

atome enthält. Das metallfreie Phthalocyanin (Heliogenblau G, BASF) ist gegenüber dem kupfer-haltigen grünstichiger und etwas geringer in der Lichtecheinheit.

Den Übergang von den Phthalocyaninen zu den Naturfarbstoffen bilden die von *Helberger*⁶⁹⁾ hergestellten Benzoporphine, die technisch ohne Bedeutung blieben, da sie weniger klare Nuancen besitzen und schwerer zugänglich sind. Das diesen Komplexen zugrundeliegende Porphin-Ringsystem ist identisch mit dem des „Hämmin“⁷⁰⁾ und des „Chlorophyll“⁷¹⁾.

Im Erdöl und anderen organischen Mineralstoffen konnten

⁶⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 531, 279 [1937]; 533, 197 [1938]; 536, 173 [1938].

⁷⁰⁾ Ausführl. Lit. s. *H. Fischer u. H. Orth*: Chemie des Pyrrols, II. Bd. 158 u. f., Leipzig 1937.

⁷¹⁾ *H. Fischer*, Liebigs Ann. Chem. 502, 175 [1933].

Vanadium-Komplexe von Hämmin- und Chlorophyll-Derivaten nachgewiesen werden⁷²⁾, die zweifellos durch eine „Ummetallierung“⁷³⁾ aus den vorgenannten Verbindungen entstanden sind.

Aus den Schwungfedern einer bestimmten Vogelart (afrikanischer Helm Vogel) wurde ein rotes kupfer-haltiges Porphyrin „Turacin“ isoliert⁷⁴⁾.

Das Gebiet der metallhaltigen organischen Farbstoffe ist bisher keineswegs erschöpfend bearbeitet. Insbes. verdienen die tri- und tetracyclischen Komplexverbindungen erhöhte Beachtung.

Eingeg. am 2. Februar 1950.

[A 243]

⁷²⁾ *A. Treibs*, diese Ztschr. 49, 682 [1936].

⁷³⁾ Vgl. *P. Pfeiffer u. Mitarb.*, J. prakt. Chem. 152, 145 [1939].

⁷⁴⁾ *H. Fischer u. J. Hilger*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 128, 167 [1923], 138, 49 [1924].

Komplexverbindungen in der physiologischen Chemie

Von Prof. Dr. TH. BERSIN, Marburg/L.

Die Erfahrungen der letzten 15 Jahre zeigten, daß die von Pfeiffer zur Koordinationslehre ausgebaute Wernersche Komplextheorie im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel eine hervorragende Rolle spielt. Zahlreiche anorganisch-organische Komplexe verschiedener Stabilität, insbes. solche der Spurenelemente, wurden isoliert und untersucht. Ihre Funktion hängt wesentlich von Redoxpotential, Stabilität und Löslichkeit ab¹⁾. Hier seien katalytisch wirksame von nichtkatalytischen Komplexen unterschieden und einige therapeutische Wirkungen behandelt. Rein organische Komplexverbindungen zeigen oft nicht vorausberechenbare, große Spezifität. Der Versuch zur Systematisierung erscheint gewagt, verspricht aber der künftigen Forschung Richtlinien zu geben.

Nichtkatalytische anorganisch-organische Komplexverbindungen

Die Entdeckung der Komplexverbindungen einfacher Salze mit Aminosäuren und Peptiden durch *Pfeiffer*²⁾ lieferte die Erklärung für eine Reihe von Beobachtungen der physiologischen Chemie. So hat sich gezeigt, daß die Löslichkeitserhöhung von Calcium- und Magnesiumsalzen durch Komplexbildung mit Aminosäuren³⁾ und Proteinen die Resorption dieser Kationen im Darmtrakt erleichtert⁴⁾. Wahrscheinlich wird dadurch auch erklärt, daß das Vitamin D zwar bei einer Kohlenhydratdiät die Calcium-Retention begünstigt, jedoch bei einer Protein-Diät diesen Einfluß vermissen läßt⁵⁾. Die Oxyaminosäuren und Monoamino-dicarbonsäuren dürften die Hauptrolle bei der Komplexbildung mit Erdalkalien spielen. Dabei sei darauf hingewiesen, daß etwa 50% des Blutcalciums komplex an das Serumalbumin gebunden sind. Die Konzentration der freien Calcium-Ionen wird durch das Epithelkörperchen-Hormon reguliert: während bei Hormonmangel unter Abfall der Calcium-Ionen-Konzentration tetanische Erscheinungen auftreten, führt ein Überschuß zu einem Anstieg der Ca-Konzentration.

Seit Entdeckung der Metaphosphate in der Hefe durch *Liebermann* (1888) haben die Polyphosphate, ihre Salze und Ester steigendes Interesse gefunden. Sie erwiesen sich als weit verbreitet in der lebenden Natur. Die technisch ausgenutzten komplexbildenden Eigenschaften spielen zweifellos auch im biologischen Geschehen eine Rolle. So haben *Neuberg* und *Mandl*⁶⁾ zeigen können, daß unlösliche Carbonate, Orthophosphate, Oxalate, Phytate und andere Salze von Erdalkalien, Zink, Eisen, Mangan sowie einigen anderen Kationen sich in Lösungen von Meta- und Pyrophosphaten „auflösen“. Die Ausfällung von $MgNH_4PO_4$, CaF_2 und $BaSO_4$, auch die von Sulfiden und Mercaptiden verschiedener Biometalle wird durch Polyphosphate verhindert. Salze der Metaphosphorsäure mit primären, sekundären und tertiären Aminen, Aminoalkoholen und Diaminen übertreffen bisweilen das Natriummetaphosphat in seinen löslichmachenden Eigenschaften. Besonders wichtig erscheinen die komplexbildenden Fähigkeiten des enzymchemisch so wandelbaren Adenosintriphosphates: bei pH 7 und höher wird in m/5-Lösung

die Niederschlagsbildung der Carbonate und Phosphate von Mg, Ca, Zn, Mn, Cu, Co, Ni, Fe^{2+} und Fe^{3+} verhindert; unlösliche Komplexe zwischen Proteinen und Nucleinsäuren werden in Lösung gebracht, ja sogar CaF_2 und Ca-Stearat bilden beim Stehen mit ATP klare Lösungen. Die Entstehung, das Verschwinden und Wiedererscheinen solcher ömnicellulär verbreiteter Komplexbildner mit ihren außerordentlichen lyophilisierenden Eigenschaften eröffnet neue Perspektiven in Bezug auf die Mobilisierung, den Transport und die Ablagerung von unlöslichen Substanzen im Gewebe und im Ackerboden.

Auf einen unbekannten komplexbildenden Effekt von Aminosäuren und Polypeptiden wurde ebenfalls von *Neuberg* und *Mandl*⁷⁾ hingewiesen. Sie fanden, daß schwerlösliche Metallsulfide und Mercaptide der Bioelemente Zn, Co, Mn, Fe und Cu durch Aminosäuren und Peptide in Lösung gehalten werden. Die Natur der gebildeten Komplexe ist nicht bekannt; möglicherweise handelt es sich um Sulfido-Komplexe, welche den bekannten Aquokomplexen ähneln. Es ist wahrscheinlich, daß der Lösungseffekt von gewisser Bedeutung für Vorgänge im Boden ist, wo die Bildung von Metallsulfiden durch enzymatisch gebildeten H_2S ständig abläuft. Desgleichen dürfte mit dem Auftreten solcher Metallsulfid-Peptidkomplexe im tierischen Organismus zu rechnen sein.

Im Haushalt der Spurenelemente spielen auch die hochmolekularen Humussäuren des Bodens eine wichtige Rolle. Der Kupfer-Mangel⁸⁾ auf Moorböden ist ebensowenig wie der Zink-Mangel auf eine absolut genommen zu niedrige Konzentration dieser Spurenelemente zurückzuführen. Diese sind nur komplex an Humussäuren so fest gebunden, daß die Konzentration der „freien“ Ionen für das Pflanzenwachstum nicht ausreicht.

Der Bedarf verschiedener Pflanzen an Borat ist bekannt⁹⁾. Für die praktische Düngung hat das Borat insofern eine große Bedeutung erhalten, als sich deutliche Beziehungen zwischen Bor-Mangel und der Herzfäule der Rüben herausstellten. Besonders auf trockenem Boden wird die Borat-Aufnahme stark herabgesetzt. Bedeutend ist ebenfalls der Borat-Bedarf der *Solanaceen* und *Leguminosen*, während die *Gramineen* einen auffallend geringen Bedarf haben; nach *Schropp* und *Arenz*¹⁰⁾ sind alle Pflanzen boratbedürftig. Auf Grund des Nachweises von Borat im Glührückstand des Nektars tropischer *Nymphaea*-Arten und der Entdeckung der Auslösung der Keimung der Pollenkörper

¹⁾ *Bersin*, Z. ges. Naturwiss. 1935, 187.

²⁾ Diese Ztschr. 53, 93 [1940]; 42, 905 [1929]; 36, 1215 [1923]; Naturwiss. 14, 1100 [1926]; Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 133, 1911 [1924].

³⁾ *Lehmann*, Natur 150, 603 [1942]; Biochemic. J. 38, 672 [1942]; *Greenberg*, Adv. Protein Chem. 1, 121 [1944].

⁴⁾ *McCance, Widdowson u. Lehmann*, Biochemic. J. 38, 686 [1942].

⁵⁾ *Boyle u. Wesson*, Arch. Path. 36, 243 [1943]. Zit. nach *M. Sahyun*: Proteins and Amino Acids in Nutrition. New York, 1948, S. 92.

⁶⁾ *Arch. Biochem. 23*, 499 [1949]; vgl. *Nickerson u. Zerathin*, Biochem.

Biophys. Acta 3, 476 [1949].

⁷⁾ *Arch. Biochem. 19*, 149 [1948].

⁸⁾ *Bould, Nicholas, Tothurst u. Wallace*, Nature 164, 801 [1949].

⁹⁾ *Scharrer*, D. Bedeutung d. Spurenelemente, 1947.

¹⁰⁾ *Forschungsdienst* 6, 564 [1938].

durch Borat hat *Schmucker*¹¹⁾ in der Bildung von Komplexverbindungen zwischen Borat und Polyoxyverbindungen eine Erklärung für die Wirksamkeit des Borats gefunden. *Deuel, Neukom und Weber*¹²⁾ kamen sodann auf Grund ihrer Versuche über die vernetzende Wirkung (Gelierung) von Borat auf Kettenmolekülen von Polysacchariden mit benachbarten HO-Gruppen in *cis*-Stellung (*Boeseken*) zu der Auffassung, daß hier ein Ansatzpunkt für die Erklärung des Borat-Bedarfs der Pflanzen liegt. *Kuhn, Löw und Möwus*¹³⁾ hatten die Komplexbildung von Borat mit dem Methyläther des Quercitins, einem Gynoteron der Zwitterzellen der Grünalge *Chlamydomonas* nachgewiesen. Die dadurch eintretende Inaktivierung führt zu einem Überschuß an gleichzeitig produziertem Androteron, so daß eine VermäSSLichung eintritt. Bei der Fruchtbildung höherer Pflanzen gilt ein ähnlicher Mechanismus. Die Selbststerilität von *Forsythia* kann durch Zugabe von Borat unter Bildung von Flavonolkomplexen¹⁴⁾ der Pollen aufgehoben werden¹⁵⁾.

Die Beobachtung von *Quadbeck*¹⁶⁾, daß die kontraktionslähmende Wirkung von Rutin und Quercetin auf die Darm- und Uterusmuskulatur durch Zugabe von Borat zum Verschwinden gebracht werden kann, zeigt die Bedeutung der Borat-Glykosid-Komplexe auch für den tierischen Stoffwechsel.

Zu den seit Jahrzehnten bekannten eisenhaltigen Komplexverbindungen von der Art des Hämoglobins, des Oxyhämoglobins, des Hämiglobins und Myoglobins gesellten sich in letzter Zeit einige weitere nichtkatalytische Metallkomplexe. Auf diese sei im folgenden eingegangen.

Ferritin. Das von *Lauferger*¹⁷⁾ aus der Milz und der Leber des Pferdes isolierte Proteid mit hohem Eisengehalt, Ferritin, ist ein Beispiel für die Vielzahl der Möglichkeiten, die dem Organismus zur Komplexbildung offenstehen. Auf Grund der Arbeiten von *L. Michaelis*¹⁸⁾ wissen wir, daß das Ferritin ein Eisendepot des Körpers darstellt. Es besteht aus einem Protein Apoferritin und einem phosphat-haltigen Eisenhydroxyd (FeOOH_n , $(\text{FeO} \cdot \text{OPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O})$) mit 3 ungepaarten Elektronen pro Atom Eisen. Die Mizellen des kolloidalen Eisenhydroxyds füllen die Lücken der Proteinmolekel ähnlich wie in den „Clathrate“-Verbindungen von *Powell und Rayner*¹⁹⁾ aus; die Zahl der Peptidbindungen entspricht im Ferritin etwa der Zahl der Eisenatome¹⁹⁾. Die Krystalle der aus verschiedenen Organen von Säugetieren gewonnenen Komplexverbindung gehören sämtlich dem kubischen System an. Im Kaninchenorganismus läßt sich ein Antikörper gegen Pferdemilz-Apoferritin erzeugen. Das Eisen des Ferritins entstammt dem Hämoglobin und wird augenscheinlich für die Blutbildung wieder verwendet. Das Apoferritin ist nach *Kuhn, Sörensen und Birkofe*¹⁹⁾ ein Nucleoproteid ohne Katalase- oder Peroxydase-Wirkung. Durch Lauryl-dimethylbenzyl-ammoniumbromid, eine Invertseife, wird Ferritin ausgefällt, ohne daß eine Abspaltung von Eisen stattfindet¹⁹⁾. Nach Reduktion des Eisens mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in saurer Lösung bei $\text{pH} 4,5$ kann mittels Dipyridyl durch Dialyse eisen-freies Apoferritin erhalten werden. Eine Resynthese ist bisher nicht gelungen.

Pinnaglobin. Auch Mangan vermag als Proteid im Tierkörper aufzutreten. Schon 1892 hatte *Griffith*²⁰⁾ in der Steckmuschel *Pinna squamosa*, ein Mn-Proteid, das *Pinnaglobin*, entdeckt. *Suto*²¹⁾ gelang der Nachweis eines ähnlichen Eiweißstoffes im Hepatopankreas von *Atrina pectinata japonica*. Wie das Mangan gebunden ist, wurde nicht festgestellt. Nach *Gallup* und *Norris*²²⁾ scheint bei Hühnern das Mangan für die Leberfunktion von Bedeutung zu sein. Außerdem ist bekannt, daß bei Mangan-Mangel infolge einer Störung der phosphatatischen Funktionen eine Beinlähme (*Perosis*) eintritt²³⁾. Allerdings zeigte sich bald, daß hier noch ein zweiter Faktor, nämlich das Cholin,

¹¹⁾ *Planta* **23**, 264 [1935].

¹²⁾ *Nature* **161**, 96 [1948]; *Deuel u. Neukom, Makromol. Chem.* **3**, 13 [1949].

¹³⁾ *Naturwiss.* **30**, 407 [1942].

¹⁴⁾ *Tauböck, Naturwiss.* **30**, 28 [1942].

¹⁵⁾ *Kuhn, diese Ztschr.* **61**, 433 [1949].

¹⁶⁾ *Bull. Soc. Chim. biol.* **19**, 1575 [1937]; vgl. *Tria, Atti R. Accad. Italia, Rend. Cl. Sci. fis., mat. natur.* **1**, 579 [1940].

¹⁷⁾ *Granick u. Michaelis, Science* **95**, 439 [1942]; *J. biol. Chemistry* **147**, 91 [1943]; *Michaelis, Coryell u. Granick, ebenda* **148**, 463 [1943]; *Granick, ebenda* **149**, 157 [1943]; *Hahn, Granick, Bale u. Michaelis, ebenda* **150**, 407 [1943]; *Michaelis, Adv. Protein Chem.* **3**, 53 [1947].

¹⁸⁾ *Nature* **163**, 566 [1949]; vgl. *diese Ztschr.* **60**, 259 [1948].

¹⁹⁾ *Ber. dtsch. chem. Ges.* **73**, 823 [1940].

²⁰⁾ *Chem. Zbl.* **1892**, I, 820.

²¹⁾ *Jap. J. Zool.* **8**, 123 [1940].

²²⁾ *Poultry Sci.* **18**, 99 [1939].

²³⁾ *Wiese, Johnson, Elvehjem u. Hart, Science* **88**, 383 [1938].

beteiligt ist; Mangan und Cholin zusammen sichern erst vor einer Beinlähme bei Kücken. Zu hoher Gehalt des Futters an Calciumsalzen und Phosphaten muß gleichfalls vermieden werden.

Es sei darauf hingewiesen, daß mangan-speichernde Bakterien, welche Mn^{2+} -Ionen in $\text{MnO}(\text{OH})_2$ verwandeln, wobei der Kaloriengewinn zur Inganghaltung der Lebensvorgänge benutzt wird, nach *Börner*²⁴⁾ bei biologisch arbeitenden Entmanganungsanlagen benutzt werden.

Die Düngung mit Mangan-Verbindungen hat große Bedeutung für die Bekämpfung der Dörrfleckenkrankheit des Hafers gewonnen. Diese, auch moorkoloniale Krankheit genannt, kommt zumeist auf Hochmoor, Niedermoor und humosem Sandboden vor. Augenscheinlich sind es die stark komplexbildenden Humin-säuren dieser Böden, welche Mangan derart „maskieren“, daß die Pflanzen nicht imstande sind, aus solchen Böden ihren Mangan-Bedarf decken zu können.

In Fichtenhölzern scheint ein phosphat-haltiger Mangan-Komplex vorzukommen²⁵⁾.

Cupreine. Aus Erythrocyten von Ochsen-, Schaf- und Pferdeblut läßt sich ein in blauen Doppelpyramiden krystallisierendes Kupferproteid mit 0,34% Cu gewinnen, das ein Molekulargewicht von 35000 besitzt und von *Mann und Keilin*²⁶⁾ als Hämocuprein bezeichnet wurde. Ein, meist farbloses Kupferproteid aus der Leber, Hepatocuprein, mit ebenfalls 0,34% Cu, das aber nicht krystallisiert werden konnte, teilt mit dem Hämocuprein die Eigenschaft, keinerlei katalytische Wirkung zu besitzen. Möglicherweise stellen beide Verbindungen eine Art Kupfer-Depot für den Organismus dar, aus dem durch Umwandlung die enzymatisch wirksamen Kupferproteide gebildet werden. Da das Kupfer-Ion aus beiden Verbindungen leicht mit Trichloressigsäure entfernt werden kann, liegt nur eine lockere Komplexbindung vor.

Ein Proteid mit 0,19% Cu wurde von *Dills und Nelson*²⁷⁾ aus Milch isoliert. Durch Dialyse gegen verdünnte Salzsäure von $\text{pH} 3,5$ kann das Kupfer entfernt werden.

Gereinigte Elementarkörperchen von *Vaccinia*-Virus enthalten 0,05% sehr fest gebundenes Kupfer, dem augenscheinlich jegliche katalytische Aktivität fehlt (*Hoagland und Mitarbeiter*²⁸⁾.

Im Hinblick auf die bekannte stimulierende Wirkung des Kupfers bei der Hämoglobin-Bildung²⁹⁾ sei auf die Isolierung eines 0,043% Fe, 0,007% Cu, 1,95% P und 10,1% N enthaltenden Nucleoproteids aus Fischgewebe durch *Saha*³⁰⁾ hingewiesen; das Kupfer kann aus diesem Komplex mit Trichloressigsäure, das Eisen durch Dialyse gegen Pyrophosphat abgespalten werden. Vielleicht liegt hier ein Zusammenhang mit den kupferhaltigen Protoplasmagranula von *Claude*³¹⁾ vor.

Vanadin-Komplexe. Das Vanadium im Blute gewisser Ascidien liegt in Form eines sulfat-haltigen Pigments vor, das nicht die Funktion eines Redoxkatalysators zu haben scheint. Es ist weder ein Proteid, noch liegt das Vanadium im Porphyrin-Komplex vor, eher besteht eine Verwandtschaft zu den Gallenfarbstoffen, wie *Webb*³²⁾ zeigen konnte.

Anorganisch-organische Komplexe mit katalytischer Wirkung

Die zu nennenden Komplexverbindungen sind der Wirkung nach auf Grund ihres Valenzwechsels Katalysatoren, die im lebenden Gewebe gefunden wurden. Ihre Zusammensetzung konnte im Zuge der Bemühungen um die Aufklärung des chemischen Baues der präparativ isolierten Enzyme ermittelt werden. Es gehören nicht hierher die Komplexverbindungen von der Art des Zinkinsulins und Protamin-Zink-Insulins, da diese zwar den enzymatischen Stoffwechsel beeinflussen, jedoch selbstbar jeder katalytischen Wirkung sind. Auch Magnesium-Komplexe von der Art der Chlorophylle müssen hier außer Betracht bleiben.

Atmungsferment. Dieses bisher noch nicht rein isolierte Enzym wurde nach *Warburg*³³⁾ auf Grund der Absorption seiner durch Licht verschiedener Wellenlänge zerstörbaren Komplex-

²⁴⁾ *Diese Ztschr.* **61**, 42 [1949].

²⁵⁾ *Adamek, Papierfabrikant* 35, techn. Teil 230 [1937].

²⁶⁾ *Nature* **142**, 148 [1938]; *Proc. Roy. Soc., Ser. B* **126**, 303 [1938]; vgl. *Cohn u. Mitarb.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 3386 [1940].

²⁷⁾ *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1616 [1942].

²⁸⁾ *J. exp. Medicine* **74**, 69 [1941].

²⁹⁾ *Dawson u. Malette, Adv. Protein Chem.* **2**, 179 [1945].

³⁰⁾ *Ann. Biochem. Exp. Med.* **1**, 195 [1941].

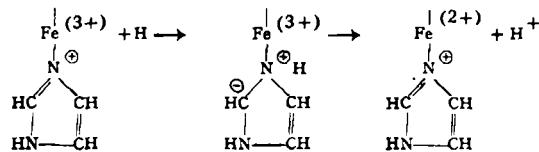
³¹⁾ *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.* **9**, 263 [1941].

³²⁾ *J. exp. Biology* **18**, 499 [1939].

³³⁾ *Warburg, Schwermetalle als Wirkgruppen von Fermenten.* Berlin, 1946.

verbindung mit CO (als Fe^{3+} -Enzym) seiner Konstitution nach zwischen den Blut- (s. u.) und Blattfarbstoff gestellt. Es reagiert direkt mit O_2 unter Bildung von Sauerstoff-Ionen.

Cytochrome. Von den vier verschiedenen Komponenten dieses in allen atmenden Lebewesen vorkommenden Elektronenüberträger-Systems ist lediglich das Cytochrom c genauer untersucht (Theorell, I. c.). Das Eisen ist im Fe^{3+} -Enzym covalent gebunden. Die eine Häminscheibe liegt, von zwei Seiten gebunden, in einer Mulde des Apoferments. Durch Anlagerung der Thiol-Reste zweier Cystein-Gruppen des Apoferments an die Vinyl-Seitenketten des Hämins hat eine resistente Thioäther-Bindung prosthetische Gruppe und Proteinträger fest verbunden. Keine Valenz des Eisens ist bei physiologischem pH frei zur Bildung von Additionsverbindungen mit Sauerstoff, CO usw.; daher sind die Fe^{3+} -Cytochrome nicht autoxydabel. Sie reagieren aber mit anderen Redoxsystemen, vermutlich in einstufiger Reaktion über die radikalbildenden Imidazol-Ringe, welche mit dem Eisen verbunden sind, z. B. nach:



Peroxydasen. Die vier bekannten Enzyme dieser Gruppe enthalten Eisen-(III)-protoporphyrin im Komplex mit verschiedenen Proteinen. Bei dem aus Meerrettich zu gewinnenden Enzym, das gut untersucht ist, kann das Coenzym reversibel vom Apoenzym getrennt werden. Meerrettich-peroxydase bildet mit H_2O_2 drei verschiedene spektroskopisch zu unterscheidende Verbindungen; nur der instabile Komplex mit 1 Mol H_2O_2 spielt physiologisch eine Rolle bei der Oxydoreduktion mit Phenolen und aromatischen Aminen.

Katalasen. Es sind derzeit 7 verschiedene Katalasen bekannt. Alle enthalten dasselbe Protohämoglobin, wie die Peroxydasen, aber die prosthetische Gruppe kann nicht reversibel vom Träger getrennt werden. Jede Katalasemoleköl enthält vier Eisenatome, wie das Hämoglobin. Im dreiwertigen Zustand enthält das Eisen eine Hydroxyl-Gruppe, welche durch die verschiedensten Anionen, mit Ausnahme des Hippurates, unter Inaktivierung ersetzt werden kann. Komplexverbindungen mit zahlreichen Stoffen sind bekannt, darunter auch mit H_2O_2 . Die Katalasen wirken auch peroxydatisch, aber zum Unterschied von den Peroxydasen zersetzen sie auch einen Überschuss an Hydroperoxyd.

Vitamin B_{12}

Die Isolierung des antipericiösen „intrinsic“-Faktors aus der rohen Leber gelang einer Chemikergruppe unter K. Folkers³⁴) sowie A. Lester-Smith und seinen Kollegen³⁵). Später wurde Vitamin B_{12} auch in *Streptomyces griseus*³⁶) und in Rinderkot³⁷) entdeckt. Es handelt sich um eine komplexe Kobalt-Verbindung $\text{C}_{63}\text{H}_{97}\text{O}_{20}\text{N}_{14}\text{PCo}$, $[\alpha]_{D}^{25} -59 \pm 9$ ³⁸).

Bei der Säurehydrolyse entstehen einerseits NH_3 und 2-Aminopropanol³⁹), andererseits 5,6-Dimethyl-benzimidazol⁴⁰). In der Natur existiert augenscheinlich eine ganze Gruppe ähnlicher Komplexverbindungen. Abgesehen von ihrer Bedeutung für die Bekämpfung der perniciösen Anämie haben diese Kobaltverbindungen auch als tierische Wuchsstoffe bei der Kücken- und Schweineaufzucht⁴¹) großes Interesse gewonnen. Schon vor 14 Jahren war bekannt geworden, daß kobaltarme Böden zu einer Buschseuche bei Schafen führen. Später erwiesen sich auch andere Wiederkäuer als anfällig, wenn der Boden weniger als 10 Teile Kobalt in 100000000 Teilen enthielt und zwar, weil die das Vitamin B_{12} produzierenden Mikroorganismen des zweiten Magens sich als kobaltbedürftig erwiesen. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß das Vitamin B_{12} , die Wirkgruppe einer Redoxase ist. Da es bekannt ist, daß Hefezellen

³⁴) Ricketts, Brink, Koniuszy, Wood u. Folkers, Science 107, 396 [1948]; vgl. diese Ztschr. 61, 46, 271, 394 [1949].

³⁵) Lester Smith u. Barker, Biochemic. J. 43, VIII [1948].

³⁶) Stokstad, Intern. Biochem. Kongr. 1949, Cambridge.

³⁷) Lillie, Denton u. Bird, J. biol. Chemistry 176, 1477 [1948].

³⁸) Folkers, Intern. Biochem. Kongr. 1949, Cambridge. Vgl. auch Proc. Roy. Soc. B. 136, 592 [1950]. S. a. diese Ztschr. 65, 198 [1950].

³⁹) Ellis, Petrow u. Snook, J. Pharm. Pharmacol. 1, 950 [1949].

⁴⁰) Baever, Holliday, Johnson, Ellis, Mamalis, Petrow u. Sturgeon, ebenda 1, 957 [1949].

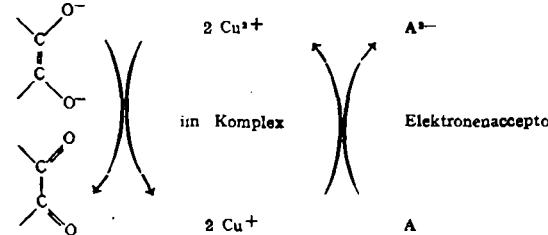
⁴¹) Ott, Ricketts u. Wood, J. biol. Chemistry 174, 1047 [1948]; Johnson u. Wood, ebenda 178, 1001 [1949].

Kobalt aufnehmen, kann erwartet werden, daß zukünftig eine rationelle Synthese des Vitamins B_{12} durch Verfütterung von gewissen Komponenten an geeignete Mikroorganismen möglich sein wird.

Kupfer-Komplexe.

In Form von $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ bildet das Kupfer-Ion ein Redoxsystem, das besonders komplex katalytisch wirken kann. Schon das Kupferammoniakal zeigt katalytische Wirkung, ebenso die Komplexe mit Oxy- und Aminosäuren⁴²). Im Komplex mit Thioglykolsäure fördert Kupfer die O_2 -Aufnahme von Linolensäure und Lecithin⁴³). Doch sind die Autoxydationen organischer Substrate bei Gegenwart von Schwermetallkomplexen sehr komplizierte Reaktionen, weil nicht nur der molekulare Sauerstoff, sondern daneben auch noch Hydroperoxyd und organische Peroxyde, welche zwischendurch gebildet werden, als Elektronenakzeptoren auftreten.

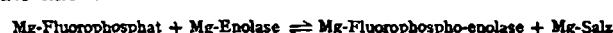
Unter den biologischen Kupferkomplexen finden sich einige katalytisch wirksame Proteide ziemlich ausgesprochener Spezifität. Es sind das die Tyrosinase (Monophenoloxidase, Catecholase, Polyphenoloxidase), die Laccase (von der früher irrtümlich angenommen wurde, sie sei eine Mangan-Verbindung), die Ascorbinsäureoxydase und die Adrenalinoxydase⁴⁴). Alle diese Redoxasen enthalten etwa 0,2% Cu und sind rein blaugrün und krystallinisch. Das Metall liegt wahrscheinlich innerkomplex an Amino- und Carboxyl-Gruppen von Proteinen gebunden vor⁴⁵). Durch Diäthyl-dithiocarbamat und HCN läßt sich das Kupfer zumeist reversibel unter Inaktivierung herauslösen. Alle Redoxasen reagieren bekanntlich mit zwei Substraten: einem Elektronendonator und einem Elektronenacceptor. Beide können nur dann zu einem Elektronenaustausch kommen, wenn ein spontan reagierendes Redoxsystem mit dazwischen liegendem Redoxpotential diesen Austausch vermittelt. Bei den Kupferproteiden von Enzymnatur ist das eine Substrat fast immer ein Endiol, während das andere wechseln kann. Der Reaktionsmechanismus läßt sich veranschaulichen:



Ein interessantes Problem auf dem Gebiete der Umsetzungen von Metall-Ionen mit Eiweißstoffen bietet sich in Gestalt der aktivierenden Wirkung gewisser Kationen auf eine Vielzahl von Enzymen an. Im folgenden sind tabellarisch einige Beobachtungen zusammengestellt.

Kation	Enzym	Autor
Mg^{2+}	Phosphatasen Leucylpeptidase Carboxylase Phosphoglucomutase Isocitronensäure-dehydrase Enolase	Folley u. Kay (1936) Johnson u. Mitarb. (1936) Lohmann u. Schuster (1937) Cort u. Mitarb. (1938) Adler u. Mitarb. (1939) Warburg u. Christian (1942) McDonald u. Kunitz (1941)
Ca^{2+}	Trypsin bei der Autokatalyse aus Trypsinogen	

Häufig kann Mangan Magnesium ersetzen, aber es ist anzunehmen, daß *in vivo* das Mg^{2+} wegen seiner hohen Konzentration im lebenden Gewebe den eigentlichen Aktivator darstellt. Bemerkenswert ist der Mechanismus der inhibierenden Wirkung von Fluorid auf die Enolase; sie ist proportional $[\text{Mg}^{2+}][\text{HPO}_4^{2-}][\text{F}^{2-}]$ und beruht auf der Bildung eines komplexen Fluorophosphats nach:



Die außerordentlich wichtige Entdeckung der Enzymnatur des Myosins durch Engelhardt und Ljubimowa⁴⁶) führte zu einem tieferen Einblick in den Zusammenhang zwischen Muskelkontraktion und Kationenwirkung. Das Myosin verursacht den Abbau der Adenosin-triphosphorsäure zu Adenosin-diphosphor-

⁴²) v. Euler u. Jansson, Mh. Chem. 53/54, 1014 [1929].

⁴³) Meyerhof, Pflügers Arch. 199, 531 [1923]; 200, 1 [1923].

⁴⁴) Vgl. Bersin, Kurz. Lehrb. d. Enzymol., 3. Aufl. (1. Druck).

⁴⁵) Pfeiffer u. Werner, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 246, 212 [1937].

⁴⁶) Nature 146, 668 [1939].

säure, wobei Calcium-Ionen aktivieren (Bailey⁴⁷). Von Greenwald⁴⁸) wird angenommen, daß bei der Muskelreizung Calcium-Ionen aus einer Komplexverbindung freigesetzt werden. Diese Ca^{2+} können sodann einen großen Energiebetrag durch die sofortige Umwandlung von ATP zu ADP freisetzen.

Auch das Magnesium vermag den Abbau von ATP zu aktivieren, wie Kielley und Meyerhof⁴⁹) gezeigt haben. Daher wird die Transphosphorylierung zwischen Glucose und ATP in Gegenwart des Hexokinase-Systems⁵⁰) durch Mg-ATPase gehemmt; bemerkenswerterweise kann man in vitro diese Hemmung durch Insulin aufheben⁵¹).

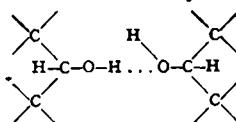
Rein organische Komplexe

Zahlreiche organische Verbindungen der lebenden Zellen und Gewebe kommen in komplexer Bindung mit anderen ebenfalls organischen Molekülen vor. Dabei zeigen die Stoffe in der komplexen Bindung mitunter eine erstaunliche Änderung ihrer Eigenschaften. Es sei nur an die bekannten Choleinsäuren erinnert.

Aus der Fülle neuerer Beobachtungen über rein organische Molekельverbindungen von biochemischer Bedeutung seien hier einige charakteristische Beispiele herausgegriffen.

Die Mehrzahl der Lipoproteine, welche im lebenden Gewebe vorkommen, gehört nach Chargaff⁵²), der eingehende Vorstellungen über die Bindungsverhältnisse entwickelt hat, zur Klasse der durch van der Waalsche Kräfte zusammengehaltenen Komplexe. Darauf hatten schon Macheboeuf und Sandor⁵³) hingewiesen (Anziehung zwischen hydrophoben Gruppen der Lipide und Proteine). Besonders gründlich wurde der wasserlösliche thromboplastische Aktivator im Gewebe untersucht⁵⁴), der sich nach schonender Isolierung elektrophoretisch einheitlich erwies und als hoch hydratisiertes Ellipsoid vom Molekulargewicht ca. 167000000 eine recht komplizierte Struktur besaß. Während die Lipoidkomponente 19% freies Cholesterin, 18% Fett, 61,5% Esterphosphatide und 1,5% Acetalphosphatide⁵⁵) enthielt, bestand die Eiweißkomponente aus einem Ribonucleoproteid. Durch heißen Alkohol-Äther wird eine irreversible Trennung bewirkt.

Im Protoplasma bilden derartige Komplexe, wenn eine ihrer Komponenten Netzstruktur aufweist, unter Viscositätserhöhung gelartige Gebilde⁵⁶). Hauptvalenzgele entstehen durch Bildung von Hauptvalenzbrücken zwischen den Makromolekülen, wie etwa bei der Vernetzung von Proteinen der Augenlinse mit Formaldehyd nach Methanol-Vergiftungen. Erfolgt jedoch die Vernetzung durch Ausbildung von schwächeren Bindungen (z. B. Wasserstoff-Brücken) zwischen den Makromolekülen, so werden meist thermoreversible Nebenvalenzgele gebildet. Hierzu gehören die biologisch wichtigen Gele des Pektins, des Agar-Agar und der Gelatine. Am bekanntesten dürfte die Gelierung von wäßrigen Pektinlösungen durch Zusatz von Zucker und Säure sein⁵⁷). Das Gleiche gilt für die auf Zuckerzusatz gelierende Hemicellulose aus dem Endosperm von *Tamarindus indica*⁵⁸), die Hydrogele aus Polyvinylalkohol und Zucker⁵⁹), sowie das Salzmann⁶⁰). Ein geringer optimaler Gehalt an Estergruppen scheint hierbei von Bedeutung zu sein, um einerseits eine zu starke Vernetzung zu verhindern, andererseits jedoch die Ausbildung eines festen und elastischen Gels zu gewährleisten. In allen Fällen dürfen Wasserstoff-Brücken zwischen zwei Hydroxyl-Gruppen



⁴⁷) Biochemic. J. 36, 121 [1942].

⁴⁸) J. biol. Chemistry 124, 437 [1938].

⁴⁹) Ebenda 176, 591 [1948].

⁵⁰) Vgl. Bersin, Pharmazie 4, 145 [1949].

⁵¹) Polls, Polis, Kerrigan u. Jedeikin, Arch. Biochem. 23, 505 [1949].

⁵²) Adv. Protein. Chem. 1, 1 [1944].

⁵³) Bull. Soc. chim. biol. 14, 1168 [1932]; vgl. v. Przylecki u. Mitarb., Biochem. Z. 280, 413 [1935]; sowie Weiß, J. Chem. Soc. 1942, 245.

⁵⁴) Chargaff, Adv. Enzymol. 5, 31 [1945].

⁵⁵) Vgl. Bersin u. Mitarb., Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 269, 17 [1941].

⁵⁶) Flory, Chem. Rev. 39, 137 [1946].

⁵⁷) Owens u. Maclay, J. Coll. Sci. J. 313 [1946]; Speiser, Copley u. Nutting, J. Phys. Coll. Chem. 51, 117 [1947].

⁵⁸) Sivar u. Sreenivasan, J. Soc. Chem. Ind. 67, 190 [1948].

⁵⁹) Neukom, Helv. Chim. Acta 32, 1233 [1949].

⁶⁰) Husemann, J. prakt. Chem. 115, 241 [1940].

die Sprossenbindung verursachen. In diesem Zusammenhang sei auf die Nebenvalenzkomplexe des Tannins und anderer mehrwertiger Phenole mit Polyoxy-Verbindungen hingewiesen, die in gerbstoff-führenden Pflanzen eine Rolle spielen.

Schon die Nebenvalenzgele dürften in den Lebewesen nur eine zeitlich beschränkte Dauer haben. Noch mehr ist das der Fall bei vielen anderen biologischen Komplexen, deren Existenz vielfach nur auf Grund von Modellverbindungen vermutet werden darf. So entstehen etwa bei der Narkose durch Kohlenwasserstoffe kurzlebige Komplexe mit Eiweißstoffen, deren Isolierung nur schwer gelingen dürfte. Östergren⁶¹) hat angegeben, daß narkotisch wirkende Stoffe sich an lipophile Seitenketten der Protein-Polypeptide anlagern und durch Veränderung des Faltingsgrades fadenförmiger Moleküle diese in die globuläre Form überführen; die hierdurch hervorgerufene Störung des enzymatischen Stoffwechsels — die meisten Proteine haben katalytische Eigenschaften — könnte eine Erklärung der narkotischen Wirkung abgeben.

Die Beobachtung von Loring⁶²) über die Inaktivierung der krystallisierten Ribonuclease durch Komplexbildung mit dem Tabakmosaikvirus hat einen Fingerzeig gegeben, in welcher Richtung die Aufklärung der pathogenen Wirkung der Virusstoffe zu suchen ist, nämlich in der Beeinflussung des enzymatischen Stoffwechsels der Wirtszelle. Virusstoffe sind zellfremde Effektoren von Fermenten. Während jedoch die pflanzenpathogenen Virusstoffe gewissermaßen nackte Nucleoproteide sind, beobachtet man bei tierpathogenen Virusarten in den sog. Elementarkörperchen eine lösliche infektiöse Komponente im Komplex mit normalen Zellbestandteilen des Wirtsorganismus⁶³). Das Protein des Influenza-Virus ist nach Woolley⁶⁴) mit dem Enzym Mucinase der Wirtszelle assoziiert. Diese „Symbiose der Moleküle“ dürfte von großer Bedeutung für die invasiven Funktionen des Virus sein, da wir wissen⁶⁵), daß die Mucinase durch Abbau der protektiven Hyaluronsäure der Weiterverbreitung des Virus den Weg ebnen kann.

Über Komplexe zwischen Proteohormonen und Enzymen sind wir durch die Arbeiten von Cori⁶⁶) unterrichtet, der gezeigt hat, daß die durch das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens gehemmte Hexokinase durch Insulin wieder enthemmt werden kann. Beide Hormone gehören zu den enzym-beeinflussenden Stoffen, welche als Effektoren bezeichnet werden.

Eine eigenartige Spezifität zeigen gewisse Komplexe aus Kohlenhydraten, Lipoiden und anorganischen Ionen. Die Analyse der als Wassermann-Antigen benutzten spezifischen Extrakte aus Rinderherzen oder Pferdeherzen („Cardiolipin“ von Pangborn) hat gezeigt, daß es sich um Ester polymerer Kohlenhydrate mit einer bestimmten Zahl und Art von Estergruppen handelt, die in einem Komplex mit Cholesterin bei Gegenwart gewisser anorganischer Salze eindeutige Flockungsreaktionen mit Lues-positivem Serum geben. Derartige Ester lassen sich aus Stärkearten durch Behandeln mit POCl_3 und Fettsäurechloriden auch synthetisch herstellen⁶⁷). Man hat es hier mit einer neuartigen Erscheinung zu tun: während alle drei Komponenten (synthetischer Ester, Cholesterin und Salzlösung) für sich allein unwirksam sind, zeigt der gelöste Komplex bei einer optimalen Konzentration eine auffallende Spezifität. Es handelt sich augenscheinlich um „Nebenvalenzsole“, einem Analogon der oben gekennzeichneten „Nebenvalenzgele“.

Nach Szent-Györgyi⁶⁸) spielt bei der Muskelkontraktion die Bildung eines Komplexes aus zwei Proteinen eine entscheidende Rolle: bei Gegenwart gewisser Salze verliert der aus globulärem Myosin und polymerisiertem fadenförmigen Actin gebildete hochviskose Actomyosin-Komplex Wasser und kontrahiert sich beim Zusammentreffen mit Adenosintriphosphat (s. o.). Die Polymerisation des Actins aus Skelettmuskeln wird durch

⁵¹) Chem. Zbl. 1944, II, 1070.

⁵²) J. gen. Physiol. 25, 497 [1941].

⁵³) Bauer, Nature 164, 767 [1949].

⁵⁴) J. exp. Medicine 89, 11 [1949].

⁵⁵) Vgl. Bersin I. c.

⁵⁶) Price, Colowick u. Cori, J. biol. Chemistry 160, 633 [1945].

⁵⁷) Unveröffentlichte Versuche mit Gebhardt.

⁵⁸) Chemistry of Muscular Contraction, New York, 1947. Vgl. Astbury, Intern. Kongr. Biochem., Cambridge, 1949.

Adrenalin, die des Actins aus Herzmuskeln durch Digitoxin und Strophanthin beschleunigt^{69).}

Damit kommen wir auf die Wirkung verschiedener Arzneimittel und Gifte zu sprechen.

Arzneimittelwirkung und Komplexbildung

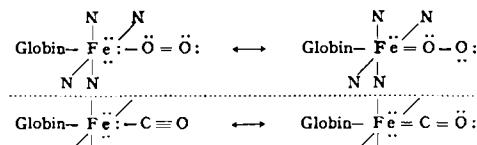
Abgesehen von Komplexverbindungen, die als solche in der Therapie angewandt werden (Bleichweinstein, Fuadin, Natrium-goldthiosulfat, Veramon, Compral, Allional u. a.), gibt es zweifellos auch lockere Additionsverbindungen von Arzneimitteln mit Körperbestandteilen. Diese bilden sich in vielfältiger Zahl und Art von dem Moment der Einverleibung des Pharmakons an bis zu seiner chemischen Umwandlung und Ausscheidung. Auf diese Komplexverbindungen konzentriert sich die Aufmerksamkeit der modernen Forschung, da ihre Eigenschaften und ihr Verhalten wesentliche Aufschlüsse über die Wirkungsweise eines Medikaments geben können.

Besonderes Interesse hat in den letzten Jahren die Erscheinung der Verdrängung von Arzneimitteln aus solchen Komplexen durch sog. Antagonisten gefunden^{70).} Verbindungen, welche in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften den Arzneimitteln vergleichbar sind, können die physiologischen Wirkungen dieser Stoffe zunichte machen. So vermag Ephedrin verschiedene Wirkungen des Adrenalin zu unterdrücken^{71).} Die höheren Glieder der homologen Serie von Kationen $R \cdot N^+(CH_3)_3$, wo $R = C_6H_{15}$ bis $C_{16}H_{33}$ sein kann, erwiesen sich am Muskel als Antagonisten der niederen Glieder ($R = CH_3$ bis C_8H_{11}) in Bezug auf die sogen. Muskarin-Wirkung. Es wird angenommen, daß alle diese Kationen durch Austauschadsorption mit den Rezeptoren für Acetylcholin einen Komplex bilden, daß jedoch diejenigen mit den höheren Gliedern physiologisch unwirksam sind^{72).} Die Aufhebung der durch Tyramin gehemmten Gehirnatmung in vitro mittels Benzedrin beruht nach Quastel⁷¹⁾ auf der Verhinderung der Entstehung toxischer Aldehyde aus Tyramin; das nicht oxydierbare Benzedrin konkurriert mit Erfolg an der Aminooxydase des Gehirns mit dem oxydierbaren Tyramin. Analoge Konkurrenzreaktionen an Enzymoberflächen sind bekannt^{73).}

Es darf hier an die bekannte Konkurrenz von Kohlenoxyd und Sauerstoff um die Hämoglobin-Molekel erinnert werden: $O_2 + CO \cdot Hb = CO + O_2 \cdot Hb$.

Im Hämoglobin ist bekanntlich das Eisen während seiner physiologischen Funktion zweiseitig. Vier flache Hämöscheiben, in deren Zentrum je ein Fe^{2+} in einer Porphyrin-Molekel sitzt, sind in den Ecken eines Quadrates über ihre Propionyl-Reste mit den basischen Histidin-Gruppen der Globin-Molekel verbunden; letztere besteht aus vier parallelen Polypeptidfilmen, die ihrerseits aus vier gefalteten Polypeptidketten bestehen. Die Polypeptidfilme werden durch covalente Disulfid-Sprossen, Ionenbeziehungen und Wasserstoff-Brücken zusammengehalten. Ähnlich wie das Hämoglobin ist die Katalase gebaut, während Myoglobin, Cytochrom c und die Peroxydasen aus Meerrettich bzw. Milch nur ein Eisenatom im Porphyrin-Komplex je Proteinkette enthalten^{74).} Der Hämkomplex des Hämoglobins enthält im übrigen 2 Mol. H_2O eingelagert, während der Häminkomplex des Hämoglobins (Methämoglobin) 1 Mol. H_2O und 1 HO^- -Ion trägt. Das Wasser kann durch Basen ersetzt werden, wobei die Hämochromogene entstehen, das Hydroxylion durch Cyanid-, Thiol- und Fluoridionen^{75).}

Bei der Addition von O_2 an Hämoglobin in neutraler Lösung sinkt das p_H (Bohr-Effekt). Das Eisen ist im Hämoglobin nach Pauling und Coryell⁷⁶⁾ nur durch Ionenbindung gebunden. Bei der Addition von O_2 oder CO ändert sich aber die Bindungsart: sie wird covalent^{77).} Dadurch wird wahrscheinlich auch die Elektronenstruktur des gebundenen Partners geändert. Für die Struktur des Oxy- und Kohlenoxydhämoglobins gibt Theorell⁷⁸⁾ folgende mesomere Grenzformeln an:



Augenscheinlich wird dadurch der Sauerstoff an der Übernahme eines Elektrons verhindert^{78).} Dieser Effekt tritt erst beim Atmungsferment auf.

In diesem Zusammenhang sei auf die Schlepperfunktion von Serumproteinen hingewiesen, die mit den verschiedenartigsten Verbindungen lockere Komplexe bilden. In diesen Komplexen können manche Arzneimittel ihrer pharmakologischen Wirkung beraubt sein, wie die Einwirkung des Sulfanilamids auf Pneumokokken in Anwesenheit oder Abwesenheit von Serumproteinen gezeigt hat^{79).} Entgegen früheren Hypothesen hat sich herausgestellt, daß die antibakterielle Wirkung der Sulfonamide das Resultat einer reversiblen Komplexbildung des Arzneimittels mit den spezifischen Proteinen der Atmungsfermente der Bakterien ist; Serumproteine, welche einen stabileren Komplex mit den Sulfonamiden bilden, hemmen die therapeutische Wirkung.

Einen interessanten Einblick in die Wirkungsweise des Atebrins bei Malaria-parasiten brachten die enzymologischen Untersuchungen von Haas^{80).} Er konnte zeigen, daß die Cytochrome-reductase (ein Mononucleotid-Flavoprotein) durch das Arzneimittel stark gehemmt wurde. Wright und Sabine⁸¹⁾ entdeckten die inhibierende Wirkung des Atebrins am Flavoprotein der D-Aminosäureoxydase. Beide Enzyme sind bekanntlich lose Komplexe aus einem spezifischen Protein und einem Vitamin B₂-Derivat. In beiden Fällen wird augenscheinlich das Coenzym durch das strukturell ähnliche Arzneimittel vom Apoenzym verdrängt. Vielleicht ist die von Scheff und Blaschko⁸²⁾ beobachtete Hemmung der cyanidresistenten Atmung von Trypanosomen durch Trypaflavin ähnlich zu deuten.

Weiter sei auf den Versuch von Dittmer und du Vigneaud⁸³⁾ hingewiesen, wonach ein Oxydationsprodukt des Biotins, nämlich das Biotinsulfon, das Vitamin aus der Komplexverbindung von Biotin mit dem Antivitamin Avidin⁸⁴⁾ freimacht. Avidinähnliche Proteine, die eine Avitaminose durch Komplexbildung verursachen können, kommen bei Fischen und Säugetieren vor^{85).}

Die letztlich in ihrer Konstitution von Pfeiffer aufgeklärten Oximverbindungen des Nickels und Kobalts⁸⁶⁾ haben die Aufmerksamkeit auf ähnliche Ringsysteme mit Schwefel als Ringglied gelenkt^{87).} Daraus erwuchs dann die Vorstellung, daß beispielsweise die Steigerung der Penicillin-Wirkung durch Kobaltsalze wahrscheinlich⁸⁸⁾ auf die Komplexbildung des Kobalts mit Thiol-Gruppen der Bakterienproteine zurückzuführen ist, da dadurch deren Redoxpotential verändert und eine Resistenzverminderung gegenüber dem Penicillin eintreten wird.

Schließlich hat sich ebenso wie beim Oxychinolin bei den gegen Bakterien wirksamen Amino- und Aminooxy-Acridinen gezeigt, daß die antibakterielle Wirkung vornehmlich auf ihrer Fähigkeit beruht, mit für den Stoffwechsel wichtigen Spurenelementen Komplexbildungen zu bilden^{89).}

Mit den Worten von Chargaff kann gesagt werden, daß die Entwicklung der komplexchemischen Vorstellungen in der Biochemie drei Phasen durchlaufen hat: 1) die Formulierung, 2) die übergrößte Vereinfachung und 3) die Anarchie. Möge der sich ankündigende Übergang in die vierte Phase der Lösung nicht allzu lange auf sich warten lassen.

Eingeg. am 9. Januar 1950.

[A 240]

⁶⁹⁾ Horváth, Király u. Szerb, *Nature* 164, 792 [1949].
⁷⁰⁾ Sevag, *Adv. Enzymol.* 6, 33 [1946]; Marquardt, *Pharmazie* 4, 250 [1949].

⁷¹⁾ Blaschko, Richter u. Schloßman, *Biochem. J.* 31, 2187 [1937]; Quastel, ebenda 35, 518 [1941].

⁷²⁾ Raventos, *Quart. J. Exptl. Physiol.* 27, 99 [1938].

⁷³⁾ Bersin, *Nord-Weidenhagen*: *Handb. d. Enzymol.*, 1940, 154.

⁷⁴⁾ Theorell, *Adv. Enzymol.* 7, 265 [1947]; vgl. Keilin, *Biochemic. J.* 45, 440, 448 [1949].

⁷⁵⁾ Granick u. Gilder, *Adv. Enzymol.* 7, 305 [1947].

⁷⁶⁾ Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 22, 210 [1936].

⁷⁷⁾ D. h. 4 unpaare Elektronen des Eisens werden in zwei Elektronenpaare verwandelt. Vgl. Coryell u. Pauling, *J. biol. Chemistry* 132, 769 [1940].

⁷⁸⁾ Ältere Literatur vgl. Barkan: *Handb. n. path. Physiol.* 6, 114 [1928].

⁷⁹⁾ Sevag, Richardson u. Henry, *J. Bacteriol.* 49, 79, 139 [1945].

⁸⁰⁾ J. biol. Chemistry 155, 321 [1944].

⁸¹⁾ Ebenda 155, 315 [1944].

⁸²⁾ Z. Bakt. Parasitenk. 136, 1, 420 [1936].

⁸³⁾ Science 100, 129 [1944].

⁸⁴⁾ Brit. med. J. 1943, II, 271.

⁸⁵⁾ Woolley u. Longsworth, *J. biol. Chemistry* 142, 285 [1942].

⁸⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 105 [1928]; 63, 1811 [1930].

⁸⁷⁾ Michaelis u. Yamaguchi, *J. biol. Chemistry* 83, 367 [1929]; Bersin, Z. analyt. Chem. 85, 428 [1931].

⁸⁸⁾ Pratt, Durfrenoy u. Strait, *J. Bacteriol.* 55, 75 [1948]; vgl. diese Ztschr. 61, 271 [1949].

⁸⁹⁾ Albert u. Goldacre, *Nature* 161, 95 [1948].