

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, Placentamembran 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 Nierenröhrchen, 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.“

Votr. 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  $\mu$ .

*Aussprache:* Auf eine Frage von Steward erwidert Votr., daß es zweifelhaft ist, ob Zellen, die der Mikrodisektion 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:  $H_2O > \text{Harnstoff} > K, Na, Cl, NO_3 > Ca, Mg, \text{Phosphat} > \text{Glucose}, SO_4, SCN > \text{Rohrzucker}$ . Die Membran verhält sich in vieler Hinsicht ganz wie eine einfache Kollodiummembran 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 +  $\frac{n}{50}$  NaF mehrere Stunden auf 37° gehalten, so ist die Zeit ihrer osmotischen Hämolyse in isotonischer Glycerinlösung gegenüber einer Kontroll suspension 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. Votr. 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].

hoher Natriumkonzentration im Medium. Wahrscheinlich ist die paradoxe Kaliumverteilung in einem Frühstadium der Zellentwicklung entstanden.

Dr. Ancel Keys, Rochester, Minn.: „Die Eigenschaften der Kiemenmembranen von Fischen.“

Die Anforderungen des Salz- und Wasserhaushaltes bei Fischen zwingen zu der Schlußfolgerung, daß die Kiemenmembranen trotz ihrer großen Oberfläche und äußerst geringen Dicke für Kristalloide relativ undurchlässig sind. Die bemerkenswerteste Eigenschaft der Kiemen bei den See-Teleostei ist ihre Fähigkeit, sekretive Arbeit von vergleichbarer Größenordnung wie die Säugetierrniere zu leisten. Es findet ein aktiver Transport von NaCl hoher Konzentration aus dem Blut in das stärker konzentrierte Seewasser statt; die  $\text{Cl}^-$  oder NaCl-Konzentration reguliert automatisch diese Aktivität unabhängig vom gesamten osmotischen Druck, der gesamten Ionenstärke und der Na-Konzentration. Passive Austauschvorgänge oder Gleichgewichte können die Sekretion nicht erklären. Wahrscheinlich schafft ein oxydativer Mechanismus in den Kiemen die für die Sekretion notwendige Energie; die dafür verantwortlichen Zellen können jedoch noch nicht mit Sicherheit lokalisiert werden.

*Aussprache:* Es wird nochmals eingehend die Anhäufung von Ionen bzw. Salzen gegen ein Konzentrationsgefälle erörtert. K. H. Meyer weist hin auf die Möglichkeit ungleichmäßiger Verteilung von Ionen und gleichzeitiger Anreicherung von Anionen und Kationen infolge von *Donnanschen* Membrangleichgewichten bei Systemen, die sowohl basische als auch saure Funktionen ausüben. — *Freundlich:* Bei lebenden Systemen handelt es sich nie um Gleichgewichte, sondern nur um stetige Prozesse. Es ist möglich, daß die bei Diffusionsversuchen beobachteten Effekte auch bei organischen Systemen zu Konzentrationsunterschieden führen können und daß nicht nur Salz- und Ioneneffekte, sondern auch die Löslichkeitsbeeinflussung organischer Stoffe (*Soret-Effekt*) eine Rolle spielt.

Prof. R. Collander, Helsingfors: „Die Permeabilität von pflanzlichen Protoplasten für Nichteletrolyte.“

Die Messung der Permeabilität der Zellen von *Chara ceratophylla* für eine große Zahl organischer Nichteletrolyte verschiedener Lipoidlöslichkeit ergibt, daß zwar eine ziemlich enge Korrelation zwischen der Öllöslichkeit und den Permeabilitätskonstanten besteht, daß aber die kleinsten Moleküle offenbar schneller permieren, als nach ihrer Öllöslichkeit allein zu erwarten wäre. Anscheinend enthalten die Plasmamembranen der Charazellen Lipide, deren Lösungsvermögen im ganzen demjenigen des Olivenöls ähnelt; aber während die mittelgroßen und großen Moleküle nur in den Lipoiden gelöst die Plasmamembran durchdringen, können die kleinsten Moleküle auch in anderer Weise hindurchtreten. Von den Permeabilitätstheorien scheint danach die Lipoid-Sieb-Hypothese die Permeabilität der Charazellen für Nichteletrolyte am besten zu erklären. Das einfachste Bild einer siebartigen Struktur der Plasmamembran liefert die Annahme, daß die Plasmamembran aus wenigen Schichten regelmäßig orientierter Lipoidmoleküle besteht. — Die bisher in Helsingfors untersuchten 16 pflanzlichen Objekte<sup>2)</sup>, die sehr verschiedenen Zelltypen mit sehr verschiedenem physiologischen Charakter entsprechen, stimmen in den Grundzügen ihrer Permeabilität überein, die Lipoid-Sieb-Hypothese ist danach auch für diese Objekte anzunehmen. Bestehende Permeabilitätsunterschiede sind mindestens größtenteils derart, wie sie vom Standpunkt dieser Hypothese zu erwarten sind.

Prof. L. R. Blinks, Stanford: „Aussagen aus elektrischen Messungen über Natur und Veränderungen der Membranen in großen Pflanzenzellen.“

Zusammenfassende Darstellung der Arbeiten des Vortr. über den elektrischen Widerstand der Zelle, Wechselstrom-

impedanz, Natur der Kapazität, Richtungseffekte u. a. und über deren Zusammenhang mit der Frage der Reizübertragung, Kaliumwirkungen u. a.

Prof. W. J. V. Osterhout, New York: „Die Protoplasmaoberfläche in einigen Pflanzenzellen.“

Die mit dem Saft der Vakuole in Berührung stehende Protoplasmaoberfläche verhält sich wie eine ölige Flüssigkeit und entfaltet anscheinend wahre Oberflächenspannung. Die Oberfläche hat eine niedrige DE, scheint bei Valonia von saurer Natur zu sein und ist nicht homogen, da gewisse Stoffe aus der Oberfläche entfernt werden können, ohne daß diese zerfällt. Die nichtwäßrige Oberflächenschicht kann daher kaum als eine monomolekulare Schicht betrachtet werden. Nach Versuchen von A. G. Jacques muß sie dick genug sein, um den Durchgang gewisser Stoffe im Vergleich zu Wasser millionenfach zu verlangsamen. — Guajacol vermag trotz einer Dissoziationskonstante von etwa  $10^{-10}$   $\text{Cl}^-$  aus gewissen Verbindungen, z. B. Anilinchlorhydrat, zu verdrängen. Befindet sich eine Guajacolschicht (B) in Berührung mit einer wäßrigen Lösung von Trichloressigsäure (A), so diffundieren Säure und Wasser in das Guajacol; bringt man jetzt destilliertes Wasser (C) mit der anderen Seite von B in Berührung, so diffundiert Säure aus der Guajacolphase in das Wasser, aber mit der Säure gleichzeitig auch Wasser. Der Vorgang beruht auf der Löslichkeitserhöhung des Wassers im Guajacol durch die Säure; das Wasser geht hierbei von einer Zone niederer (A) zu einer Zone höherer (C) Aktivität. Da in mancher Hinsicht Guajacol ähnlich wirkt wie gewisse Protoplasmaoberflächen, so erscheinen ähnliche Phänomene auch in lebenden Zellen möglich.

Prof. S. C. Brooks, Berkeley: „Selektive Anhäufung in Beziehung zum Ionenaustausch durch das Protoplasma.“ (Vorgetragen von Mrs. Brooks.)

Der vom Verfasser früher angegebene Mechanismus des selektiven Eindringens von Ionen gründete sich auf die Beweglichkeit der Ionen und den Ionenaustausch in einer Membran mit „Mosaik-Struktur“ unter Nicht-Gleichgewichtsbedingungen. Verfasser schlägt jetzt vor, die ursprüngliche Ionenaustauschtheorie, wonach  $\text{K}^+$  gegen  $\text{H}^+$  und  $\text{Cl}^-$  gegen  $\text{HCO}_3^-$  oder ein unbekanntes Anion ausgetauscht wird, derart abzuändern, daß auch Zwischenstufen erfaßt werden, in denen  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  zunächst mit einem Bestandteil des Protoplasmas eine Verbindung eingehen. Das Protoplasma häuft anscheinend Ionen an, ehe es sie in den Saft schickt, z. B.  $\text{RbCl}$ , Methylenblau und nach neueren Versuchen in erheblichem Maße radioaktives Kalium.

Prof. F. C. Steward, London: „Salzspeicherung durch Pflanzen. Die Rolle von Wachstum und Metabolismus.“

Salzspeicherung kann nicht nur als Gleichgewicht an einer Membran mit bestimmten Permeabilitätseigenschaften betrachtet werden, sondern die Membranen in vivo stellen auch Grenzflächen dar, an denen Reaktionen und Energieaustausch stattfinden können. Es sind verschiedene Arten der Aufnahme von Salzen oder Ionen zu unterscheiden. Gewöhnlich werden Anionen und Kationen gleichzeitig und bei Alkalihalogeniden oft in chemisch äquivalenten Mengen und ohne Verlust anderer Ionen (außer  $\text{CO}_2$ ) aus den Zellen aufgenommen („primäre Aufnahme“)<sup>3)</sup>. Ferner können Zellen, in denen das Wachstum nachgelassen hat, noch Ionen im Austausch gegen früher gespeicherte Ionen aufnehmen („induzierte Aufnahme“). Die „primäre“ Salzspeicherung hängt mit der Wachstumsfähigkeit zusammen, obwohl sie noch nicht mit Sicherheit mit einer bekannten metabolischen Reaktion in Beziehung gebracht werden kann. Der Einfluß der Temperatur auf Atmung und Salzaufnahme durch Kartoffel- und Artischockenscheiben ist sehr ähnlich (Steward und Berry). Nach Ergebnissen von Hoagland ist die Annahme von

<sup>2)</sup> Darunter unveröffentlichte Versuche von J. E. Elo.

<sup>3)</sup> Vgl. Steward, Ann. Rev. Biochem. 4, 519 [1935].

Osterhout, wonach Größe und Richtung des  $K^+OH^-$ -Gefälles zwischen Zellsaft und Lösung Eintritt und Anhäufung von  $K^+$  bestimmen, nicht allgemein anwendbar. Gleichzeitige Messungen von Atmung und Salzspeicherung an verschiedenen Objekten ergaben, daß zwischen beiden Vorgängen zwar keine einfache quantitative Beziehung, aber ein allgemeiner Parallelismus vorliegt. Die Salzaufnahme steht nicht mit einer bestimmten Atmungskomponente in Zusammenhang, sondern mit der gesamten aeroben Atmungsgeschwindigkeit. Die oxydativen metabolischen Reaktionen, als deren Maß die  $CO_2$ -Produktion dienen kann, nicht die bloßen Eigenschaften von  $CO_2$  als Endprodukt, sind mit der Salzaufnahme ursächlich verknüpft. Wahrscheinlich sind hieran sowohl oxydativer Zuckerabbau als auch Proteinsynthese beteiligt; alle Variablen ( $O_2$ -Zufuhr, Temperatur, spezifische Oberfläche), die die Salzaufnahme durch Kartoffelscheiben beeinflussen, haben eine ähnliche Wirkung auf die Proteinsynthese aus Reserven alkohollöslicher Stickstoffverbindungen. Nach Versuchen gemeinsam mit Preston unter Bedingungen, die zur Salzspeicherung führen, bestehen parallele Wirkungen von Neutralsalzen auf Atmung und Proteinsynthese, die auf dem Eintritt von Salz, nicht auf seiner Gegenwart in der Außenflüssigkeit beruhen.

Dr. S. L. Cowan, Cambridge: „Die Ruhepotentiale von Muskel und Nerv und Depolarisation durch verschiedene Agenzien.“

Dr. H. Rosenberg, London: „Die physikalischen Grundlagen des Elektrotonus.“

Dr. R. B. Dean und Dr. O. Gatty, Cambridge: „Die bioelektrischen Eigenschaften der Froschhaut.“

Dr. W. F. Floyd und Dr. C. A. Keele, London: „Einige Beobachtungen über Hautpotentiale beim Menschen.“

J. Z. Young, Oxford: „Die physikalischen Eigenschaften der Nervenfasern und die Natur der synaptischen Berührungen.“

Das Bild einer einzelnen Nervenfasers als ein aus verschiedenen Schichten bestehender Zylinder ist sehr roh und läßt insbesondere die Frage nach den Grenzbedingungen zwischen den verschiedenen Phasen fast vollständig offen. Es ist noch nicht klar, in welchem Sinne man bei den bisher bei Nerven angewandten optischen, physikalischen und chemischen Methoden von „Membranen“ überhaupt sprechen kann. Die Betrachtung der Axon-Oberfläche allein dürfte kein befriedigendes Bild der Fortpflanzung des Nervenimpulses liefern. Vielleicht dienen die myelinartigen Scheiden dazu, die Ausbreitung elektrischer Ströme von einer Faser zur anderen zu verhindern und solche Effekte längs der Faser zu kanalisieren. Wahrscheinlich ist Diffusion vom Axoplasma fort in irgendwelcher Weise für die Verletzungs- und Aktionspotentiale verantwortlich, wobei die Fett- und vielleicht auch die äußeren Scheiden durch die Bedingungen, die sie nahe an der Axon-Oberfläche auferlegen, das Potential tiefgehend verändern. Insbesondere legt die Existenz einer dünnen Schicht radial orientierter Lipoidmoleküle selbst um Nerven, die nach histologischen Methoden als marklos erscheinen, die Vermutung nahe, daß diese Anordnung beim Mechanismus der Nervenleitung eine wichtige Rolle spielt.

Prof. K. H. Meyer, Genf: „Der Ursprung bioelektrischer Erscheinungen.“

Aktionsströme sind wahrscheinlich einfach eine notwendige Begleiterscheinung der chemischen Reaktionen, die, wie man annimmt, in jedem Organ während seiner Tätigkeit stattfinden. Möglicherweise finden als Folge dieser Reaktionen auch Permeabilitätsänderungen statt; diese sind aber als sekundäre Erscheinungen anzusehen.

## II. Künstliche Membranen.

Prof. K. H. Meyer, Genf: „Allgemeine Einführung. Künstliche Membranen. Ihre Struktur und Permeabilität.“<sup>4)</sup>

Prof. E. K. Rideal, Cambridge: „Faktoren bei der Permeabilität von Membranen.“

Natürliche Membranen sind zusammengesetzte Strukturen. Vortr. hat seit einigen Jahren, gemeinsam mit Dr. Schulman, versucht, Reaktionen an solchen Strukturen durch Untersuchung der Eigenschaften der einfachen Bestandteile in Form monomolekularer Schichten auf verschiedenen Substraten und durch den Aufbau zusammengesetzter monomolekularer Schichten aufzuklären. — Bei geeigneter Kompression monomolekularer Proteinfilm können Brückenbindungen sowohl mittels der Keto-imido-Gruppen an den Hauptpolypeptidketten als auch Salzbindung an den Seitenketten bewirkt werden, die zu einer gelartigen Struktur führen; diese Strukturen werden durch Injektion von Spuren von Fettsäuren in das Substrat leicht zerstört. Brückenbindungen zwischen Polypeptidketten können auch durch Zusatz von Fremdstoffen gebildet werden. Einige dieser Fremdmoleküle scheinen den Widerstand der Dispergierung durch Fettsäuren, die Festigkeit und — in drei Dimensionen — die Dehnbarkeit und das freie Volumen der Proteingele in erheblichem Umfange zu beeinflussen. — Cholesterinfilm werden von Fettsäuren, die in das Substrat injiziert werden, leicht durchdrungen unter Bildung von Mischfilmen mit dem molekularen Verhältnis 1:1, die stabiler sind als Filme aus einer der beiden Komponenten allein. Die gleiche Eigenschaft besitzen auch Mischfilme aus Cholesterin und Protein mit nicht zu hohem Verhältnis Cholesterin: Protein; möglicherweise ist die Festigkeit natürlicher Membranen teilweise ihrem Lipidgehalt zuzuschreiben. — Zur „Durchdringung“<sup>5)</sup> eines monomolekularen Films und zur Bildung eines stabilen Mischfilms muß 1. eine Wechselwirkung zwischen der polaren „Kopfgruppe“, die der Film dem Substrat zukehrt, und der polaren „Kopfgruppe“ des eindringenden Agens stattfinden, die manchmal die Zerstörung einer vorgebildeten Bindung in dem filmbildenden Material mit sich bringt; 2. müssen das filmbildende Material und das eindringende Agens verhältnismäßig große nicht-polare Teile besitzen. Die Stabilität der entstehenden binären Komplexe beruht demnach auf zwei verschiedenen Wechselwirkungen, von der Waalschen Kräften zwischen den nicht polaren Teilen der Moleküle und Wechselwirkungen zwischen den „Kopfgruppen“. Alle bisher untersuchten Wechselwirkungen der letzteren Art können als Wasserstoffbindungen formuliert werden. — Viele Mischfilme halten Drucke bis zu 60 Dyn/cm<sup>2</sup> aus. Wird das Zerbrechen als Komplexdissoziation betrachtet, so kann die Änderung der freien Energie bei der Komplexbildung auf 1–10 kcal per Grammol geschätzt werden. — Eine weitere Erscheinung bei diesen Filmreaktionen ist die „Trägerwirkung“. Sowohl langkettige aliphatische Säuren als auch langkettige Alkohole können mit Polypeptidketten Komplexe bilden, aber während die Säuren in Ionenform leicht löslich sind, ist der Transport des Alkohols wegen seiner Schwerlöslichkeit schwierig; der Komplex zwischen Säure und Alkohol wird dagegen leicht dispergiert und der Alkohol in dieser Weise getragen und später zur Reaktion frei, da sich Säure und Alkohol mit verschiedenen Teilen des Proteinmoleküls verbinden können. Ein ähnlicher Transportkomplex entsteht bei der Wechselwirkung zwischen Glykocholat- oder Taurocholationen mit langkettigen Fettsäuren, und der Durchgang der letzteren durch die Darmwand beruht wahrscheinlich auf diesem Mechanismus. — Natürliche Membranen können im wesentlichen als Proteinnetzwerk betrachtet werden, in dem andere Substanzen in regelmäßiger oder zufälliger Weise verteilt sind; viele dieser Substanzen können funktionell an der Membranstruktur beteiligt sein, indem sie als Bindungs- oder Bruchstellen wirken. Mit der Membran reagierende Stoffe können Bindungen bilden oder Zwischen-Proteinbindungen lösen oder spezifisch auf die Fremdstoffe in der Membran einwirken, indem sie deren Funktion als

<sup>4)</sup> Vgl. Helv. chim. Acta 19, 649, 665, 948, 987 [1936].

<sup>5)</sup> Vgl. den nachfolgenden Vortrag von Schulman.

Bindungs- oder Dispergierungszentren beeinflussen und damit auch andere Membraneigenschaften verändern. Narkotisch wirksame Stoffe müssen fähig sein, erst das Gelgerüst der natürlichen Membranen zu durchdringen, d. h. sie müssen eine aktive Gruppe besitzen, wenn sie entweder durch das Proteinnetzwerk oder durch den Lipoidanteil eintreten; sie müssen auch einen genügend großen hydrophoben Anteil besitzen, damit der mit einem der Bestandteile (Enzym oder Coenzym) gebildete Komplex genügend stabil ist. Da in der Volumeneinheit der Membransubstanz eine bestimmte Menge Enzymsystem eingebettet zu sein scheint, üben stark und spezifisch adsorbierende Stoffe ihre narkotische Wirkung aus, wenn eine bestimmte Anzahl Moleküle in die Volumeneinheit der Membran eingedrungen ist.

Dr. J. H. Schulman, Cambridge: „*Struktur in Beziehung zu lebenden biologischen Funktionen.*“

Assoziationen und Reaktionen zwischen großen Molekülen lassen sich quantitativ durch die Methoden des Oberflächendrucks messen. Vortr. hat die Reaktionen zwischen Komponenten lebender Membranen in monomolekularen Mischfilmen auf wässrigen Lösungen und den Einfluß biologisch aktiver, hämolytischer, agglutinierender oder sensitivierender Stoffe auf synthetische Membranen untersucht. Dabei wurde die Erscheinung der „Filmdurchdringung“ aufgefunden. Werden in die wässrige Lösung unter einer molekularen Schicht orientierter Moleküle mit einem großen hydrophoben „Schwanz“ und einem polaren „Kopf“ ähnliche Moleküle injiziert, so können folgende Änderungen von Oberflächenpotential und Oberflächendruck eintreten: 1. Beim Fehlen von Assoziation zwischen den polaren Gruppen der filmbildenden und der injizierten Moleküle findet keine Änderung statt, auch wenn die hydrophoben Anteile ineinander löslich sind. 2. Bei Assoziation zwischen den polaren, aber nicht zwischen den hydrophoben Gruppen tritt Adsorption der injizierten Moleküle auf den Filmmolekülen unter Änderung des Oberflächenpotentials ein; der Oberflächendruck bleibt dagegen unverändert. Die Adsorptionsgeschwindigkeit hängt von dem Grade der Assoziation zwischen den betreffenden Dipolen oder Ionen und der Anzahl und dem Abstände der assoziierenden Dipole pro Molekül der adsorbierenden Komponente ab. 3. Bei Assoziation sowohl zwischen den Kopf- als auch zwischen den Schwanzgruppen der Moleküle durchdringt der hydrophobe Teil des injizierten Moleküls die Schicht, die Molekülzahl in der Schicht verdoppelt sich und der Oberflächendruck steigt scharf an. Die Messung der Filmdurchdringungserscheinungen ermöglicht die Untersuchung des Einflusses schon geringfügiger Veränderungen des Dipols oder der Struktur der hydrophoben Gruppe auf das Assoziationsvermögen. — Stoffe, die nur adsorbiert werden und das Oberflächenpotential verändern, wirken nur agglutinierend oder sensitivierend auf rote Blutkörperchen. Stoffe, die monomolekulare Lipid-Protein-Mischfilme, ähnlich der Membran der roten Blutkörperchen, durchdringen, wirken hämolytisch.

Dr. J. S. Mitchell, Cambridge: „*Die Struktur von monomolekularen Proteinschichten.*“

Wahre homogene monomolekulare Proteinschichten lassen sich sowohl nach der (etwa modifizierten) Methode von Gorter und Grendel als auch nach der Methode von Hughes und Rideal<sup>6)</sup> erhalten. Die Kompressibilitätskurven monomolekularer Schichten von Weizengliadin, Zein und verschiedenen Insulinpräparaten auf  $\frac{1}{100}$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sind von gleichem Typus und bestehen aus 3 Gebieten: 1. ein Gebiet, in dem der Oberflächendruck nicht meßbar, d. h.  $< 0,1$  Dyn/cm<sup>2</sup> ist und sich von  $\gamma = 0$  bis zum Flächengrenzwert erstreckt; 2. ein „Niederdruck“-Gebiet hoher Kompressibilität, das vom Flächengrenzwert bis zu Oberflächendrücken von etwa 1–2 Dyn/cm<sup>2</sup> reicht und wo der Film flüssig ist; 3. ein „Hochdruck“-Gebiet niedriger Kompressibilität. Der Wendepunkt zwischen dem 2. und 3. Gebiet entspricht dem Erscheinen von Elastizität im Film und wahrscheinlich auch dem Beginn der Gelatinierung. Vergleich der mechanischen Eigenschaften der monomolekularen Filme mit den aus chemisch-analytischen und röntgeno-

graphischen Untersuchungen berechneten Daten pro CO—NH—CHR-Rest ergibt, daß das von Hughes und Rideal<sup>6)</sup> angegebene Bild für die Struktur solcher Filme im allgemeinen zutrifft, aber einiger Abänderungen bedarf. Beim Flächengrenzwert erstrecken sich die Hauptketten auf der Oberfläche in der  $\beta$ -Keratin-Konfiguration, und alle Seitenketten liegen in der Oberfläche; bei Gliadin und dem einen Insulinpräparat sind wahrscheinlich die Hauptketten regelmäßig parallel angeordnet. Kompression der Filme führt zu einer Trennung der polaren und nicht polaren Seitenketten unterhalb und oberhalb der Hauptketten. Beim Flächengrenzwert des Hochdruckgebietes ist die mittlere Fläche pro CO—NH—CHR-Rest gleich dem mittleren Querschnitt der Endgruppe der Seitenkette; die lineare Folge der Aminosäurereste ist hier von geringer Bedeutung, da die Seitenketten jetzt normal zu der Achse der Hauptketten und der Oberfläche stehen. Während der Kompression im Hochdruckgebiete findet außer einer Dehydratation und einer tatsächlichen Kompression der Seitenketten eine unregelmäßige Faltung der biegsamen Hauptketten in einer Ebene senkrecht zur Oberfläche statt, wobei teilweise eine dem  $\alpha$ -Keratin ähnliche Konfiguration entsteht. Im Hochdruckgebiete besitzen also die monomolekularen Proteinfilm wahrscheinlich eine dreifache Struktur: eine oberflächliche, aus den nichtpolaren Seitenketten gebildete hydrophobe Schicht mit einer Dicke von etwa 3,5 Å; eine Schicht aus den Hauptketten und assoziierten Wassermolekülen, schließlich darunter die Schicht der polaren Seitenketten. Die für das Hochdruckgebiet charakteristischen Eigenschaften der Elastizität und Festigkeit, die für verschiedene Proteine sehr verschieden sind und nicht parallel laufen, weisen wahrscheinlich darauf hin, daß die Filme im Hochdruckgebiet zweidimensionale Gele sind. Die physikalische Grundlage des Gelzustandes ist wahrscheinlich die Bildung von Brückenbindungen zwischen benachbarten Hauptketten infolge koordinierter Wasserstoffbindungen zwischen den Peptidgruppen. Koordinierte Wasserstoffbindungen können auch die Faltung der Hauptketten stabilisieren.

Prof. E. Manegold, Dresden: „*Die Wirksamkeit von Filtration, Dialyse, Elektrolyse und ihren Kombinationen als Reinigungsprozesse.*“

Diskussion der Wirksamkeit verschiedener Reinigungsmethoden für das Beispiel eines polydispersen Nichteлектроlyten mit einer Mindestteilchengröße  $2R = 50 \cdot 10^{-7}$ , der verunreinigt ist durch einen 1—1-wertigen, vollständig dissoziierten Elektrolyten mit gleicher Anionen- und Kationenbeweglichkeit und einem Molekular Durchmesser und Diffusionskoeffizienten gleich denjenigen von HCl, bei Anwendung einer Kollodiummembran geeigneter Porenweite für eine bestimmte Versuchsanordnung<sup>7)</sup>. Die Wahl der Membran ist durch die Größe der kleinsten Hydrosolteilchen und durch die Größe der Moleküle des Fremdelektrolyten bestimmt, während die vorhandene Elektrolytmenge entscheidet, ob und in welchem Stadium Elektrolyse anzuwenden ist. Der Beitrag der Elektrolyse zu der durch Filtration oder Dialyse erzielten Reinigung ist nur dann erheblich, wenn die benutzte Stromstärke groß ist gegenüber der Anfangskonzentration der Verunreinigung. Bei hohem Elektrolytgehalt können im allgemeinen wegen der Erhitzung der Lösung starke Ströme nicht angewandt werden, während andererseits geringe Stromstärken verhältnismäßig unwirksam sind. Bei ziemlich kleiner Elektrolytkonzentration ist dagegen eine geringe Stromstärke (0,01 A) sehr wirksam; die elektrolytische Reinigung ist jedoch wegen der Neigung zur Störung der Neutralität mit Vorsicht anzuwenden.

Dr. W. J. Elford, London: „*Grundsätze für die Herstellung von Membranen abgestufter Porosität. Die Eigenschaften von „Gradocol“-Membranen als Ultrafilter.*“

Untersuchung des Lösungsvermögens verschiedener Flüssigkeiten für Nitrocellulose durch Bestimmung der Wassertoleranz bestätigt die frühere Annahme des Vortr., daß im allgemeinen der Zusatz eines guten Lösungsmittels zur Gießlösung die Dispergierung der Nitrocellulose begünstigt

<sup>6)</sup> Proc. Roy. Soc. London, Ser. A. 187, 62 [1932].

<sup>7)</sup> Vgl. Manegold, Kolloid-Z. 78, 129 [1937].

und eine weniger poröse Membran liefert, während ein Nichtlösungsmittel die Aggregationsneigung und damit die Porosität steigert. Vortr. bespricht die Eichung der Gradocol-Membranen und gibt eine Zusammenstellung der in verschiedenen Laboratorien durch Ultrafiltrationsanalyse mit diesen Membranen gefundenen Teilchendurchmesser von Virus und Bakteriophagen.

Dr. G. S. Adair, Cambridge: „Die Theorie der Membrangleichgewichte.“

Vortr. gibt eine Abänderung der Behandlung von *Donnan* und *Guggenheim* für die Gleichgewichtskriterien bei semipermeablen Membranen unter besonderer Berücksichtigung von Systemen, bei denen die Drucke mit größerer Genauigkeit bestimmt werden können als die Molbrüche. Bei Näherungsformeln für Membrangleichgewichte gewöhnlich nicht berücksichtigte Glieder können bei hohen Drucken oder in Systemen, in denen große Moleküle durch die Membran diffundieren können, Bedeutung erlangen. Als Gleichgewichtskriterium wird die Berechnung des Verhältnisses der mittleren Aktivitätskoeffizienten der Ionen eines Salzes vorgeschlagen. Die Theorie des Membrangleichgewichtes und der osmotischen Drucke in idealen Systemen mit niedrigen osmotischen Drucken wird behandelt und auf den Dialysevorgang angewandt.

Dr. J. F. Danielli, London: „Die Aktivierungsenergie der Diffusion durch künstliche und lebende Membranen.“

Bei der Diffusion durch eine Membran trifft das eindringende Ion oder Molekül auf Potentialschranken, die nur durchschritten werden können, wenn der eindringende Körper eine minimale kinetische Energie  $> \frac{1}{2} mv^2$  besitzt. Für eine gegebene Struktur ist die Eindringungsgeschwindigkeit um so geringer, je größer  $\frac{1}{2} mv^2$  und der Temperaturkoeffizient der Eindringungsgeschwindigkeit sind. Die Messung von  $\frac{1}{2} mv^2$  für Moleküle, die in die Zelle eintreten bzw. die Zelle verlassen, gibt ein Maß für die Membran-Asymmetrie. Der Unterschied zwischen beiden Werten kann erheblich sein, d. h. die Membran kann Konzentrationsunterschiede durch Ausnutzung der Wärmeenergie der Umgebung aufrechterhalten.

Prof. E. Gorter, Leiden-Gent: „Proteinfilme“<sup>8)</sup>.

Bei Proteinfilmen auf Wasseroberflächen ist zwischen der oberen, der Luft zugekehrten Fläche, die alle nichtpolaren Gruppen der Moleküle enthält und über die wenig bekannt ist, und der unteren, dem Wasser zugekehrten Fläche, die die polaren „Köpfe“ der Proteinmoleküle enthält, zu unterscheiden. Die Orientierung der Proteinmoleküle in den monomolekularen Filmen ist von der Orientierung der Proteine in Lösung verschieden. Die Dicke der Proteinfilme beträgt nur 10 Å, der Radius der kugeligen Moleküle desselben Proteins in Lösung dagegen nach *Svedberg* 22,5 Å; der Unterschied muß einer Aufaltung des kugeligen Moleküls zugeschrieben werden. Unter den Faktoren, die der Ausbreitungstendenz der Proteine entgegenwirken, ist die Ionisation der  $\text{NH}_3^+$ - und  $\text{COO}^-$ -Gruppen einer der wichtigsten. Ionisation und Ausbreitung bei verschiedenen  $\text{pH}$ -Werten können durch Zusatz von Elektrolyten oder durch Komplexbildung an den  $\text{NH}_3^+$ - oder  $\text{COO}^-$ -Gruppen (Ovalbumin-Tartrazin-Komplex, Insulin-Clupein-Komplex, Pepsin-Spermidin-Komplex) verändert werden. Die Ausbreitungseigenschaften der natürlichen Proteine sind je nach ihrer Zusammensetzung verschieden. Einfache Proteine, wie Clupein, breiten sich nicht aus, weil die „obere“ Fläche zu viele polare  $\text{NH}_3^+$ -Gruppen enthält und daher zu leicht löslich ist. Myosin, Fibrinogen und hitzedenaturiertes Ovalbumin breiten sich nicht aus, weil die untere Fläche zu wenig freie polare Gruppen enthält; werden diese Proteine durch Zusatz von Spuren proteolytischer Enzyme in etwas kleinere Teilchen gespalten, wobei mehr  $\text{COO}^-$ - und  $\text{NH}_3^+$ -Gruppen frei werden, so zeigen sie normales Ausbreitungsvermögen. In fast allen Fällen geringer Ausbreitungsneigung übt die Zeit einen erheblichen Einfluß aus. Der Unterschied zwischen dem Elektrolytgehalt in Geweben und in Körperflüssigkeiten kann mit der Er-

zielung bestimmter Ausbreitungseigenschaften der Proteine in Zusammenhang gebracht werden. Im Blutplasma und dgl. werden die Proteine durch einen hohen Na-Gehalt in Lösung gehalten; zum Aufbau der Gewebe, in denen eine so hohe Löslichkeit der Proteine nicht verlangt wird, dient dagegen K. Der hohe Mg-Gehalt des Muskelgewebes und die Gegenwart von Glutathion in Geweben allein verleiht den Proteinen eine mit der Löslichkeit in Körperflüssigkeiten unvereinbare Ausbreitungstendenz.

Aussprache: K. H. Meyer fragt nach der Wirkung von Li-Salzen auf das Ausbreitungsvermögen. — Vortr.: Li wirkt im gleichen Sinne wie K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup>, aber schwächer. — Adam: Denaturierung vermindert die Löslichkeit der Proteine; die polaren Gruppen sind der Zahl nach nicht verändert, aber so miteinander verbunden, daß sich das Molekül nicht aufalten kann. Die Vorbehandlung mit gewissen Enzymen bewirkt keine Hydrolyse der Proteine, sondern nur eine Zerstörung dieser weniger gut definierten Bindungen.

## Narkose.

Prof. A. J. Clark, Edinburgh: „Die Wirkung von Narkotica auf Enzyme und Zellen.“

Für die Entscheidung zwischen den beiden wichtigsten bestehenden Hypothesen zur Erklärung der Wirkungsweise aliphatischer Narkotica bei lebenden Zellen — „Lipoid-Theorie“ und „Adsorptionstheorie“ — sind folgende Punkte besonders wichtig: 1. Die Beziehung zwischen der Konzentration der Narkotica und ihrer Wirkung ist etwa linear; 2. Bei homologen Reihen aliphatischer Verbindungen mit gerader Kette (Alkohole, Urethane) nimmt die physiologische Aktivität mit jedem hinzukommenden C-Atom um etwa das Dreifache zu. Diese und andere Tatsachen können am einfachsten mit Adsorption der Narkotica auf Oberflächen in den Zellen gedeutet werden. Die meisten Ergebnisse können jedoch auch mit der Hypothese erklärt werden, daß das Narkoticum sich in den Zell-Lipoiden auflöst und diese verändert. Die Art, wie Narkotica die Wirkung gewisser gereinigter Enzyme verhindern, weist allerdings darauf hin, daß sie auf Enzyme in vitro und in vivo in ähnlicher Weise einwirken. Durch quantitativen Vergleich der Wirkung von Narkotica auf Enzyme in gereinigtem, lipoidfreiem Zustande und auf dieselben Enzyme in vivo sollte es möglich sein, festzustellen, ob gewisse Wirkungen der Narkotica von der Gegenwart von Lipoiden abhängen.

Aussprache: K. H. Meyer: Vergleich von Ergebnissen mit Stoffen aus homologen Reihen ist für die Aufklärung des Mechanismus der Narkosewirkung nicht geeignet.

Prof. K. H. Meyer, Genf: „Beiträge zur Theorie der Narkose“<sup>9)</sup>.

Wirksamkeit einer Substanz als Narkoticum und Oberflächenaktivität entsprechen sich nicht. Dagegen ist die Konzentration der Substanz in Oleinalkohol (als Modellschubstanz für die Lipide im Organismus) im Gleichgewicht mit der narkotisch wirksamen Konzentration im Medium (Luft oder Wasser) stets nahezu konstant. Narkose beginnt also, wenn eine chemisch indifferente Substanz in den Lipoidalkoholen der Zellschubstanz eine bestimmte molekulare Konzentration erreicht hat, die von der Natur des Tieres oder der Zelle, aber nicht von der Art des Narkoticums abhängt. Diese Feststellung bedeutet keine Theorie zur Erklärung des Mechanismus der Narkose, aber eine Regel, die jede Theorie der Narkose berücksichtigen muß.

Aussprache: Freundlich: Als Maß der Aktivität an Zellgrenzflächen sollte nicht die Veränderung der Oberflächenspannung betrachtet werden. — Rideal weist auf die Bedeutung von Lipoid-Kolloid-Komplexen für das Verständnis der Wirkung von Narkotica hin<sup>10)</sup>.

<sup>9)</sup> Vgl. auch K. H. Meyer, Biochem. Z. 277, 29 [1935]; 282, 444, 447 [1935].

<sup>10)</sup> Vgl. den Vortrag von Rideal.

<sup>8)</sup> Vgl. auch Gorter u. Maasskant, Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, Proc. 40, 71 [1937].