Substratspezifität groß ist, so daß man nur geringe Änderungen in der Konstitution (bei gleicher sterischer Anordnung) der Substrate vornehmen kann, damit die Fermentwirkung nicht aufgehoben wird. Eine ähnliche „Substratspezifität“ gilt ebenfalls für die partiellen Racemate, die sich durch den Isomorphiebegriff abgrenzen läßt.

Eine andere Überlegung bei der Erscheinung der totalen stereochemischen Spezifität weist weiter in diese Richtung. Die Carboxylase spaltet aus Brenztraubensäure Kohlendioxyd ab, die Lipase spaltet symmetrisch gebaute Fette. Von der stereochemischen Spezifität dieser Fermente erfahren wir erst, wenn wir ihnen Gelegenheit geben, sie zu zeigen, ihnen optisch aktive Substrate anbieten: die Carboxylase spaltet die *d*-Methyl-äthyl-brenztraubensäure schneller als die *l*-Form, und entsprechend verhält sich die Lipase gegen optisch aktive Ester. Bei diesen Fermenten ist also die stereochemische Spezifität eine Begleiterscheinung der katalytischen Wirkung und kann nach den bekannten oben erwähnten Modellversuchen gedeutet werden.

Wie ist es aber bei den stereochemisch total spezifischen Fermenten? Würden wir von ihren katalytischen Fähigkeiten überhaupt etwas erfahren, wenn wir ihnen symmetrische Substrate anbieten? Eine Carbohydrase kann keine Ätherbindung in einem symmetrischen Stoff lösen. Für die Entfaltung der katalytischen Wirkung ist es hier notwendig, daß wir ein optisch aktives Substrat (eng be-

<sup>12)</sup> Biochem. Z. 49, 333 [1913].

grenzter Konstitution) verwenden. Erst eine bestimmte sterische Anordnung im Substrat ermöglicht die Auslösung der katalytischen Wirkung des Enzyms. Beide Erscheinungen, die katalytische Wirkung und die totale stereochemische Spezifität, sind hier unlösbar miteinander verknüpft, das eine ohne das andere nicht möglich. Man muß daher annehmen, daß der Mechanismus stereochemisch total spezifischer Enzymreaktionen sich grundsätzlich von dem anderer relativ spezifischer Reaktionen unterscheidet. Als eine mögliche Erklärung erscheint die Annahme einer Katalyse in einem partiellen Racemat, also Nebenvalenzbindung des Katalysators an das Substrat. Den Reaktionen mit relativer stereochemischer Spezifität wird eine Hauptvalenzkatalyse zugrunde liegen. Die hier angedeutete Möglichkeit sei an einem konkreten Fall ausführlicher erörtert:

Die Spezifitätstheorie der Carbohydrasen von Weidenhagen<sup>13)</sup> erklärt mit der Annahme von nur fünf Glucosidasen alle bekannten enzymatischen Spaltungen der Glykoside und der ebenfalls als Glykoside aufzufassenden Oligosaccharide. Diese fünf Carbohydrasen sind  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidase,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Galaktosidase und die  $\beta$ -D-Fructosidase. Diese Glucosidasen unterscheiden sich in 1. der Zuckerspezifität, bedingt durch die verschiedene Konfiguration der Hydroxylgruppen an den nicht glykosidisch gebundenen C-Atomen sowie durch Verschiedenheiten der Struktur, 2. der  $\alpha$ -,  $\beta$ -Spezifität, die der Konfiguration am glykosidisch verknüpften C-Atom Rechnung trägt und 3. der Ringspezifität, welche den Furanosen- und Pyranosentyp unterscheidet.

Die Auffassung der Enzym-Substrat-Verbindungen als partielle Racemate würde diese Spezifitäten nur durch sterische und strukturelle Faktoren deuten, die in der Weidenhagenschen Einteilung sterisch in 1 und 2, strukturell in 1 und 3 stecken.

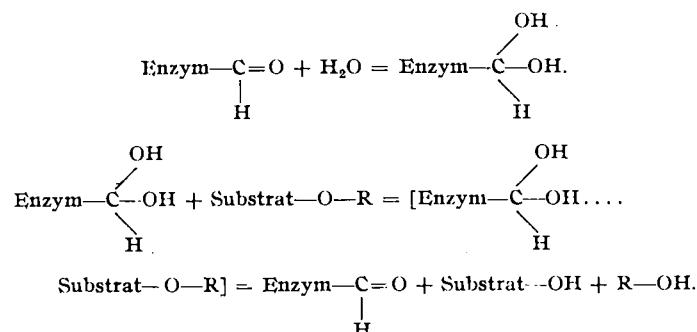
In der folgenden Gegenüberstellung, die einer Arbeit von Helferich<sup>14)</sup> entnommen ist, sind links durch die  $\beta$ -Glucosidase des Emulsins spaltbare Substrate, rechts nicht spaltbare Substrate aufgeschrieben:

Spaltbar.	Nicht spaltbar.
$\beta$ -D-Glucosid	$\alpha$ -D-Glucosid
$\beta$ -D-Glucosid-6-bromhydrin	$\beta$ -D-Glucosid-3-methyläther
$\beta$ -D-Iisorhamnosid	$\alpha$ -L-Rhamnosid
$\beta$ -D-Xylosid	$\beta$ -D-Mannosid
$\beta$ -D-Maltosid	$\alpha$ -D-Mannosid
$\beta$ -D-Galaktosid	$\alpha$ -D-Galaktosid
$\alpha$ -L-Arabinosid	$\beta$ -D-Fructosid
	$\beta$ -L-Arabinosid

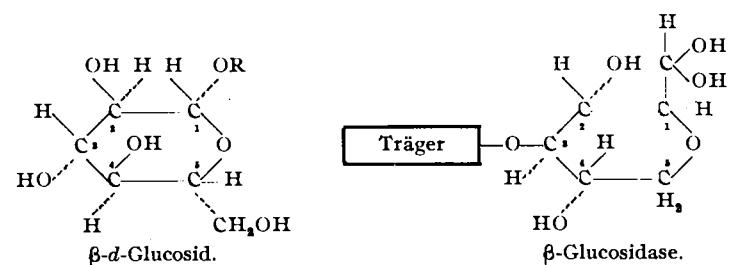
Betrachtet man diese Spezifität unter dem Gesichtspunkt der partiellen Racemie, so würde man die Frage zu formulieren haben: Wie muß ein Stoff gebaut sein, wenn er mit den links stehenden Stoffen ein partielles Racemat bilden kann, mit den rechts stehenden nicht? Strukturell werden wir annehmen müssen, daß dieser Stoff wieder zum Pyranosentyp gehört und sich sterisch durch die räumliche Anordnung an den C-Atomen 1, 2 und 3 von den linksstehenden Stoffen unterscheidet, denn Variationen an diesen C-Atomen in den Substraten führen zu Stoffen der rechten Seite.

Durch Untersuchung der Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase durch Amine ist Myrbäck<sup>15)</sup> zu der Auffassung gekommen, daß die Wirkungsgruppe dieses Fermentes ein Kohlenhydrat mit freier Aldehydgruppe ist, also zu einer ähnlichen Aussage, wie sie sich aus der Betrachtung vom Gesichtspunkt der partiellen Racemie ergibt. Welche Rolle könnte nun die Aldehydgruppe spielen? Die eigentliche katalytische

Funktion einer Carbohydase ist die einer Wasserübertragung an das Substrat, wodurch die glykosidische Bindung hydrolytisch aufgespalten wird: Substrat-O-R + H<sub>2</sub>O = Substrat-OH + R-OH. Diese Wasserübertragung könnte nun die Aldehydgruppe übernehmen:



Nachstehend ist eine mögliche Formulierung der prosthetischen Gruppe der  $\beta$ -Glucosidase angegeben, wie man sie aus den hier erörterten Betrachtungen ableiten kann. Hierbei ist die Annahme gemacht, daß bei der Bildung der Anlagerungsverbindung sich der Ring des Substrates so auf den des Fermentes legt, daß Ringsauerstoff und C-5 in beiden sich decken. Dadurch kommen im Falle einer Verbindungsbildung die hydratisierte Aldehydgruppe des Enzyms und die zu spaltende C-O-R-Bindung im Substrat in räumliche Nähe, die den Reaktionsablauf ermöglicht. Es wäre sehr wesentlich, durch eine vollständige Strukturanalyse eines racemischen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Glucosids einen Anhalt hierüber zu erhalten.



Die hier angegebene Betrachtung soll nur veranschaulichen, was man aus dem bisher bekannten Material herauslesen kann, wenn man die Auffassung der partiellen Racemie zugrunde legt. Bei den stereochemisch total spezifischen enzymatischen Reaktionen sind also für den Reaktionsablauf notwendige Bedingungen, 1. daß eine Bildung einer Verbindung von Enzym und Substrat möglich ist und 2. daß damit die katalytisch wirksame Gruppierung im Enzym mit der zu spaltenden Gruppierung in räumliche Nähe kommt. Eine Katalysierung der Reaktion ist nicht möglich, wenn keine Verbindungsbildung aus räumlichen Gründen eintreten kann, oder aber, wenn zwar Verbindungsbildung eintritt, katalytische Gruppe und zu spaltende Gruppierung nicht in genügende Nähe gebracht werden.

Als weitere Folgerung dieser Annahme ergibt sich, daß die prosthetischen Gruppen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidasen und -Galaktosidasen strukturell übereinstimmen und sich lediglich sterisch unterscheiden. Es wäre weiter nach diesen Vorstellungen denkbar, daß zu jeder  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form der 16 Aldohexosen wieder ein spezifisches, glykosidische Bindungen spaltendes Ferment existiere. Das natürliche Vorkommen von nur vier Fermenten, die glykosidische Bindungen in Pyranosen spalten können, erklärt sich durch die Beschränkung auf die natürlich vorkommenden Substrate. Sinngemäß läßt sich diese Hypothese natürlich auf andere stereochemisch total spezifische Fermente übertragen (Abwehrfermente).

<sup>13)</sup> Ergebnisse der Enzymforschung, Band I.

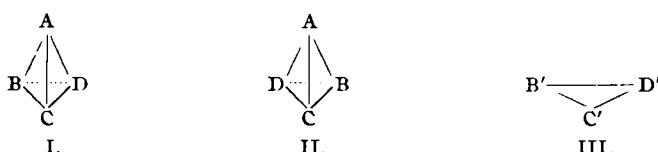
<sup>14)</sup> Ergebnisse der Enzymforschung, Band II.

<sup>15)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 158, 292 [1926].

#### IV. Physiologische Wirkungsunterschiede optischer Antipoden.

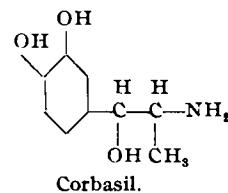
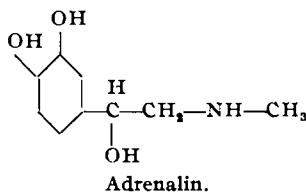
Über ein verschiedenes Verhalten optischer Antipoden hinsichtlich ihrer physiologischen Wirksamkeit liegen zahlreiche Beobachtungen vor<sup>16)</sup>. Hier sei nur erinnert an die erste Feststellung dieser Art, die Piutti<sup>17)</sup> 1886 machte, daß *d*-Asparaginsäure süß schmeckt, während der in der Natur vorkommende Antipode geschmacklos ist. Die Feststellungen aus neuester Zeit über die sterisch bedingte Wirksamkeit des Vitamins C und des Vitamins B<sub>2</sub> zeigen diese Unterschiede in klarer Weise. Für die hier zu diskutierenden Betrachtungen sind besonders wichtig die Ergebnisse an solchen optischen Antipoden, die nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Wirkungsunterschiede zeigen.

In einer Arbeit über die pharmakologische Wirksamkeit der optischen Isomeren des 3,4-Dioxy-nor-ephedrins (Corbasil) entwickelt Schaumann<sup>18)</sup> eine Hypothese über die verschiedene Wirksamkeit der Antipoden. Das *d*-Isomere des Corbasils ist in der blutdrucksteigernden Wirkung ungefähr 160 bis 250mal schwächer wirksam als die *l*-Verbindung. Ein genauer quantitativer Vergleich ist hier schwer möglich, denn das *d*-Isomere hat am Blutdruck eine auch qualitativ vom *l*-Isomeren verschiedene mehr ephedrinähnliche Wirkung. Nach Cocainisierung verhält sich das *l*-Isomere wie Suprarenin (Verstärkung der Wirkung), das *d*-Isomere wie eine Verbindung der Ephedrinreihe (Abschwächung). Zur Deutung dieser Befunde greift Schaumann auf eine von Easson u. Stedman<sup>19)</sup> geäußerte Hypothese zurück. Danach erklärt sich der Wirkungsunterschied so: I und II sind zwei optische Antipoden, III ist eine Gruppierung des „spezifischen Receptors“ im



Erfolgorgan. Ein maximaler physiologischer Effekt kann dann nur auftreten, wenn die Gruppierungen B, C und D in dem Wirkstoff mit B', C' und D' im Rezeptor zusammenfallen können, diese Voraussetzung erfüllt nur einer der optischen Antipoden. Bei der spiegelbildlichen Form können nur zwei der Gruppierungen mit denen des Rezeptors in engen Zusammenhang treten. Das schwächer wirksame Produkt sollte sich also physiologisch ebenso verhalten, als ob eine der wirksamen Gruppierungen nicht vorhanden wäre. In Übereinstimmung damit steht der Befund, daß die Blutdruckwirksamkeit des *d*-Adrenalins, die 12 bis 15mal geringer ist als die des *l*-Adrenalins, gleich groß derjenigen des 3,4-Dioxyphenyl-äthylmethylenamins ist, dem die OH-Gruppe in der Seitenkette fehlt. In gleicher Weise konnte Schaumann zeigen, daß die physiologische Wirksamkeit des 3,4-Dioxyphenyl-isopropylmethylenamins mit der des *d*-Corbasils übereinstimmt. In Erweiterung der Hypothese von Easson u. Stedman nimmt Schaumann nun an, daß die optische Isomerie stereoisomerer Verbindungen bei der Reaktion mit den spezifischen Rezeptoren der Körperzellen gewissermaßen in eine geometrische (cis-trans-Isomerie) umgewandelt wird, wodurch für den Organismus optische Antipoden nicht nur physikalisch,

sondern auch chemisch verschiedene Verbindungen darstellen. Vielleicht kann man auf derartige Erscheinungen auch die Erfahrungen der partiellen Racemie anwenden: so wäre die Wirkung des schwächer wirksamen Antipoden sowie der hydroxylfreien Stoffe als eine rein strukturell bedingte anzusehen, während die andersartige Wirkung der *l*-Formen durch Bildung eines partiellen Racemats mit dem Rezeptor zu deuten wäre. Diese Auffassung würde dann natürlich bestimmte strukturelle und sterische Bedingungen an den „spezifischen Rezeptor“ stellen.



#### V. Die Bedeutung des Vorkommens optisch aktiver Stoffe im biologischen Geschehen.

Die Tatsache, daß in einem Organismus die wichtigsten Inhaltsstoffe, sofern ihre Struktur es zuläßt, in den meisten Fällen nur in einer der beiden möglichen optisch aktiven Formen vorkommen, hat zuerst die Frage ausgelöst, wie ist diese optische Aktivität zum erstenmal entstanden? Bei allen Reaktionen in vitro entstehen niemals aus symmetrischen Agenzien unsymmetrisch optisch aktive Substanzen, zu einem asymmetrischen Verlauf einer Reaktion ist immer die Anwesenheit eines optisch aktiven Stoffes notwendig. Eine einmal entstandene optische Aktivität kann nach Emil Fischer immer wieder eine neue optische Aktivität erzeugen. Über diese Möglichkeit einer erstmaligen Entstehung eines optisch aktiven Stoffes geben uns mehrere Befunde Hinweise: Spontanspaltung von Racematen, spezifische Kristallisationsauslösung nur eines Antipoden an hemiedrischen Kristallformen (*Ostromysslenski*), unsymmetrische Katalysierung einer Reaktion durch Rechts- oder Linksquarz (*G.-M. Schwab*), ungleiche photochemische Reaktionsgeschwindigkeit der Antipoden bei Einwirkung von links oder rechts zirkular polarisiertem Licht (*W. Kuhn*). Langenbeck<sup>20)</sup> stellt sogar das Postulat auf, daß eine optisch inaktive Welt gar nicht existenzfähig sei, daß in sehr langen Zeiträumen notwendigerweise ein Antipode vor dem anderen eine größere Bildungswahrscheinlichkeit habe, eine Ansicht, der eine von *W. Kuhn*<sup>21)</sup> geäußerte jedoch grundsätzlich entgegensteht.

Nach den in den vorhergehenden Abschnitten behandelten Fragen erscheint es jedoch nicht ausreichend, sich lediglich mit der Tatsache der Existenz optisch aktiver Stoffe in der belebten Natur abzufinden und deren Entstehung zu deuten, sondern notwendig, nach der Bedeutung dieser optischen Aktivität zu fragen. Die vorstehenden Betrachtungen geben einen Hinweis dafür, daß man ihr im teleologischen Sinn eine funktionelle Bedeutung im biologischen Geschehen zuschreiben kann: auf ihr beruht ein wesentlicher Abwehrmechanismus des tierischen Organismus gegen parenteral eingeführtes körperfremdes Eiweiß, sie ist eine notwendige Voraussetzung für die Entfaltung der katalytischen Wirkung von Enzymen und beeinflußt in spezifischer Weise die physiologische Wirkung von optisch aktiven Substanzen.

Die Erscheinung der partiellen Racemie ist geeignet, neue Gesichtspunkte zur Deutung physiologischer Spezifitätserscheinungen zu geben, und dieses Grundprinzip sollte in

<sup>16)</sup> S. Brockmann, Das biologische Verhalten stereoisomerer Verbindungen in Freudenberg: Stereochemie 1933.

<sup>17)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 1691 [1886].

<sup>18)</sup> Schaumann in Medizin und Chemie. Abh. aus d. Mediz.-chem. Forschungsstätten der I. G. Farbenindustrie A.-G. 1936, Band III, S. 383.

<sup>19)</sup> Biochemical J. **27**, 1257 [1933].

<sup>20)</sup> Langenbeck u. Triem, Z. physik. Chem. Abt. A **177**, 401 [1936].

<sup>21)</sup> Diese Ztschr. **49**, 215 [1936].

diesen Ausführungen herausgestellt werden. Die Tatsache, daß alle biologischen Vorgänge sich an optisch aktiven Stoffen abspielen, läßt es angebracht erscheinen, sich besonders mit der Bildung von Anlagerungsverbindungen optisch aktiver Substanzen zu beschäftigen, ein Gebiet, dem man in Deutschland in den letzten dreißig Jahren keine

Beachtung geschenkt hat. Die grundsätzlichen Fragen erscheinen dabei klar: es wird darauf ankommen, die oben angegebene Systematik durch weitere Beispiele zu füllen und die strukturelle und sterische Abhängigkeit der Existenz derartiger Verbindungen vor allem an biologisch wichtigen Substanzgruppen festzulegen. [A. 68.]

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Faraday Society.

Eine allgemeine Diskussion über die Eigenschaften und Funktionen natürlicher und künstlicher Membranen.

London, 22. bis 23. April 1937.

#### I. Natürliche Zellmembranen.

Prof. A. Krogh, Kopenhagen: „Tierische Membranen.“ (Verlesen.)

Verfasser will den Begriff „Membran“ auf im wesentlichen zweidimensionale Gebilde bestimmter, fester Struktur beschränkt wissen, die die freie Bewegung von Molekülen oder Teilchen behindern, aber nicht durch Energieaufwand Stofftransport durch die Membran zustande bringen, und gelangt zu folgender Klassifizierung: 1. Oberflächenmembranen von Zellen sind in der Regel schlecht definiert, wahrscheinlich in derselben Zelle in bezug auf Struktur und Eigenschaften sehr veränderlich und so eng mit dem Protoplasma, dessen Außenzone sie bilden, verbunden, daß sie nicht einmal klar als Membranen erkannt werden können; mit einigen Ausnahmen (Membran der roten Blutkörperchen, Vitellinmembran mancher Eier) sind sie zur Erforschung von Membranen ungeeignet. 2. Ausschwitzungsmembranen (Chitinmembranen der Insektenepidermis, Chorionmembranen vieler Eier und dgl.), die in manchen Fällen ziemlich einfach und künstlichen Membranen mehr oder weniger ähnlich sind, sollten stärker beachtet werden. 3. Aus Zellen oder Syncytia aufgebaute Membranen (Gefäßendothel, Placenta-membran u. dgl.), die soweit bekannt, nur Membranfunktionen besitzen; es ist jedoch bei dieser Gruppe schwer sicherzustellen, daß kein aktiver Transport stattfindet. 4. Eine große Anzahl komplizierter Strukturen (Epithel der Nierenröhren, Darmepithel u. a.) wirkt in gewisser Hinsicht als Membran, übt aber gleichzeitig bestimmte Transportfunktionen aus und ist daher im ganzen zur Untersuchung der wahren Membranfunktionen wenig geeignet. — Die physikochemische Funktion von Membranen besteht im allgemeinen in einem Schutz gegen den Durchtritt gewisser Stoffe (selektive Permeabilität), wobei sehr bemerkenswerte Kombinationen von Permeabilitäten im Tierreich möglich zu sein scheinen.

In der Aussprache wird die Zweckmäßigkeit der Kroghschen Fassung des Membranbegriffs und die Frage der Arbeitsleistung von „Membranen“ von verschiedener Seite erörtert. — Teorell behandelt den Eintritt von Ionen in Pflanzenzellen entgegen einem Konzentrationsgefälle als Folge eines Gleichgewichtes zwischen osmotischen Kräften und einem Potentialgradienten. — Manegold weist darauf hin, daß bei sehr dichten Membranen die Oberflächenkonzentration der permeierenden Substanz, nicht die Behälterkonzentration in Betracht gezogen werden muß.

Prof. W. Stiles, Birmingham: „Der Aufbau von pflanzlichen Zellmembranen.“

Vortr. erörtert an Hand der bekannten Tatsachen die Frage nach der Existenz von Plasmamembranen. Wenn auch die Ergebnisse einzelner Untersuchungsmethoden für sich allein nicht ganz überzeugend sind, so sprechen sie doch in ihrer Gesamtheit für die Existenz von „Membranen“, die das Protoplasma von der Zellwand einerseits und der Vakuole andererseits trennen. Die Theorie, daß die Zellwand ein Ultrafilter ist, das hauptsächlich aus Fettsubstanzen besteht, aber Poren besitzt, die Wasser oder ein wässriges Medium enthalten, wird den meisten Tatsachen über die Eintrittsfähigkeit verschiedener Stoffe in Pflanzenzellen gerecht. Die Dicke der Plasmamembran ist von der Größenordnung 0,1 μ.

Aussprache: Auf eine Frage von Steward erwidert Vortr., daß es zweifelhaft ist, ob Zellen, die der Mikrodissektion unterworfen wurden, noch als normale Zellen zu behandeln sind; ergänzendes Beweismaterial für die Existenz der Plasmamembran ist daher erwünscht. — Gorter erörtert die Orientierung capillaraktiver Substanzen an Grenzflächen verschiedener Natur und weist auf die Notwendigkeit hin, jede Substanz gesondert zu untersuchen.

Dr. Ancel Keys, Rochester, Minn.: „Die scheinbare Permeabilität der Capillarmembran beim Menschen.“

Die Capillarmembran setzt dem Durchgang kristalloider Ionen und Moleküle einen erheblichen Widerstand entgegen. Die Reihenfolge der Diffusionsgeschwindigkeit durch die Membran ist etwa folgende:  $H_2O > Harnstoff > K, Na, Cl, NO_3 > Ca, Mg, Phosphat > Glucose, SO_4, SCN > Rohrzucker$ . Die Membran verhält sich in vieler Hinsicht ganz wie eine einfache Kolloidummembran mit Poren, deren Radius im allgemeinen kleiner ist als  $2 \cdot 10^{-7}$  cm, die aber gelegentlich „Löcher“ besitzt, deren Größe ein Mehrfaches dieses Wertes beträgt. Im normalen Leben erfolgen die Veränderungen der funktionellen Aktivität häufig so rasch, daß sich die endgültigen Gleichgewichtsbedingungen nicht einstellen. Der Austausch zwischen Blut und Gewebe wird hauptsächlich durch die Capillarmembran gehemmt; nur selten ist die Hemmung durch Diffusion und Kreislauf in der Gewebeflüssigkeit von Bedeutung.

Prof. W. Wilbrandt, Bern: „Beziehung zwischen der Permeabilität der roten Blutkörperchen und ihrem Metabolismus.“

Zwischen dem Zellmetabolismus und der Aufrechterhaltung der selektiven Permeabilität besteht eine Beziehung. Wird eine Suspension von 1 cm<sup>3</sup> Blut in 10 cm<sup>3</sup> 0,05% NaCl +  $\frac{1}{50}$  NaF mehrere Stunden auf 37° gehalten, so ist die Zeit ihrer osmotischen Hämolysen in isotonischer Glycerinlösung gegenüber einer Kontrollsuspension in 1% NaCl ohne NaF erheblich verlängert. Die Permeabilität für Glycerin ist dabei nicht oder nur unbedeutend verändert, das Gleichgewicht dagegen erheblich verschoben. Die NaF-Wirkung beruht auf einer Veränderung des Zellmetabolismus. Jodacetat hat ähnliche Wirkungen wie NaF. Der Jodacetateffekt kann durch Zusatz von Stoffwechselprodukten, wie Milchsäure oder Glycerophosphat, nicht unterdrückt werden, auch nicht durch Zusatz von Glucose, Glycerin oder Lecithin. Zusatz von Methylenblau oder NaCN unterdrückt den NaF-Effekt, während der Jodacetateffekt nur wenig beeinflußt wird.

Dr. M. Maizels, London: „Das Eindringen von Anionen und Kationen in menschliche Erythrocyten“<sup>1)</sup>.

Menschen- und Kaninchen-Erythrocyten scheinen praktisch kationenundurchlässig zu sein. Wahrscheinlich ist weder Adsorption noch Porendurchdringung die Ursache der Zell-Semipermeabilität, sondern der Mechanismus besteht in einem Durchgang durch eine Lipoidschicht. Vortr. erörtert dann insbesondere die Aufrechterhaltung einer sehr hohen Kaliumkonzentration im menschlichen Erythrocyten trotz

<sup>1)</sup> Vgl. auch Maizels, Biochemical J. 28, 337 [1934]; 29, 1970 [1935].