

Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 8 (1951)

Artikel: Wirkung von Sulfonamiden und Antisulfonamiden auf das Wachstum von Pisumwurzeln in steriler Organkultur
Autor: Anker, Walter
Kapitel: Einleitung
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-319454>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 22.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

WALTER ANKER

Wirkung von Sulfonamiden und Antisulfonamiden auf das Wachstum von Pisumwurzeln in steriler Organkultur

EINLEITUNG

Wenn man die auf verschiedenen Gebieten durch die wissenschaftliche Forschung erzielten Ergebnisse der letzten Jahrzehnte betrachtet, so gehört sicher das Gebiet der Wirkstoffe zu denjenigen, die ganz bedeutende Fortschritte erfuhren.

Stand im Anfang die Konstitutionsaufklärung neu entdeckter Vitamine im Vordergrund der Forschung, so versuchte man bald die Wirkstoffphysiologie und ganz besonders den Wirkungsmechanismus der Vitamine zu ergründen. Es zeigte sich nach den Untersuchungen und Ergebnissen von Schopfer [1], Lwoff [2], Schopfer [3, 4], Knight [5], Moller [6], Snell, Strong und Peterson [7], Schopfer [8], daß nicht nur das Tier auf eine exogene Zufuhr von Vitaminen angewiesen ist, sondern daß auch Mikroorganismen wie Pilze und Bakterien die Synthesefähigkeit verlieren können und somit auf eine Vitaminzufuhr angewiesen sind. Durch die Kenntnis der Konstitution der Wachstumsfaktoren war es möglich, ihre Wirkungsspezifität zu prüfen, und da zeigte es sich, daß die Wirkung stark mit der spezifischen Struktur zusammenhängt, und daß schon kleine Veränderungen im Molekül die biologische Aktivität herabsetzen oder auslöschen (Knight und McIlwain [9], Landy [10], Snell und Strong [11], Moller [12], Schultz [13, 14], Schopfer [15], Schopfer, Posternak und Mlle Guilloud [16]). Eine solche Veränderung am Molekül, zum Beispiel ein Ersatz einer chemischen Gruppe durch eine andere, kann die Aktivität des Wuchsstoffes nicht nur auslöschen, sondern diese neue Substanz kann sogar hemmend, also

antagonistisch wirken und die Bedeutung eines Antivitamins besitzen (Brown und du Vigneaud [17], Schopfer [18], Wolley [19], Schopfer und Grob [20]).

Die Entdeckung der Vitamin-Antivitaminverhältnisse bei den Sulfonamiden erfolgte nun interessanterweise nicht auf dem oben beschriebenen Weg, sondern ging zuerst von der Forschung neuer chemotherapeutischer Substanzen aus. Nach der Einführung des Prontosil gegen bakterielle Infektionen durch Domagk [21], zeigten Trefouel und seine Mitarbeiter [22, 23], daß p-Aminophenylsulfonamid die wirksame Substanz in vitro und in vivo war. Die Versuche von Fourniau und Mitarbeiter [24] ergaben, daß p-Aminophenylsulfonamid nicht wie ein letal wirkendes Antisepticum (bacterizid), sondern die Entwicklung hemmend, also bakteriestatisch wirkt. Man schloß daraus, daß die Sulfonamide irgendwie in der Ernährung der Mikroorganismen eingreifen und so die Bakteriestase verursachen (Lockwood [25], McIntosh und Whitby [26]).

Als erkannt wurde, daß die Sulfonamide nur dann in vitro gegen die Mikroorganismen wirksam waren, wenn kleine Mengen injiziert wurden oder wenn das Milieu kein Pepton enthielt, tauchte die Ueberlegung auf, daß im Pepton oder in der größeren Impfmenge eine Substanz sei, die den Sulfonamiden entgegenwirke. Die Bestätigung dieser Ansicht wurde 1939 von Stamp [27] geliefert, der zeigte, daß durch Zugabe von abgetöteten Bakterien die Sulfonamidhemmung aufgehoben wird. Es gelang ihm die wirksame Substanz zu extrahieren, und er betrachtet sie als eine zusammengesetzte Aminosäure. Auch Green [28] berichtet, daß organische Produkte die Sulfonamidwirkung neutralisieren. Woods und Fildes [29] und Woods [30] fanden den gleichen Effekt mit Hefeextrakten und zeigten daß die verantwortliche Substanz mit p-Aminobenzoessäure identisch ist. Die Untersuchungen über die antagonistische Wirkung der p-Aminobenzoessäure (PAB) durch Lwoff, Nitti, Mme Trefouel und Mlle Hamon [31], sowie die Isolierung der PAB aus der Hefe durch Kuhn und Schwarz [32] bestätigten sehr schön die bisherigen Ergebnisse.

Die Ähnlichkeit der chemischen Struktur von p-Aminobenzoessäure und dem Grundkörper der Sulfonamide, der p-Aminobenzolsulfosäure, sowie der Tatsachen der Proportionalität (Fildes [33]) führte zu der Verdrängungshypothese von Woods. Auf Grund der Strukturähnlichkeit verdrängt das Sulfonamid die PAB, die ein lebensnotwendiges Vitamin ist und wahrscheinlich als Coenzym eines enzymatischen

Systems aufzufassen ist. Durch die Verdrängung wird also die spezifische physiologische Funktion der PAB blockiert. Die Tatsache, daß o- und m-Aminobenzolsulfosäure unwirksam sind, also Strukturspezifität herrscht, sowie das Auffinden von Mikroorganismen wie *Streptococcus plantarum* (M o e l l e r [34]) und *Clostridium acetobutylicum* (R u b b o und G i l l e s p i e [35]), die PAB als Wachstumsfaktor benötigen, bestätigte die Voraussetzungen der Verdrängungstheorie.

In weiteren Untersuchungen wurden neben der PAB auch andere Substanzen gefunden, die als Antagonisten der Sulfonamide zu betrachten sind. So erwies sich die p-Aminobenzoyl-glutaminsäure (PABG) als wirksames Antisulfonamid. Wenn wir annehmen, daß die PABG ein unentbehrlicher Wirkstoffkomplex für die Zelle darstellt, der durch die Verdrängung der PAB blockiert wird, so muß die PABG eine größere Antisulfonamidaktivität besitzen als PAB. Dieses Ergebnis wurde auch von A u h a g e n [36] berichtet. Umgekehrt finden W a g n e r - J a u r e g g und W a g n e r [37], sowie L a m p e n und J o n e s [38] aber das Gegenteil, also eine kleinere Aktivität der PAB. Man könnte sich fragen, ob hier die PABG nur eine Quelle für PAB sei.

Daß die PABG wahrscheinlich auch ein Teil eines Vitaminkomplexes ist, zeigten dann die Forschungen über die Folsäure, die sich nach der Strukturaufklärung und Synthese durch A n g i e r [39] als Pteroyl-glutaminsäure erwies. Die Folsäure ist ein unentbehrlicher Wachstumsfaktor für eine Anzahl von Mikroorganismen, vor allem Enterococcen und Lactobacillen, und ist imstande, die Wirkung der Sulfonamide aufzuheben. Die Pteroylglutaminsäure enthält die PAB als Bestandteil, wodurch auch hier die Verdrängungstheorie zu ihrem Recht kommt (W o o d s [40]).

Nun aber wurden Substanzen gefunden, die ohne chemische Verwandtschaft mit der PAB einen Antisulfonamidcharakter aufweisen. Es sind dies vor allem Purine und Nucleinsäuren. Aus den mikrobiologischen und cytologischen Versuchen über die Wirkung der Purine (vor allem Adenin) als Antisulfonamide (41, 42, 43) schließt S c h o p f e r, daß die PAB in die Biosynthese der Purine eingreift, und daß durch die Verdrängung der PAB die Synthese der Purine gestört ist. Da die Purine aber nicht nur Bestandteile der Nucleinsäuren sind, sondern wie Adenin auch in Atmungs-coenzymen (Codehydrase I) zu finden sind, so ist es begreiflich, daß diese Störung ein wichtiger Grund der Wachstumshemmung ist. S h i v e und R o b e r t s [44] kommen 1946 unabhängig von S c h o p f e r zu den gleichen Schlüssen. Uebrigens ha-

ben seither S h i v e und Mitarbeiter den chemischen Mechanismus der Wirkung der PAB auf die Biosynthese der Purine weitgehend abklären können, indem sie in den durch Sulfonamid gehemmten Kulturen eine Vorstufe der Purine angehäuften fanden.

Wir sehen also, daß im Anfang die therapeutische Seite der Sulfonamidforschung im Vordergrund stand, und wie mit der Zeit das Interesse sich mehr und mehr der damit verbundenen Wirkstoffphysiologie zuwandte und so das Sulfonamidproblem zu einem allgemein Biologischen wurde.

Die meisten Versuche über die Wirkung der Sulfonamide und deren Aufhebung wurden mit Mikroorganismen ausgeführt, wahrscheinlich weil im Anfang dieser Forschung die Chemotherapie im Vordergrund stand, dann sind Mikroorganismen als auxoheterotrophe Organismen *) sehr geeignet zur Untersuchung solcher Wirkstoffverhältnisse. Demgegenüber bietet die höhere Pflanze den Vorteil, die Wirkung der Sulfonamide auf ein ganzes Organ oder ein Gewebe (Meristem) also zum Beispiel Veränderungen in histologischer und cytologischer Hinsicht zu untersuchen.

Der erste Versuch über die Wirkung der Sulfonamide bei höheren Pflanzen stammt von F o u r n e a u und seinen Mitarbeitern [24] und betrifft die Keimung der Samen von Gartenkresse. Die grundlegenden Versuche von M a n g e n o t und C a r p e n t i e r [45] zeigten, daß das Wurzelwachstum von *Pisum sativum* durch die Sulfonamide im Längenwachstum gehemmt wird und starke histologische Veränderungen erleidet. Weitere Ergebnisse über die Hemmung des Wurzelwachstums stammen von W i e d l i n g [46], S t o l l [47], H a z a r d [48], M a c h t [49] und S c h o p f e r [50].

Alle diese Versuche wurden mit Wurzeln unternommen, die noch mit den Kotyledonen in Verbindung standen. Dabei ist zu bedenken, daß die Kotyledonen als Speicherorgane Vitamine in die Wurzel leiten, die das Wurzelmeristem als auxoheterotrophes Organ selber nicht synthetisieren kann. Daß die Kotyledonen unter anderem durch morphogene Stoffe auch einen formbestimmenden Einfluß haben, zeigt zum Beispiel der große Unterschied der Nebenwurzelzahl und ihrer Länge bei der Wurzelkultur von *Pisum sativum* mit oder ohne Kotyledonen.

*) Als auxoheterotroph wird ein Organismus bezeichnet, der die Fähigkeit zur Synthese der für ihn lebensnotwendigen Wirkstoffe verloren hat (S c h o p f e r).

Erst durch die Organkultur wird jeglicher Einfluß durch Wirkstoffe ausgeschaltet. Die Wirkung der Sulfonamide auf Wachstum isolierter Tomatenwurzeln wurde von B o n n e r [51] untersucht und zeigte deutlich, daß die Wurzel ein hochempfindliches Testobjekt ist und die Organkultur die Methode der Wahl sei.

Aus diesem Grund wählten wir für die Untersuchung über die Wirkung von Sulfonamiden und Antisulfonamiden auf die höhere Pflanze die Methode der sterilen Organkultur. Mit der vorliegenden Arbeit, über deren Anfangsergebnisse eine kurze Mitteilung [52] berichtete, sollte untersucht werden, ob die bisherigen Ergebnisse auf dem Sulfonamidgebiet auch bei der höheren Pflanze und speziell bei der Wurzel bestätigt werden können, und ob neue Erkenntnisse dazu beitragen, weiter in dieses Gebiet des Zellstoffwechsels vorzudringen.

ORGANKULTUR UND GEWEBEKULTUR

Je höher organisiert ein Organismus ist, desto komplizierter ist sein Gesamtstoffwechsel und desto größer die Schwierigkeit, ihn zu überblicken. Denn die Organe und Gewebe eines Organismus haben meistens sehr verschiedene Funktionen, die einander ergänzen und die zusammen koordiniert sind. So ist es praktisch nicht möglich, die physiologischen Vorgänge eines einzelnen Organes zu erfassen, solange dieses Organ noch mit dem Gesamtorganismus in Zusammenhang steht. Nur die Kultur des betreffenden Organes oder des Gewebes für sich allein schließt jegliche Beeinflussung durch anderswo produzierte Stoffe vitaminischer und hormonaler Natur aus und gestattet die Erforschung des selbständigen Stoffwechsels. Erst durch die Organ- und Gewebekultur konnten manche Probleme der Wirkstoffphysiologie gelöst werden.

Die ersten Versuche über pflanzliche Gewebekulturen stammen von H a b e r l a n d t [53]. Später war es K o t t e [54] und R o b b i n s [55] gelungen, Gewebekulturen und Wurzelkulturen zu züchten, die aber nach kurzer Zeit zugrunde gingen. Der Grund an diesem Mißerfolg wird weniger in der Wahl von ungeeigneten Versuchspflanzen liegen, als daß die Nährlösung noch unvollkommen ist. Erst W h i t e [56] war es möglich, Tomatenwurzeln unbeschränkte Zeit lang wachsen zu lassen. Die Wurzeln der meisten Dikotyledonen konnten später unbeschränkte Zeit kultiviert werden, während bis heute das gleiche Ergeb-