

## Neue Probleme der biologischen Chemie\*)

Von Prof. Dr. A. BUTENANDT, Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem

Eingeg. 27. Juli 1938

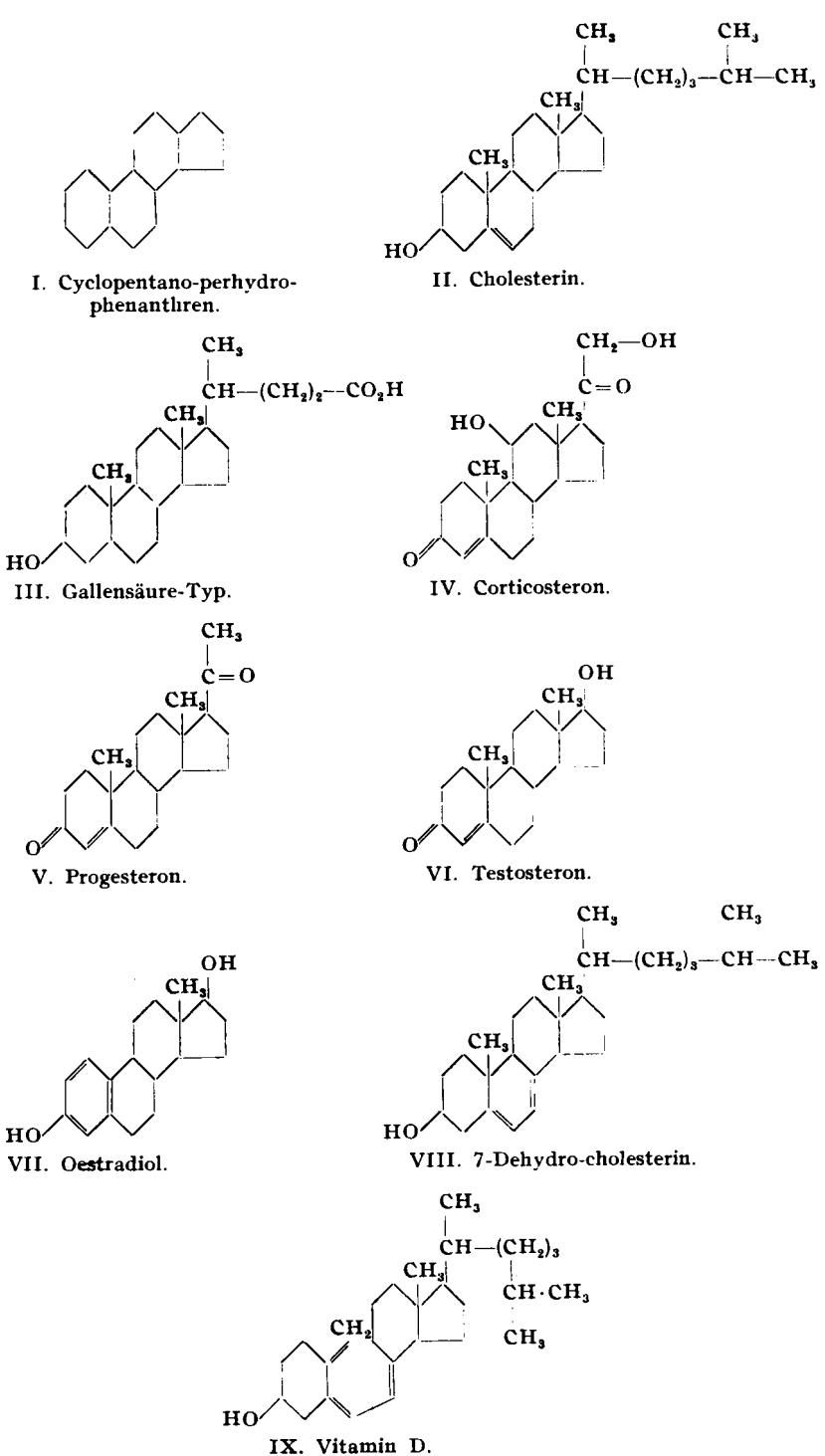
### I.

Die Chemie gewinnt in steigendem Maße an Bedeutung bei der Lösung grundsätzlicher Probleme der Biologie. Der Biochemie, dem Grenzgebiet der Biologie und Chemie, fiel anfänglich in der chemischen Untersuchung der einzelnen stofflichen Bestandteile der Organismenwelt eine rein deskriptive Aufgabe zu, die in vielen Fragestellungen auch heute noch nicht abgeschlossen ist, aber bald erweitert wurde durch das Studium der chemischen Umwandlungen, die die Körperbausteine im Bau-, Erhaltungs- und Betriebsstoffwechsel der Organismen erleiden. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Biologie der Chemie zahlreiche neue Probleme gestellt, die sich vor allem aus der Erkenntnis entwickelt haben, daß sich dem Bau-, Erhaltungs- und Betriebsstoffwechsel der Organismen ein Stoffwechsel höherer Ordnung überlagert; er spielt sich an Substraten ab, die nur in geringster Konzentration im Organismus vorhanden sind, aber höchste biologische Aktivität entfalten. Man nennt diese Substrate des Stoffwechsels höherer Ordnung „Wirkstoffe“ oder „Biokatalysatoren“. Es ist eine wichtige Aufgabe der Biochemie geworden, diese oligodynamisch wirkenden Verbindungen zu isolieren, rein darzustellen und in ihrer chemischen Konstitution zu klären. Diese Arbeitsrichtung hat in der Charakterisierung von Vitaminen, Hormonen und Enzymen in den letzten Jahren große Erfolge erzielt. Man kennt bereits viele wichtige Biokatalysatoren in ihrer chemischen Konstitution. Aus dieser Kenntnis hat sich nun in jüngster Zeit eine ganz neue Problemstellung entwickelt: Die Frage nach den strukturellen, chemischen und physiologischen Zusammenhängen und Beziehungen, die zwischen den bisher einzeln untersuchten Wirkstoffen bestehen.

Die chemische Konstitutionsermittlung der Vitamine und Hormone hat überraschenderweise gezeigt, daß Stoffe mit den unterschiedlichsten physiologischen Aufgaben chemisch miteinander auf das nächste verwandt sein können. Aus dieser Erfahrung leitet sich die Erkenntnis ab, daß die zunächst verwirrend erscheinende Fülle der Biokatalysatoren vom Organismus nach einem Prinzip höchster Ökonomie bereitet wird. Im Stoffwechsel höherer Ordnung werden häufig Verbindungen von kompliziertem chemischen Bau synthetisiert, in denen latent eine Fülle von biokatalytischen Möglichkeiten vorhanden ist, die durch geringfügige chemische Variationen des Grundskeletts in dem einen oder anderen Sinne manifest werden. An einigen charakteristischen Beispielen sei im folgenden dieses in der Synthese ihrer Wirkstoffe verwendete „Ökonomieprinzip“ der Natur aufgezeigt.

Am deutlichsten tritt es in die Erscheinung im Gebiet der **Steroide**, einer Stoffklasse, die in den letzten 10 Jahren mit besonderem Erfolg von vielen Seiten bearbeitet werden konnte, und zu der die verschiedenartigsten Substrate gehören. Die Steroide

sind chemisch Derivate des hydrierten Cyclopentenophenanthren-Systems (I); ihr Prototyp ist das Cholesterin (II), ein primärer Zellbestandteil, dem im Organismus viele Aufgaben zufallen; am bekanntesten ist seine Rolle als Entgifter hämolsierender Stoffe. Dem gleichen chemischen Bautyp begegnen wir in der Gruppe der Gallensäuren, deren Grundskelett (III) sich formal von dem des Cholesterins durch Verkürzung der Seitenkette um 3 Kohlenstoffatome ableitet. Die Gallensäuren werden vom Organismus zur Emulgierung und Resorptionsförderung

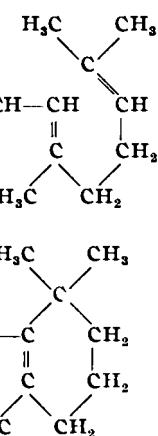


\*) Nach einem in Rom auf dem Internationalen Chemiekongreß 1938 erstatteten Referat.

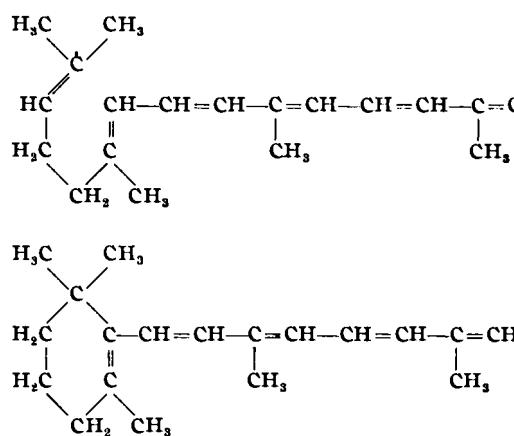
von Fetten verwendet. Eine nochmalige Verkürzung der Steroidseitenkette um 3 Kohlenstoffatome führt zur „Pregnangruppe“, die durch 2 chemisch auf das nächste verwandte, physiologisch aber völlig verschiedenartige Hormone gekennzeichnet ist, durch das Corticosteron (IV) der Nebennierenrinde und das Progesteron (V) aus dem Gelbkörper der weiblichen Keimdrüse. Diese beiden Verbindungen unterscheiden sich lediglich in dem Gehalt an Hydroxylgruppen voneinander. Wie unterschiedlich aber sind ihre physiologischen Aufgaben! Corticosteron ist ein für das Leben des Individuums unentbehrliches Hormon, ohne dessen Gegenwart schwerste Stoffwechselstörungen auftreten, während das Progesteron das Hormon der Schwangerschaftsvorbereitung und ihrer Erhaltung darstellt, denn nur durch seine Gegenwart ist die Entwicklung des Embryos im Uterus gewährleistet, das der Nidation eines befruchteten Eis dienen kann. Zu den völlig seitenkettenlosen Steroiden gehören die männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone, von denen Testosteron (VI) und Oestradiol (VII) als wichtigste Vertreter genannt seien; sie sind verantwortlich für Wachstum und Entwicklung der männlichen bzw. weiblichen Geschlechtsorgane und für die Erhaltung ihrer normalen Funktion; nur in Gegenwart der Sexualhormone prägen sich die charakteristischen sekundären äußeren Merkmale der beiden Geschlechter aus. Die hier zutage tretende Mannigfaltigkeit

in der Abwandlung des Steroidgrundskeletts zu Biokatalysatoren wird erhöht durch die Tatsache, daß sich außer den genannten Hormonen auch ein Vitamin vom Cholesterintypus herleiten läßt. Das als Begleiter des Cholesterins in kleiner Menge vorkommende 7-Dehydro-cholesterol (VIII) geht unter der Einwirkung des ultravioletten Lichtes in das Vitamin D (IX) über, das zur Regelung des normalen Kalkhaushaltes des Organismus, insbesondere zur normalen Verkalkung der Knochen, notwendig ist. Vergegenwärtigt man sich, daß diese physiologischen Abwandlungen innerhalb der Steroidgruppe noch vervollständigt werden können durch den Hinweis, daß auch die Herzgifte der Digitalisgruppe, die Krötengifte und viele Saponine zu derselben Stoffklasse gehören, so erkennt man die Fülle an Möglichkeiten, die dem Organismus mit der Synthese und Variation des Steroidsystems zur Verfügung steht. Ob die einzelnen Wirkstoffe der Steroidgruppe im Körper durch Abwandlung eines Stoffes, etwa des Cholesterins, dargestellt oder ob sie nebeneinander nach gleichartigem Aufbauprinzip synthetisiert werden, entzieht sich noch unserer näheren Kenntnis.

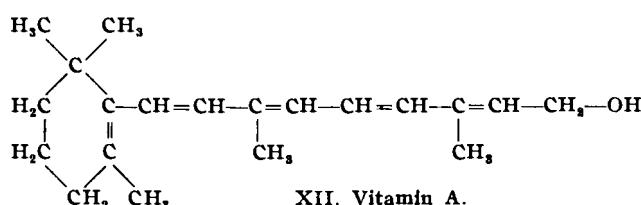
Ähnliche Abwandlungen eines Grundtypus findet man in anderen Stoffklassen. So kann man den Tomatenfarbstoff Lycopin  $C_{40}H_{56}$  (X), einen Vertreter der verbreiteten Carotinoidfarbstoffe, als ein von der Pflanze dargestelltes Grundskelett auffassen, aus dem sich durch Variation und Abbau eine Fülle interessanter Verbindungen herleitet.



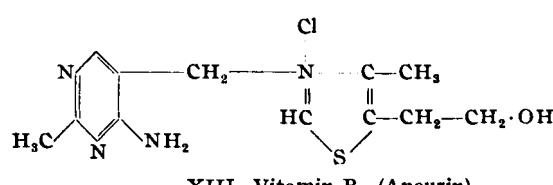
X. Lycopin.



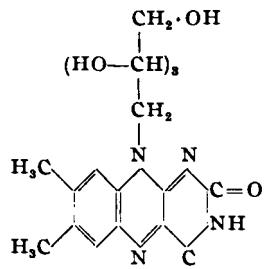
XI. Carotin.



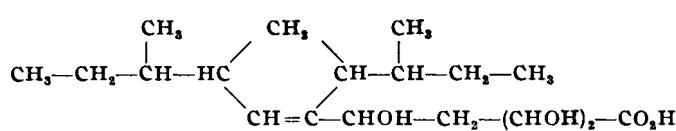
XII. Vitamin A.



XIII. Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin).



XIV. Vitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin).



XV. Auxin.

Lycopin entfaltet nach unserem bisherigen Wissen keine biologische Wirksamkeit; schließen sich jedoch die beiden Enden der Lycopinkette zu Sechsringen, so kommt man zum Carotin  $C_{40}H_{56}$  (XI), dem Farbstoff der Mohrrübe, dem

bei den phototropischen Krümmungen höherer Pflanzen eine wichtige biologische Bedeutung zufällt und in dem die pflanzliche Vorstufe des Vitamins A vorliegt. Carotin behebt alle auf Vitamin-A-Mangel zurückzuführenden Ausfallserscheinungen (Wachstumstillstand, Xerophthalmie), weil es im Organismus der Tiere und des Menschen in der Mitte der langen, ungesättigten Kohlenstoffkette hydrolytisch gespalten wird und nach der Gleichung  $40C \rightarrow 20C + 20C$  in Vitamin A  $C_{20}H_{30}O$  (XII) übergeht. Durch anders gearbeiteten Abbau der Lycopinkette, etwa durch einmalige unsymmetrische Spaltung ( $40C \rightarrow 27C + 13C$ ) oder durch zweifache Abspaltung von Endgliedern ( $40C \rightarrow 8C + 24C + 8C$ ), können aus demselben Grundmolekül

durch mannigfaltige Variation neue Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Riechstoffe hervorgehen. Ein sauerstoffhaltiger Verwandter des Carotins, das Astacin ( $C_{46}H_{68}O_4$ ), ist aus der Netzhaut von Vögeln isoliert worden; wahrscheinlich bildet das Astacin (oder sein um 4 Wasserstoffatome reicheres Reduktionsprodukt Astaxanthin) die Farbstoffkomponente eines im Sehpurpur vorhandenen Chromoproteids, das für den Sehvorgang von Bedeutung ist. Ganz kürzlich ist gezeigt worden, daß aus der Gruppe des Carotins auch für die niedrigsten grünen Lebewesen bedeutungsvolle Wirkstoffe hervorgehen. Sowohl die Geißelbildung bei den Gameten der Grünalge Chlamydomonas eugametos als auch ihre anschließende Kopulation werden spezifisch durch Carotinoide ganz bestimmter Struktur ausgelöst, die sich bei der Belichtung einer auf Agar befindlichen Algenkultur bilden und an die Lösung abgegeben werden. Aus den aufgezählten Beispielen geht hervor, daß die Natur auch in der Gruppe der Carotinoide ein Variationsprinzip verwendet, das dieser Stoffklasse ähnlich mannigfaltige Aufgaben zuweist wie den Steroiden.

Als weiteres für das Ökonomieprinzip anzuführendes Beispiel sei kurz an die verschiedenartige Bedeutung und Verwendung des **Porphyrinsystems**, einer ringförmigen Verknüpfung von 4 substituierten Pyrrolringen, erinnert. In mehr oder minder abgewandelter Form dient es im roten Blutfarbstoff dem Sauerstofftransport und im Chlorophyll der Assimilation; es kehrt in verschiedenen Farbstoffen der Tierwelt wieder und bildet als prosthetische Gruppe von **Oxydationsenzymen** (Atmungsferment, Katalase, Peroxydase) einen Bestandteil der bedeutendsten Biokatalysatoren des Stoffwechsels.

Die Verknüpfung der Wirkstoffe untereinander ist aber eine noch engere; denn neben der an einigen Beispielen erörterten strukturchemischen Verwandtschaft einzelner Vertreter untereinander hat sich in der letzten Zeit eine enge physiologische Beziehung zwischen zunächst verschiedenartig erscheinenden Wirkstoffen nachweisen lassen. So sind Vitamine als Bestandteile von heute strukturell bekannten Enzymen wiedergefunden worden: Das die Polyneuritis der Vögel heilende Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin) (XIII) geht z. B. durch Veresterung mit 2 Mol Phosphorsäure über in ein Co-Enzym der Gärung, in die Co-Carboxylase. Der zweite Vertreter der Vitamin-B-Gruppe, das Lactoflavin (XIV), wird enzymatisch im Organismus phosphoryliert und bildet als Lactoflavinphosphorsäure ein Co-Enzym, das durch Kupplung an ein spezifisches Globulin in das gelbe Atmungsferment übergeht. Durch diese Befunde ist man erstmalig in der Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Vitamine einen Schritt weiter gekommen, außerdem haben sie ein neues Fundament geliefert für die Auffassung, daß viele Enzyme aus einer spezifischen prosthetischen Gruppe (Wirkungsgruppe) in Verbindung mit einem hochmolekularen Träger bestehen; die prosthetische Gruppe bestimmt die Art der katalytischen Tätigkeit der Enzyme, der kolloidale Träger ihre Spezifität. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die physiologisch aktiven Formen vieler Wirkstoffe nach diesem Bauprinzip gebildet werden, denn immer deutlicher wird erkennbar, daß ein und dieselbe Substanz als Wirkungsgruppe in verschiedene Verbindungen eingebaut und auf diese Weise für sehr unterschiedliche katalytische Zwecke nutzbar gemacht werden kann. So ergibt, wie schon angedeutet wurde, die Vereinigung desselben, sich vom Porphyrin ableitenden Hämatinkernes mit verschiedenen Proteinen verschiedene Wirkstoffe, wie z. B. die Katalase und die Peroxydase, die zwar einige Eigenschaften gemeinsam haben, jedoch in ihrer Natur und der Größenordnung ihrer katalytischen Aktivität auffallende Unterschiede aufweisen.

Man erkennt an diesen Beispielen, daß die biochemische Forschung über die strukturelle Ermittlung der Biokatalysatoren hinaus damit begonnen hat, durch die Frage nach den Beziehungen der Wirkstoffe zueinander einen ersten Einblick zu gewinnen in das Wesen des Stoffwechsels höherer Ordnung. Damit wird die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Biokatalysatoren gestellt und die Erkenntnis gefördert, warum die Natur von verschiedenen Stofftypen mit gleichartigen physiologischen Eigenschaften — man erinnere sich an die Unspezifität vieler hormonaler Wirkungen — gerade ganz bestimmte Systeme für ihre Zwecke verwendet!

## II

Die Erforschung der Wirkstoffe hat sich anfänglich auf Biokatalysatoren beschränkt, die im menschlichen Körper und bei den Wirbeltieren eine Rolle spielen. Die Erkenntnis, daß stoffliche Faktoren als entscheidende Regler aller Lebensvorgänge eine Rolle spielen, hat in den letzten Jahren eine große experimentelle Erweiterung erfahren durch die Feststellung, daß auch im Reich der wirbellosen Tiere und der Pflanzen hormonale Vorgänge dieselbe Bedeutung haben wie bei den Wirbeltieren. Durch die Untersuchung der pflanzlichen Wuchsstoffe, der Zellstreckungs- und Zellteilungshormone, durch die Auffindung stofflicher Faktoren in der Individualentwicklung von Tier und Pflanze ist der Biochemie ein großes neues Arbeitsfeld geöffnet worden. Die Entdeckung der Auxine, jener pflanzlichen Hormone, die in ihrer komplizierten chemischen Struktur (XV) nicht nur den Schlüssel darstellen für das Zellstreckungswachstum der Pflanzen, für Wurzelbildung und sekundäres Dickenwachstum, sondern auch für die Reaktion der Pflanze auf den Reiz des Lichtes oder der Erdschwere, und die Entdeckung der die Zellteilung anregenden Biosfaktoren gehören bereits zu den bekannteren Erfolgen der neuen biochemischen Richtung. Noch im ersten Stadium der Entwicklung befinden sich entsprechende Untersuchungen über hormonale Faktoren bei wirbellosen Tieren. Als Beispiel dieser Art sei auf die chemische Bearbeitung der Insektenmetamorphose hingewiesen. Es konnte sichergestellt werden, daß die Verpuppung von Raupen durch ein Hormon ausgelöst wird, das im Gehirn der Raupen gebildet wird und von dort kurz vor der Verpuppung nach dem Hinterende der Raupe hindifundiert. Schnürt man die Raupe in der Mitte durch, bevor die Ausbreitung des Verpuppungshormons stattgehabt hat, so erleidet nur der Vorderteil der Raupe eine Metamorphose, während der Hinterteil als „Dauerraupe“ fortlebt, bis er durch Mangel an Nahrung zugrunde geht. Man kann nachträglich in der Dauerraupe die Verpuppung experimentell auslösen, wenn man ihr etwas von dem hormonspendenden Gehirn einpflanzt, bzw. Raupenblut oder Extrakte verabfolgt, in denen Verpuppungshormon enthalten ist. Diese Experimente zeigen anschaulich, welche Bedeutung dem Wirkstoffprinzip in der Entwicklung wirbelloser Tiere zukommt; man könnte eine große Reihe ähnlicher Beispiele aufführen, die der chemischen Forschung heute offen stehen.

In den letzten Jahren hat die Entwicklungsphysiologie in steigendem Maße auf die Untersuchung von Wirkstoffen der belebten Natur hingewiesen, deren Vorhandensein im Organismus auf ganz bestimmte Erbfaktoren (Gene) zurückgeführt werden konnte. Die nähere Charakterisierung solcher „genbedingter“ Wirkstoffe erweitert nicht nur unsere Kenntnis vom Wesen und Bau der Hormone, sondern liefert zugleich einen Beitrag zur Frage nach der **Wirkung der Erbfaktoren**; denn in denjenigen Wirkstoffen, die bestimmten Genen zugeordnet werden können, müssen wir Glieder einer Reaktionskette erblicken, die das Gen mit dem Außenmerkmal verknüpft. Es ist bereits eine große

Zahl genbedingter Wirkstoffe bekannt. Als Beispiel sei auf Untersuchungen an der Mehlmotte hingewiesen. Die Mehlmotte (*Ephestia Kühniella*) kommt in mehreren Rassen vor; so unterscheidet man z. B. eine Rasse mit dunkelpigmentierten Augen von einer rotäugigen Rasse. Vererbungsexperimente haben gezeigt, daß diese beiden Rassen sich nur in einem Genpaar unterscheiden; das Gen A der schwarzäugigen Rasse ist durch eine Mutation zum Gen a bei der rotäugigen Rasse geworden. Die beiden Rassen unterscheiden sich nicht nur in der Augenfarbe der Schmetterlinge, sondern auch in der Stärke der Pigmentierung der Raupen. Man hat folgendes Experiment verwirklicht: Überpflanzt man im letzten Raupenstadium Organe (Keimdrüsen, Gehirn) der schwarzäugigen Rasse in eine Raupe der rotäugigen, so entwickelt sich aus letzterer ein Schmetterling mit schwarzen Augen, obwohl ihm das Gen A fehlt und er ohne experimentellen Eingriff — seiner Erbanlage gemäß — zu einem rotäugigen Falter geworden wäre. Nimmt man die Überpflanzung im vorletzten Raupenstadium vor, so wird auch die Raupe der Rasse a im letzten Raupenstadium pigmentiert und erhält das Aussehen einer A-Raupe. Diese Versuche zeigen, daß die Ausprägung des Merkmals „schwarzäugig“ durch das Gen A auf dem Wege über einen Wirkstoff erfolgt. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung konnte man unmittelbar erbringen. Es ist gelückt, den genabhängigen, Pigmentbildung auslösenden Wirkstoff A durch Extraktion von A-Gewebe mit verdünntem Alkohol vom Zellmaterial zu lösen. Durch Injektion eines solchen Extraktes in Puppen der Rasse a tritt in einem großen Prozentsatz der Versuchstiere Pigmentierung der Augen auf. Durch diesen Versuch ist das Problem für eine chemische Bearbeitung reif geworden.

Ein entsprechendes Beispiel aus der Pflanzenwelt soll noch Erwähnung finden. Das Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) kommt als ein- und als zweijährige Rasse vor, die sich in einem Genpaar voneinander unterscheiden. Transplantiert man blühende Reiser der einjährigen Rasse neben die Vegetationspunkte nicht blühreifer (erstjähriger) der zweijährigen Rasse, so wird diese dadurch zum Schossen und Blühen veranlaßt. Durch diesen Befund ist erwiesen, daß aus dem Sproß der einjährigen Pflanze in die zweijährige ein die Blütenbildung auslösender Stoff übergeht, der von einem bestimmten Gen abhängt. Es wird gegenwärtig daran gearbeitet, den Blütenbildung auslösenden Stoff von der Pflanze loszulösen und ihn der chemischen Untersuchung zugänglich zu machen.

### III.

Die zuletzt geschilderten Versuche über die chemische Wirkung der Erbfaktoren stellen den ersten Schritt zur Verknüpfung der biologischen Chemie mit der Vererbungsforschung dar. Zweifellos liegt aber in der Frage nach dem **Wesen der Erbfaktoren** selbst, die, von der Keimzelle ausgehend, bei jeder Zellteilung von Zelle zu Zelle weitergegeben werden und letzten Endes unser biologisches Schicksal bedingen, eines der wesentlichsten Probleme der Biologie. Es mag darauf hingewiesen werden, daß der erste Ansatz zur Lösung dieser grundlegenden Frage in den letzten Jahren gemacht werden konnte.

Die Vererbungsforschung lehrt mit Sicherheit, daß die Gene in den stark färbaren Strukturbestandteilen der Zellkerne, den Kernschleifen oder Chromosomen, lokalisiert sind. Die Struktur dieser Kernschleifen war völlig verborgen, bis man die Entdeckung machte, daß bei Zweiflüglern in der Zellen der Speicheldrüsen sehr große Kerne vorkommen, in denen die Chromosomen zu Riesenkerne verschwunden waren. Diese lassen nun folgenden Feinbau erkennen: In jedem Chromosomen folgen stark färbare Querscheiben verschiedener Zahl und wechselnder

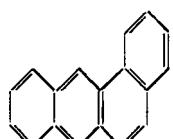
Dicke regelmäßig aufeinander. Zwischen diesen Querscheiben, den Chromosomen, liegen schwächer färbbare Fadenstücke. Mit Hilfe von mikrochemischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß in den Chromosomen die lange als charakteristische Kernbestandteile bekannten phosphorsäurehaltigen Nucleoproteide besonders angereichert sind, während die zwischen den Chromosomen liegende Substanz aus Eiweiß besteht. Der Nucleinsäuregehalt der Chromosomen wurde durch Messungen der UltraviolettabSORption im Vergleich mit bekannten Nucleinsäurelösungen ermittelt, und man stellte fest, daß durch Verdauung mit Trypsin in Gegenwart von Lanthanionen, die Nucleinsäure in eine unlösliche Verbindung überführen, die nicht stark absorbierenden Teile der Chromosomen aufgelöst werden, während die UltraviolettabSORption der Chromosomen erhalten bleibt. Diese Resultate wurden ergänzt durch polarisationsmikroskopische Untersuchungen, die für die Chromosomen gleiche Eigenschaften erkennen lassen wie für Gallertfäden aus thymonucleinsaurem Natrium.

Man kann im Experiment die Chromosomen zerstücken und aus Kreuzungsanalysen nach Chromosomenzerstörung den sicheren Schluß ziehen, daß die Erbfaktoren in den färbaren Querscheiben lokalisiert sind. Keineswegs aber darf man die färbaren Chromosomen als die Gene selbst ansehen, sondern es handelt sich hier offenbar um ihre Hülle oder Trägersubstanzen. Die nähere Kenntnis von der Feinstruktur der Chromosomen führte aber zur ersten Abschätzung der Größe des Genortes, die man in roher Annäherung auf einige Zehntel  $\mu$  Länge und einige Hundertstel  $\mu$  Breite berechnen kann. Da die Länge der gewöhnlichen Chromosomen einer Mitose nur  $1/50$  bis  $1/100$  der Riesenchromosomen beträgt, so kommt man für den Raum, den ein Gen einnimmt, bereits in die Größenordnung großer organischer Moleküle.

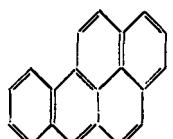
Einen Schritt weiter in der Frage nach dem Wesen der Gene ist man in Versuchen zur Abänderung der Erbfaktoren gelangt. Unter dem Begriff der Genveränderung (Mutation) faßt man Änderungen des Erbgutes zusammen, die zu vererbaren Veränderungen in der Erscheinungsform des Organismus führen. Mutationen erfolgen spontan und ohne erkennbare äußere Einflüsse; das Experiment hat ergeben, daß man die Mutationshäufigkeit durch Röntgenstrahlen steigern kann. Der Mutationsvorgang wird durch die kurzwellige Strahlung unmittelbar im Gen ausgelöst, das durch diesen Eingriff aus einem relativ stabilen Zustand in einen anderen relativ stabilen Zustand übergeführt wird. Bemerkenswerterweise hat man einfache quantitative Beziehungen feststellen können zwischen der angewendeten Strahlendosis und der beobachteten Mutationshäufigkeit; man fand, daß die Häufigkeit der Mutation mit der Strahlendosis linear ansteigt und daß äquivalente, d. h. gleiche Ionisation erzeugende Dosen verschiedener Strahlungen von gleich großer mutationsauslösender Wirksamkeit sind. Aus der linearen Abhängigkeit der Mutation von der Strahlendosis läßt sich folgern, daß der Mutationsvorgang ein einfacher physikalisch-chemischer Prozeß ist, der reaktionskinetisch etwa der Umlagerung einer einzelnen Atomgruppe in einem Atomverband entspricht. Man kann daraus mit hoher Wahrscheinlichkeit schließen, daß ein Gen ein einzelnes Molekül ist oder einen kristallähnlichen Atomverband darstellt, nicht aber selbst wieder eine komplizierte Organisation besitzt. Mit diesem Befund ist ein wichtiger Anfang gemacht in der stofflichen Charakterisierung der Gene, wenn uns auch noch viele ihrer Eigenschaften völlig ungeklärt erscheinen und man zurzeit noch keine einfache Möglichkeit sieht, die für die Gene charakteristische identische Verdoppelung vor jeder Zellteilung zu erklären.

## IV.

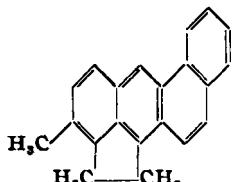
Die biochemische Bearbeitung der Wirkstoffe im weitesten Sinne hat nicht nur für die normale Physiologie Bedeutung, sondern es kommt ihr auch eine überragende Stellung zu für viele **Probleme der Pathologie**. Die Wirkstoffe besitzen die Fähigkeit, jeweils gerade solche Reaktionsfolgen katalytisch auszulösen, die dem Organismus als Ganzes sinnentsprechend und dientlich sind. Es erscheint vorstellbar, daß Änderungen im Stoffwechsel höherer Ordnung Platz greifen können, die zur Bildung von Wirkstoffen führen, deren katalytische Fähigkeit sich nicht mehr im Sinne des Ganzen auswirkt; als Folge davon würden katalytisch angeregte Reaktionen stattfinden, die sich der Kontrolle des Organismus entziehen und zu krankhaften Veränderungen Anlaß geben



XVI. Benanthracen.



XVII. 3,4-Benzpyren.



XVIII. Methylcholanthren.

Man hat z. B. in den letzten Jahren die durch neue experimentelle Befunde gestützte Vermutung ausgesprochen, daß der Übergang einer normalen Körperzelle in die durch ungeordnetes Wachstum gekennzeichnete Krebszelle unter dem Einfluß veränderter, „entarteter“ Biokatalysatoren vor sich gehen könne. Sichergestellt ist, daß man eine größere Zahl von chemisch reinen Stoffen komplizierter Struktur kennengelernt hat, unter deren Einfluß normales Gewebe sich in bösartig wucherndes verwandelt. Die wichtigsten dieser carcinogenen Verbindungen sind hochkondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe, die sich vom Benanthracen (XVI) ableiten; zu ihnen gehört z. B. das 3,4-Benzpyren (XVII), das krebszeugende Agens des Steinkohlenteers. Der nach bisheriger Kenntnis höchstwirksame carcinogene Stoff liegt im Methylcholanthren (XVIII) vor, einem Kohlenwasserstoff, der interessanterweise in naher struktureller Beziehung zu der für den Stoffwechsel höherer Ordnung so bedeutenden Steroidklasse steht, und aus Sterinen und Gallensäuren durch Ringschluß- und Dehydrierungsreaktionen darstellbar ist. Ob sich, ausgehend von diesen Befunden, eine Brücke zwischen den cancerogenen Stoffen und den normalen Wirkstoffen wird schlagen lassen, muß durch eine Gemeinschaftsarbeit zwischen Medizinern, Biologen und Chemikern geklärt werden.

In anderen Fällen ist man in der stofflichen Analyse krankhaften Geschehens schon einen Schritt weiter gekommen, und zwar in der Untersuchung einiger Virus-krankheiten. Unter „Virus“ versteht man infektiöse Agenzien, die imstande sind, feinporige, für Bakterien undurchlässige Filter zu durchdringen, und die die Fähig-

keit besitzen, sich in Gegenwart lebender Zellen zu vermehren. Die Größe der Virusarten liegt zwischen den kleinsten Bakterien und den größten chemischen Molekülen. Die Zahl der menschlichen, tierischen und pflanzlichen Krankheiten, die auf die Gegenwart eines Virus als infektiöses Agens zurückgeführt werden müssen, ist groß; es sei nur an Influenza, Masern, Scharlach, Gelbfieber, Kinderlähmung, Maul- und Klauenseuche erinnert. Von besonderem Interesse sind diejenigen Virusarten, die Anlaß zu malignen und benignen Tumoren geben; so lassen sich das *Roussche* Geflügelsarkom, *Shope* Kaninchenpapillom und die Myxomatose des Kaninchens mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Virusarten zurückführen. Aus der Zahl der pflanzlichen Virusinfektionen haben besonders die Mosaikkrankheiten des Tabaks, der Gurke und der Tomate Bedeutung erlangt, die sich in einer mosaikartigen Verfärbung der Blätter äußern.

Die Frage nach der Natur der Virusarten steht heute im Brennpunkt des Interesses. Für die oben genannten Pflanzenkrankheiten kann es nach den neuesten Ergebnissen biochemischer Forschung als zweifelsfrei erwiesen gelten, daß in dem sie auslösenden Virus ein chemischer Wirkstoff vorliegt, der aus dem Saft der erkrankten Pflanzen in Gestalt eines einheitlichen, kristallisierten Eiweißstoffes von hohem Molekulargewicht (17000000) dargestellt werden konnte. Das kristallisierte Protein zeigt alle physiologischen Eigenschaften des Virus; bringt man gesunde Testpflanzen mit dem krankheitserregernden Wirkstoff in Berührung, der in einer Verdünnung von  $10^{-14}$  g (= 300 Moleküle) pro cm<sup>2</sup> noch Infektionen auszulösen vermag, so werden sie von der für den Virusstoff charakteristischen Krankheit befallen. Die Vermehrung des Mosaikvirus in der Wirtspflanze geht mit außerordentlicher Geschwindigkeit vor sich. In einem Zeitraum von 4 Tagen vermehrt sich das inokulierte Protein um das Millionenfache, innerhalb von 5 Wochen kann die Entwicklung so weit gehen, daß der allergrößte Teil des Pflanzeneiweißes aus Virusprotein besteht.

Auch das Virus des Kaninchenpapilloms und der Encephalomyelitis der Pferde ist in Gestalt einheitlicher — wenn auch noch nicht kristallisierter — Proteine isoliert worden. Es ist kaum ein Zweifel möglich, daß die Mehrzahl der Vira chemisch und physikalisch einheitlich zu definierende Moleküle darstellen, die sich grundsätzlich in ihrem Bau nicht von anderen Eiweißmolekülen unterscheiden. Das Molekulargewicht ist zwar sehr groß, jedoch gibt es bekannte chemische Moleküle, deren Molgewicht noch größer ist als das der untersuchten Virusproteine.

Mit der Erkenntnis der stofflichen Natur vieler Virusarten ist ein entscheidender Fortschritt erzielt worden, der es ermöglicht, diese infektiösen Agenzien mit rein chemischen Methoden zu isolieren und zu untersuchen. Charakteristisch für die neu zugängliche Stoffklasse ist ihre Fähigkeit, Stoffwechsel und Gestalt der lebenden Zelle zu verändern und sie dazu zu zwingen, den Katalysator dieses Geschehens, das Virusprotein selbst, immer wieder von neuem zu erzeugen; das bedeutet nichts anderes, als daß im Virus ein Stoff vorliegt, der sich in Gegenwart lebender Zellen unter Veränderung ihres normalen Zustandes selbst vermehrt!

Wer erinnert sich nicht bei diesen Eigenschaften eines krankheitserregenden Katalysators, der das Schicksal der Zellen entscheidend beeinflußt und sich dabei selbst vermehrt, an die Eigenschaften der Erbfaktoren? Es ist zu erwarten, daß die nähere biochemische Analyse der Virusproteine, die im Mittelpunkt der neusten biochemischen Forschung stehen, uns auch einen entscheidenden Schritt in der allgemeinen Kenntnis der wichtigsten biokatalytischen Vorgänge der Zelle weiterbringen wird. [A. 66.]

Schrifttum.

(1) Lettré u. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Verlag Encke 1936. — (2) L. F. Fieser: The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene. 2. Aufl. New York 1937. — (3) T. Reichstein, Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Ergeb. d. Vitamin- u. Hormonforschung, Band 1, 334, Leipzig 1938. Vgl. auch Miescher, „Nebennierenrinden-hormone“, diese Ztschr. 51, 551 [1938]. — (4) U. Westphal, Über das Hormon des Corpus luteum, Ergeb. d. Physiol. 87, 273 [1935]. — (5) H. Dannenbaum, Die Wirkstoffe der männlichen Keimdrüse, ebenda 88, 796 [1936]. — (6) J. Schmidt-Thomé, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete oestrogener Wirkstoffe (Follikelhormone), ebenda 89, 192 [1937]. — (7) H. Brockmann, Die antirachitischen Vitamine, ebenda 40, 292 [1938]. — (8) R. Tchésche, Die Chemie der pflanzlichen Herzgifte, Krötengifte und Saponine der Cholangeruppe, ebenda 88, 31 [1936]. Vgl. auch Tchésche, „Herzgifte“, diese Ztschr. 47, 729 [1934] und „Saponine“, ebenda 48, 569 [1935].

— (9) L. Zechmeister, Die Carotinoide im tierischen Stoffwechsel, Ergeb. d. Physiol. 89, 117 [1937]. — (10) R. Kuhn, Wirkstoffe in der belebten Natur, Naturwiss. 25, 225 [1937]; R. Kuhn u. N. A. Sörensen, „Über die Farbstoffe des Hummers“, diese Ztschr. 51, 465 [1938]; R. Kuhn, F. Moewus u. D. Jerchel, Über die chemische Natur der Stoffe, welche die Kopulation der männlichen und weiblichen Gameten von Chlamydomonas eugametos im Lichte bewirken, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1541 [1938]. — (11) H. von Euler, Coenzyme, diese Ztschr. 50, 831 [1937]. — (12) F. Kögl, Wirkstoffprinzip und Pflanzenwachstum, Naturwiss. 25, 465 [1937]. — (13) A. Kühn, Grenzprobleme zwischen Vererbungsforschung und Chemie, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, A 107 [1938]. — (14) J. W. Cook, Chemische Beiträge zum Krebsproblem, ebenda 69, 38 [1936]. — (15) W. M. Stanley, Isolation and Properties of Virus Protein, Ergeb. d. Physiol. 89, 294 [1937]. Vgl. auch Lynen, „Das Virusproblem“, diese Ztschr. 51, 181 [1938].

## Anwendung von Isotopen in der chemischen Forschung

Von Dr. phil. habil. K. H. GEIB

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Leipzig

Eingeg. 31. Mai 1938

Das eingehende Studium der Erscheinungen der Radioaktivität, namentlich im Rutherford'schen Institut, stellte im Anfang unseres Jahrhunderts außer jeden Zweifel, daß die vom Chemiker bis dahin als letzte Bausteine der Materie angesehenen Elemente in vielen Fällen gar nicht einheitlich waren und daß das vom Chemiker ermittelte, vorher als einheitlich betrachtete Atomgewicht dann in Wirklichkeit nur einen Mittelwert zwischen den Atomgewichten der einzelnen Bestandteile, der Isotopen, darstellte. In ihrem chemischen Verhalten sind Isotope wenigstens qualitativ gar nicht zu unterscheiden; sie unterscheiden sich vielmehr allein durch ihre verschiedene Masse.

Daß chemisch gleichwertige Atome verschiedene Masse haben können, läßt sich am besten aus den neueren physikalischen Anschauungen<sup>1)</sup> über den Bau des Atomkerns erklären: Danach sind die Kerne der Atome aufgebaut aus den elektrisch positiv geladenen Protonen und den elektrisch neutralen Neutronen; beider Masse ist praktisch gleich der des Wasserstoffatoms. Die Anzahl der positiven elektrischen Ladungen, gleich der Anzahl der Protonen, aus denen sich ein Atomkern zusammensetzt, bestimmt nun, was für ein Element das Atom ist, also welche chemischen Eigenschaften ihm zukommen und welche Kräfte es nach außen hin entfaltet. Die Masse des Atoms aber wird von Protonen und Neutronen geliefert.

Die Häufigkeit, mit der in der Natur stabile Isotope vorkommen, mögen folgende Beispiele<sup>2)</sup> zeigen. Zunächst gibt es überhaupt nur noch recht wenige Elemente, von denen wir nach unseren augenblicklichen Kenntnissen annehmen, daß sie frei von Isotopen sind. Von den wichtigeren Elementen sind dies He, F, Na, Al, P, As, J, Au, Bi. Die größte Zahl von stabilen Isotopen wurde bei Zinn gefunden. Es sind 10 Isotope bekannt, von denen das häufigste zu noch nicht 30, das seltenste zu rund 0,5% in dem Mischelement Sn enthalten ist. Brom und Silber, ebenso Europium, bestehen z. B. zu annähernd 50% aus zwei Isotopen, die sich im Atomgewicht um 2 Einheiten unterscheiden; Chlor enthält die Isotope mit dem Atomgewicht 35 und 37 im Verhältnis von 3:1. Sein mittleres Atomgewicht weicht infolgedessen auch für den Chemiker besonders auffällig von der meist beobachteten Ganzzahligkeit ab.

Die den Chemiker wohl am meisten beschäftigenden Elemente H, O, C, N (vgl. Tab. 1) enthalten nur verhältnis-

mäßig wenig von schwereren Begleitisotopen, weshalb man sie lange Zeit für ganz reine Elemente gehalten hat. Der größte relative Unterschied in den Atomgewichten besteht bei den Isotopen des Wasserstoffs. Das Isotop mit der Masse 2 (Deuterium, D) ist noch einmal so schwer wie der gewöhnliche Wasserstoff. Ein Isotop mit der Masse 3 (Tritium, T) kommt im natürlichen Wasserstoff höchstens mit einer Häufigkeit unter  $10^{-10}$  vor.

Tabelle 1.

Atomgew. d. Isotope	Anteil
H 2	0,02%
C 13	0,7 %
N 15	0,4 %
O { 17	0,04%
18	0,2 %

Die Auffindung von Isotopen ist auf verschiedene Weise möglich. Unter den in der Natur vorkommenden radioaktiven, also instabilen Elementen gibt es einige, die bei näherer Untersuchung sich als identisch mit bereits bekannten stabilen Elementen herausstellten. Hier ist allein schon die Radioaktivität ein Hinweis auf die Isotopie. So gibt es etwa radioaktives Blei und Wismut. Der Kern des stabilen Wismuts besteht z. B. aus 83 Protonen und 126 Neutronen. Außerdem gibt es radioaktive Isotope, die 1 bis 5 Neutronen mehr enthalten; die Abweichung in der Anzahl der Neutronen ist also hier die Ursache der Radioaktivität, der Unbeständigkeit dieser Atome. Ähnlich ist es bei Blei. Man kennt hier stabile Isotope, die aus 82 Protonen und 122—126 Neutronen aufgebaut sind, und instabile mit 128 bis 132 Neutronen.

Besonders geeignet als Nachweis für Isotope ist der Aston'sche Massenspektrograph.

Eine Reihe von Isotopen wurde erstmalig entdeckt bei spektroskopischen Untersuchungen. Die Verschiedenheit in der Masse der Isotope bewirkt eine Verschiebung in der Lage von Spektrallinien, die groß genug ist, um mit empfindlichen Instrumenten gemessen zu werden. Namentlich bei den leichten Elementen<sup>3)</sup>, bei denen die Erhöhung der Atomgewichte um eine Einheit eine relativ große Änderung der Masse bedeutet, ist diese Verschiebung beträchtlich. Und so ist es nicht verwunderlich, daß gerade bei den leichten Elementen, z. B. Wasserstoff und Sauerstoff, auf diesem Weg zum ersten Male Isotope festgestellt wurden.

Die Anwendung von Isotopen in der Hand des Chemikers ist bereits 20 Jahre alt. Die Versuche auf diesem Gebiet mußten sich allerdings zunächst auf die natür-

<sup>1)</sup> Vgl. Heisenberg, diese Ztschr. 48, 799 [1933], und Debye, ebenda 48, 381 [1935].

<sup>2)</sup> Internationale Tabelle der stabilen Isotope, 1937; vgl. a. die Int. Tabelle für 1938, ebenda 51, 574 [1938].

<sup>3)</sup> Vgl. Urey, diese Ztschr. 48, 315 [1935].