



[A 898, 21]

Abb. 21. Glycerin 1-P +  $\frac{1}{2}$  O<sub>2</sub> → Dihydroxyaceton-P + H<sub>2</sub>O in Lebermitochondrien in Gegenwart von ADP (1,5 mM) und P (4 mM). Differenzspektren im stationären Zustand (0–3 Min) nach Substratzugabe und anaerob (15 min nach Zugabe)<sup>88)</sup>. Die Atmung mit endogenem Substrat wurde mit Amytal (Isoamyl-äthyl-barbiturat) (2 mM) blockiert. Vergleichslösung und Meßlösung unterscheiden sich durch den Substratzusatz, die beiden Kurven durch den Zeitpunkt der Registrierung. Die Bande der Pyridinnucleotide fehlt, da diese unter Amytal bereits in der Vergleichslösung reduziert ist.

der Abb. 21 demonstrieren, wie Glycerin 1-P mit der Atmungskette der Lebermitochondrien reagiert. Im stationären Zustand erscheint nur die Bande des Cytochrom b. Nach Verbrauch des Sauerstoffs werden die Komponenten der Atmungskette durch Glycerin 1-P völlig reduziert. Die Absorptionsbande der Pyridin-nucleotide ist im Differenzspektrum nicht sichtbar, da diese durch die Anwesenheit von Amytal in der Meß- und Vergleichsküvette von endogenem Substrat in gleicher Weise reduziert sind. Der Versuch, die Atmungsgröße der Lebermitochondrien auf das Frischgewicht des Gewebes zu beziehen, wie wir ihn in

Tab. 7 durchgeführt haben, begegnet der Schwierigkeit, daß der Cytochrom c-Gehalt, auf den wir die Atmungsgröße der Mitochondrien beziehen, für das ganze Gewebe wegen der Interferenz des Haemoglobins nicht sicher gemessen werden kann. Die Daten in den letzten Spalten der Tabelle sind daher nur in der Größenordnung zu werten. Der Glycerin 1-P-Gehalt der Leber läßt auf einen Spiegel von mindestens der gleichen Höhe schließen, wie er in den Atmungsversuchen mit Mitochondrien angewendet wurde. Ziehen wir den Vergleich zwischen der Leber und den Flugmuskeln, dann ergibt sich, daß die Relation zwischen mitochondrialer Glycerin 1-P-Atmung und Gesamtatmung im Lebergewebe etwa halb so hoch ist wie im Flugmuskel. Sie entspricht sich also in der Größenordnung, während die Relationen der absoluten Atmungsgrößen der verschiedenen Substrate auf qualitativ wesentlich unterschiedliche Verhältnisse hindeuten.

Eingegangen am 18. August 1958 [A 898]

### Berichtigung

Im Aufsatz „Reaktionen des Schwefels mit araliphatischen sowie aliphatischen Verbindungen“ von R. Wegler, E. Kühle und Werner Schäfer, diese Ztschr. 70, 351 [1958], muß es auf Seite 362, linke Spalte, Zeile 18 heißen: „... und führen in sehr guten Ausbeuten zu Malonsäure-dithioamiden (Ruhrchemie AG., Erf. H. Feichtinger, DAS. 1003212 vom 22. 1. 1955).“ und in Zeile 41: „... Umsetzung von N-(ε-Chlor-n-ämyl)-benzoesäureamid mit Schwefel und Ammoniumpolysulfid (Ruhrchemie AG., Erf. H. Feichtinger und H. Tummes, DBP.-Anm. R 8460 vom 1. 3. 1952)“.

Werner Schäfer [A 897]

## Zuschriften

### Zum Mechanismus der Wirkung von Röntgenstrahlen auf Krebszellen

Von Prof. Dr. H. HOLZER und Dr. S. FRANK

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Freiburg/Brsq.

Vor kurzem zeigten O. Warburg und Mitarbeiter<sup>1)</sup>, daß die Hemmung der Glykolyse von Ascitestumorzellen durch Röntgenstrahlen quantitativ durch Einwirkung des entstehenden Wasserstoffperoxyds auf die Krebszellen zu erklären ist. Da H. Maass und Mitarbeiter<sup>2)</sup> fanden, daß Röntgenstrahlen die stationäre DPN-Konzentration in Ascitestumorzellen erniedrigen, lag die Vermutung nahe, daß das durch Röntgenstrahlen entstehende H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> die DPN-Senkung bewirke und so die Glykolyse hemme.

Tabelle 1 zeigt, daß H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Konzentrationen, wie sie nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen auf in Manometrie-Gefäßen suspendierte Asciteszellen gefunden wurden<sup>1)</sup>, die Glykolyse stark hemmen und die DPN-Konzentration in den Zellen auf etwa  $\frac{1}{6}$  des Kontrollwertes senken. Der Aufstau von Triosephosphat und

	Glykolyse (mm <sup>3</sup> CO <sub>2</sub> /h/mm <sup>3</sup> - Zellen)	DPN in μM/mm <sup>3</sup> Zellen × 10 <sup>4</sup>	TP	FDP
Kontrolle	2,2	3,1	5,8	7,2
+ Nicotinsäureamid	1,6	3,0	—	—
+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,3	0,5	9,1	21,6
+ Nicotinsäureamid + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,4	2,1	—	—

Tabelle 1. Glykolyse, Diphosphopyridinnucleotid (DPN)-, Triosephosphat (TP = Dihydroxy-acetonphosphat + Phosphoglycerinaldehyd)- und Fructose-diphosphat (FDP)-Konzentrationen nach 60 min. Inkubation von Ascitestumorzellen unter anaeroben Bedingungen (Gasraum 100% CO<sub>2</sub>; p<sub>H</sub> = 6,0) in Glucose-haltiger Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung. Die Bedingungen der Manometrie und die Analysenmethoden sind bei <sup>3)</sup> beschrieben. Endkonzentration an H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 5,6 × 10<sup>-5</sup> Mole/l und an Nicotinsäureamid 1,6 · 10<sup>-3</sup> Mole/l

Fructosediphosphat in den mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> behandelten Zellen zeigt, daß das abgesunkene DPN eine Hemmung der Triosephosphat-Dehydrierung bewirkt und so die Glykolyse hemmt. Es liegt demnach ein völlig gleichartiger Eingriff des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (und damit der Röntgenstrahlen) in den Kohlenhydratstoffwechsel der Ascitestumorzellen vor, wie wir ihn für carcinostatisch wirksame Äthylenimin-Verbindungen und N-Lost-Derivate beschrieben haben<sup>3, 4)</sup>. Der gleichartige Wirkungsmechanismus von Röntgenstrahlen und Carcinostatica wird noch dadurch unterstrichen, daß in beiden Fällen die Glykolyse-Hemmung durch Zusatz von Nicotinsäureamid aufgehoben werden kann (Tabelle 1), da diese Substanz dem Absinken des DPN-Spiegels durch Förderung der DPN-Synthese und Hemmung des DPN-Abbaues entgegenwirkt. Bei den carcinostatischen Äthylenimin- und N-Lost-Verbindungen verhindert Nicotinsäureamid das Absinken der DPN-Konzentration und bewirkt so ein Ausbleiben der Heilung Jensen-Sarkom tragender Ratten<sup>4)</sup>; man könnte deshalb auf Grund der gleichartigen Wirkung von Carcinostatica und Röntgenstrahlen eine Strahlenschutz-wirkung des Nicotinsäureamids verstehen.

Die Versuche der Tab. 1 sprechen für eine Glykolyse-Hemmung durch Erniedrigung des DPN-Spiegels. Da das Enzym Triosephosphat-Dehydrogenase sehr empfindlich gegen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ist<sup>5)</sup>, wäre

	Glykolyse mm <sup>3</sup> CO <sub>2</sub> je h je mm <sup>3</sup> Zellen	In % der Kontrolle	Aktivität d. Tri- osephosphat- Dehydrogenase in % d. Kontrolle
Kontrolle	2,1	100 %	100 %
+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (7,9 × 10 <sup>-5</sup> Mole/l)	0,55	26 %	63 %
+ Jodessigsäure (2,5 × 10 <sup>-5</sup> Mole/l)	0,26	12 %	<5 %

Tabelle 2. Aktivität von Triosephosphat-Dehydrogenase in Asciteszellen nach Hemmung der Glykolyse mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bzw. Jodessigsäure. Inkubationsbedingungen wie bei Tabelle 1. Die Methode zur Bestimmung der Triosephosphat-Dehydrogenase-Aktivität ist bei <sup>3)</sup> angegeben