

Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 17 (1959)

Artikel: Die Rolle der Folinsäure bei der Zellteilung
Autor: Jacobson, W.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-319503>

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: 02.05.2026

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

W. JACOBSON

(Sir Halley Stewart Research Fellow)

Strangeways Research Laboratory Cambridge, England

Die Rolle der Folsäure bei der Zellteilung

Folsäure (Pteridyl-p-aminobenzoylglutaminsäure) gehört in die Gruppe der Pteridine, die, wie der Name besagt, zuerst als Flügelpigmente der Schmetterlinge chemisch untersucht wurden. Die Studien dieser Substanzen gehen auf das Jahr 1891 zurück, als der spätere Nobelpreisträger Sir FREDERICK GOWLAND HOPKINS die Resultate seiner ersten Arbeiten veröffentlichte, die er als junger Arzt an einem Londoner Hospital gemacht hatte. Fast 50 Jahre nach der Isolierung und Synthese der Folsäure wurde bekannt, daß gewisse Ernährungsanaemien auf einem Mangel an dieser Substanz beruhen. Dr. FARBER (1948) vom Kinderspital in Boston versuchte die Anaemie, welche immer die akute Leukaemie begleitet, mit Folsäure zu behandeln. Dies war ohne Erfolg. Statt dessen wurde der leukaemische Prozeß in einigen Fällen beschleunigt. Diese Beobachtung veranlaßte Dr. FARBER den leukaemischen Kindern hemmende Analoge der Folsäure zu geben. Das ist der Beginn der klinischen Anwendung dieser Verbindungen. Im Gegensatz zu den natürlichen Pteridinen, die wahrscheinlich alle charakterisiert sind durch die Hydroxylgruppe in Position 4 des Pteridinringes, zeigen die synthetischen Antagonisten eine Aminogruppe an dieser Stelle, wie zum Beispiel Aminopterin und A-methopterin, die am häufigsten benützten Folsäure-Antagonisten (Abb. 1).

Im Folgenden werden drei Fragen diskutiert:

1. Wie wirken diese Verbindungen auf die leukaemischen Zellen der Kinderleukaemien und in experimentellen Mäuseleukaemien? Diese Beobachtungen werden auf normale Zellen ausgedehnt und machen es wahrscheinlich, daß alle Zellen, normale und Geschwulstzellen, für eine kurze Periode während der Zellteilung Folsäure bedürfen.

2. Warum brechen die leukaemischen Zellen immer, entweder früher oder später, durch die Hemmung durch, welche die Folsäure-Antagonisten

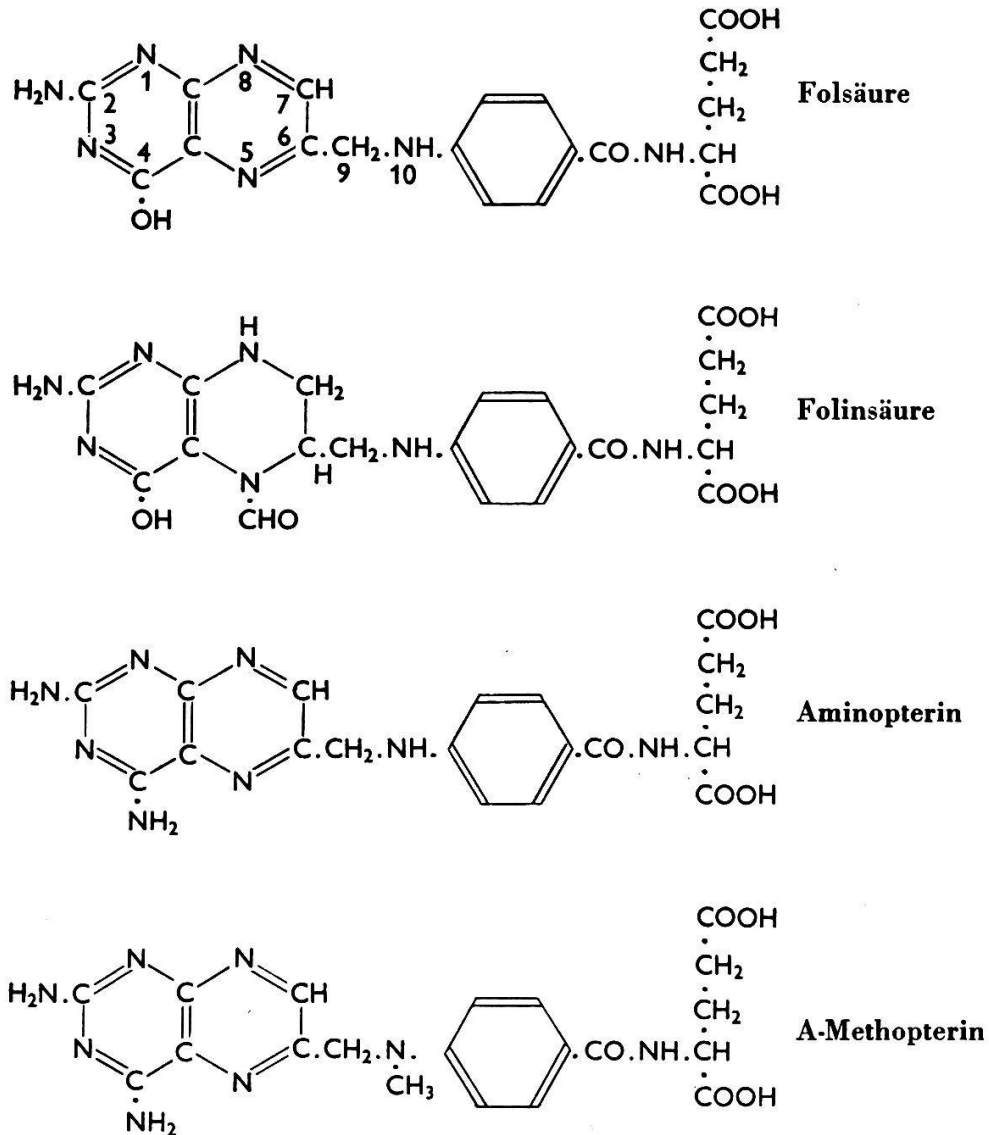


Abb. 1

In den vier Formeln ist der Pteridinring auf der linken Seite und die p-aminobenzoyl-glutaminsäure auf der rechten Seite. Folinsäure ist das 5:6-, 7:8-tetrahydro-5-formyl-Derivat der Folsäure. Aminopterin ist 4-aminofolsäure und A-methopterin ist 4-amino-, 10-methylfolsäure.

verursachen? Es wird gezeigt werden, daß diese und einige andere Zellarten diese Hemmstoffe inaktivieren können.

3. Ein Weg wird gezeigt werden, wie die menschlichen leukaemischen Zellen angegriffen werden können, so daß man schließlich über sie die Oberhand gewinnen sollte.

I. Die Wirkungsweise der Folsäure-Antagonisten

Auf welche Weise wirkt Aminopterin oder A-methopterin? In ungefähr einem Drittel der leukaemischen Kinder werden die leukaemischen Zellen für Monate zerstört. Die übrigen zwei Drittel sprechen kaum oder gar nicht an, und schließlich erliegen alle der Krankheit. Wenn zuviel gegeben wird, dann werden diejenigen normalen Gewebe zerstört, in denen häufige Zellteilungen notwendig sind: das Knochenmark und die Zellen, die den Verdauungskanal auskleiden, besonders die Epithelien des Mundes, Schlundes und Darmes. Die nicht-teilenden Zellen in diesen Organen zeigen anfangs keine Veränderungen. Organe, in denen Zellteilungen sehr selten oder abwesend sind, werden von Aminopterin oder A-methopterin nicht geschädigt. Diese allgemeinen Beobachtungen lenkten die Aufmerksamkeit auf den Prozeß der Zellteilung. Es ergab sich, daß die Folsäure-Antagonisten den Schritt von der Metaphase zur Anaphase blockieren, so daß die teilenden Zellen sich in der Metaphase anhäufen. Die vier Phasen der Mitose sind

1. die Prophase, in der die Chromosomen deutlich erkennbar innerhalb der Kernmembran liegen;
2. die Metaphase, in der die Chromosomen frei im Cytoplasma sind und sich in einer Gruppe ordnen;
3. die Anaphase, in der die 2 Gruppen der Tochterchromosomen vorhanden sind; und
4. die Telophase, in der die 2 Tochterkerne rekonstruiert werden und die Cytoplasmateilung vor sich geht.

Innerhalb 24 Stunden nach der Zugabe von Aminopterin oder A-methopterin ist die prozentuale Verteilung der mitotischen Phasen von ungefähr 45% aller teilenden Knochenmarkszellen in Metaphase zu 60 bis 70% angestiegen, begleitet von einem entsprechenden Fall der Ana- und Telophasen (Abb. 2). Diese Befunde wurden am Knochenmark von 12 Patienten gemacht und sind basiert auf die Zellteilungen in 16 000 Zellen in jedem dieser Fälle. Dieselben Verschiebungen der mitotischen Phasen wurden beobachtet im Knochenmark von Mäusen mit akuter lymphoblastischer Leukaemie innerhalb 2 Stunden nach der Injektion von 1 mg Aminopterin.

Die Hemmung der Zellteilung im Darm nach einer solchen Dosis von Aminopterin kann zum Tode führen, da die Epithelzellen nur ungefähr 3 bis 4 Tage leben und unter normalen Umständen durch neugeformte Zellen ersetzt werden, die aus den kleinen Darmdrüsen, den Lieberkühn-

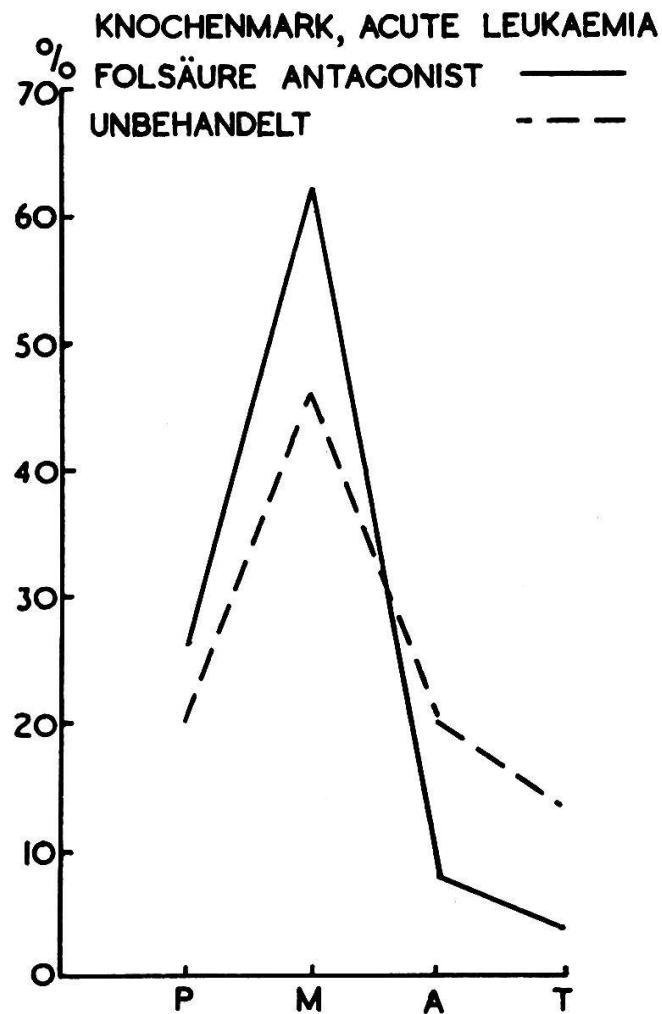


Abb. 2

Prozentuale Verteilung der mitotischen Phasen im Knochenmark eines leukaemischen Kindes bevor (— — —) und 24 Stunden nach (——) 5 mg A-methopterin.
P Prophase; M Metaphase; A Anaphase; T Telophase.

schen Drüsen, hervorwachsen. Innerhalb 3 bis 4 Tagen können die folgenden schweren Veränderungen in der Dünndarmschleimhaut von Mäusen beobachtet werden: die feinen Zotten, die normalerweise von einer Lage dünner prismatischer Epithelzellen bekleidet sind, erscheinen nun als kurze, plumpe Strukturen, bedeckt mit großen, kubischen vacuolierten Zellen. Im Schnitt sind zehn von ihnen hinreichend, eine Zotte zu bedecken, wo zuvor 100 normale Zellen benötigt waren. Die Drüsen haben ihre Verbindung mit dem Oberflächenepithel verloren, da keine Zellvermehrung stattfindet und die Zellen des Drüsenhalses sich auf die Zotten geschoben haben. In der Schleimhaut formen die abgeschlossenen Drüsen Zysten. Ausgedehnte Zelldegeneration tritt nach 3 bis 5 Tagen ein, weite

Flächen der Darmschleimhaut sind eine unbedeckte Wunde, und die folgende Bakteraemie führt zum Tode am vierten bis sechsten Tage. Schon 4 Stunden nach der Injektion von 1 mg Aminopterin kann man die Zellteilungen, gehemmt in Metaphase, in den kleinen Darmdrüsen vorfinden. Dieselben Bilder, die man bei Mäusen experimentell erzeugen kann, können auch unter entsprechenden Umständen im menschlichen Darm gefunden werden.

Es war nun wichtig, 3 Punkte aufzuklären: 1. Ist dieser Effekt ein spezieller, beschränkt auf die oben erwähnten Typen von teilenden Zellen, oder ist es ein allgemeiner Effekt auf alle Zellen in Mitosis? 2. Ist es ein direkter Effekt oder wird das Aminopterin erst verändert, bevor es wirkt? 3. Welche Verbindung wird durch Aminopterin von seiner normalen Funktion verdrängt, Folsäure oder ein Derivat der Folsäure?

1. Spezielle oder allgemeine Hemmung der Mitose? Fibroblasten oder Osteoblasten von Hühnerembryonen sind wohl genügend weit entfernt von menschlichen leukaemischen Zellen, um diese Frage zu beantworten. Die embryonalen Hühnerzellen können in Gewebekulturen, isoliert vom Organismus, gezüchtet werden und waren somit auch geeignet, die 2. Frage, direkte oder indirekte Wirkung, zu beantworten. Schließlich waren sie auch nützlich in der Untersuchung der letzten Frage: ist Folsäure die physiologisch wirkende Substanz während der Zellteilung oder ist es ein Derivat?

In den 48 Stunden alten Kulturen von Osteoblasten und Fibroblasten finden sich zahlreiche Mitosen. Innerhalb 15 Minuten nachdem ein kleiner Tropfen einer 0,05 %igen Lösung von Aminopterin in Tyrode's Salzlösung auf die Kulturen gebracht worden ist, können die folgenden Beobachtungen gemacht werden: die ruhenden Zellen zeigen keine Veränderung; die teilenden Zellen, soweit sie in Prophase sind, erscheinen normal. Fast alle Metaphasen sind gehemmt und die Chromosomen sind in einem dichten Haufen verklumpt. Anaphasen fehlen beinahe vollständig. Diejenigen Zellen, die in diesem Stadium der Teilung waren, sind in die Telophase fortgeschritten, und Zellen, die am Anfang der 15 Minuten in Telophase waren, haben sich geteilt und die 2 Tochterzellen geformt. Die prozentuale Verteilung der mitotischen Phasen zeigt, daß Zellen in die Mitose eintreten und sich in Metaphase anhäufen. Ana- und Telophasen sind nicht gehemmt. Die unbehandelten Kontrollen haben 18 % Prophasen, 38 % Metaphasen, 23 % Anaphasen und 21 % Telophasen; 15 Minuten nach der Behandlung mit Aminopterin ist die prozentuale Verteilung: 20 % Pro-, 69 % Meta-, 0 % Ana- und 11 % Telophasen (Abb. 3).

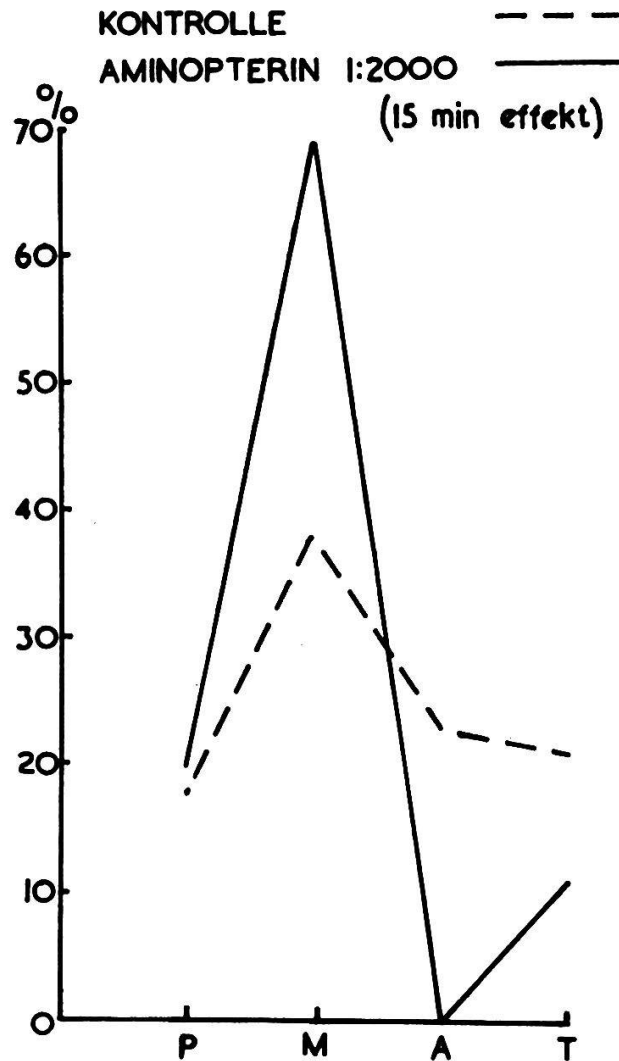


Abb. 3

Prozentuale Verteilung der mitotischen Phasen in hühnerembryonalen Osteoblasten in Gewebekulturen, unbehandelt (— — —) und 15 Minuten nach (—) Aminopterin (0,05 %). Abkürzungen wie in Abb. 2.

Die Antwort auf die 1. Frage ist somit: Aminopterin blockiert wahrscheinlich ganz allgemein die Funktion einer Substanz, die für den Schritt von Meta- zu Anaphase wesentlich ist.

2. Die Frage, ob das Aminopterin direkt auf die Zellen wirkt, muß im Lichte der obigen Experimente an Zellen in Gewebekulturen bejahend beantwortet werden.

3. Welche physiologische Substanz wird vom Aminopterin verdrängt? Wenn eine Mischung von Aminopterin und Folsäure auf die Zellen in Gewebekulturen gebracht wird, so erhält man immer den vollen Hemmungseffekt des Aminoptेरins, selbst wenn schwache Aminopterinlösungen mit

verhältnismäßig hohen Konzentrationen von Folsäure gemischt werden: zum Beispiel 0,005 % Aminopterin und 1 % Folsäure. Dasselbe Resultat erhält man, wenn Zellen für 48 Stunden in einem Medium gewachsen sind, das 1 % Folsäure enthält. Mit anderen Worten: es ist unwahrscheinlich, daß die Ursache der Aminopterin-Hemmung auf einer Verdrängung der Folsäure beruhen kann. Die Osteoblasten und Fibroblasten waren ferner nicht im Stande, innerhalb 48 Stunden auch nur einen Teil der Folsäure in die physiologisch funktionierende Form zu verwandeln.

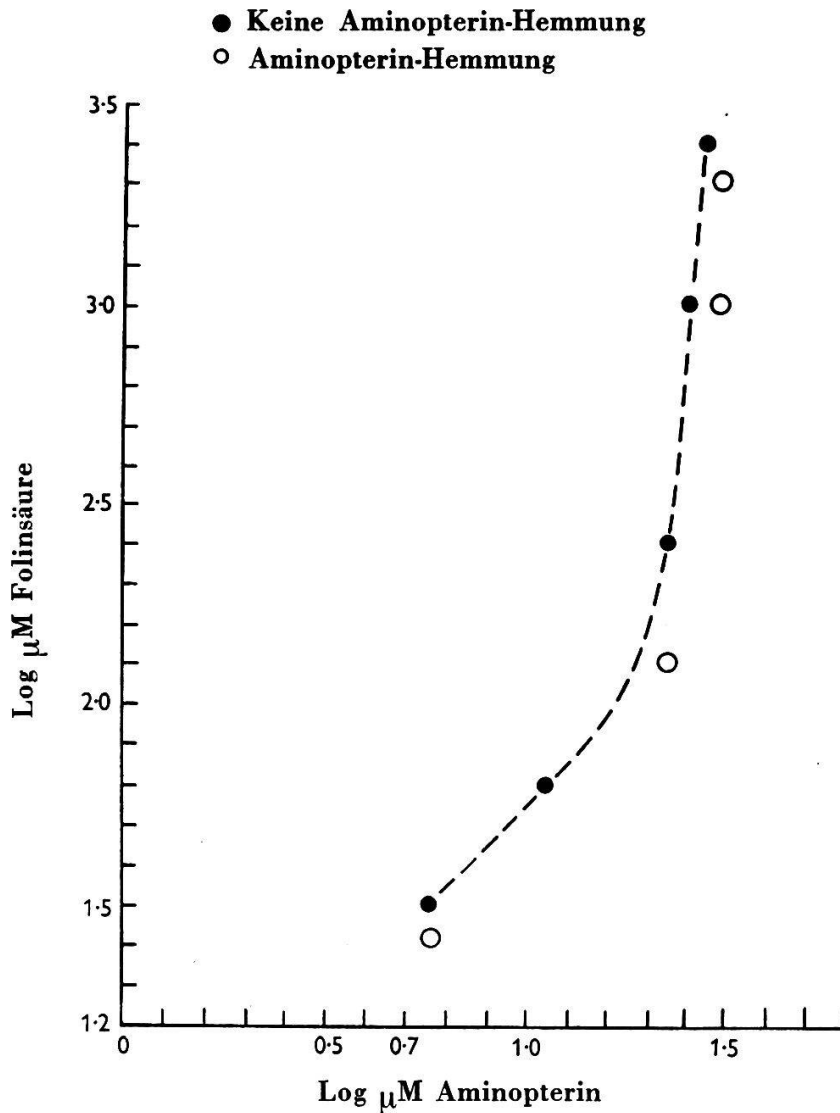


Abb. 4

Konzentrationen von Folsäure (Ordinate), die notwendig sind für die vollständige Verhinderung (●) der Mitosenhemmung durch die entsprechende Konzentration von Aminopterin (Abszisse). (○) Konzentrationen von Folsäure, die nicht hinreichend waren, eine Mitosenhemmung durch Aminopterin zu verhüten. Folsäure und Aminopterin wurden in allen Experimenten gleichzeitig angewandt.

Wenn Folinsäure, mit Aminopterin gemischt, gleichzeitig auf die Zellen einwirkt, kann jegliche Hemmung verhütet werden, vorausgesetzt, daß Folinsäure im Überschuß anwesend ist. Das wurde für 5 Konzentrationen von Aminopterin gezeigt. Für schwache Konzentrationen (0,0025 %) von Aminopterin waren ungefähr 10fache Mengen von Folinsäure nötig für vollständige Erhaltung der Zellteilung; für höhere Konzentrationen (0,0125 %) bedurfte es 0,8 % Folinsäure. Die Beziehung der Folinsäurekonzentrationen, die völligen Schutz gegen eine Hemmung von Aminopterin gewähren, und der Konzentrationen des Inhibitors ist keine lineare, selbst nicht in logarithmischen Koordinaten (Abb. 4). Es kann daraus geschlossen werden, daß Folinsäure (oder ein sehr nahes Derivat) durch Aminopterin verdrängt wird, und daß Folinsäure (oder ein Derivat) unabhömmlich ist für die Zellteilung.

Die Funktion der Folinsäure. Folinsäure ist notwendig für den Schritt von Meta- zu Anaphase, d. h. für die längsweise Trennung der beiden Chromosomenhälften (Chromatiden). Ohne Folinsäure kann dieser Schritt nicht gemacht werden. In diesem Zusammenhang ist es nicht uninteressant darauf hinzuweisen, daß die Chromosomen vom Ende der Prophase an außer dem Desoxyribonucleoprotein auch noch eine Lage von Ribonucleoprotein besitzen (RNP). Dieses chromosomale RNP wird in Anaphase in das Cytoplasma transferiert. Es ist möglich, daß dieser Prozeß die räumliche Trennung der Chromosomenhälften veranlaßt. Ohne funktionierende Folinsäure wird das RNP von den Chromosomen nicht abgegeben. Folinsäure ist die einzige Substanz, von der wir wissen, daß sie für die Zellteilung eine wichtige Funktion hat, und zwar während einer Periode von nur wenigen Minuten (JACOBSON, 1954a).

Eine andere Aufgabe der Folinsäure ist die folgende: Nach Beendigung der Zellteilung müssen die beiden Tochterzellen zur Größe der Elternzellen heranwachsen. Das erfordert die Verdoppelung der Nucleoproteine; während der eigentlichen Mitose verdoppeln sich diese nicht. Für die *de novo* Synthese der Purine sind Enzyme benötigt, die Folinsäure (oder ein nahes Derivat) als prosthetische Gruppe haben. Die Kohlenstoffatome 8 und 2 des Purinringes werden durch ein solches Enzym eingegliedert. Durch C₈ wird der Imidazolring des Purines geschlossen, durch C₂ wird der Pyrimidinring geschlossen und somit der Purinring vervollständigt (BUCHANAN, 1957; GREENBERG, 1957).

II. Die Inaktivierung des Aminopterins und A-methopterins

Wie ist es zu erklären, daß die leukaemischen Zellen durch die Hemmung durchbrechen, so daß man im post-mortem-Material von den Patienten, die mit den Folsäure-Antagonisten behandelt sind, alle Stadien der Mitose in den leukaemischen Zellen findet? Ganz entsprechenderweise kann man nach 24 Stunden an den Gewebekulturen der Hühnerfibroblasten, die nach 15 Minuten der Aminopterinwirkung eine völlige Hemmung in Metaphase zeigen, kaum einen Unterschied von den normalen Kontrollen beobachten. Haben die Zellen sich unabhängig von der Folsäure gemacht oder haben sie den Hemmstoff zerstört? Die erste Frage war einfach zu beantworten. Bringt man einen frischen Tropfen Aminopterin auf die Zellen, die vor 24 oder 48 Stunden die Blockierung in Metaphase zeigten, so erhält man wieder nach 15 Minuten denselben Effekt. Sie benötigen Folsäure für die Zellteilung wie zuvor.

Was geschieht mit Aminopterin (und A-methopterin), wenn es leukaemischen oder anderen Zellen ausgesetzt ist? Ein einfaches Testsystem wurde angewendet. Drei kleine Flaschen wurden für 24 Stunden im Brutschrank gelassen. In der ersten waren Zellen und Aminopterin, in der zweiten die Zellen allein und in der dritten Aminopterin allein. Nach 24 Stunden wurden die drei Flüssigkeiten auf ihre Hemmung von Mitosen an Gewebekulturen von Hühnerosteoblasten untersucht. Aminopterin (in der dritten Flasche) hat seine volle Hemmwirkung behalten. Die Flüssigkeit von den Zellen (in der zweiten Flasche) hat keinen Einfluß auf die Zellteilung in den Gewebekulturen. Aminopterin, das für 24 Stunden leukaemischen Zellen ausgesetzt war (in der ersten Flasche), hat seine hemmende Wirkung vollständig verloren. Das wurde bei 15 Kindern mit akuter Leukämie gefunden. Dieselben Resultate wurden mit der Mäuseleukämie erhalten, während normales Knochenmark und normale Lymphknoten keinen meßbaren Effekt auf das Aminopterin ausübten. Menschliches Blutplasma verändert den Antagonisten nicht, aber normale Erythrocyten und Leukocyten können Aminopterin inaktivieren. Derselbe Effekt wurde mit embryonalen Hühnerosteoblasten gefunden. Nach 24 Stunden Bebrütung mit diesen Zellen hat Aminopterin seine Hemmkraft verloren (JACOBSON, 1954b).

Welche Veränderungen sind an dieser Verbindung vorgegangen? Das ultraviolette Absorptionsspektrum des kristallisierten, inaktiven Aminopterins ist identisch mit demjenigen der aktiven Substanz. Wenn das inaktivierte Aminopterin für einige Minuten bei Zimmertemperatur einer

sehr schwachen Säure oder Alkali ausgesetzt ist und dann sorgfältig neutralisiert wird, so gewinnt es seine ursprüngliche Hemmwirkung zurück. Es wurde ferner gefunden, daß A-methopterin in der gleichen Weise inaktiviert wurde, aber ein dritter Antagonist, obwohl ein sehr schwacher, wurde nicht inaktiviert. Das war Amino-An-Fol, welches an Stelle der terminalen Glutaminsäure Asparaginsäure hat, im übrigen aber dem Aminopterin entspricht. Die Asparaginsäure hat ein Kohlenstoffatom weniger als die Glutaminsäure.

Die folgende Arbeitshypothese für den Mechanismus der Inaktivierung des Aminopterin und A-methopterin wurde untersucht. Im Hinblick auf das unveränderte UV-Absorptionsspektrum, die Reaktivierung mit sehr schwachen Säuren oder Basen, und die Resistenz des Amino-An-Fols könnte die Inaktivierung durch eine Ringschließung der terminalen Glutaminsäure verursacht sein, die so zu einer Pyrrolidonkarbonsäure umgewandelt wird. Die Resistenz gegen Inaktivierung des Amino-An-Fols könnte erklärbar sein auf Grund seiner terminalen Asparaginsäure, die wegen ihrer Kürze (3 an Stelle der 4 Kohlenstoffatome) eine Ringschließung unmöglich macht.

Die folgenden zwei Experimente verleihen dieser Hypothese weiteres Gewicht. 1. Die Ba-salze des Aminopterin und seiner inaktiven Form wurden hergestellt. Die Gehalte an Ba sind theoretisch 23,9 % für Aminopterin und 14 % für die inaktive Form. Gefunden wurden 24,5 % für Aminopterin und 15,1 und 14,8 % für die inaktive Form, vorausgesetzt, daß in der Präparation keine nennenswerte Abweichung von der Neutralität erfolgt. 2. Eine verhältnismäßig hohe Konzentration von Glutaminat oder p-amino-benzoyl-glutaminat sollten das für die Inaktivierung verantwortliche Enzym so saturieren, daß die Zellen nicht im Stande wären, Aminopterin zu inaktivieren. Dieses wurde experimentell mit leukaemischen Mäusezellen bestätigt. In der Gegenwart von zehnfachen Konzentrationen dieser Verbindungen behielt das Aminopterin seine volle Aktivität nach 24-stündiger Bebrütung mit diesen Zellen.

III. Synthese der Folsäure und eines Antagonisten

In Fällen von akuter Leukaemie, die mit Folsäure-Antagonist behandelt werden, können viele Gewebe Zeichen eines Folsäuremangels haben, und doch vermehren sich die leukaemischen Zellen. Hier sind zwei Möglichkeiten: 1. entweder absorbieren die bösartigen Zellen die letzten Spuren der vorhandenen Folsäure (diese Hypothese konnte nicht untersucht wer-

den), oder 2. sind diese Zellen imstande Folsäure zu synthetisieren, eine Eigenschaft, die normalen Säugetierzellen fehlt. Wäre das der Fall, dann kann man diese Fähigkeit der leukaemischen Zellen ausnützen und ihnen ‚falsche‘ Vorläufer geben, so daß sie mit diesen ein hemmendes Analog synthetisieren (Abb. 5). Die folgenden Experimente wurden mit Mäuse-

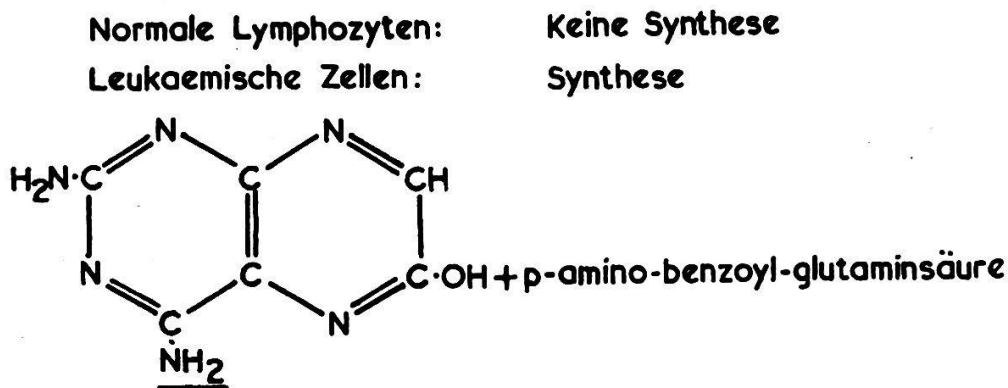
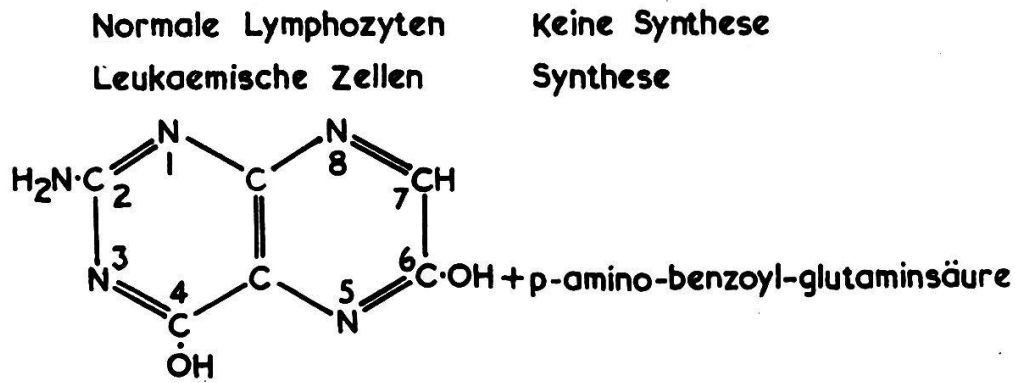


Abb. 5

Die obere Hälfte zeigt, daß normale Zellen von Xanthopterin (dem «physiologischen» Pteridin) und p-amino-benzoyl-glutaminsäure, Fol- und Folsäure nicht aufbauen können. Leukaemische Zellen sind dazu im Stande. Die untere Hälfte zeigt die entsprechenden Experimente mit Diaminopterin (dem «antagonistischen» Pteridin). Normale Zellen können damit keinen Antagonisten aufbauen, im Gegensatz zu leukaemischen Zellen.

zellen ausgeführt. Zuerst die normalen Kontrollen: Lymphocyten und Lymphoblasten von normalen Lymphknoten enthalten eine gewisse Menge Folsäure, die nicht ansteigt, wenn sie mit dem physiologisch konfigurierten Xanthopterin und p-amino-benzoyl-glutaminsäure bebrütet werden, und die nicht abfällt, wenn sie dem antagonistisch konfigurierten Diaminopterin ausgesetzt sind. Normale Zellen können Vorläufer der

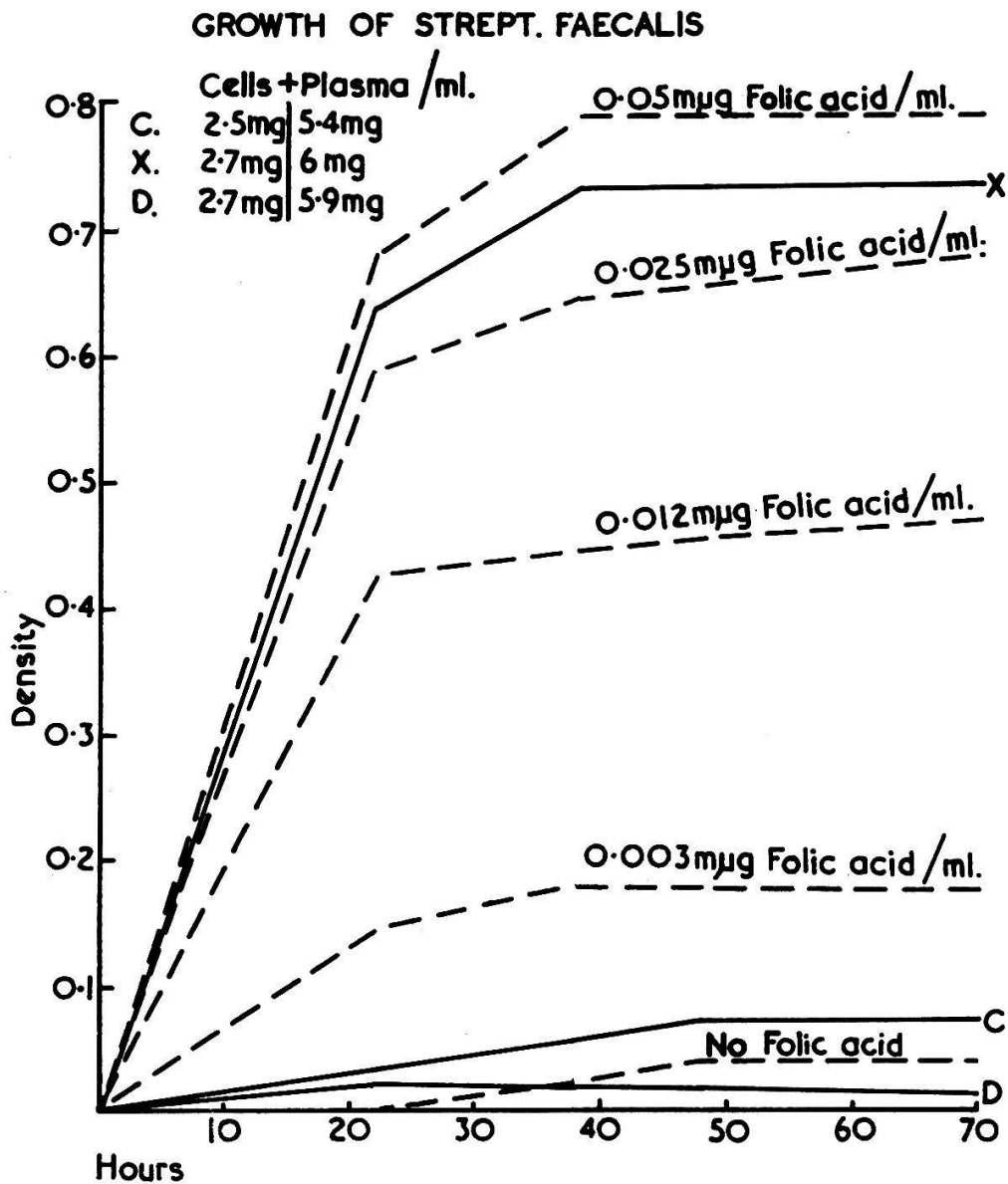


Abb. 6

Leukaemische Zellen von einem Kinde wurden während 4 Stunden bebrütet: in Tyrode's Salzlösung als Kontrolle (C),

mit Xanthopterin und p-amino-benzoyl-glutaminsäure (X),

mit Diaminopteridin und p-amino-benzoyl-glutaminsäure (D).

Folsäure wurde mikrobiologisch mit Streptococcus faecalis bestimmt. Die Quantitäten, die dem Kulturmedium (per ml.) zugesetzt wurden, finden sich in der linken oberen Ecke.

-----: Standardwachstumskurven, entsprechend der Folsäuremenge, die dem Medium zugesetzt wurden.

———: Kurve C zeigt, daß 2,5 mg leukaemische Zellen + 5,4 mg Plasma/ml Kulturmedium eine geringe Menge Folsäure enthalten.

Kurve X zeigt, daß die leukaemischen Zellen (2,7 mg) Folsäure synthetisiert haben.

Kurve D zeigt, daß die Zellen nun keine meßbare Folsäure enthielten.

Zusatz zum Medium von Xanthopterin, Diaminopteridin und p-amino-benzoyl-glutaminsäure, in der Abwesenheit von Zellen, haben keinen Effekt auf das Wachstum von Streptococcus faecalis.

Ordinate: Dichte des Wachstums von Streptococcus faecalis; Abszisse: Stunden.

Folsäure für eine Synthese nicht verwenden, weder die ‚richtigen‘ noch die ‚falschen‘ Vorläufer. Im Gegensatz hierzu synthetisieren die leukaemischen Zellen mit dem «physiologischen» Pteridin (Xanthopterin) mehr Fol- und Folsäure, und mit dem «antagonistischen» Pteridin (2:4 (NH₂)₂, 6:OH-Pteridin) einen Antagonisten, der die in den leukaemischen Zellen vorhandene Fol- oder Folsäure herabsetzt (JACOBSON, 1958). Diese Untersuchungen werden jetzt an Fällen von akuter Leukämie fortgesetzt (Abb. 6).

Zusammenfassend kann gesagt werden:

1. Folsäure ist notwendig in der Zellteilung.
2. Folsäure-Antagonisten, wie Aminopterin und A-methopterin können von einigen normalen und von leukaemischen Zellen inaktiviert werden.
3. In *in vitro*-Experimenten mit leukaemischen Zellen von Mäusen war es möglich, diese Inaktivierung zu verhindern.
4. Leukaemische Zellen von Mäusen, im Gegensatz zu normalen Zellen, waren im Stande, von «physiologischen» Vorläufern Folsäure zu synthetisieren. Von antagonistisch konfigurierten Vorläufern formten sie einen Antagonisten.

Literaturverzeichnis

- BUCHANAN, J. M. (1957): The enzymatic synthesis of the purines. In «The Chemistry and Biology of Purines», Ciba Foundation Symposium, London: Churchill.
- FARBER, S., DIAMOND, L. K., MERCER, R. D., SYLVESTER, R. F. JR., and WOLFF, J. A. (1948): Temporary remission in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *New Engl. J. Med.*, Vol. 238, p. 787.
- GREENBERG, G. R. (1957): Some aspects of the biosynthesis of purine nucleotides on the activation of the one-carbon unit. In «The Chemistry and Biology of Purines», Ciba Foundation Symposium, London: Churchill.
- HOPKINS, F. G. (1891): Pigment in yellow butterflies. *Nature (London)*, Vol. 4, p. 147 and (1895) *Philos. Trans. Roy. Soc.*, Vol. 186, p. 661.
- JACOBSON, W. (1954a): The mode of action of folic acid antagonists on cells. The function of the *Leuconostoc citrovorum* factor in cell division and the inactivation of aminopterin. *J. Physiol.*, Vol. 123, p. 603 and 618.
- (1954b): The mode of action of folic acid antagonists and the function of the *Leuconostoc citrovorum* factor. In «The Chemistry and Biology of Pteridines». Ciba Foundation Symposium, London: Churchill.
- (1958): The toxic action of drugs on the bone marrow. In «The evaluation of drug toxicity», London: Churchill.

Manuskript eingegangen am 31. März 1959