

# Rückblicke und Ausblicke in der Biochemie

Autor(en): **Karrer, P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **119 (1938)**

PDF erstellt am: **19.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-90417>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Rückblicke und Ausblicke in der Biochemie

Von

P. KARRER, Zürich

Die Aufgabe der Biochemie erschöpft sich nicht darin, organische Stoffe aus Organismen zu isolieren und chemisch zu untersuchen; SCHEELE und andere, die in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts diesen Weg beschritten, rechnen wir nicht zu den Biochemikern. Biochemie beginnt dort, wo man besondere chemische Verbindungen oder besondere chemische Reaktionen als wesentliche Faktoren eines lebenden Systems, die zur Formbildung und zum Ablauf der Zellreaktionen unerlässlich sind, als solche erkennt und studiert. Zu den Aufgaben der Biochemie gehört also vor allem die Erforschung des Schicksals, dem die chemischen Stoffe in der lebenden Zelle unterworfen sind, die Aufklärung der chemischen Reaktionen, auf denen die Lebensvorgänge beruhen.

Zu den ersten, die biologisches Denken mit Chemie zu verbinden suchten, gehören LIEBIG und PASTEUR; sie trachteten u. a. danach, über die Vorgänge der Gärung genauere Vorstellungen zu gewinnen. Dass diese Bestrebungen damals nur geringe Erfolge haben konnten, können wir heute, wo wir die ganze Kompliziertheit dieser Vorgänge besser überblicken, leicht verstehen. Die organische Chemie war damals noch viel zu wenig entwickelt, die Zeit für eine erfolgversprechende biochemische Forschung noch nicht gekommen. Die folgenden fünf Jahrzehnte sehen wir denn auch ganz im Zeichen einfacherer chemischer Aufgaben: man synthetisierte, erschloss die Benzolderivate und entwickelte aus diesen die grossen Gruppen künstlicher Farbstoffe und Pharmaceutica. Erst um die letzte Jahrhundertwende erwachte die Biochemie, getragen von der ungeheuren Fülle neuer Erkenntnisse der organischen Chemie, zu neuem Leben.

Wie ein Fluss, der aus unsern Alpen kommt, häufig nicht eine einzige Quelle hat, sondern sich aus mehreren oder vielen

kleinen Bächen formt, so geht auch die biochemische Forschung auf verschiedene Ausgangspunkte zurück. Gestatten Sie mir, aus diesen drei herauszugreifen, die sicherlich zu den wichtigsten und folgenschwersten gehörten und die zeitlich alle ungefähr in die Jahre der letzten Jahrhundertwende fallen.

Den einen Ausgangspunkt bilden die bekannten und klassischen Untersuchungen EMIL FISCHERS über Kohlenhydrate, Aminosäuren, Polypeptide und Eiweiss, sowie über Purine. In meisterhafter Weise gelang es ihm, die Chemie dieser Naturstoffe zu erschliessen und über ihre Entstehung und ihr Schicksal im Organismus manche wertvolle Auskunft zu erlangen; sie sind zum Teil verbunden mit wertvollen Studien über enzymatische Vorgänge.

Ein zweiter Ausgangspunkt der modernen biochemischen Forschung ist die 1897 erfolgte Entdeckung BUCHNERS, dass Presssaft aus Hefezellen Zucker in Gärung versetzen kann, dass sich also das Enzym der Gärung von der Hefezelle trennen lässt. Diese Entdeckung war nicht nur für die Erkenntnis der Gärungsvorgänge von fundamentaler Bedeutung, sondern hat wie wenige andere allgemein befruchtend auf die biochemische Forschung gewirkt. Das Gärungsproblem, das seit PASTEUR keine nennenswerten Fortschritte erfahren hatte, war damit einer eingehenderen Bearbeitung zugänglich gemacht. Aber fast 40 Jahre hat es noch gedauert, bis sich unsere Vorstellungen darüber abrundeten; es ist reizvoll, diese verschiedenen Stadien wissenschaftlicher Erkenntnisse heute an uns vorbeiziehen zu lassen, geben sie uns doch ein eindrucksvolles Beispiel, wie weitgehend sich die Auffassungen ändern und wie kompliziert ein biologisch-chemischer Vorgang gestaltet ist.

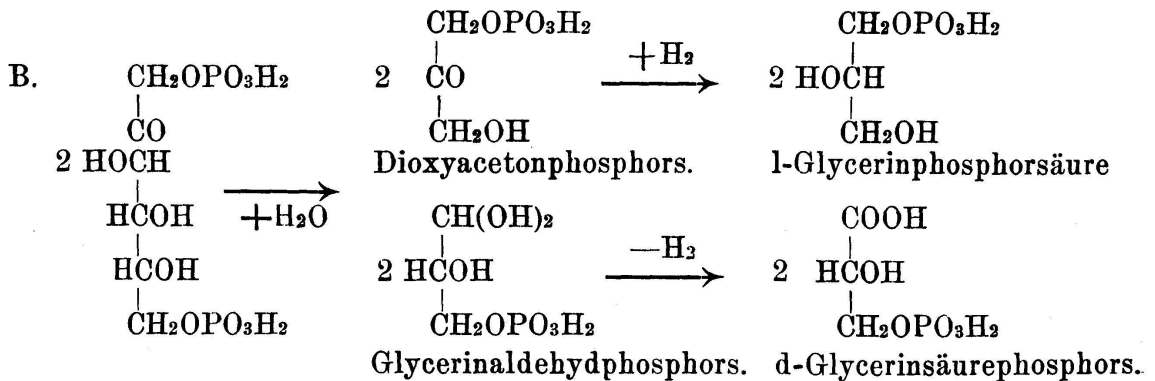
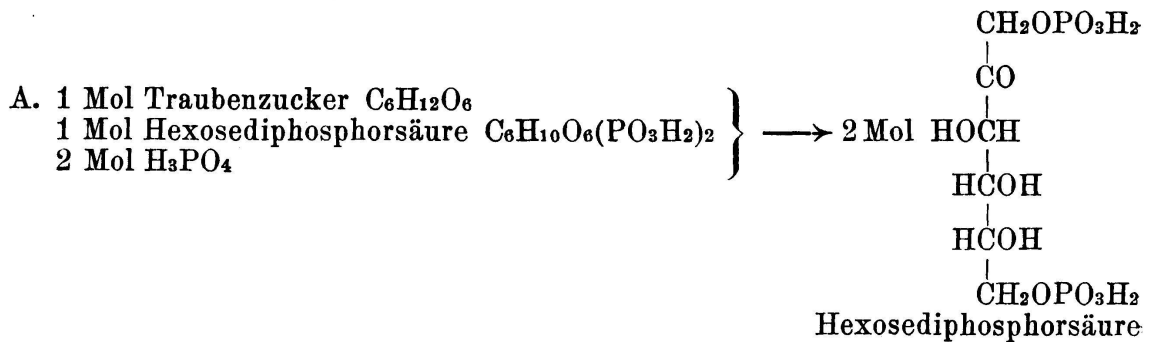
Durch LAVOISIERS Untersuchungen wurde vor 150 Jahren der Nachweis erbracht, dass Zucker bei der Gärung Alkohol und Kohlendioxyd liefert; GAY LUSSAC ermittelte die Mengenverhältnisse, in denen sich diese Reaktion vollzieht, die wir in unsern heutigen Formeln durch die Gleichung



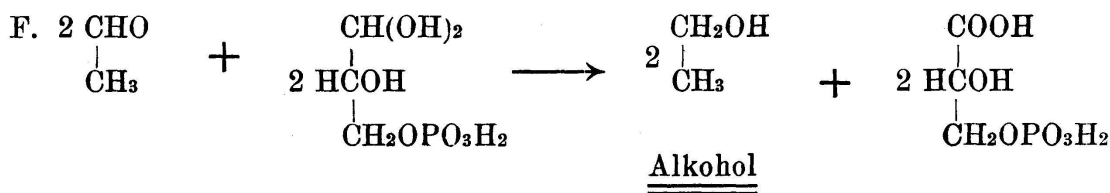
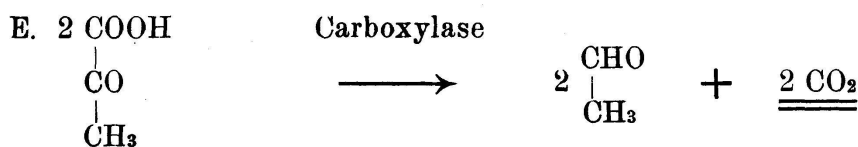
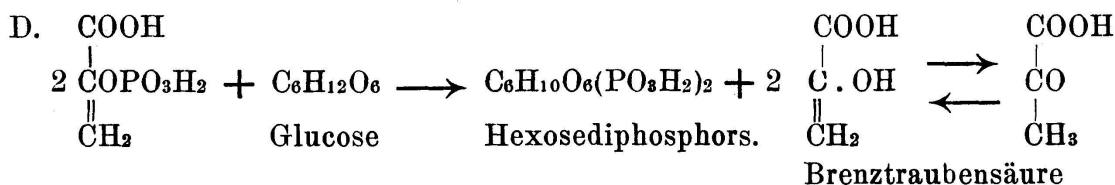
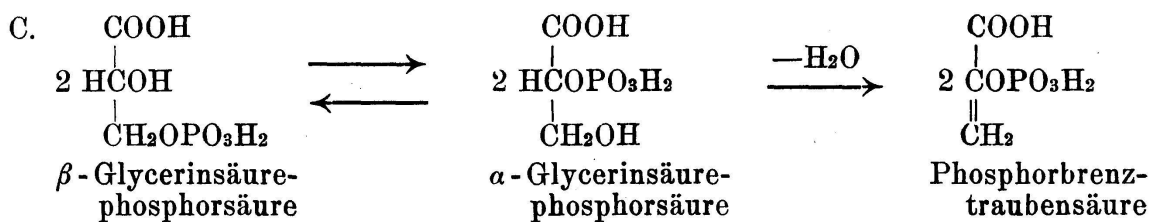
ausdrücken. 1835 zeigten dann CAGNIARD DE LA TOUR und SCHWAMM ungefähr gleichzeitig und unabhängig voneinander, dass die Hefe, die die Gärung veranlasst, ein lebender Organismus ist. Von TURPIN stammt das Bild, der Zucker sei das Nahrungsmittel der Hefe und Alkohol und Kohlendioxyd, die Gärprodukte, würden von den Pilzen als Stoffwechselprodukte ausgeschieden, sie seien deren

Exkrementen. Die Tatsache, dass wenig Hefe eine grosse Zuckermenge zu zersetzen vermag, suchte sich LIEBIG (1839) so zu erklären, dass er annahm, ein Ferment, wie die Hefe, sei ein in Zersetzung begriffener Körper, der seine innere Bewegung auf die gärfähigen Stoffe übertrage und deren Zerfall herbeiführe. PASTEUR endlich vertrat die Auffassung, die anärobe alkoholische Gärung werde dadurch veranlasst, dass die Hefepilze dem Zucker Sauerstoff entziehen und diesen damit zum Zerfall bringen.

Die moderne Erforschung der Gärungsvorgänge setzte, wie bereits gesagt, mit der Entdeckung BUCHNERS ein, dass ein von der Hefezelle abtrennbares Ferment oder Enzym, die Zymase, die Spaltung des Zuckers in Alkohol und CO<sub>2</sub> bewirkt. In Forschungen, die sich über vier Jahrzehnte erstrecken und die sich insbesondere an die Namen NEUBERG, HARDEN, v. EULER, EMBDEN, MEYERHOF und WARBURG knüpfen, wurde nun einerseits versucht, den Mechanismus der alkoholischen Gärung, d. h. die Zwischenprodukte des Zuckerzerfalls, aufzuklären, andererseits die chemische Natur der Gärungsfermente zu ermitteln. Sie sehen hier das heutige Gärungsschema aufgezeichnet, das in allen wesentlichen Punkten als bewiesen angesehen werden darf. In einem komplizierten Mechanismus wird das Zuckermolekül über viele Zwischenstufen schliesslich bis zu den Endprodukten Alkohol und CO<sub>2</sub> abgebaut :







Wenn wir uns nochmals erinnern, dass TURPIN die Gärungsprodukte Alkohol und Kohlendioxyd als Exkremente der Hefepilze auffasste und damit das moderne Gärungsschema vergleichen, so werden uns die eminenten Fortschritte bewusst, welche die systematische biochemische Forschung auf diesem Gebiet zeitigte.

Alle die besprochenen Teilvorgänge der alkoholischen Gärung werden durch das Eingreifen besonderer Fermente ausgelöst, auf die ich später zurückkomme.

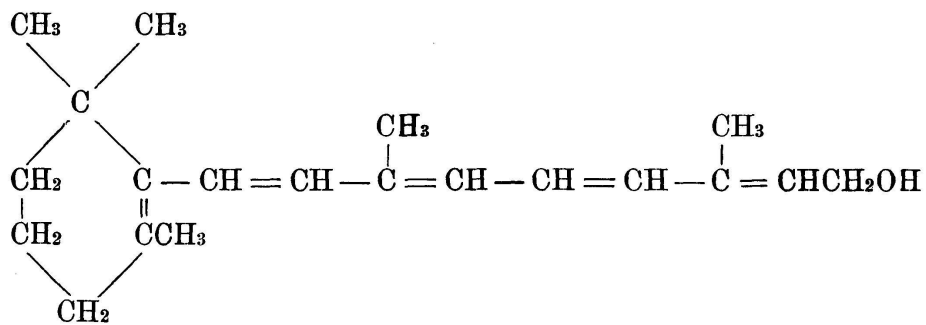
Vorher möchte ich auf einen dritten Ausgangspunkt der modernen biochemischen Forschung hinweisen. Das 19. Jahrhundert hatte die Erkenntnis gebracht, dass Eiweiss, Kohlehydrate und Fette die wichtigsten und unentbehrlichen Bestandteile der tierischen und menschlichen Nahrung sind. Aber bereits in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde beobachtet, dass man Mäuse wohl mit Milch ernähren kann, nicht aber mit einer Mischung von gereinigtem Eiweiss, Fett und Kohlehydraten. Dies veranlasste den Physiologen BUNGE in Basel, in seinem Lehrbuch der Physiologie und pathologischen Chemie im Jahre 1887 die Frage aufzuwerfen: « Enthält die Milch ausser Eiweiss, Fett

und Kohlehydraten noch andere organische Stoffe, die gleichfalls für die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind? »

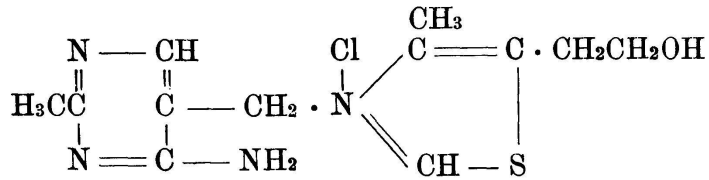
Dass es solche Stoffe gibt, kann man heute nicht nur in Lehrbüchern der Physiologie und Chemie, sondern auch in jedem besseren Kochbuch und in jeder Tageszeitung lesen; es sind die Vitamine, von vielen als gute Geister der Küche verehrt und angebetet, andern eine stete Ursache der Angst, da sie fürchten, für ihr leibliches Wohl nicht genügender Mengen habhaft werden zu können.

Die ersten grundlegenden Beobachtungen über die Existenz solcher Vitamine fallen ebenfalls in die Zeit der Jahrhundertwende und sind mit den Namen ELJKMAN, HOPKINS, HOLST, MC COL- LUM, MENDEL, OSBORNE, STEENBOCK und vielen andern verbunden. Heute kennen wir eine grössere Zahl unentbehrlicher Wirkstoffe, die der Organismus nur in kleiner Menge bedarf, die in diesen Quantitäten aber unentbehrlich sind. Dazu gehören auch viele Elemente, die sich im tierischen und menschlichen Organismus nur in Spuren finden und daher in früheren Betrachtungen vernachlässigt worden sind. Als lebensnotwendig dürfen ausser Kohlenstoff, Stickstoff, Phosphor, Schwefel, Sauerstoff, Wasserstoff, Kalium, Magnesium, Calcium, Eisen, Jod auch verschiedene andere Elemente bezeichnet werden, insbesondere Mangan, Bor, Kupfer, Zink, Natrium, Chlor, vielleicht auch Aluminium und Silicium.

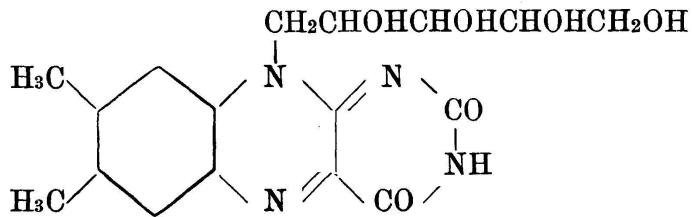
Die eigentlichen Vitamine sind kompliziert gebaute, organische Stoffe, die fast ausnahmslos Verbindungsgruppen angehören, die vor der Bearbeitung der Vitamine unbekannt gewesen waren. Nachstehend folgen die Formeln der bisher konstitutionell aufgeklärten Vitamine, die einen Überblick über dieses Gebiet erlauben :



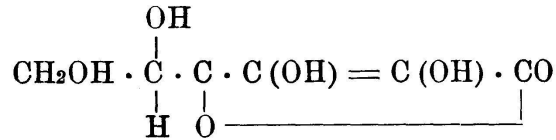
*Vitamin A*; epithelisierendes (antixerophthalmisches) Vitamin  
 Axerophthol



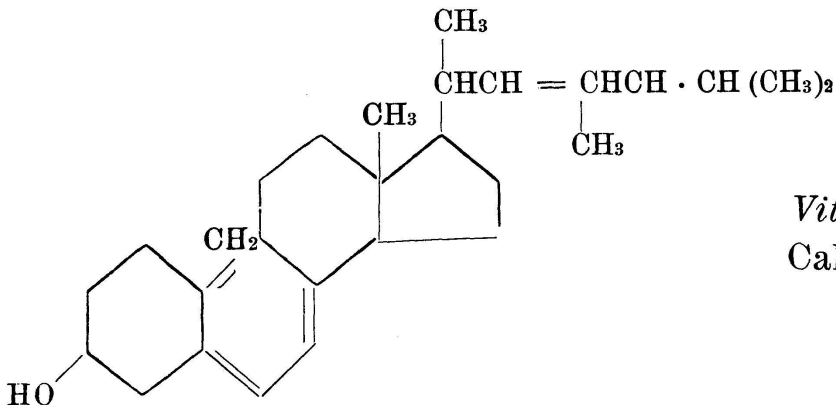
*Vitamin B<sub>1</sub>*;  
Aneurin antineuritisches (antiberiberi-) Vitamin



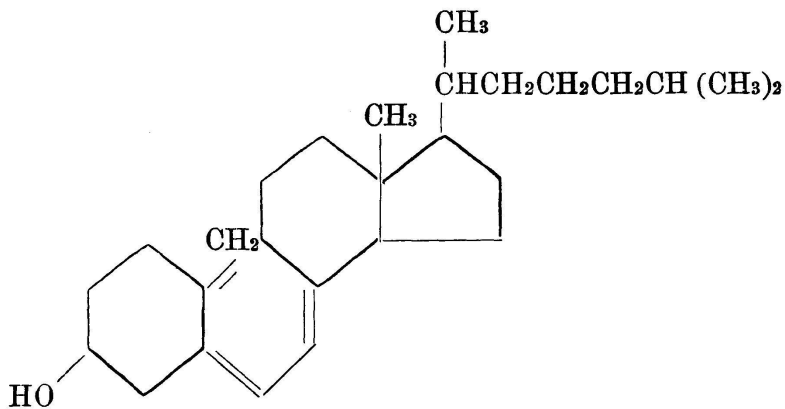
*Vitamin B<sub>2</sub>*  
Lactoflavin



*Vitamin C*;  
l-Ascorbinsäure antiskorbutisches Vitamin

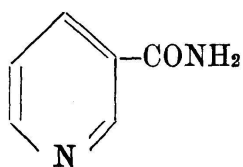


*Vitamin D<sub>2</sub>*  
Calciferol



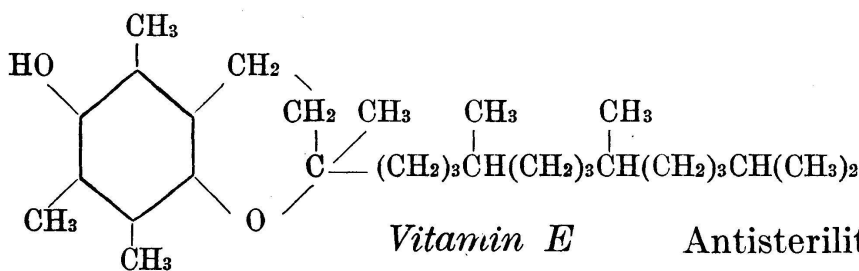
*Vitamin D<sub>3</sub>*

anti-  
rachi-  
tische  
Vita-  
mine



*Nicotinsäureamid*

Gegen Pellagra und black tongue-Krankheit wirksames Vitamin



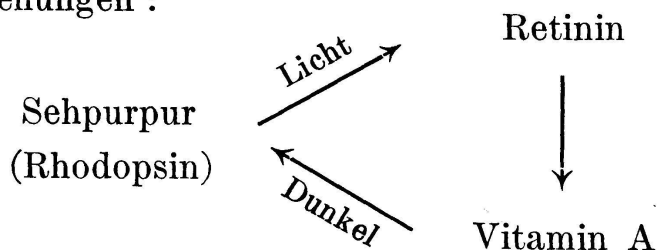
*Vitamin E*

Antisterilitäts-Vitamin

*α-Tocopherol*

Mit Ausnahme der Vitamine D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> konnten die hier aufgeführten Ergänzungsstoffe der menschlichen Nahrung alle synthetisiert werden (die Synthese des Vitamins A ist fraglich) und bieten daher vom rein chemischen Standpunkt aus keine wesentlichen Probleme mehr. Dagegen liegt über der Frage ihrer Wirkungsweise in der lebenden Zelle, im Organismus, noch ein dichter Schleier, der nur in einzelnen Fällen etwas gehoben werden konnte.

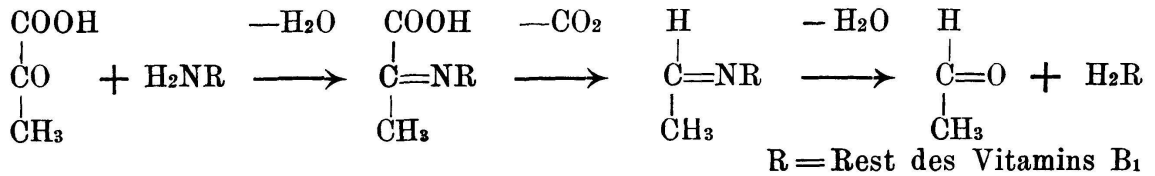
Die chemischen Vorgänge, bei denen Vitamin A in der Zelle eingreift, sind noch unbekannt. Dagegen wissen wir, dass dieses Vitamin beim Sehakt eine Rolle spielt. Der Sehpurpur in den Sehstäbchen der Retina ist nach Untersuchungen von G. WALD ein Carotinoidpigment, das bei der Einwirkung von Licht in ein zweites Pigment, Retinin, übergeht, aus dem sich hierauf durch einen thermischen Vorgang Vitamin A bildet. In hell adaptierten Augen findet man daher stets erhebliche Mengen Vitamin A. Im Dunkeln verschwindet Vitamin A aus der Retina wieder; es wird auf einem im einzelnen noch unbekanntem Weg in Sehpurpur zurückverwandelt. Zwischen den drei Pigmenten bestehen somit folgende Beziehungen :



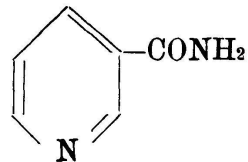
Fehlt im Organismus Vitamin A, so ist auch die Möglichkeit der Sehpurpurbildung nicht vorhanden und es kommt zu einer Sehstörung, der sogenannten Nachtblindheit oder Hemeralopie, bei der das Sehvermögen bei Dämmerlicht reduziert bzw. aufgehoben ist.



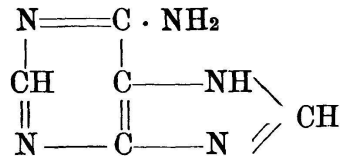
Man kann sich nun weiter fragen, in welcher Art und Weise dieser Vitamin-B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäureester die CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus der Brenztraubensäure bewirkt. Es ist möglich, dass sich das Vitamin mit seiner freien Aminogruppe mit der Brenztraubensäure zu einem Ketimid vereinigt; solche Ketonsäure-imide zerfallen dann erfahrungsgemäss leicht in folgender Art :



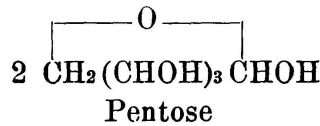
Die Vitamine B<sub>2</sub> (Lactoflavin) und Nicotinsäureamid gehören als Wirkungsgruppen 2 Fermenten an, die sich bei Oxydationsvorgängen, bzw. Dehydrierungen, im Organismus betätigen. Nicotinsäureamid ist Bestandteil der Codehydrase I oder Cozymase und der Codehydrase II, in denen es sich zusammen mit Adenin, Pentose und Phosphorsäure vorfindet :



Nicotinsäureamid

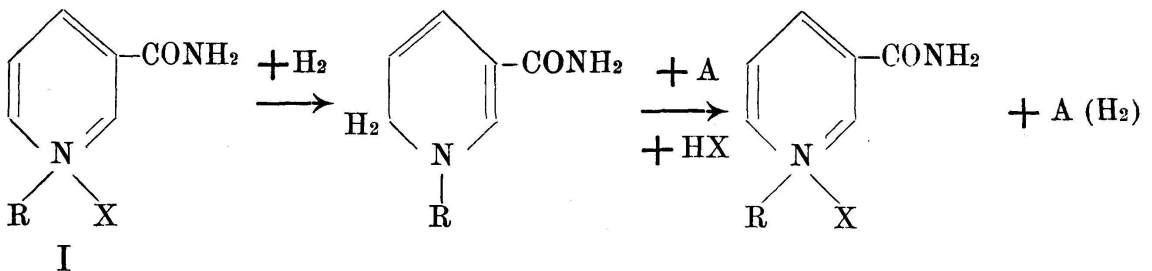


Adenin



(2 bzw. 3) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
Phosphorsäure

Beide Codehydrasen übertragen Wasserstoff, wirken also dehydrierend. Man konnte zeigen, dass diese Wasserstoffübertragung an den Nicotinsäureamid-Anteil gebunden ist. Eine Wasserstoffübertragung erwies sich nur durch Nicotinsäureamidderivate möglich, in denen der Pyridinstickstoff quaternären Charakter besitzt. Solche Verbindungen (I) gehen durch Aufnahme des von dem Substrat abgespaltenen Wasserstoffs in ortho-Dihydroderivate (Formel II) über, die hierauf den Wasserstoff an andere Verbindungen (A) weitergeben :





Um aus einem Substrat, z. B. einem Zuckerderivat, 2 H-Atome abzuspalten, ist somit die Ingangsetzung eines sehr komplizierten Mechanismus in der Zelle nötig, der sich vier verschiedener Fermentsysteme bedient. Die Wirkungsgruppen zweier hier tätiger Fermente sind die Vitamine B<sub>2</sub> und Nicotinsäureamid. Fehlen sie im tierischen Organismus, der sie selbst nicht zu erzeugen vermag, so sind die besprochenen Dehydrierungsvorgänge unmöglich; es kommt zu Stoffwechselstörungen, d. h. es tritt das Krankheitsbild einer Avitaminose auf (Black tongue-Krankheit, Pellagra und andere Störungen).

Die Codehydrase I oder Cozymase (mit Nicotinsäureamid) ist als Wirkungsgruppe der Zymase (Zymase = Cozymase + kolloider Eiweissträger) auch bei der alkoholischen Gärung mitbeteiligt; sie vermittelt die Wasserstoffübertragung in den Reaktionen B und F.

Wir haben uns an einigen Beispielen von der Wirkungsweise von Vitaminen und Fermenten Rechenschaft gegeben. Es handelt sich hier um neueste Erkenntnisse, die in den nächsten Jahren vermutlich noch eine beträchtliche Verbreiterung und Vertiefung erfahren werden. Aber schon erhebt sich dahinter eine noch viel grössere und tiefer zielende Frage, die Frage nach dem Zusammenhang solcher fermentativer Prozesse mit den eigentlichen Lebensvorgängen.

Es wäre vermessen, voraussagen zu wollen, dass der eingeschlagene Weg schliesslich auch in das Geheimnis des Lebens führen werde. Was man aber heute feststellen darf, ist die Tatsache, dass die Biochemie in letzter Zeit eine Reihe von Beobachtungen sammelte, die im Hinblick auf jene Frage grosse Beachtung verdienen. Es sind dies die neuen Untersuchungen über Virusarten und Bakteriophagen.

Die Anfänge der Virusforschung gehen auf IWANOWSKI (1892) zurück, der feststellte, dass der Saft mosaikkranker Tabakpflanzen auch nach der Filtration durch Chamberland-Filter, die alle Lebewesen zurückhalten, infektiös bleibt. Es musste sich also, wie BELJERINK 1898 ausführte, um einen von Bakterien verschiedenen, filtrierbaren Krankheitserreger handeln, den man Virus nannte.

Zu den Virusarten gehören die Erreger zahlreicher anderer pflanzlicher und tierischer bzw. menschlicher Krankheiten, z. B. diejenigen der Maul- und Klauenseuche, des Gelbfiebers, der Hühner-



pest usw. Nicht alle Viren passieren bakteriendichte Filter; manche sind so gross, dass sie, von spezifischen Farbstoffen gefärbt, im Mikroskop sichtbar werden. Ihre Grössen lassen sich entweder durch Ultrafiltration, mit der Ultrazentrifuge oder durch Ultraviolettphotographie bestimmen. Dabei ergab sich die sehr bemerkenswerte Tatsache, dass ihre Durchmesser ungefähr zwischen jenen der grössten bekannten Moleküle und jenen der kleinsten Lebewesen (Bakterien) liegen. Sie füllen hier eine Lücke aus. Dasselbe trifft für die Bakteriophagen zu. Hierüber orientiert die folgende Tabelle.

<i>Virusarten</i>	Grösse in $\mu$ , bestimmt durch	
	<i>Zentrifuge</i>	<i>Ultrafiltration</i>
Variola-Vaccine . . . . .	160—180	125—175
Kanarienvirus . . . . .	120	125—175
Herpes simplex . . . . .	200	100—150
Influenza . . . . .	85—100	80—120
Hühnerpest . . . . .	100	60— 90
Rous-Sarkom . . . . .	70	75—100
Tabak-Mosaikkr. . . . .	50	25
Gelbfieber . . . . .		22
Polyomyelitis . . . . .		10
Maul- und Klauenseuche . . .		8—12
Bakt. Coli-Phage . . . . .	100	

*Vergleichswerte*

Bakt. prodigiosum . . . . .	1000
Staphylokokkus . . . . .	800
Pleuro-Pneumonie-Erreger . .	200—500
Ovalbumin-Molekül . . . . .	4,3
Hämoglobin-Molekül . . . . .	3,5

Viren und Bakteriophagen nehmen aber nicht nur der Grösse nach eine Mittelstellung zwischen grossen Molekeln und kleinsten Lebewesen ein, sondern auch in manchen andern Eigenschaften. Sie vermehren sich durch Zweiteilung — eine Eigenschaft, die sie auch mit den Genen, den Erbanlagen in den Chromosomen, teilen. Bisher konnten solche Virusteilungen nur innerhalb lebender Zellen wahrgenommen werden, doch stehen diese Forschungen noch in den Anfängen; Entwicklungsstadien liessen sich nie feststellen.

Der grosse Fortschritt der Virusforschung in letzter Zeit beruht auf den Arbeiten W. M. STANLEYS einerseits, BAWDENS und PIRIES anderseits, denen es durch chemische Reinigungsverfahren und mit Hilfe der Ultrazentrifuge gelang, das Tabak-Virus in reinem, kristallisierten Zustand abzuschneiden und ohne Veränderung der Wirksamkeit bis 15mal umzukristallisieren. Es handelt sich um ein typisches Nucleoproteid mit dem Mol.-Gew. von zirka 17,000,000. Es besitzt antigene Eigenschaften und erzeugt im Tierversuch Antikörper.

Andere Viren liessen sich wegen ihrer grossen Zersetzlichkeit nicht auf chemischem Wege, wohl aber durch Sedimentation in der Ultrazentrifuge rein gewinnen.

Diese Viren, die in chemischer Hinsicht Nucleoproteide oder Eiweisskörper wie andere Eiweissverbindungen sind, besitzen also die Fähigkeit, sich im Zellinnern zu teilen. Dürfen wir hier schon von « lebenden » chemischen Molekülen sprechen? Diese Frage — die auch bezüglich der Bakteriophage seit Jahren eine Streitfrage war — soll weder mit ja noch mit nein beantwortet werden. Aber eine Überlegung, wie sie namentlich STANLEY anstellte, mag diese Ausführungen beschliessen. Es gibt Fermente — wir haben Beispiele von Fermentwirkungen besprochen — die hochmolekulare Kohlenhydrate oder Eiweisskörper synthetisieren. Denken wir uns nun, dass ein solches eiweissaufbauendes Ferment, eine solche Protease, nicht andere Eiweisskörper bildet, sondern autokatalytisch wirkt, d. h. das eigene Eiweissmolekül weiter ausbaut oder auch spaltet, dann haben wir die Erscheinung des Wachstums oder der Teilung, die als Äusserungen des Lebens betrachtet werden. STANLEY weist darauf hin, dass Fälle dieser Art in den eiweisspaltenden und eiweissaufbauenden Fermenten Pepsin und Trypsin vorliegen, die autokatalytisch, unter der Wirkung einer Spur aktiven Ferments, aus ihren Vorstufen Pepsinogen bzw. Trypsinogen entstehen. Um ähnliche autokatalytisch wirkende Fermente könnte es sich bei den Viren handeln. Aber selbst wenn man dem Virus eigentliche Lebensfunktionen zuerkennen wollte, so würde das Problem der lebenden Materie um nichts einfacher geworden sein. Das Molekulargewicht des Mosaikvirus liegt — wie wir gehört haben — in der Grössenordnung 17 Millionen; das bedeutet, dass rund 2 Millionen Atome dieses Molekül zusammensetzen. Die Erforschung aller Struktureinheiten, die Konstitutionsaufklä-

rung eines so kompliziert gebauten Gebildes liegt heute ausserhalb aller experimentellen Möglichkeiten. Ob uns die Aufgabe gestellt ist, Lebensvorgänge aus der Struktur eines kristallisierten Virusmoleküls oder aus derjenigen eines nur zirka 10mal grösseren Bakteriums abzuleiten — diese Aufgabe erscheint in beiden Fällen gleich schwierig und mit unsern heutigen Mitteln und Methoden unlösbar.

Wenn wir also auf diese neuesten Ergebnisse der Virusforschung in bezug auf die Aufklärung der Lebensvorgänge keine übertriebenen Hoffnungen setzen dürfen, so ist es anderseits aber wohl erlaubt, dem Glauben Ausdruck zu geben, dass von ihnen noch manche beachtenswerte Erkenntnisse ausgehen werden und dass hier ein neues Sprungbrett der Biochemie gefunden ist, von dem sich eine neue Entwicklung anbahnen kann.