

Zur Untersuchung biologischer Systeme.

Von

Dr. W. Loele, Dresden.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. November 1932.)

Der Begriff des chemischen Systems ist seit den Untersuchungen über hämolytische Systeme (*Bordet*) und fermentative Systeme (*Willstätter*) geläufig. Biologische Systeme sind chemische Systeme, die sich aus einer Reihe neben- oder hintereinander geschalteter Glieder (Faktoren) zusammensetzen, die nur in bestimmten Mengenverhältnissen, abhängig von physikalisch-chemischen Einflüssen und Zeit eine bestimmte Leistung vollbringen.

Ein System, in welchem durch Veränderung der Mischungsverhältnisse die Leistung nicht erreicht wird, kann als Partial bezeichnet werden. Die Systemleistung wird durch Außenfaktoren (*Ch. Hirsch*) beeinflußt.

Besonders deutlich wird der Begriff des Systems, wenn man als Beispiel die *Wassermannsche Reaktion* nimmt. Dieses System enthält fünf Faktoren, von denen jeder für sich ein besonderes System mit mehreren Faktoren bildet.

Es scheint auf den ersten Blick die Chemie der chemischen Systeme sich von der einfacheren Reaktionen der anorganischen und organischen Chemie zu unterscheiden. Tatsächlich ist das keineswegs der Fall, wie das bekannte Beispiel des Quecksilberchlorides beweist. Eine Sublimatlösung reagiert sauer, weil die dissozierten Chloratome mit dem undissozierten Chlorid eine Komplexverbindung eingehen, während die dissozierten Quecksilberatome OH-Ionen wegfangen. Setzt man Kochsalz hinzu, so bilden die Quecksilberatome mit dem Kochsalz eine Komplexverbindung, die OH-Ionen werden nicht beeinflußt. Die Lösung ist neutral ($\text{OH} = \text{H}$). Scheinbar wirkt hier das Kochsalz wie eine Lauge. Es handelt sich aber nicht um eine Neutralisation, sondern um die Bildung eines genau so quantitativ arbeitenden Systems, verbunden mit einer Veränderung der Systemleistung. Denn nach Zusatz des Kochsalzes gewinnt das Sublimat zwei neue Eigenschaften, es wird leichter löslich und verliert seine eiweißfällende Säureeigenschaft.

Man kann sich nun leicht vorstellen, daß etwa ein neuer Faktor die Komplexverbindung zwischen NaCl und Hg verhindert, ein weiterer Faktor die Hemmung beseitigt.

Die Untersuchung biologischer Systeme kann auf dreierlei Weise erfolgen.

1. Man zerlegt das System in Glieder und bezeichnet diese mit Buchstaben oder Namen. So wird gewissermaßen eine algebraische Gleichung mit Unbekannten aufgestellt, welche die Lösung erleichtert.

2. Man analysiert das System nach den bekannten chemischen Methoden.

3. Man stellt künstlich ähnlich arbeitende Systeme zusammen und vergleicht diese mit den natürlichen. Man hat derartige Systeme als Fermentmodelle bezeichnet (*Bredig, Kisch*¹).

Der Nutzen der dreifachen Betrachtung von biologischen Systemen liegt auf der Hand. Man kann zunächst alle Dinge, die in einem Lebensvorgang irgend eine Rolle zu spielen scheinen, zusammenstellen und dann, nach gemeinsamen Gesichtspunkten suchend, die Gleichung vereinfachen. So ist in dem biologischen System Typhuserkrankung der Typhus-bacillus nur ein Systemfaktor, der durch Außenfaktoren in seiner Wirkung abgeschwächt, gehemmt oder verstärkt werden kann.

Auf Grund der Untersuchungen der eosinophilen Leukocytengranula des Menschen war es möglich, bisher drei Fermentmodelle aufzustellen:

Das System Aminosäure-Aldehyd-Eisen = Naphtholoxidase.

Das System Aminosäure-Aldehyd-Phenol = granulabildendes System.

Das System Aminosäure-Aldehyd-Chinon = lytisches System.

Es ist klar, daß man, sobald die Systeme genau untersucht sind, sie auch zum Nachweis einzelner Faktoren verwenden kann.

Im folgenden soll auf einige biologische Systeme näher eingegangen werden, um zu zeigen, wie diese teils zu diagnostischen Zwecken, teils zur Klärung von Vorgängen, die zur Bildung und Lösung granulärer Reservevorräte führen, verwendbar sind.

Setzt man zu einem eiweißhaltigen menschlichen Harn aufgelöste gewaschene Hammelblutkörperchen, so ist der Nachweis, daß es sich um Blutfarbstoff tierischer Blutzellen handelt, keineswegs einfach.

Mit dem *Uhlenhuthschen* Verfahren läßt sich wohl das menschliche Eiweiß, aber nicht die Beimengung von Hammelblut nachweisen, wenn man die üblichen Sera verwendet. Hier kann eine Bestimmung der Naphtholperoxydase zum Ziele führen. Die Peroxydasereaktion, eine dunkelviolette Verfärbung der Lösung, tritt bei Hammelblut mit weit geringeren Mengen H_2O_2 ein als bei Menschenblut. Man könnte demnach so verfahren, daß man sich colorimetrisch gleich ausschende Lösungen beider Blutarten herstellt und nun die Harnreaktion mit der beider Blutlösungen vergleicht. Eine derartige Bestimmung würde unter Umständen zu einem schweren Irrtum führen.

Es wird nämlich die Peroxydasereaktion des menschlichen Blutes wesentlich verändert, und zwar so, daß sie von der des Hammelblutes nicht zu unterscheiden ist:

¹ *Kisch*: Biochem. Z. 1932, 250, 252.

1. Durch schwache Ansäuerung.
2. Durch Zusatz von Formaldehyd.
3. Durch Laugen (Verwendung einer alkalischen Naphthollösung). Es ist somit der Harn, ehe er untersucht wird, zu neutralisieren und auf Formol zu untersuchen.

Die Frage, wie es kommt, daß drei verschiedene, zum Teil entgegengesetzt wirkende Faktoren, das oxydative System in gleicher Weise beeinflussen, läßt sich nur vermutungsweise beantworten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Naphtholperoxydase der roten Blutkörperchen ein Partial der Naphtholoxydase ist. In dem System der Oxydase ist die Aldehydgruppe aber ein notwendiger Faktor. Die Peroxydasereaktion ist meist um so stärker, je kräftiger die Oxydasereaktion ist. Es muß daher der Aldehyd die Peroxydase verstärken, so daß kleinere Mengen H_2O_2 positiven Ausfall der Reaktion bewirken.

Der zweite Faktor ist die NH_2COOH -Gruppe, das sind gewissermaßen zwei Faktoren, eine NH_2 -Gruppe und H-Ionen. Es ist somit verständlich, daß H-Ionen einen gewissen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion besitzen. Der Faktor NH_2 ist ein basischer Faktor und bis zu einem gewissen Grade gleich OH zu setzen. Was in dem System vor sich geht, sind Vorgänge der Komplex- und Kolloidchemie, die erst dann durchschaubar sind, wenn die genaue Analyse der menschlichen und Hammelblutkörperchen vorliegt.

Das folgende Beispiel zeigt den Nutzen der Systembetrachtung bei der Erklärung der Bildung der Reservevorräte des Kürbiskeimblattes und der Bedeutung dieser Granula für die Strukturbildung der Zelle.

Der Botaniker bezeichnet sie als Kleber-, Protein- oder Aleuronkörner.

Zu Beginn der Keimung zeigen alle Zellen, auch die der Gefäße, die gleichen runden etwa hefegroßen Granula, die sich mit basischen Farben in saurer Lösung färben (Abb. 1). Mit Lugolscher Lösung färben sie sich weder braun noch blau, mit Nilblausulfat niemals rot, auch geben sie keine Oxonreaktion. Sie erscheinen somit als indifferente Systeme, mit denen man zunächst nicht viel anfangen kann.

Behandelt man Gefrierschnitte mit Äther, so treten aus den Körnern Tropfen aus, die sich mit Nilblausulfat rot färben, läßt man Schwefelsäure auf die Granula einwirken, so färben sie sich mit Lugolscher Lösung dunkelbraun, Speichel nach der Säureeinwirkung verhindert diese Farbreaktion, auf nichtbehandelte Granula ist er ohne Einfluß. Nach der Methode von Best für die Darstellung von Glykogen färben sie sich rot.

Nach Laugenbehandlung erhält man, allerdings ungleichmäßig nach Jodeinwirkung, Blaufärbung teils des granulären Inhaltes mancher Zellen, teils als blaue diffuse Reaktion des Gerüstes. Während der Keimung verklumpen die Granula, wobei vorübergehend Naphtholoxydasen frei werden. Als weitere Folge der autolytischen Zersetzung ist das Auf-

treten von Farbstoffen zu beobachten. Die Granula enthalten somit: Neutralfett, Glykogen nach Säurebehandlung, Stärke nach Laugenbehandlung (Granulose ? Amylose ?), Aminosäuren, Aldehyd, Eisen, Chromogene. Somit sind wenigstens vier biologische Systeme in den Reservevorräten festzustellen:

1. Ein oxydatives System: Aminosäure-Aldehyd-Eisen.
2. Ein pigmentbildendes System: Oxon + Chromogen.
3. Ein granulabildendes System: Aminosäure-Aldehyd-Chromogen.
4. Ein lytisches System.

In dem System Aminosäure-Aldehyd-Phenol erhält man große Granula mit den Phenolen Phlorogluzin, Resorcin und Pyrogallol, also mit Phenolen, die bei Pflanzen im Stoffwechsel vorkommen. In der Tat findet man auch bei Pflanzen große granuläre Gebilde. Es ist aber im Grunde gleichgültig, wie groß die ersten granulären Gebilde ausfallen, denn man kann im Versuche auch aus kleinen Granula durch Einwirkung besonders von Säuren beliebig große Granula erhalten, ja Riesengebilde, die viel größer sind als die Phlorogluzingranula.

Das vierte System ist für die Vorgänge der Zellösung nicht weniger wichtig. Es wurde auf folgende Weise erhalten:

Wenn man die gewaschenen einige Tage alten künstlichen Granula (Phlorogluzin-Glykokoll-Aldehyd-CaCl₂) mit Sodalösung auflöst, so entsteht eine rote klare Flüssigkeit. Gibt man hierzu Säure, so wird die Lösung wieder trüb. Es bilden sich aber die Granula nicht wieder, sondern es entsteht eine Art flockiger Schleim von kolloiden Niederschlägen. Setzt man nun zu dieser trüben Lösung die Faktoren des plastischen Systems einzeln und gemischt, so findet man zu einer bestimmten Zeit eine völlige Klärung nur mit dem Gemisch *Aminosäure-Aldehyd*, nicht mit Aminosäure allein.

Der folgende Versuch zeigt dieses eigenartige Verhalten:

Granula (Phlorogluzin-Glykokoll-Aldehyd) wurden am 7. 12. angesetzt und am 8. 12. 32 gewaschen. Zu den gewaschenen Granula wurde soviel einer 1%igen Sodalösung hinzugefügt, bis eine klare Lösung unter Rotfärbung eintrat.

8. 12. Zusatz von 2 ccm 10%iger Essigsäure zu 10 ccm Lösung erzeugt Trübung, 12. 12. 2,5 ccm Essigsäure, 13. 12. 3 ccm Essigsäure, 14. 12. 3,5 ccm Essigsäure, 16. 12. 4,5 ccm Essigsäure. Lösung der Trübung trat ein in 1 ccm:

Datum	Essigsäure	Glykokoll (2%ig)	Glykokoll-Aldehyd 55 (2%ig)
8. 12.	2,0 ccm	3,0 ccm	
9. 12.	2,0 „	1,5 „	0,5 + 0,5 = 1,0 ccm
10. 12.	2,0 „	1,0 „	0,25 + 0,25 = 0,5 „
12. 12.	2,5 „	0,5 „	0,5 + 0,5 = 1,0 „
13. 12.	3,0 „	1,0 „	0,5 + 0,5 = 1,0 „
16. 12.	4,5 „	0,5 „	0,5 + 0,5 = 1,0 „

Es verstärkt somit der Aldehyd zunächst die Wirkung der Aminosäure, während er später hemmend wirkt.

Es wirkt somit in diesem System die Verbindung Aminosäure-(Aldehyd) zersetzter Farbstoff (Chinon ?) wie eine Lauge trotz saurer Reaktion.

Über die Vorgänge im Keimblatt des Kürbis, die zur Granulabildung und Granulalösung mit anschließender Strukturbildung führen, kann man folgende Vorstellungen aufstellen (Tafel).

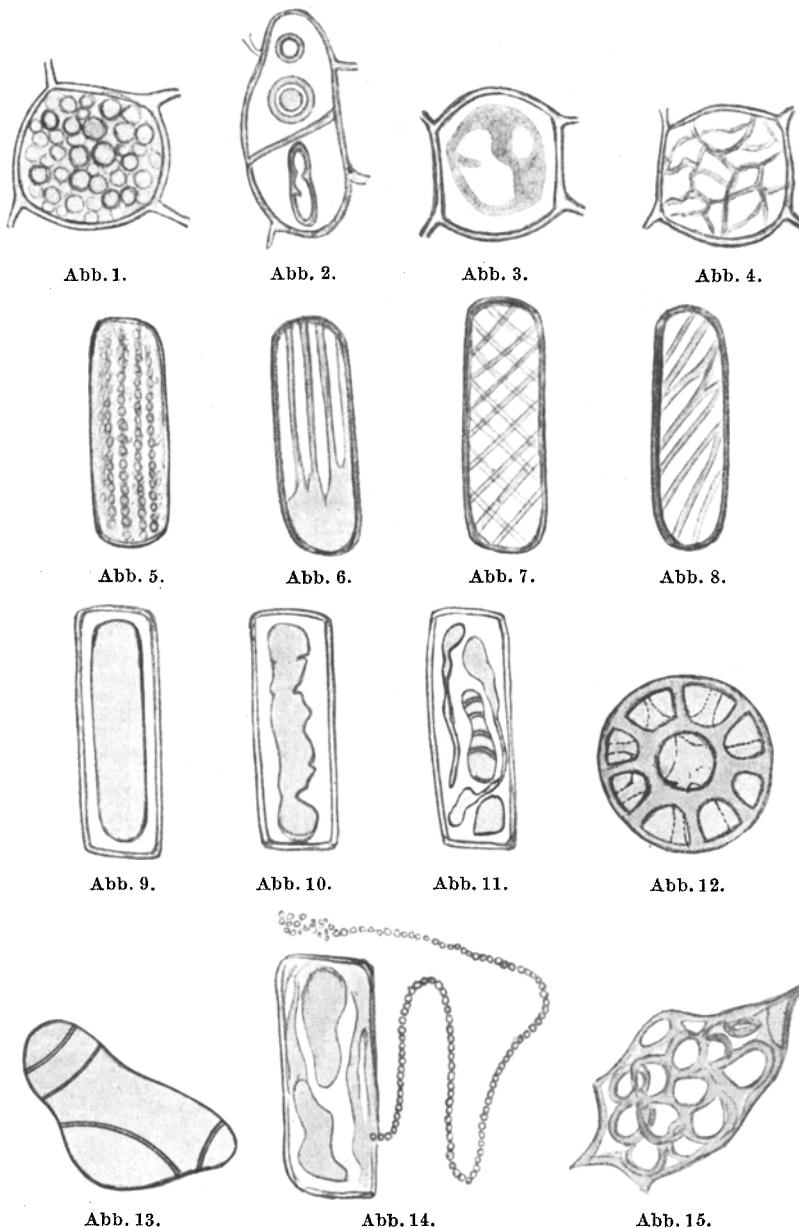
Es ist an sich unwahrscheinlich, daß in der lebenden Zelle Aldehyd direkt nachweisbar wird. Kohlensäure wird zwar durch alkalische Lösungen von H_2O_2 nach *Kleinstick* zu Aldehyd reduziert, aber umgekehrt wird Aldehyd von einer alkalischen H_2O_2 -Lösung sofort zersetzt. Soll also die Pflanze Aldehyd in größeren Mengen bilden, so muß sie ein System verwenden, das wie eine alkalische Lösung wirkt. Ein solches System könnte die Verbindung Aminosäure-Chinon neben noch unbekannten Faktoren sein. Aldehyde reagieren aber auf die NH_2 -Gruppe und auf das Phenol-derivat. Der intermediär auftretende Aldehyd wird sofort weiter aufgebaut. Das System Aminosäure-Aldehyd-Phenol liefert Granula. Die in die Granula eingebauten Polyosen sind zunächst weder als Cellulose noch als Glykogen noch als Amylose nachweisbar. Amylose entsteht nach Alkalibehandlung. Da nun die Granula zunächst sehr alkaliempfindlich sind, quellen sie, wenn sich Stärkekörper bilden, zu konzentrischen Scheiben. Enthielte der Kürbis Stärkekörper, so würden die Granula sich nicht von den Stärkekörnern anderer Pflanzenzellen unterscheiden.

Die folgenden Beobachtungen sprechen nun in der Tat dafür, daß die Granula auf die gleiche Weise entstanden sind wie die künstlichen Granula.

Läßt man Schwefelsäure auf die Granula einwirken, so findet man Bilder wie in Abb. 2 wiedergegeben sind, es bilden sich Hohlkugeln, die zum Teil miteinander zusammenfließen (Abb. 2, 3). In Kürbissamen, die nicht keimen, sind die Granula zum Teil auch nach Ätherbehandlung nicht mehr in Laugen löslich, sie sind wie alte künstliche Granula alkalifest. Dagegen sind in keimenden Kernen, nach Ätherbehandlung die Granula außerordentlich empfindlich gegen OH-Ionen. Die Durchtränkung der Granula mit Neutralfett schützt die Granula vor der Einwirkung angreifender Stoffe. In ähnlicher Weise kann man auch in die künstlichen Granula Fette einbauen, die erst nach Ätherbehandlung austreten.

Die Bildung von Glykogen nach Aufschließen der Granula durch Säuren, gelegentlich auch durch Laugen, ist auch für die Glykogenbildung im tierischen Körper wichtig. Es scheint nämlich, daß auch hier ähnliche Mechanismen sich äußern. Gibt man zu Eiter Lauge und dann *Lugolsche* Lösung, so treten auch hier, wenn auch keine blauen, so doch bläulich-violette Färbungen auf. Auch die Leukocyten enthalten Glykogen, das als solches in den Zellen nicht unmittelbar nachweisbar ist. Die Reaktion ist allerdings bei verschiedenen Eitern verschieden stark ausgeprägt.

Die dritte Polyose, die Cellulose, entsteht nicht direkt aus den Granula, sondern anscheinend erst nach Umlagerungen in der aufgelösten Granulsubstanz. Immerhin gibt die Untersuchung gewisse Anhaltspunkte, die für die Entstehung der Schraubentracheiden verwertbar sind.



Wenn die Granula ein entsprechendes Entwicklungsstadium erreicht haben, ist es mitunter möglich, sie durch Alkali- oder Säureeinwirkung direkt zum Zusammenfließen und zur Bildung von Bändern zu bringen,

die, wenn sie auch nicht aus Cellulose bestehen, wenigstens die Anordnung der späteren Holzfasern zeigen. Es treten dann Bildungen auf, wie man sie im Pflanzengewebe nicht sieht, bandartige Verflechtungen (Abb. 7), Zusammenfließen einzelner Bänder (Abb. 6). Solche Bilder sind aber sehr selten, häufiger stößt man auf Bilder, wie sie in Abb. 9, 10, 11, 14 wieder gegeben sind und die ganz an die Bilder erinnern, die bei der Autolyse der Granula während der Keimung sich finden. Die Granula fließen zu langen glänzenden Tropfen zusammen (Abb. 9), die regelmäßige Einschnürungen, manchmal auch Querstreifung (Abb. 11) zeigen.

Ein eigenartiges Bild war Abb. 14. Der Schnitt war mit Äther und Lauge, danach mit Säure behandelt. Eine Zelle öffnete sich an einer Stelle und heraustrat im Gänsemarsch eine lange Reihe von kokkenartig aneinanderliegenden kleinen Granula, etwa von der Größe der Granula in Abb. 4.

Faßt man diese Beobachtungen zusammen, so kommt man zu der Vorstellung, daß die Schraubenfasern sich sehr schnell nach gewissen vorhergehenden Umsetzungen aus einer granulären Vorstufe durch Zusammenfließen bilden. Sie bleiben übrig, während die anderen Bestandteile durch einen Lösungsvorgang entfernt werden.

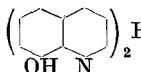
Dafür, daß aus Granula Strukturen entstehen, die mit den Cellulosestrukturen eine gewisse Ähnlichkeit besitzen, können die Abb. 12, 13 und 15 dienen. Sie sind durch Einwirkung von Schwefelsäure aus Granula der Reihe Phlorogluzin-Glykokoll-Aldehyd-Chinosol (1%ig)¹ entstanden. Bei älteren derartigen Granula fließen die Kugeln nicht mehr zu größeren Gebilden zusammen, sondern bilden nur kleine Hohlkugeln.

Die Betrachtung der vier aufgestellten Systeme wirft auch ein Licht auf manche Veränderungen im tierischen Gewebe, auf den Glykogenstoffwechsel, die Bildung von Corpora amylacea, auf die Amyloidablagerung im Bindegewebe bei Leukocytenzerfall. Nicht nur die Bildung von Blut- und Blattfarbstoff, auch andere Vorgänge haben ihre Parallelen.

In früheren Versuchen war es gelungen lösliche Stärke an Leucin-granula zu binden, die aber sich nicht blau oder violett, sondern mit Jod braun färbten. Nach Speicheleinwirkung verloren sie diese Eigenschaft. Es scheint somit hier die gelöste Stärke in Glykogen übergegangen zu sein.

Wie es möglich ist, Polyosen in die künstlichen Granula einzubauen, ist es auch möglich Lipoide zu übertragen, besonders war hierzu Cholesterin geeignet. Es ist auch möglich im Versuch zunächst lipoide Granula, die sich in Äther lösen zu bilden, die nach einiger Zeit in albuminoide übergehen. Dieser Versuch gelang folgendermaßen.

Alter zerlaufender Kuhkäse wurde mit Schwefelsäurealkohol behandelt und der Extrakt als Aminosäure in das System Resorcin-Aldehyd-Säure

¹ Oxy-chinolindisulfat  H₂SO₄.

eingesetzt, nach etwa 1 Stunde enthielt das sich absetzende Sediment carulartige ätherlösliche Granula. 24 Stunden später waren die Granula nicht mehr in Äther löslich, aber aus den Granula waren Lipoide ausziehbar, wobei die Granula die bekannten Formen der künstlichen Granula annahmen.

Die Ansicht von *Altmann*, wonach die Granula der Zelle Elementarorganismen sind, ist durch die Beobachtungen von *v. Tellyesniczky* widerlegt, der feststellte, daß es Zellen gibt, in denen nicht die geringste durch Membranen abgegrenzte Struktur erkennbar ist. Trotzdem muß man annehmen, daß es molekulare Strukturen gibt, die bei Einwirkung gewisser Stoffe sofort erkennbare Strukturen liefern. Nicht anders verhalten sich die künstlichen albuminoiden Granula, auch hier ist zunächst von scharfen Grenzen nichts zu erkennen, erst durch sekundäre Einwirkungen bilden sich scharf abgetrennte und färbbare Strukturen.

Auch sonst haben die Granula eine gewisse Ähnlichkeit mit lebenden Gebilden, sie verändern sich durch das Alter, sie sklerosieren gewissermaßen. Nach ihrer Auflösung (Tod) können sich aus ihnen nicht wieder neue Granula bilden, ohne daß die Bildungsfaktoren erneut hinzugesetzt werden. Auch Bewegungerscheinungen kann man an ihnen hervorrufen.

Mehrere Tage alte Chinosolgranula wurden unter dem Deckglas durch Zufließen von Säure vom Rande her in große Kugeln umgewandelt (etwa Abb. 12). Dann wurde ebenfalls vom Rande her Lauge zugesetzt. Hierbei zerflossen die Kugeln und bildeten einen zarten Saum, der rhythmisch vorwogte und wieder zurückging infolge Ausgleiches der OH-Ionen außerhalb und H-Ionen innerhalb der Kugel. Das Spiel dauerte fast 1 Min. und endete mit Starrwerden der Kugel.

Es kann somit der Wechsel von H- und OH-Ionen eine regelmäßige Plasmabewegung auslösen, wenn die Systeme entsprechend eingerichtet sind.

Ganz ähnliche Bilder kann man an Vorticellen beobachten, die infolge Einwirkens einer Schädlichkeit ihr vorderes Körperende schließen und am geschlossenen Hinterende einen Wimperkranz bilden. Die Erscheinungen des fließenden Plasmas, der Bildung von zarten Wimpern und das Erstarren des Plasmas gehen wie an künstlichen Granula in wenigen Minuten vor sich.

Gewiß, die Systeme in den lebenden Zellen sind sehr viel zusammen gesetzter, aber hierdurch wird das System Aminosäure-Phenol-Aldehyd nur beeinflußt, es wird nicht ausgeschaltet.

Die Gleichheit eines Teiles der strukturbildenden Systeme bei Tier und Pflanze schlingt um Histologen, Botaniker und Zoologen ein gemeinschaftliches Band, sie zwingt den Arzt über den engen Horizont eines Krankheitsvorganges hinaus seinen Blick auf die Gesamtheit biologischer Vorgänge zu werfen und durch Vergleich verschiedener biologischer Vorgänge neue Wege zur Beeinflussung menschlicher Leiden zu finden.