

MÜNCHENER
UNIVERSITÄTSREDEN

NEUE FOLGE HEFT 40

Über chemische Baupläne des Lebendigen

von

FEODOR LYNEN

MAX HUEBER VERLAG
MÜNCHEN

Münchener Universitätsreden

Neue Folge

- Heft 1: Michael Schmaus, **Beharrung und Fortschritt im Christentum**
Groß 8°. Mit einem Bild des Verfassers, 24 Seiten, geh. DM 1,50
- Heft 2: Bruno Huber, **Das Prinzip der Mannigfaltigkeit in der belebten Natur**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM —,70
- Heft 3: Hugo Grau, **Gedanken über die gegenwärtige Sicht der Anatomie am Beispiel des Nervensystems**
Groß 8°. Mit 4 Abbildungen, 20 Seiten, geh. DM 1,20
- Heft 4: Hans Nawiascky, **Max von Seydel**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 5: Theodor Maunz, **Toleranz und Parität im deutschen Staatsrecht**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 6: Aloys Wenzl, **Immanuel Kants bleibende Bedeutung**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM —,80
- Heft 7: Karl von Frisch, **Symbolik im Reich der Tiere**
Groß 8°. 14 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 8: Alfred Marchionini, **Die moderne Klinik innerhalb der universitas litterarum**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 9: Emil K. Frey, **Chirurgie, Forschung und Leben**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 10: **Rede des Rektors Prof. Dr. Alfred Marchionini**
Ehrenpromotion von Prof. Dr. Pasteur Vallery-Radot und
Rede des Herrn Professors Dr. Pasteur Vallery-Radot, Paris
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 11: Erich Valentin, **Mozart in seiner und unserer Zeit**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,—

FEODOR LYNEN

Über chemische Baupläne des Lebendigen

Vortrag, gehalten beim 493. Stiftungsfest
der Ludwig-Maximilians-Universität München am 26. Juni 1965

MAX HUEBER VERLAG MÜNCHEN

THEODORE LYNN

Über chemische Baupläne des Lebendigen

Verlag Chemie GmbH Weinheim

Das Buch ist im Rahmen des Projekts "Leben und Umwelt" erschienen

1. Auflage 1966

© 1966 by Max Hueber Verlag München

Druck: Akademische Buchdruckerei München

Printed in Germany

Wenn man aufgefordert würde, eine Liste von Lebewesen aufzustellen, dann wäre es ein Leichtes, diese Aufzählung sehr mannigfaltig zu gestalten. Es stünden da bestimmt außer dem Menschen auch das Pferd, der Hund oder die Katze, das Huhn, der Karpfen, die Muschel, der Schmetterling, die Schnecke, um nur einige Tiere zu erwähnen, mit denen wir fast täglich in Berührung kommen, und sei es nur über die Speisekarte. Man würde dann diese Liste durch Vertreter des Pflanzenreichs ergänzen, wie zum Beispiel den Kastanienbaum, die Fichte, den Weinstock, die Rose, den Klee, das Gras, und zu guter Letzt noch einige Beispiele aus dem Reich der Mikroorganismen hinzufügen: die Schimmelpilze, die Hefe, die Colibakterien unseres Verdauungstrakts oder die Bakterien, die für das Sauerwerden der Milch an heißen Tagen verantwortlich sind. Ganz offensichtlich ist schon dies eine recht bunt zusammengesetzte Liste von Lebewesen, die rein äußerlich und auch in ihrer Lebensweise recht wenig gemeinsam haben. In einer Hinsicht stimmen sie jedoch alle überein. Sie bestehen nämlich alle aus Zellen, manchmal aus einer einzigen, aber in den meisten Fällen aus vielen Zellen und zwar solchen der verschiedensten Art. Man denke nur an die Mannigfaltigkeit der Organe unseres eigenen Körpers wie Muskeln, Nerven, Leber, Niere, Augen oder die Haut. Heute besteht Einigkeit darüber, daß wir in den Zellen die kleinsten Einheiten des Lebendigen vor uns haben, und ich möchte in diesem Zusammenhang an Professor *Butenandts* Festvortrag zum Stiftungsfest vor sieben Jahren erinnern, der gerade diesem Thema gewidmet war.

Für das Thema, mit dem wir uns heute beschäftigen wollen, ist es von Bedeutung, daß die einleitend aufgezählten Lebewesen auch in anderer Hinsicht weitgehend übereinstimmen. Untersuchen wir sie nämlich mit den Methoden der Chemie auf ihre Inhaltsstoffe — man spricht in diesem Zusammenhang von einer chemischen Analyse — dann stoßen wir überall auf die gleichen chemischen Verbindungsklassen. Es war der berühmte französische Chemiker *Lavoisier*, der zuerst erkannte, daß am Aufbau der Stoffe, welche Pflanzen und Tiere zusammensetzen, Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff die Hauptrolle spielen. Sie machen zusammen etwa 99 % der Masse der Organismen aus. Schärfer noch hat dies der um die Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert lebende schwedische Chemiker *Berzelius* betont, der in dieser Beschränkung der chemischen Elemente in der lebendigen Substanz auf einige wenige Arten direkt einen Gegensatz zur anorganischen Welt sah. Allerdings war ihm auch schon bekannt, daß sehr kleine Mengen verschiedener anderer Grundstoffe wie Phosphor, Schwefel, Chlor, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Eisen — um die Wichtigsten zu nennen — in den Zellen der Organismen ebenfalls enthalten sind.

Heute sind weit mehr als 600 000 Verbindungen des Kohlenstoffs bekannt. Die meisten von ihnen verdanken ihre Existenz jedoch ausschließlich der Ex-

perimentierkunst der Chemiker aus Forschungs- und Industrielaboratorien. Die Zahl der bisher in der belebten Natur aufgefundenen Kohlenstoffverbindungen ist mit etwa 1300 demgegenüber fast verschwindend niedrig. Für unsere Betrachtungsweise ist jedoch auch diese Zahl noch zu hoch, denn sie schließt Substanzen ein, die, wie etwa die Antibiotika der Mikroorganismen, nur in ganz speziellen Zellen enthalten sind. Uns interessiert aber im Hinblick auf den chemischen Grundplan des Lebendigen eigentlich nur die Frage, wieviele dieser 1300 Moleküle in allen lebenden Organismen angetroffen werden. Da kommen wir zu der höchst überraschenden Feststellung, daß nur etwa 100 Kohlenstoffverbindungen in diese besondere Kategorie fallen. Diese 100 Verbindungen kommen entweder in niedrigmolekularer freier Form vor, zum weit überwiegenden Teil sind die meisten von ihnen jedoch in zusammengesetzten Verbindungen enthalten: in den Fettstoffen, den Kohlenhydraten, den Eiweißkörpern oder den Nukleinsäuren. Eine so auffallende Ähnlichkeit der chemischen Zusammensetzung der Organismen läßt uns gleich vermuten, daß die grundlegenden chemischen Baupläne für die Vielfalt der lebendigen Formenwelt identisch sind. Wir sehen dies bestätigt, wenn wir uns im folgenden mit den Fragen beschäftigen: wie diese Baupläne einst entstanden sein können, wie sie jetzt in den Organismen festgelegt sind sowie an die Nachkommen weitervererbt werden, und wie sie bei Wachstum und Zellvermehrung zur Ausführung gelangen?

I.

Bei naturwissenschaftlichen Vorträgen ist es fast üblich, mit der Aufzählung von Beobachtungen und experimentell gesicherten Tatsachen zu beginnen und, davon ausgehend, dann in einer Vorausschau auf zukünftige Entwicklungen mit mehr oder weniger hypothetischen Vorstellungen zu schließen. Das von mir gewählte Thema legt mir jedoch gerade das umgekehrte Vorgehen auf, denn die an den Anfang gestellte Frage, wie die chemischen Baupläne des Lebendigen entstanden sind, steckt noch voller Rätsel. Bei dieser Frage dreht es sich ja im Grunde um nichts anderes als um die Frage nach der Urzeugung und Entwicklung des Lebens.

Mit dieser Frage hat sich der menschliche Geist schon sehr lange befaßt, und er ist dabei zu sehr unterschiedlichen Vorstellungen gekommen, die von einem göttlichen Schöpfungsakt des Lebens auf der Erde bis zu der Ansicht reichen, daß Leben von Anbeginn an das Universum erfüllt habe, und die scheinbare Entstehung des Lebens auf der Erde nur auf die Übertragung von einer anderen Stelle des Universums zurückzuführen sei. Unter den verschiedenen Vorstellungen steht eine in enger Beziehung zu unserem Thema, weshalb wir uns mit ihr etwas eingehender beschäftigen wollen, zumal sie es auch ist, die von den meisten Naturforschern heute bevorzugt wird. Dieser Vorstellung liegt die Annahme zugrunde, daß die Urzeugung der uns bekannten Formen des Lebens auf der Erde erfolgte und die heute lebenden Tiere, Pflanzen, Bakterien usw. in einer langen geschicht-

lichen Entwicklung, die man über weite Bereiche verfolgen und auch erklären kann, aus dieser Urform entstanden sind. Man ist sich heute ziemlich sicher, daß auch der erste Akt dieser Entwicklung: die Entstehung des ersten lebenden Gebildes, stufenweise zustandekam und mit der Bildung der Kohlenstoffverbindungen eingeleitet wurde, die wir heute als Bestandteile von Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere kennen.

Hier ist vor auszuschicken, daß bis in die ersten Dezennien des 19. Jahrhunderts hinein noch die Auffassung bestand, daß die Kohlenstoffverbindungen ihre Entstehung dem Wirken einer besonderen Kraft, der Lebenskraft, zu verdanken haben und daß die »rohen und gemeinen unorganischen Kräfte«, welche die chemischen Umsetzungen in der anorganischen Materie bestimmen, in den Lebewesen keine Rolle spielen. Man hielt es für unmöglich, organisch-chemische Verbindungen künstlich, mit den in der anorganischen Chemie gebräuchlichen Methoden, herzustellen. *Berzelius* schrieb noch in einem 1827 erschienenen Lehrbuch, daß »die Lebenskraft gänzlich außerhalb der anorganischen Elemente liege und nicht eine ihrer ursprünglichen Eigenschaften, wie Schwere, Undurchdringlichkeit, elektrische Polarität usw. bedeute, aber was sie ist, wie sie entstehe und endige, begreifen wir nicht«. Die auf dem Wirken dieser Lebenskraft beruhende Sonderstellung der Kohlenstoffverbindungen wurde jedoch in dem Augenblick hinfällig, da es gelang, im Laboratorium mit »unorganischen« Kräften einen Stoff synthetisch aufzubauen, der von den lebenden Zellen produziert wird. Diese Pioniertat gelang dem deutschen Chemiker *Friedrich Wöhler*, der 1824 die in Pflanzen weit verbreitete, uns von Sauerklee oder Rhabarber her bekannte Oxalsäure, und vier Jahre später auch den als Ausscheidungsprodukt von Mensch und Säugetier erkannten Harnstoff im Reagenzglas herstellen konnte. Seitdem ist es den Chemikern dank einer fortlaufend verbesserten Experimentierkunst gelungen, praktisch alle niedermolekularen Verbindungen aus lebenden Organismen synthetisch aufzubauen, und sie sind im Begriff, nunmehr auch in das Gebiet der wegen des hohen Molekulargewichts sehr viel komplizierter aufgebauten Eiweißkörper und Nukleinsäuren auf künstlichem Wege erfolgreich einzudringen. Da aber im allgemeinen diese Synthesen im Laboratorium recht komplizierte Ausgangsstoffe und ausgefallene Bedingungen zur Erzielung der chemischen Umsetzungen erfordern, wurde damit für die Frage nach den chemischen Prozessen bei der Urzeugung des Lebens nur wenig gewonnen. Immerhin wurde die »Lebenskraft« endgültig ausgemerzt.

Welche Vorstellung hat man nun heute darüber, wann und wie das Leben auf der Erde entstanden ist? Das Alter unseres Planeten wird auf etwa 5 Milliarden Jahre geschätzt; zu diesem Zeitpunkt trennten sich Erdkern und Erdkruste. Es ist zwar eine merkwürdige Tatsache, daß für die ältesten Gesteine auf der Erde nur ein Alter von 3 Milliarden Jahren gefunden wurde, was jedoch damit zusammenhängen mag, daß erst zu diesem Zeitpunkt die Erdkruste einigermaßen stabil geworden ist. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß das erste Leben auf unserem Planeten nicht viel später entstanden sein kann. Wie wir den Lehren der Geochemie entnehmen, war die Atmosphäre unserer Erde damals, in krassem Gegen-

satz zu heute, vollständig frei von Sauerstoff, und besaß deshalb reduzierende Eigenschaften. Die Uratmosphäre enthielt noch etwas Wasserstoff und bestand im übrigen aus so einfachen Gasen wie Methan — das wir unter dem Namen Erd- oder Grubengas kennen —, aus Wasserdampf und Ammoniak, die auch noch heute die Bestandteile der Jupiter-Atmosphäre darstellen. Später kamen in der Erdatmosphäre wahrscheinlich noch Kohlenmonoxyd, Kohlendioxyd und Stickstoff hinzu.

In diesen Gasgemischen gingen nun die verschiedenen Komponenten zwar sehr langsam, jedoch fortgesetzt chemische Umsetzungen miteinander ein unter Bildung niedrigmolekularer organisch-chemischer Substanzen. Diese Umsetzungen spielten sich wahrscheinlich in den obersten Schichten der Atmosphäre ab und wurden hauptsächlich ermöglicht durch die ultraviolette Komponente des Sonnenlichts, die dort die höchste Intensität besitzt, und durch elektrische Entladungen, die uns von den Gewittern her wohlbekannt sind. Auch radioaktive Strahlungen und hohe Temperaturen können bei diesen Elementarprozessen eine wichtige Rolle gespielt haben. Es war zwar unausbleiblich, daß die gebildete organisch-chemische Substanz unter den in den großen Höhen der Atmosphäre herrschenden Bedingungen auch wieder zerfiel, aber ein gewisser Anteil mußte doch fortgesetzt mit den atmosphärischen Strömungen und mit Regenfällen der Erdoberfläche zugeführt werden und gelangte auf diese Weise in das Wasser der Ozeane. Dort konnten die gelösten Kohlenstoffverbindungen noch weitere chemische Umsetzungen eingehen und neue Moleküle von komplizierterem chemischen Aufbau liefern. Auch wenn die einzelnen Prozesse nur mit sehr geringer Geschwindigkeit abliefen, mußte das Meer auf diese Weise im Laufe riesiger Zeitspannen immer und immer reicher an organischen Kohlenstoffverbindungen werden.

Daß die eben skizzierten Vorstellungen von der ersten Entstehung organisch-chemischer Substanz eine reale Basis haben, ergaben Untersuchungen des letzten Jahrzehnts, die mit einem Experiment des Amerikaners *Stanley Miller* im Jahre 1953 ausgelöst wurden. *Miller* ließ in einer einfachen geschlossenen Glasapparatur eine künstlich bereitete „Uratmosphäre“ der vorhin erwähnten Zusammensetzung fortgesetzt kreisen, wobei er an einer Stelle dem System durch elektrische Entladungen Energie zuführte und die gebildeten Verbindungen an einer anderen Stelle der Apparatur in einer »Falle« aus Wasser abfing. Nach einer Versuchsdauer von acht Tagen wurde das Experiment abgebrochen und es ließ sich dann mittels empfindlicher Nachweismethoden zeigen, daß wägbare Mengen verschiedener Aminosäuren, die als Bausteine von Eiweißkörpern in den lebenden Organismen enthalten sind, entstanden waren. Der weitere Ausbau dieser Versuche, woran zahlreiche Laboratorien der ganzen Welt beteiligt waren, hat dann ergeben, daß unter Variation der Versuchsbedingungen nicht nur Aminosäuren sondern auch die verschiedenen Zucker oder die einfachen Bausteine der Nukleinsäuren aus der künstlich bereiteten »Uratmosphäre« entstehen können. Mit diesen Versuchen wurde eindeutig bewiesen, daß die Bildung organischer Stoffe auf der Erde unter denkbaren Bedingungen ohne Mitwirkung von Lebewesen einmal

möglich war. Und, was das Erregendste an diesen Versuchen war, die dabei gebildeten Verbindungen, die sich im Laufe der Zeit im Wasser der Ozeane ansammeln mußten, entsprachen denen, die alle heutigen Lebewesen zum Aufbau ihrer organisch-chemischen Substanz verwenden.

Wie es dann weitergegangen ist, können sich die Naturforscher wohl vorstellen, aber hier türmen sich große Schwierigkeiten auf. Denn die nächste Stufe der Evolution verlangt eine Erklärung dafür, daß sich die einfachen Aminosäuren zu den komplizierten Eiweißkörpern vereinigen und die hochmolekularen Nukleinsäuren aus ihren Bausteinen, den Nukleotiden, entstehen konnten, obwohl nach den Gesetzen der physikalischen Chemie im wässrigen Milieu der Ozeane gerade die umgekehrten Vorgänge, also die Aufspaltung der Makromoleküle in die Bausteine, begünstigt waren. Die Aufbauvorgänge waren nur unter Energiezufuhr möglich. Doch welche Energiequelle für diese Zwecke zur Verfügung stand, läßt sich zwar vermuten, doch noch nicht mit eindeutigen Experimenten belegen.

In der letzten Stufe der Entwicklung konnten sich dann die im Ozean verteilten großen und kleinen organischen Moleküle zu Aggregaten, sogenannten »Kozervaten«, vereinigen, deren Anzahl und Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung fortlaufend zunahmen. Sie traten miteinander in Konkurrenz, wobei wahrscheinlich gewisse Aggregate, vermöge einer besonders günstigen Struktur oder Organisation organische Moleküle bevorzugt an sich reißen und somit auf Kosten anderer Aggregate wachsen konnten. Ein solches Geschehen, das als der primitive Beginn einer natürlichen Selektion oder Auslese anzusehen wäre, dürfte schließlich zur Entstehung von Gebilden geführt haben, die man als Biologe wegen ihrer funktionellen Organisation bereits als lebendig zu bezeichnen hätte.

Nach der entwickelten Vorstellung ist organisches Leben nicht schlagartig im anorganischen Universum entstanden, sondern war das Resultat zunehmender Komplexität und Organisation von Gebilden, die bereits existierten, aber noch nicht »lebendig« waren im Sinne unserer heutigen Definition. Auf welcher Stufe dieses ungemein weiten Weges von der Entstehung der einfachen organischen Moleküle bis zur Organisation eines lebendigen Teilchens und der sich anschließenden Evolution bis zu den derzeitigen Lebewesen, die uns heute bekannten energieliefernden und das Leben erhaltenden Stoffwechselvorgänge entwickelt wurden, ist ganz unbekannt. Sicher ist jedoch, daß das Leben anfänglich wegen des Fehlens von Sauerstoff in der Atmosphäre nur durch anaerobe Gärungsprozesse, im Sinne *Pasteur's* somit als »vie sans air«, unterhalten werden konnte, wie sie uns heute noch von der Lebensweise zahlreicher Mikroorganismen vertraut ist. Ich erinnere an die anaerobe Spaltung des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure durch Hefezellen, ein Beispiel, das hier in München besonders naheliegt. Auf einer wahrscheinlich sehr viel späteren Entwicklungsstufe der Lebewesen wurde dann die Photosynthese erfunden. Bei diesem Prozeß, der den Grünalgen und den höheren Pflanzen eigentümlich ist, wird die Energie des Sonnenlichts dazu benützt, um aus Kohlendioxyd und Wasser Traubenzucker und Sauerstoff zu erzeugen. Erst auf diesem Wege ist Sauerstoff in unsere Atmosphäre gekommen, wodurch

dann schließlich die heute im Bereich der Lebewesen vorherrschende aerobe Form des Energiestoffwechsels, die Zellatmung, ermöglicht wurde. Auf diesen chemischen Prozeß, der in der Bilanz auf die Umkehrung der Photosynthese und somit also auf die Oxydation des Traubenzuckers durch Sauerstoff unter Bildung von Kohlendioxyd und Wasser hinausläuft, ist unter vielem anderen auch das menschliche Leben angewiesen.

Im jetzigen Zeitpunkt der Erdgeschichte halten sich Photosynthese und Zellatmung der verschiedenen Lebewesen die Waage. Man hat berechnet, daß der gesamte Sauerstoff der Atmosphäre innerhalb 2000 Jahren die Lebewesen von heute durchlaufen kann, während das gesamte Kohlendioxyd, verteilt auf Atmosphäre und das Wasser der Flüsse, Seen und Meere, das gleiche Ziel schon in 300 Jahren erreicht hat. Für Zersetzung und Rückbildung des gesamten Wassers der Erde durch Photosynthese und Atmung sind hingegen 2 Millionen Jahre erforderlich.

Für die Erhaltung des Lebens ist außerdem die Umgebung der Organismen von allergrößter Bedeutung. Der französische Physiologe *Claude Bernard* hat erkannt, daß für viele Lebewesen ein Unterschied besteht zwischen der sogenannten »äußeren Umgebung«, die mit der von Wind und Wetter abhängigen und sehr variierenden Umwelt identisch ist, und der »inneren Umgebung«, die vom Organismus selbst bestimmt wird. Im tierischen Organismus entspricht diese »innere Umgebung« dem Blutplasma und den Gewebsflüssigkeiten, deren Zusammensetzung innerhalb enger Grenzen konstant gehalten werden muß, soll der Organismus nicht zugrundegehen. Die meisten Tiere und auch der Mensch verfügen deshalb über wirkungsvolle Steuereinrichtungen, um die Konstanz der »inneren Umgebung« zu erhalten, gleichgültig, was in der »äußeren Umgebung« geschieht. Es ist nicht anzunehmen, daß die frühesten und primitivsten Lebewesen schon über diese Steuermechanismen verfügten, weshalb sie zwecks Aufrechterhaltung ihrer lebensnotwendigen »inneren Umgebung« sich in einer »äußeren Umgebung« aufhalten mußten, deren Eigenschaften weitgehend konstant waren. Diese Bedingung war nur in den Weltmeeren gegeben, deren Temperatur und chemische Zusammensetzung von den rasch wechselnden Verhältnissen in der Atmosphäre oder auf dem Lande nahezu unabhängig ist, woraus ebenfalls auf die Entstehung des Lebens im Meer zu schließen ist. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, daß das Verhältnis der für die Erhaltung des Lebens der Tiere unentbehrlichen Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen im Blut der verschiedensten Tierarten und des Menschen bemerkenswert konstant und gleich dem des Meerwassers gefunden wurde.

Überblicken wir all das, was von der Urzeugung des Lebens bekannt ist, so läßt sich nicht übersehen, daß bei der Entstehung der chemischen Baupläne des Lebendigen Zufälligkeiten mitgespielt haben. Bei der Bildung der organisch-chemischen Substanz in der Uratmosphäre konnten sich deren Komponenten sicher regellos und in der mannigfaltigsten Weise miteinander umsetzen. Die Vielzahl der Möglichkeiten war nur durch die Gesetzmäßigkeiten der physikalischen Chemie

begrenzt. Umso erstaunlicher ist deshalb, daß nach den Modellversuchen im Laboratorium die gebildeten Verbindungen denen entsprechen, die wir noch heute in Pflanzen und Tieren finden. Ihre Bildung mußte somit in den chemischen Prozessen vergangener erdgeschichtlicher Perioden sehr begünstigt gewesen sein. Es kann nicht in Abrede gestellt werden, daß damals auch noch zahlreiche andere organisch-chemische Substanzen entstanden sind. Wir treffen sie aber heute im Bereich des Lebendigen nicht mehr an, weil sie im Verlauf der Evolution ausgesondert wurden.

Bei diesen Vorgängen war die im Bereich des natürlichen Geschehens nie erlahmende Auslese entscheidend beteiligt, die von dem genialen englischen Naturforscher *Charles Darwin* vor nahezu 100 Jahren (1859) zur Erklärung der fortschreitenden Vervollkommnung der Lebewesen und ihrer Anpassung an das Lebensgebiet auf natürliche Weise herangezogen wurde. Von der Erkenntnis ausgehend, daß in der belebten Natur ein ständiger Kampf ums Dasein herrscht — sei es ein Kampf mit den unbelebten Elementen, oder ein Kampf der Lebewesen untereinander —, bestand *Darwins* einfacher und umwälzender, später auch durch Versuche bewiesener Gedanke darin, daß in diesem Kampf ums Dasein diejenigen Organismen die meiste Aussicht haben, erhalten zu bleiben, die in dem einen oder anderen Merkmal zufällig in günstigem Sinne abweichen. Bleiben sie am Leben, bis sie selbst zur Fortpflanzung gelangen, so vererben sie die günstige Abänderung auf ihre Nachkommen. So wird es im Laufe der Generationen zu einer Häufung und Steigerung von Abweichungen kommen, die sich unter den gegebenen Bedingungen als günstig erweisen, also zu einer Anpassung an den Lebensraum. Die Selektionstheorie *Darwins* hat also außer dem ständigen Daseinskampf der Lebewesen noch zur Voraussetzung, daß sich die elterlichen Eigenschaften auf die Nachkommen vererben, aber bei der Vererbung gelegentlich nicht alles normal verläuft und plötzlich das eine oder andere neue Merkmal auftritt. Die Biologen sprechen dann von einer »Mutation«, und sie ist dafür verantwortlich, daß es im Laufe der Generationen zu Abweichungen kommt, die »Selektionswert« besitzen, weil sie die Aussicht, am Leben zu bleiben, erhöhen.

II.

Wenn ich mich nun im zweiten Abschnitt meines Vortrags der Frage zuwende, wie die chemischen Baupläne des Lebendigen in den Organismen festgelegt sind und an die Nachkommen weitergegeben werden, so müssen wir bei dem zuletzt angeschnittenen Thema der Vererbung noch etwas verweilen. Wenn wir von Vererbung sprechen, dann denken wir an die Entwicklung elterlicher Eigenschaften in den Kindern, somit die Übertragung von Merkmalen, wie Gestalt, Form, Farbe, körperliche und auch geistige Eigentümlichkeiten auf die Nachkommen. Es sind heuer genau 100 Jahre vergangen, seit der Augustinerpater *Gregor Mendel* im Brünnener Naturforschenden Verein über umfangreiche Kreuzungsversuche mit Erbsen vortrug, die er während seiner Mußestunden viele Jahre lang in dem

stillen Klostergarten des Brünner Stifts durchgeführt hatte. Obwohl die Arbeit auch in den Verhandlungen des Vereins veröffentlicht wurde, erkannte niemand unter *Mendels* Zeitgenossen, daß der Augustinerpater mit seinen Versuchen und drei daraus abgeleiteten Regeln der Vererbung Grundgesetze des Lebens entdeckt hatte und seine kleine, aber so inhaltsreiche Arbeit zum Fundament einer neuen Wissenschaft werden sollte, für die *Bateson* 1906 den Namen »Genetik« vorschlug, und die in kürzester Frist eine geradezu stürmische und erregende Entwicklung erlebte. Am Ausbau dieser Wissenschaft, die von anderen Gebieten, vornehmlich der experimentellen Zellforschung, mächtige Impulse erhielt, waren viele Forscher mit großen Namen beteiligt, deren Beiträge im einzelnen hier nicht gewürdigt werden können. Ich muß mich darauf beschränken, einige fundamentale Ergebnisse herauszugreifen, die mit unserem Thema besonders eng zusammenhängen. Vorauszuschicken ist, daß die gleichen Vererbungsgesetze für alle Lebewesen, von den einzelligen Mikroorganismen bis zu den hochentwickelten Pflanzen und Tieren, einschließlich des Menschen, gültig sind, und die Vererbung auf der Weitergabe von Instruktionen von der Mutterzelle an die Tochterzelle beruht. Diese Instruktionen, die in den sogenannten Erbfaktoren oder Genen niedergelegt sind, befinden sich in den Chromosomen des Zellkerns und werden bei der Zellteilung mit dem neu gebildeten Zellkern an die Tochterzelle weitergegeben. Wie wir heute wissen, sind diese Gene ihrer stofflichen Natur nach nichts anderes als Nukleinsäuren, in deren chemischen Strukturen die chemischen Baupläne des lebenden Organismus festgelegt sind. Fürwahr, eine der umwälzendsten Erkenntnisse der biologischen Wissenschaften, deren weittragende Bedeutung heute noch gar nicht abzusehen ist.

Wie hat man diese erregende Erkenntnis gewonnen? Der erste Zugang zu einer chemischen Analyse der Genorte wurde durch die histochemische und physikalische Untersuchung der in den Speicheldrüsen von Fliegen und Mücken entdeckten Riesenchromosomen ermöglicht. Durch Verwendung ultravioletten Lichts bei der mikroskopischen Betrachtung dieser Objekte in Kombination mit einer spezifischen chemischen Farbreaktion ergab sich, daß die als Genorte erkannten Querbänder der Riesenchromosomen Desoxyribonucleinsäuren und niedermolekulare basische Eiweißstoffe enthalten. Der Verdacht, daß die Desoxyribonucleinsäuren — von den Biochemikern abgekürzt: DNS genannt — und nicht die Eiweißstoffe das Genmaterial darstellen, wurde dann beim Studium der künstlichen Mutationsauslösung erhärtet. Die Erbfaktoren sind zwar im allgemeinen hochgradig stabil und werden bei der Zellteilung unverändert von Zellgeneration zu Zellgeneration vererbt. Aber gelegentlich verändern sie sich durch »Mutation«, so daß plötzlich ein neues Merkmal auftritt. Solche Mutationen treten normalerweise äußerst selten auf; die natürliche »Mutationsrate« ist sehr niedrig. Sie läßt sich jedoch durch Bestrahlung von Keimzellen mit ultraviolettem Licht ganz erheblich steigern. Als man in solchen Experimenten die Wirkung des ultravioletten Lichts verschiedener Wellenlänge auf die Mutationsrate untersuchte, ergab sich ein »Wirkungsspektrum« der ultravioletten Strahlung, das mit dem Absorptionsspektrum der DNS übereinstimmte, aber verschieden war von dem der Eiweiß-

stoffe. Den endgültigen Beweis für die Identität der DNS mit den Erbfaktoren oder Genen konnten jedoch erst Experimente erbringen, über welche *Oswald Theodore Avery* kurz vor dem Ende des letzten Weltkrieges berichtete. *Avery* und seine beiden Mitarbeiter *MacLeod* und *McCarty* beschäftigten sich mit einem interessanten Phänomen, das beim bakteriologischen Studium von Pneumokokken, der Erreger der Lungenentzündung, aufgefunden wurde. Von dieser Bakterienart gibt es zwei verschiedene Typen, die sich ganz charakteristisch voneinander unterscheiden. Die virulenten, krankheitsverursachenden Pneumokokkenstämme besitzen die Fähigkeit zur Bildung einer Schleimhülle, welche als Kapsel jeweils zwei Zellen umgibt und aus einem bestimmten Polysaccharid besteht, das für das serologische Verhalten verantwortlich ist. Die aus solchen Bakterienzellen bei laboratoriumsmäßiger Züchtung auf bestimmten Nährböden entstehenden Kolonien weisen eine glatte Oberfläche auf, weshalb man sie als «smooth» oder S-Stämme bezeichnete. Daneben haben sich harmlose avirulente Bakterienformen gewinnen lassen, welche die Fähigkeit zur Bildung der Kapselsubstanz verloren haben und rauhe Kolonien bilden. Man spricht in diesem Zusammenhang von «rough» oder R-Stämmen. Bei der Beschäftigung mit diesen Bakterien machte *Griffith* 1928 die höchst erstaunliche Beobachtung, daß die gleichzeitige Verimpfung eines durch Erhitzen abgetöteten virulenten S-Stammes und eines lebenden avirulenten R-Stammes auf Mäuse im Körper der Versuchstiere zu einer Umwandlung des avirulenten in den virulenten Stamm führte. Die Mäuse gingen an der Infektion zugrunde, weil offensichtlich die toten Zellen ihre Fähigkeit zur Bildung der Kapselsubstanz übertragen hatten; die lebenden avirulenten R-Zellen waren zum virulenten S-Typ »transformiert« worden und vermehrten sich daraufhin als S-Zellen weiter. Kurz danach gelang eine solche »Transformation« auch im Reagenzglas und 1932 ließ sich nachweisen, daß sogar zellfreie Extrakte der S-Zellen diese Umwandlung hervorbringen können. Wieder wurde die große Bedeutung dieser Experimente für die Genetik nicht gleich erkannt; sie fanden nur wenig Beachtung und wurden als ein bakteriologisches Kuriosum angesehen. Erst als *Avery* im Jahre 1944 aus zwei verschiedenen Pneumokokkenstämmen die für die Umwandlung verantwortliche Substanz isolierte und sie mit chemischen und biochemischen Methoden einwandfrei als DNS identifizieren konnte, wurde man allgemein aufmerksam. Das Transformationsgeschehen war ja nur so zu erklären, daß hierbei die »Transplantation eines Gens« aus S-Zellen in R-Zellen gelungen war, das sich bei den anschließenden Zellteilungen selbst reproduzierte und in der Ausbildung der Polysaccharidkapsel seine charakteristische Genwirkung entfaltete. Durch Transplantation des Gens für die Polysaccharidsynthese waren aus avirulenten R-Zellen virulente S-Zellen geworden. Die Feststellung, daß DNS das Baumaterial der Gene ist, konnte bald durch weitere Untersuchungsergebnisse erhärtet und auf zahlreiche andere Lebewesen ausgedehnt werden. Bei diesen Untersuchungen hat das Studium der Virusarten und Bakteriophagen eine hervorragende Rolle gespielt.

Wir wollen uns jedoch jetzt der Frage nach der chemischen Struktur der DNS zuwenden, weil darin der Schlüssel zum Verständnis der genetischen Wirkung verborgen liegt. Die DNS-Moleküle sind lange, fadenförmige Moleküle, deren Molekulargewicht riesengroß ist und 8- bis 9-stellige Zahlen erreicht. Ihre Bestandteile sind: Phosphorsäure, der Zucker Desoxyribose und vier verschiedene stickstoffhaltige Ringverbindungen, die von den Chemikern als Purin- und Pyrimidinbasen bezeichnet werden. In der DNS sind die beiden Purinbasen Adenin und Guanin, sowie die Pyrimidinbasen Thymin und Cytosin enthalten. Zucker und Phosphorsäure sind in den langen DNS-Fäden abwechselnd miteinander verbunden und stellen das Rückgrat des Moleküls dar, an dem seitenständig über die Zuckerkomponente die Basen angeheftet sind. Bis vor zwanzig Jahren glaubte man an eine regelmäßige Anordnung der Basen längs der Kette. Dann ließ sich aber nachweisen, daß die vier Basen nicht in gleicher Häufigkeit in der DNS vorkommen und die Basenanordnung schriftartig ist. Sie besteht in einer unregelmäßigen aber sinnvollen Folge, in die, analog zur Buchstabenfolge eines Satzes, eine bestimmte Information verschlüsselt ist. Außerdem, und dies ist eine sehr wesentliche Eigenschaft der DNS, sind stets zwei DNS-Fäden schraubenfederartig umeinander geschlungen, so daß im Innern ein Hohlzylinder frei bleibt, in dessen Inneres die Basen beider Molekülfäden wie die Stufen einer Wendeltreppe hineinragen. Da jede Purinbase des einen Fadens mit der gegenüberliegenden Pyrimidinbase des anderen Fadens verbunden ist, läßt sich eine solche DNS-Doppelspirale mit einer sehr langen, in der Längsachse mehrfach verdrehten Strickleiter vergleichen. In diesem Bild entsprechen die festen Sprossen der Leiter den miteinander verbundenen Basen, die zwei umeinander gewundenen Stricke der Leiter dem abwechselnd Zucker und Phosphorsäure enthaltenden Rückgrat der beiden Molekülfäden. Die Bindung zwischen den Basen beruht auf Wasserstoffbrücken, wobei aus physikalisch-chemischen Gründen nur Adenin mit Thymin oder Guanin mit Cytosin gepaart sein können. Das hat zur Folge, daß die Aufeinanderfolge der Basen im einen DNS-Faden, d. h. seine Basensequenz, unverwechselbar durch die Basensequenz seines Schwesterfadens bestimmt ist. Die beiden DNS-Stränge sind einander komplementär. Sie tragen die gleiche Information zweifach, einmal in jedem Strang, und lassen sich deshalb mit der Kombination von Positiv und Negativ eines einzigen photographischen Bildes vergleichen.

Die geschilderte Vorstellung vom molekularen Aufbau der DNS haben wir dem genialen Blick des amerikanisch-englischen Forscherpaares *Watson und Crick* zu verdanken. Mit ihr wurde schlagartig verständlich, wie die identische Verdoppelung der DNS zustandekommt, die, von der Vererbungslehre her, aus der unveränderten Weitergabe der Gene von Generation zu Generation zu fordern war. Nach Trennung der beiden DNS-Fäden unter Lösung der Wasserstoffbindungen kann jeder von ihnen in der sich teilenden Zelle die Vorlage zum Aufbau des dazugehörenden Schwesterfadens bilden. An die im Einzelfaden ungepaart vorliegende Purin- und Pyrimidinbase wird aus einem Vorrat der vier erforderlichen Nukleinsäure-Bausteine, der sogenannten Nukleotide, jeweils der-

jene Bausteine ausgewählt und fixiert, in dessen Molekül die komplementäre, zur Wasserstoffbindung befähigte Base enthalten ist. Ist die Basensequenz in einem willkürlich herausgegriffenen Abschnitt des als Vorlage dienenden DNS-Einzelfadens: Adenin, Cytosin, Thymin, Guanin, Cytosin, oder abgekürzt: A, C, T, G, C, so muß die Sequenz in der Kopie dieses Abschnitts wegen der auswählenden Basenpaarung: T, G, A, C, G sein. Aus den beiden DNS-Einzelfäden werden auf diese Weise schließlich zwei DNS-Doppelfäden entstehen, die mit dem ursprünglichen Doppelfaden identisch sind und dann auf die beiden Tochterzellen verteilt werden können. Um bei dem vorhin gewählten Vergleich der beiden komplementären DNS-Stränge mit Positiv und Negativ des gleichen Bildes zu bleiben: Werden Positiv und Negativ voneinander getrennt und dann auf photographischem Wege kopiert, so erhält man zwei neue Bildpaare aus Positiv und Negativ, die dem ursprünglichen Bildpaar aufs Haar gleichen.

Die zunächst nur aus der ermittelten DNS-Struktur abgeleitete Vorstellung vom Prozeß der identischen Duplikation ist in den vergangenen Jahren experimentell unterbaut worden. Man hat auch schon einen gewissen Einblick in chemische Einzelheiten dieses so wichtigen Abschnitts der Zellteilung gewonnen, wenngleich viele der damit zusammenhängenden Probleme noch ungelöst sind.

Die Verschiedenheit der Gene beruht also auf Unterschieden in der chemischen Struktur der ihnen zugrundeliegenden DNS-Moleküle, bedingt durch die Häufigkeit der vier Basen und durch deren Anordnung im DNS-Strang. Die Mannigfaltigkeit der theoretisch möglichen Strukturen ist schon bei 6000 Baseneinheiten, was einem Molekulargewicht von nur 1,7 Millionen und somit einem der kleinsten natürlich vorkommenden DNS-Moleküle entspricht, nahezu unbegrenzt.

III.

Nachdem wir die DNS als Träger und Bewahrer der genetischen Information kennengelernt haben, wollen wir uns zuletzt der Frage zuwenden, wie die in ihrer chemischen Struktur verschlüsselten chemischen Baupläne des Lebendigen realisiert werden können. Die Antwort läßt sich am einfachsten mit den Begriffen der modernen Nachrichtenübermittlung beschreiben: Die Basensequenz der DNS stellt nämlich einen Code dar, der Syntheseanweisungen für die Zelle enthält und diese Anweisungen über den Aufbau spezifischer Eiweißkörper ausführt. Damit kommen die Eiweißkörper ins Spiel, deren überragende Bedeutung im Zellgeschehen darauf beruht, daß sie das chemische Material der Enzyme darstellen. Die Enzyme sind Katalysatoren und ermöglichen als solche die chemischen Umsetzungen in den Organismen unter zellphysiologischen Bedingungen. Durch ihre nur in Spuren benötigte Gegenwart können die Katalysatoren Reaktionswiderstände beseitigen und somit reaktionsträge Verbindungen zu einer in meßbarer Geschwindigkeit verlaufenden chemischen Umsetzung bringen. Auf diese Weise ermöglichen die Enzyme die Gesamtheit der chemischen Umsetzungen im Bereich des Lebendigen. Sie sind bei den Verdauungsvorgängen in Magen und Darm

beteiligt, sie vermitteln die energieliefernde Verbrennung der Nahrungsstoffe in den verschiedenen Organen und sie sind zuletzt für die vielen chemischen Biosynthesen verantwortlich, die uns in der Neubildung von organisch-chemischer Substanz bei Wachstum und Zellvermehrung unmittelbar auffällt.

Bei diesen Biosynthesen werden Kohlenstoffverbindungen von komplizierter Struktur aus einfachen Bausteinen zusammengesetzt. Es ist nun wesentlich, festzuhalten, daß die Bausteine im Verband der komplexen Moleküle, wie etwa die Aminosäuren in den Eiweißstoffen, die Fettsäuren in den Fettstoffen und Lipoiden, oder die Nukleotide — die Einheiten aus Phosphorsäure, Zucker und Base — in den Nukleinsäuren, sich auf einem höheren Energieniveau befinden als im freien Zustand. Daraus folgt unmittelbar, daß ein Arbeitsaufwand erforderlich ist, um Eiweiß aus den Aminosäuren, Fettstoffe aus den Fettsäuren oder Nukleinsäuren aus den Nukleotiden aufzubauen. Dieser Arbeitsaufwand wird im lebenden Organismus von einer Substanz gedeckt, die durch die energieliefernden chemischen Abbauvorgänge, wie Atmung oder Gärung, fortgesetzt produziert wird, und der die Biochemiker die Bezeichnung Adenosintriphosphat, oder abgekürzt: ATP, erteilen. ATP wird im Ablauf der Atmungs- und Gärungsprozesse aus Adenosindiphosphat und anorganischer Phosphorsäure unter „Einbau“ der zu gewinnenden Energie synthetisiert. Bei der Aufspaltung unter Rückbildung seiner Komponenten wird die im ATP gestapelte Energie wieder gewonnen und für die energieverbrauchenden Lebensvorgänge unter Einschluß der chemischen Biosynthesen unmittelbar verwendet.

Ausgestattet mit der Kenntnis des chemischen Prinzips der Biosynthesen kehren wir zum Aufbau der Eiweißstoffe im Organismus zurück und zur Rolle der DNS bei diesem Prozeß. In den Eiweißstoffen liegen ebenfalls Makromoleküle mit Molekulargewichten zwischen 10 000 und mehreren Millionen vor, die dadurch zustandekommen, daß sich die relativ kleinen chemischen Grundbausteine, die Aminosäuren, unter Abspaltung von Wasser zu langen Ketten vereinigen. Es sind etwa 20 verschiedene Aminosäuren bekannt, die trotz einer gewissen Gemeinsamkeit des chemischen Bauprinzips, sich in mancher Hinsicht doch auch stark voneinander unterscheiden. Um das Besondere im Aufbau der Eiweißstoffe aus Aminosäuren zu erkennen, wollen wir die Kettenmoleküle der Eiweißstoffe mit Perlenketten vergleichen, bei deren Herstellung, entsprechend den 20 verschiedenen Aminosäuren, zwanzigerlei nach Form, Farbe und Größe verschiedene Perlen verwendet werden. Die Art und die Reihenfolge der Aminosäuren, also das Muster der Perlenkette, ist bestimmend für die individuellen Eigenschaften der einzelnen Eiweißstoffe und für ihre jeweiligen Funktionen, d. h. ob der betreffende Eiweißstoff ein Enzym ist und welche chemische Reaktion von ihm katalysiert wird, ob er zum kontraktile System der Muskeln gehört, ob er am Aufbau der Haut beteiligt ist, usw. Durch Variation von Zahl, Art und Reihenfolge der verfügbaren 20 Aminosäuren lassen sich unermesslich viele Eiweißmoleküle konstruieren. Die Rechnung führt schon für eine Kettenlänge von 100 Aminosäuren, was einem der kleinsten Eiweißstoffe entspräche, zu einer weit über hundertstelligen Zahl.

Man wählt hier gern den Vergleich mit den 25 Buchstaben des Alphabets und der unermeßlichen Zahl sinnvoller Sätze, die sich daraus bilden lassen.

Es bedeutete daher einen gewaltigen Fortschritt, als man im Experiment einwandfrei nachweisen konnte, daß der chemische Bauplan der verschiedenen Eiweißstoffe einer Zelle von den Genen bestimmt wird, und somit der Bestand an Genen darüber entscheidet, ob der betreffende Organismus bestimmte Eiweißstoffe, also auch bestimmte Enzyme aufzubauen vermag. Wir haben auch schon Kenntnis davon, auf welche Weise die in der DNS des Gens verschlüsselte Botschaft auf die Eiweißsynthese übertragen wird. Aus der Tatsache, daß die DNS nur die vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin enthält, in die Sprache der Nachrichtentechnik übertragen, also nur über vier Code-Buchstaben zur Verschlüsselung von Informationen verfügt, bei der Eiweißsynthese aber die Reihenfolge von 20 Aminosäuren festgelegt werden muß, konnte man sofort schließen, daß die Kombination von zwei Nukleinsäure-Basen als Code-Wort nicht ausreicht sondern mindestens drei notwendig sind. Wie die einfache Rechnung lehrt, lassen sich die vier Basen in der DNS nur zu 16 verschiedenen Zweier-Gruppen, aber zu 64 verschiedenen Dreiergruppen zusammenfügen. In einem atemberaubenden Ansturm von Biologen und Chemikern, wobei das amerikanisch-deutsche »Forscher-team« *Nirenberg* und *Matthaei* in vorderster Front standen, konnten innerhalb weniger Jahre diese Voraussage *Cricks* experimentell bestätigt, und der Code praktisch vollständig entschlüsselt werden. Das aus »Basen-Triplets« bestehende Alphabet des genetischen Codes ist kein Geheimnis mehr.

Auf die biochemischen Einzelheiten der Übertragung der Botschaft von der DNS auf das Eiweiß, die heute schon weitgehend bekannt sind, möchte ich nicht eingehen. Wir wollen uns mit der Feststellung begnügen, daß die in der Basensequenz der DNS verschlüsselte Botschaft zunächst auf eine Boten- oder »messenger«-Ribonukleinsäure — abgekürzt Boten-RNS — kopiert wird und diese Boten-RNS, deren chemischer Aufbau mit DNS nahe verwandt ist, dann die geregelte Aufreihung der Aminosäuren bewirkt. Um dies zu erreichen, werden die verschiedenen Aminosäuren unter Energiezufuhr aus ATP mit verschiedenen, für jedes Aminosäureindividuum spezifischen Übertragungs- oder »transfer«-RNS verbunden, wobei die Aminosäuren ihre eigene Individualität einbüßen und dafür die der zugeordneten Transfer-RNS annehmen. Die mit den 20 Aminosäuren verbundenen Transfer-RNS enthalten in einem Abschnitt ihrer Moleküle jeweils ein spezifisches Basen-Triplett, d. h. drei Purin- oder Pyrimidinbasen in einer genau festgelegten Anordnung, die mit den dazu komplementären Basen-Triplets in der langen Basensequenz der Boten-RNS, die uns vom Aufbau der Doppelspirale der DNS her bekannte Basenpaarung eingehen können. Einmal erfunden, wird das so wirksame chemische Auswahlprinzip der komplementären Paarung von Purin- und Pyrimidinbasen vom Leben an mehreren Stellen ausgenützt. Ist diese spezifische »Ausrichtung« auf den vielen Basen der Boten-RNS erfolgt, schließen sich nunmehr die an der Transfer-RNS fixierten Aminosäuren zum Eiweißstoff zusammen. Als Ergebnis dieses mehrstufigen Prozesses ist somit ein

ganz bestimmtes Basenmuster in der DNS in ein ganz bestimmtes Aminosäuremuster des synthetisierten Eiweißkörpers übertragen worden, der — sofern er mit enzymatischen Fähigkeiten ausgestattet ist — im Stoffwechsel der Zelle eine ganz bestimmte chemische Reaktion katalysiert.

Auf molekularer Ebene betrachtet, stellen »genetische Mutationen« nichts anderes dar als Änderungen in der Basensequenz der DNS. Solche Änderungen können darin bestehen, daß ein oder mehrere Basen irgendwo in der Kette der DNS hinzugefügt, herausgenommen oder durch andere ersetzt werden. Ihre Ursache mag in einem zufälligen Irrtum bei der Duplikation der DNS liegen (spontane Mutation) oder in der Wirkung von Strahlen oder bestimmten chemischen Substanzen, die einen solchen Irrtum veranlassen. Aber wie dem auch sei, die Folge einer Änderung im DNS-Molekül muß sich in einer Veränderung der davon abhängigen Eiweißstoffe widerspiegeln, eine durch zahlreiche Experimente erwiesene Tatsache. Je nach der Art der Veränderung auf dem Niveau der DNS kommt es zum Einschieben neuer Aminosäuren, zum Ausfall vorhandener Aminosäuren, oder zum Austausch einer oder mehrerer Aminosäuren gegen andere, wie dies in besonders eindrucksvoller Weise umfangreiche, vergleichende Untersuchungen am roten Blutfarbstoff Hämoglobin des Menschen und zahlreicher Tiere dargetan haben. An diesen schönen Untersuchungen war unser Münchner Kollege *Gerhard Braunitzer* maßgeblich beteiligt. Da aber die meisten Eiweißstoffe der Zelle enzymatische Fähigkeiten besitzen, können Veränderungen an ihnen zu tiefgreifenden Änderungen des chemischen Geschehens im Organismus führen. Ein auf diese Weise vorgenommener Eingriff in Enzyme, die in Biosyntheseketten mitwirken, führt schließlich zur Ausbildung eines phänotypischen Merkmals.

Um Ihnen einen gewissen Einblick in die komplizierten Abläufe solcher Biosynthesen und ihre enge Verzahnung mit den energieliefernden Abbaureaktionen zu vermitteln, wollen wir uns zuletzt noch ganz kurz in das Laboratorium des Biochemikers begeben, der um die Aufklärung solcher Prozesse bemüht ist. Ich wähle als Beispiel die Biosynthese von Fettsäuren und von Cholesterin, weil mir diese Prozesse auf Grund eigener Untersuchungen besonders vertraut sind. Wie man seit langem weiß, können Fettsäuren und Cholesterin auch im menschlichen Organismus aufgebaut werden, so daß wir auf ihre Zufuhr mit der Nahrung nicht angewiesen sind. Der hauptsächliche Bildungsort des Cholesterins ist die Leber. Auch ein großer Teil der Fettsäuren wird dort synthetisiert; daneben spielen aber auch die Fettgewebe und die weibliche Brustdrüse als Bildungsort der Fettsäuren eine sehr beachtliche Rolle. Die chemischen Vorgänge beim Aufbau der Fettsäuren sind jedoch in Leber, Fettgewebe, Brustdrüse, und wie wir anfügen können, in Pflanzen, in Hefezellen und anderen Mikroorganismen die gleichen. Das ist nicht verwunderlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Lebewesen von heute aus einem »Urbewesen« durch Evolution entstanden sind.

Der Baustein zur Synthese des Cholesterins und der Fettsäuren ist eine chemische Verbindung, die von den Biochemikern als »aktivierte Essigsäure« bezeichnet wurde. Hier ist eine kurze Erklärung angebracht. Wie schon wiederholt erwähnt wurde, ist für biosynthetische Reaktionen ein Energieaufwand erforderlich, der, ganz generell betrachtet, dazu dient, die Bausteine des betreffenden Moleküls in chemische Bindung überzuführen. Denn es ist kein Energieaufwand mehr erforderlich, wenn die Bausteine, die bei der Synthese eingefügt werden sollen, nicht frei sondern in chemischer Bindung vorliegen, wenn sie als »Gruppe« von einer Verbindung auf eine andere übertragen werden. Ein solcher Vorgang, den man als »biologische Gruppenübertragung« bezeichnet, verläuft deshalb freiwillig, und er ist eines der Fundamente des chemischen Geschehens in der Zelle, da im Stoffwechsel der Lebewesen fortgesetzt Wasserstoff, Phosphorsäure, stickstoffhaltige Amino- und Guanidingruppen, Ameisensäure, Essigsäure, Kohlensäure, schwefelhaltige Gruppen, Aminosäuren, Nukleotide und noch viele andere übertragen werden.

Im Hinblick auf die Fettsäure- und Cholesterinsynthese interessiert uns vor allem die Essigsäure-, oder — was gleichbedeutend ist — die Acetylübertragung. Man lernte beim Studium der Acetylübertragung zunächst, daß ein ganz spezifisches Transportvehikel, das sogenannte Coenzym A, mitwirkt, das *Fritz Lipmann* entdeckt hat. Dieses in allen lebenden Zellen anzutreffende Coenzym A enthält das Vitamin Pantothensäure als bedeutsames Bauelement, so daß die sich bei unzureichender Aufnahme von Pantothensäure mit der Nahrung einstellende Avitaminose, die mit unangenehmen Hautentzündungen und einer schweren Schädigung der Nebennieren einhergeht, auf den Mangel an Coenzym A, und dadurch bedingt, eine tiefgreifende Störung des Zellstoffwechsels zurückzuführen ist. Für die biologische Funktion des Coenzym ist jedoch nicht der Pantothen-säurebaustein sondern ein Schwefelatom des Moleküls verantwortlich. Wie in meinem Laboratorium entdeckt wurde, werden in der Zelle an dieser schwefelhaltigen Gruppe organische Carbonsäuren, z. B. die Essigsäure, die nur zwei Kohlenstoff-Atome enthält, gebunden und in dieser Form transportiert. Man nennt die an das Coenzym gebundene Essigsäure Acetyl-CoA oder »aktivierte Essigsäure«, weil die Essigsäure am Schwefel in energiereicher, zu chemischen Umsetzungen befähigter Form gebunden ist. Man hat die Energiemenge gemessen, die bei der Spaltung der »aktivierten Essigsäure« in die Komponenten freigesetzt wird und fand einen Betrag, welcher dem der ATP-Spaltung entspricht. Davon wird bei der Umwandlung von freier Essigsäure in »aktivierte Essigsäure« Gebrauch gemacht, einem Vorgang, der zwar im menschlichen Organismus von untergeordneter Bedeutung ist und eigentlich nur nach dem Verzehr mit Essig gewürzter Speisen in Aktion tritt, der aber in der Ernährung der Wiederkäuer eine eminent wichtige Rolle spielt. Dort liefert die Vergärung der cellulosereichen Nahrung im Pansen beträchtliche Mengen freie Essigsäure, die in den Geweben verbrannt werden müssen. Die energieverbrauchende Verknüpfung der freien Essigsäure mit dem Coenzym A unter Bildung der »aktivierten Essigsäure« wird

in der Zelle durch chemische Kopplung mit der energieliefernden Spaltung des ATP ermöglicht.

Wir haben uns in München mit den verschiedenen Umsetzungen der »aktivierten Essigsäure« in der Zelle sehr eingehend beschäftigt in der Erkenntnis, daß in dieser Verbindung einer der wichtigsten Knotenpunkte des Zellstoffwechsels vorliegt. Über die »aktivierte Essigsäure« erfolgt nicht nur der oxydative Abbau der wesentlichen Nahrungsstoffe, wie der Kohlenhydrate oder der Fettstoffe zu Kohlensäure im sogenannten »Citronensäure-Cyclus«, sondern sie vermittelt auch die Umwandlung der Kohlenhydrate in die Fette, in das Cholesterin, in den roten Blutfarbstoff, in die Ketonkörper und noch weitere Bestandteile des menschlichen Organismus.

Die Einsicht in solche stoffliche Zusammenhänge verdanken die Biochemiker häufig der Anwendung der Isotopenmarkierungsmethode. Nach Verfütterung von Essigsäure, die durch Einbau von Deuterium oder des radioaktiven Kohlenstoffisotops mit der Masse 14 gekennzeichnet war, fanden sich die isotonen Atome in verschiedenen Acetylverbindungen, in den Fetten und Phosphatiden, in Eiweißkörpern, im Blutfarbstoff, im Cholesterin und in den Gallensäuren wieder. Im Interesse eines bis in die letzten chemischen Details vordringenden Wissens trachtet aber der Experimentator, die bei solchen Aufbauvorgängen mitwirkenden Enzyme aus dem Organismus zu isolieren und dann mit ihrer Hilfe den vitalen Vorgang im Reagenzglas nachzuahmen. Auf diesem Wege ist es in den vergangenen Jahren meinem Arbeitskreis und dem *Konrad Blochs* gelungen, den wichtigsten Abschnitt der Cholesterin-Biosynthese oder den Aufbau der Fettsäuren aus »aktivierter Essigsäure« außerhalb des Organismus, jedoch unter Verwendung der aus den lebenden Zellen isolierten Enzyme, zu bewerkstelligen. Es hat sich herausgestellt, daß die Umwandlung der »aktivierten Essigsäure« in die Fettsäuren und in das Cholesterin in Reaktionsfolgen zustandekommt, die mehr als 30 Schritte umfassen. Jeder Schritt wird von einem spezifischen Enzym katalysiert, dessen Struktur im dazugehörigen Gen festgelegt ist. Außerdem haben wir Methoden entwickelt, um die an den beiden Reaktionsketten beteiligten Enzyme an ihrer spezifischen Wirkung zu messen.

Hier wird sich vielleicht die Frage aufdrängen, was denn schon an Praktischem gewonnen sei, wenn man die Chemie solcher Syntheseketten bis in die letzten Details aufgeklärt habe. Die allgemeine Antwort, daß reine Forschung um des wissenschaftlichen Problems selbst willens betrieben werden müsse und die Frage nach praktischen Anwendungen deshalb nicht angebracht sei, ist allgemein geläufig und bedarf, vor allem in diesem Kreise, keiner weiteren Erläuterung. Es läßt sich auf diese Frage jedoch, zumindest im Hinblick auf die Cholesterinsynthese, noch eine andere Antwort geben. Cholesterin ist für den höheren Organismus eine lebenswichtige Verbindung. Es ist in den Zellmembranen und vielen mikroskopischen Zellstrukturen enthalten. Außerdem leiten sich vom Cholesterin auch die lebenswichtigen Steroidhormone — also die männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone und die verschiedenen Hormone der Nebennierenrinde — sowie

die für die Resorption des Nahrungsfetts im Darm unentbehrlichen Gallensäuren ab. Ein Defekt des für die Cholesterinsynthese verantwortlichen Enzymsystems nur an einer Stelle führt deshalb unter Umständen zu einer lebensgefährlichen Störung im Sterin- oder Hormonhaushalt. Aber auch das Umgekehrte kann vorkommen und tatsächlich gibt es Anhaltspunkte dafür, daß die so gefürchteten Herz- und Kreislaufkrankheiten, gefürchtet, weil sie in Staaten mit hohem Lebensstandard heute mehr als die Hälfte aller Todesfälle verursachen, mit einem Überangebot an Cholesterin zusammenhängen. Jedenfalls ist es eine durch zahllose Untersuchungen erwiesene Tatsache, daß in den Wandungen der Blutgefäße solcher Kranken große Mengen Cholesterin abgelagert und für den Elastizitätsverlust der Arterien mitverantwortlich sind. Unter diesem Gesichtspunkt kommt den Faktoren, durch welche die Cholesterinneubildung reguliert wird, große Bedeutung zu. Nun haben amerikanische Physiologen gefunden, daß die Lebern von Ratten nach längerem Hunger die Fähigkeit zur Cholesterinbildung aus Essigsäure eingebüßt haben. Bei der Suche nach dem Ort des biochemischen Defekts konnte die amerikanische Biochemikerin *Nancy Bucher*, die für einige Monate als Gast in meinem Laboratorium weilte und sich unserer Methoden zur quantitativen Enzymbestimmung bediente, nachweisen, daß in der Leber der Hungertiere ein spezielles reduzierendes Enzym in der Biosynthesekette des Cholesterins fehlt, die übrigen Enzyme aber in normalen Mengen vorhanden sind. Das hungernde Tier ist also nur deshalb nicht mehr befähigt, Cholesterin aus Essigsäure zu synthetisieren, weil die Enzymkette an einer einzigen Stelle unterbrochen ist.

Die medizinische Tragweite dieses interessanten Befundes läßt sich im Augenblick noch nicht ermessen. Er wurde auch hauptsächlich angeführt, um die Aufmerksamkeit auf die für die Erhaltung des Lebens so überaus wichtige Regulation des chemischen Geschehens zu lenken. Wie wird in den Organismen chemische Ordnung gehalten? Bei der Aufklärung dieses lebenswichtigen Problems stehen wir erst am Anfang. Aber auf Grund zahlreicher experimenteller Befunde wissen wir bereits, daß die Steuerung im lebenden Organismus auf verschiedenen Niveaus eingreift: Auf der Stufe der Gene und somit beim Abruf der in den chemischen Strukturen der DNS verschlüsselten Instruktionen, die für die Enzymbildung maßgeblich sind, aber auch auf der Stufe der fertigen Enzyme selbst. Jedenfalls steht das Studium der biologischen Regulationsmechanismen heute im Brennpunkt biochemischer Forschung und es kann in seiner Bedeutung für die Medizin kaum überschätzt werden. Zweifellos wird auf diesem Gebiet die Zukunft der medizinischen Wissenschaft mitgestaltet, und neue Entdeckungen können dazu beitragen, Krankheit und Siechtum zu vermeiden, die Lebensjahre der Menschenkinder zu verlängern und an die Stelle des beschwerlichen Greisenalters Jahre kraftvollen Lebens zu setzen.

Doch auch eine ernste Warnung ist angebracht. Die Allgemeinheit steht heute unter dem Eindruck der gewaltigen Fortschritte, die von den Naturwissenschaften auf dem Gebiet der Kernphysik erzielt wurden und in der gelungenen Entbindung der Atomenergie so eindrucksvoll demonstriert werden konnten. Sie hat noch

nicht erfaßt, welche umwälzenden Erkenntnisse sich in den biologischen Wissenschaften anbahnen, von denen unser Leben in Zukunft stärkstens beeinflusst werden könnte. Die Folgen des zunehmend möglichen Eingriffs in die natürliche Ordnung der chemischen Prozesse in den lebenden Zellen sind noch nicht abzusehen. In dieser Situation bleibt uns nur die Hoffnung, daß die menschliche Gesellschaft bald die Wege findet und auch beschreitet, um die zunehmende Beherrschung der Natur als Folge naturwissenschaftlichen und technischen Fortschritts, frei von Vorurteilen und Angst, ausschließlich zum Wohle der Menschheit einzusetzen. Am Erreichen dieses Ziels mit unserer ganzen Kraft und Persönlichkeit mitzuarbeiten, ist eine Aufgabe, zu der wir alle aufgerufen sind.

- Heft 12: Melchior Westhues, **Über den Schmerz der Tiere**
Groß 8°. 16 Seiten — vergriffen
- Heft 13: Feier des 150. Geburtstages von Adalbert Stifter
Hermann Kunisch, **Mensch und Wirklichkeit bei Adalbert Stifter**
Groß 8°. 16 Seiten — vergriffen
- Heft 14: Nikolaus Monzel, **Was ist christliche Gesellschaftslehre?**
Groß 8°. 24 Seiten. geh. DM 1,50
- Heft 15: **Die Schweizer Gastvorlesungen**
vom 7. bis 9. Mai 1956 in der Universität München
Groß 8°. 36 Seiten, geh. DM 2,50
- Heft 16: Romano Guardini, **Das Licht bei Dante**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 17: **Ansprache des Rektors Melchior Westhues beim 484. Stiftungsfest
der Ludwig-Maximilians-Universität**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 18: Friedrich Klingner, **Würde der Dichtkunst**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM 1,—
- Heft 19: Werner Leibbrand, Paul Matussek, Romano Guardini, **Sigmund Freud**
Gedenkfeier zur 100. Wiederkehr seines Geburtstages
Groß 8°. 40 Seiten, geh. DM 2,50
- Heft 20: Rudolf Pfeiffer, **Von der Liebe zu den Griechen**
Groß 8°. 24 Seiten, geh. DM 1,50
- Heft 21: Egon Wiberg, **Vom Stein der Weisen**
Groß 8°. 20 Seiten, geh. DM 1,50
- Heft 22: Alfred Marchionini, **Selbstaufopferung im Dienste der praktischen
und wissenschaftlichen Heilkunde**
Groß 8°. 28 Seiten, geh. DM 2,—
- Heft 23: Adolf Butenandt, **Das Leben als Gegenstand chemischer Forschung**
Groß 8°. 28 Seiten, geh. DM 2,—
- Heft 24: Joseph Pascher, **Die christliche Eucharistiefeier als dramatische Dar-
stellung des geschichtlichen Abendmahles**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,40

- Heft 25: Friedrich Lütge, **Geschichte, Wirtschaft, Wirtschaftsgeschichte**
Groß 8°. 20 Seiten, geh. DM 1,60
- Heft 26: Eugen Ulmer, **Wege zu Europäischer Rechtseinheit**
Groß 8°. 16 Seiten — vergriffen
- Heft 27: Johannes Theodorakopoulos, **Philosophie und Religion**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,50
- Heft 28: Thrasybulos Georgiades, **Sakral und Profan in der Musik**
Groß 8°. 12 Seiten, vergriffen
- Heft 29: Julius Speer, **Wald und Forstwirtschaft in der Industriegesellschaft**
Groß 8°. 16 Seiten — vergriffen
- Heft 30: Jacques Albert Cuttat, **Die geistige Bedeutung Asiens und des Abendlandes füreinander**
Groß 8°. 36 Seiten, geh. DM 2,80
- Heft 31: Wolfgang Clemen, **Das Wesen der Dichtung in der Sicht moderner englischer und amerikanischer Dichter**
Groß 8°. 20 Seiten, geh. DM 1,60
- Heft 32: Hans Liebmann, **Biologisches Denken als Voraussetzung einer modernen Wasserwirtschaft**
Groß 8°. 12 Seiten, geh. DM 1,20
- Heft 33: Hugo Kuhn, **Rittertum und Mystik**
Groß 8°. 14 Seiten, geh. DM 1,60
- Heft 34: Walter Rollwagen, **Das Elektron der Physiker**
Groß 8°. 13 Seiten, geh. DM 1,60
- Heft 35: Karl Engisch, **Wahrheit und Richtigkeit im juristischen Denken**
Groß 8°. 24 Seiten, geh. DM 2,—
- Heft 36: Gerhard Weber, **Kinderheilkunde als Sonderfach der klinischen Medizin**
Groß 8°. 16 Seiten, geh. DM 1,80
- Heft 37: Georg Schwaiger, **Ignaz von Döllinger**
Groß 8°. 18 Seiten, geh. DM 2,—
- Heft 38: Michael Schmaus, **Das Paradies**
Groß 8°. 30 Seiten, geh. DM 2,80
- Heft 39: Ludwig Kotter, **Vom Recht des Tieres**
Groß 8°. 14 Seiten, geh. DM 1,80

MAX HUEBER VERLAG MÜNCHEN