

Molekulararchitektur und die lebende Natur*

Von PD Dr. ANDRÉ S. DREIDING

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Die Erforschung der lebenden Natur kann mit einem Tunnelbau verglichen werden. Von der einen Seite her bohren die Biologen mit ihren, trotz den Mikroskopen, sozusagen makroskopischen Methoden; auf der andern Seite treiben die Chemiker mit ihren statistisch-thermodynamischen Gesetzen den Stollen voran. Obschon auf beiden Seiten verdienstliche Erfolge zu verzeichnen sind, ist der Durchstich noch nicht erfolgt: Die zwei Arbeitsgruppen haben noch nicht das gleiche Blickfeld, sprechen noch nicht die gleiche Sprache. Der Biologe sieht den Organismus in seiner Totalität. Der Chemiker erkennt die molekulare Reaktion, losgelöst von der biologischen Umgebung.

Für die Chemiker stellt sich dabei einerseits die Aufgabe, konsequent an gewissen physikalischen Gesetzen festzuhalten, andererseits aber die eigene Denkweise an die spezifisch biologische Problemstellung anzugleichen. Vorerst muß sich dieser Vorstoß in problematisches Grenzgebiet auf mehr oder weniger spekulative Art und Weise entfalten; aber die bisher entwickelten Ideen lassen uns hoffen, daß der Tunneldurchstich in absehbarer Zukunft erfolgen kann, hören wir doch bereits die Bohrgeräusche auf der andern Seite.

Der für den Chemiker bedeutungsvollste Unterschied zwischen der lebenden und nichtlebenden Natur liegt in der Tatsache begründet, daß die lebende Natur sich in ihren Reaktionen großer Moleküle bedient, deren Reaktionsfähigkeit von einer nicht leicht übersehbaren Makromolekulararchitektur abhängt.

Aus der Fülle der möglichen Perspektiven sollen im folgenden Betrachtungen über die Proteine, die wohl wichtigste Gruppe der biologischen Makromoleküle, herausgegriffen werden.

Die Proteine sind aus Aminosäuren (Abb. 1) zusammengesetzt. Die Carboxylgruppe verbindet sich jeweils

mit der Aminogruppe eines folgenden Aminosäurerestes, wodurch sich eine polymere Struktur (Abb. 2) bildet, deren Rückgrat aus den periodisch sich aufeinanderfolgenden drei Atomen Stickstoff, Kohlenstoff, Kohlenstoff besteht. Von diesem Rückgrat zweigen die ebenfalls sich wiederholenden Rippen ab, der Wasserstoff vom Stickstoff, der Sauerstoff von einem Kohlenstoff und die Seitenkette R von dem andern Kohlenstoff. Die verschiedenen Aminosäuren unterscheiden sich in der Struktur des Restes R, so daß die Eintönigkeit der sich periodisch wiederholenden Einheiten nur durch die Seitenketten R unterbrochen wird, welche in verschiedenen Größen und Formen und mit verschiedenen funktionellen Gruppen und elektrischen Ladungen von jedem dritten Glied der Kette abstecken.

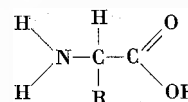


Abb. 1. Aminosäure

Mittels Röntgenstrahlenbeugungen wurde festgestellt, daß sich die Architektur der Proteine durch weitere Regelmäßigkeiten auszeichnen kann¹. Von den verschiedenen Möglichkeiten wollen wir nur *eine* illustrierend herausgreifen. Die heutige Interpretation der Resultate weist auf eine *spiralförmige* Aufwicklung der Proteinkette hin. Dadurch kommen die Wasserstoffatome, welche am Stickstoff haften, gerade gegenüber den Sauerstoffatomen der nächsten Spirale zu liegen, so daß sich stabilisierende Wasserstoffbrücken bilden können. Diese Struktur nennt man den α -Helix.

In Abb. 3 ist in schematischer Weise die relative Lage der Atome im α -Helix aufgezeichnet. Die Proteinkette

* Zum Teil aus einer Antrittsrede, gehalten am 5. Mai 1956 an der Universität Zürich.

¹ L. PAULING und R. B. COREY, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 11 (1954) 180.

ist spiralenförmig auf einen Zylinder aufgerollt. Der Zylinder wird dann aufgeschnitten und aufgerollt. An den leeren Kohlenstoffatomen müssen sich die erwähnten, für die jeweilige Aminosäure charakteristischen Seitenketten (R) gedacht werden, welche hier der Übersicht halber nicht eingezeichnet sind. Die Atome im α -Helix sind so gut gepackt, daß die Spirale kein Loch im Zentrum hat.

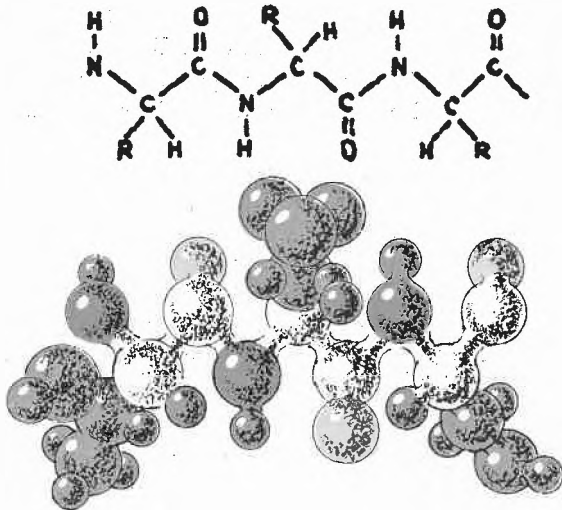


Abb. 2. Proteinkette

N = grün, C = weiß, O = gelb, H = blau, R = rot

Abb. 4 zeigt eine Ansicht von zweieinhalb Schleifen des α -Helix, aus der die Feinheiten und Kompliziertheit der Oberflächenstruktur ersehen werden können. Die zweieinhalb Schleifen sind aus neun Aminosäuren aufgebaut. Wenn man sich vor Augen hält, daß die Proteine aus mehreren Hunderten Aminosäureeinheiten zusammengesetzt sind, so ist ersichtlich, wie der α -Helix ein langes seilartiges Gebilde darstellt. Die Feinheiten der Oberflächenstruktur wiederholen sich periodisch mit Ausnahme der spezifisch geformten Ausbuchtungen,

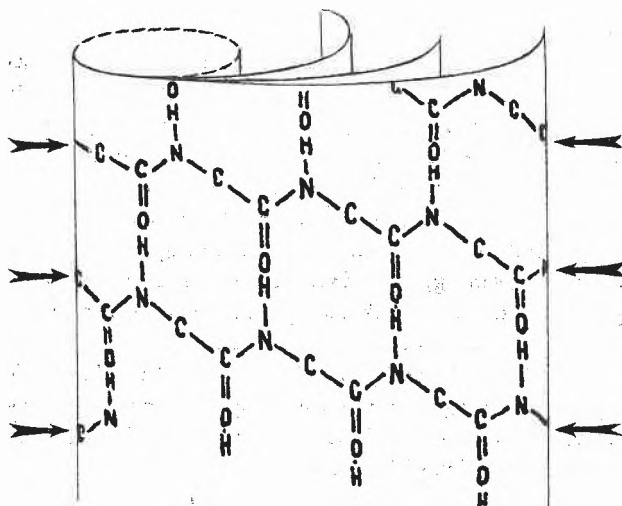


Abb. 3. α -Helix-Spirale

welche den Seitenketten (R) der ungefähr 24 verschiedenen Aminosäuren entsprechen. Die Wasserstoffbrücken verleihen der Spirale eine elastische Stabilität*.

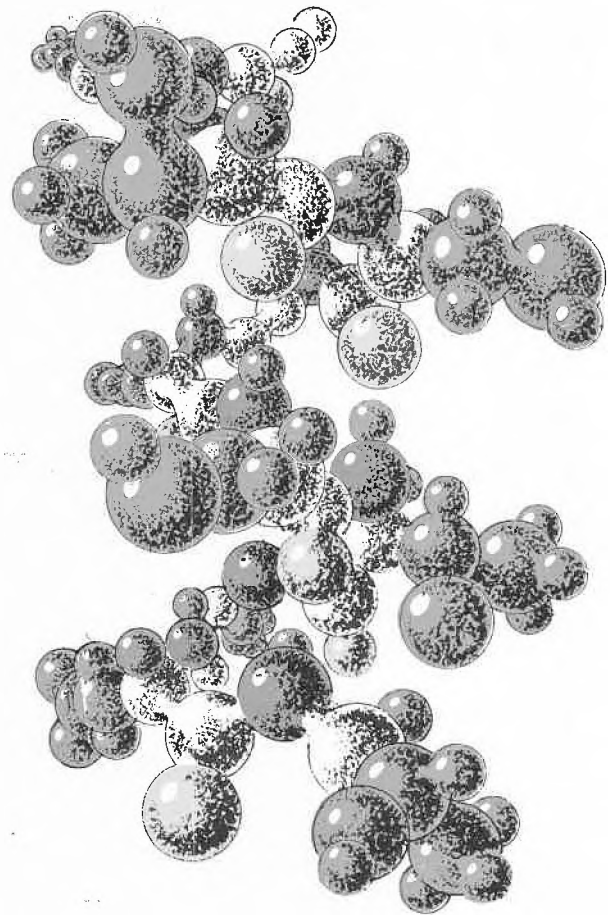


Abb. 4. α -Helix

N = grün, C = weiß, O = gelb, H = blau, R = rot

Die totale Proteinkette in der Spiralenform (Abb. 5) besitzt also eine gewisse Flexibilität, die ihr erlaubt, sowohl als langgestreckte unlösliche Fasern (Abb. 6) – wie z. B. in den Haaren oder Sehnen – wie auch als kugelförmige lösliche Gebilde (Abb. 7) – wie z. B. in den Globulinen – zu existieren. Wenn man dann noch in Betracht zieht, daß gewisse Seitenketten in neutraler Lösung eine positive und andere eine negative Ladung tragen, so daß bestimmte Portionen der Kette sich gegenseitig anziehen und andere sich wieder abstoßen, so ist leicht ersichtlich, wie sich die lange Spirale zu dreidimensionalen Strukturen zusammenfalten kann. Ein solches Gebilde besitzt eine charakteristische Oberflächenstruktur, welche zum Teil von der Reihenfolge der Aminosäuren in der Kette, hauptsächlich aber von der Faltungswise der Kette und auch von dem Ionengehalt des physiologischen Mediums abhängig ist. Es

* Es sei noch erwähnt, daß die Natur den architektonischen Grundplan der Spirale nicht nur auf Proteine, sondern auch auf andere für das Leben wichtige Makromoleküle, wie z. B. gewisse Polysaccharide und Nukleinsäuren, welche hier nicht diskutiert sind, angewendet hat.

sind diese Feinheiten der Oberflächenstruktur, bedingt durch die Architektur der großen Moleküle, welche von der modernen Theorie für die ungeheure Vielfältigkeit, Spezifität und Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen in der lebenden Natur verantwortlich gemacht werden.

Es sollen einige Experimente angeführt werden, deren Resultate sich mit Hilfe dieser Theorie leicht interpretieren lassen. Die ersten Experimente stammen aus dem Gebiet der Immunologie^{3,4}. Mit Hilfe der Diazokupplungsreaktion lassen sich einige relativ kleine Moleküle an die Oberfläche eines großen Proteinmoleküls heften.

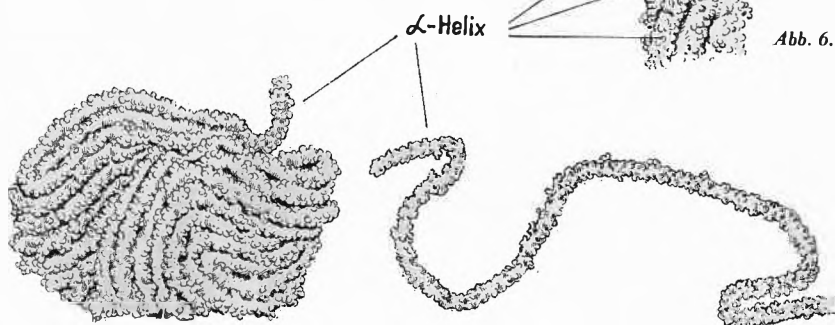


Abb. 7. Globulares Protein (nach PAULING)²

Abb. 5. Ungeformter α -Helix

Abb. 6. Fasernprotein (nach PAULING²)

Diese neu hinzugekommenen Gruppen, welche Haptengruppen genannt werden (Abb. 8), verändern natürlich die Oberfläche des Proteinmoleküls (gelb), in charakteristischer Weise.

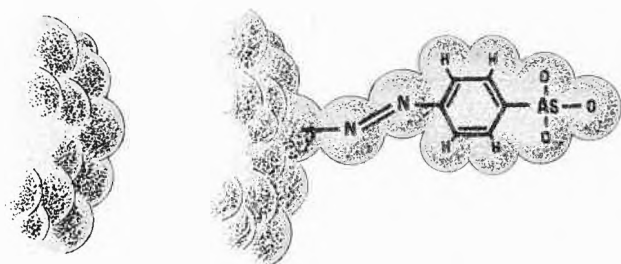
Wenn man dieses künstlich mit Haptenen modifizierte Protein, welches nun Antigen genannt wird, in ein Kaninchen injiziert, so entwickelt sich in der Blutflüssigkeit ein neues Proteinmolekül in großen Mengen. Die Existenz dieses neuen Moleküls, genannt Antikörper, erkennt man daran, daß es im Reagenzglas mit dem Antigen eine Fällung ergibt. Die Fällung ist spezifisch für das Antigen, welches zur Bildung des Antikörpers gebraucht wurde, und findet mit keinem andern Antigen statt⁵.

Diese experimentellen Befunde, hauptsächlich die große Spezifität, wird durch den Mechanismus erklärt, welcher in Abb. 9 schematisch aufgezeichnet ist. Das Antigenmolekül ist in dieser Figur wiederum gelb, und das Globulinmolekül, aus welchem der Antikörper entsteht, blau gefärbt.

Ein im Blutserum des Kaninchens frisch gebildetes, in seiner Architektur noch nicht definiertes Proteinmolekül (blau), das Globulin, stößt mit einem Antigenmolekül (gelb) zusammen, und zwar ganz in der

Nähe der Haptengruppe. Gewisse noch zu erwähnende Kräfte verursachen, daß sich die langgestreckte Kette des Globulins (blau) zusammenfaltet und zur gleichen Zeit auch so eng wie möglich an die Oberfläche des Antigenmoleküls anschmiegt, wobei die Topographie der Haptengruppe (gelb) wie in einem Lehr nachgebildet wird. Die Nachbildung der Haptengruppe muß nach PAULING³ in der eingezeichneten Weise zweimal in demselben Antikörper stattfinden. Wenn das Globulinmolekül seinen Faltungs-

vorgang beendet und der Antikörper eine gewisse Kompaktheit erhalten hat, so löst sich der letztere vom gelben Antigen unter dem Einfluß der thermischen Zusammenstöße mit andern Molekülen im Blutserum, so daß das Antigenmolekül wieder zur Reaktion mit einem neuen Globulinmolekül frei ist. Auf diese Weise kann jedes Antigenmolekül für die Bildung einiger tausend Antikörpermoleküle verantwortlich sein, bis das Blutserum des Kaninchens mit diesen neuen Stoffen gesättigt ist.



a) Proteinoberfläche

b) Protein + Hapten = Antigen

Abb. 8

Wenn nun das Blutserum dieses immunisierten Kaninchens, welches die Antikörper (blau) enthält, mit einer Lösung des Antigens (gelb) zusammengebracht wird, so reagieren die Moleküle an den komplementären Portionen der Oberfläche miteinander, so daß ein großes, nunmehr unlösliches Netz und damit eine sichtbare Fällung entsteht (siehe Abb. 10). Zur Bildung dieses Netzes ist es notwendig, daß das Antigen mehrere Haptengruppen und der Antikörper mindestens zwei komplementäre, reaktionsfähige Stellen hat.

Das nächste Experiment (siehe Abb. 11) ist eine kräftige Bestätigung dieser Ideen. Fügt man nämlich dem Kaninchenserum eine Lösung eines kleinen Moleküls zu, welches die gleiche Oberflächenstruktur wie die Haptengruppe (gelb) am Antigen besitzt, aber nicht an ein Proteinmolekül gebunden ist, so werden diese kleinen

² L. PAULING, *General Chemistry*, 2. Auflage, W. H. Freeman & Co., San Francisco 1953.

³ L. PAULING, *Endeavour* 7 (1948) 43.

⁴ D. H. CAMPBELL und N. BULMANN, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 9 (1952) 443.

⁵ K. LANDSTEINER, *The Specificity of Serological Reactions*, C. C. Thomas, Springfield (Illinois) 1936.

Haptenmoleküle (gelb) am Antikörper (blau) gebunden und besetzen damit dessen reaktionsfähige Stellen. Der so behandelte Antikörper kann nun nicht mehr mit dem Antigen reagieren und bildet tatsächlich keine Fällung mit dem letzteren.

Welche Kraft ist für die Anziehung, die den Antikörper an das Antigen bindet, verantwortlich? Es handelt sich nicht um die gewöhnliche chemische Bindung, sondern um eine Kraft, die wohl mit der Bedingung der Oberflächenkomplementarität verknüpft sein muß. Es ist dies die VAN DER WAALSSCHE Anziehungskraft^{3,4}. Zwischen zwei Atomen ist diese Kraft gewöhnlich nur schwach und wirkt, da sie mit der siebenten Potenz der Distanz abnimmt, nur in unmittelbarer Nähe. Die Komplementarität von relativ großen Oberflächen in den hier diskutierten Systemen ermöglicht aber die gleichzeitige Annäherung einer erheblichen Anzahl von Atomen, so daß die einzelnen VAN DER WAALSSCHEN Effekte sich zu einer wirksamen Kraft summieren können. Auch passend situierte Ladungen sowie Wasserstoffbrücken können hier eine Rolle spielen.

Dieses Bild erklärt auch die große Spezifität der serologischen Reaktionen, denn eine relativ kleine Veränderung der Oberflächenstruktur, entweder des Antigens oder des Antikörpers, kann die Anzahl der Atome, welche an der Oberfläche miteinander in nahen Kontakt treten, so stark vermindern, daß die Anziehungskraft minim wird. In Abb. 12 ist ein Antikörper dargestellt, welcher spezifisch für die «homologe» *p*-Arsanilsäure-Haptengruppe gebildet wurde. Die Oberfläche dieses Antikörpers ist so genau der Oberfläche der Arsanilsäure angepaßt, daß die Einführung einer Methylgruppe im Hapten es dem nunmehr nicht mehr homologen Antigen verunmöglicht, in nahen Kontakt mit dem Antikörper zu treten. Die Bindungskraft ist dann nur klein, und es wird auch keine Fällung beobachtet.

Wohl der bedeutendste Unterschied zwischen der lebenden und nichtlebenden Natur ist die Fähigkeit der Lebewesen, sich fortzupflanzen, d.h. sich selbst zu dupli-

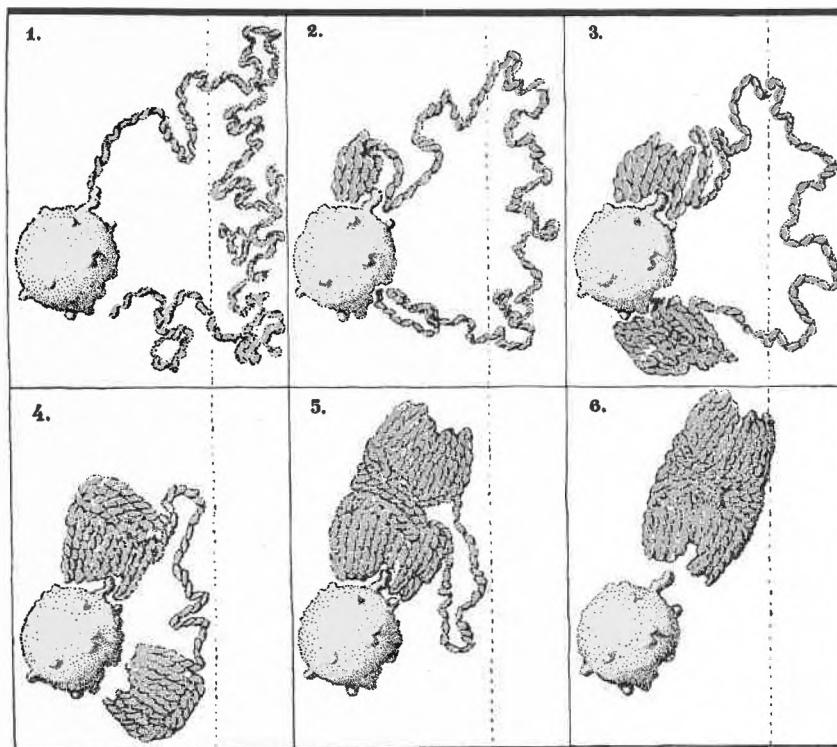


Abb. 9. Bildung eines bivalenten Antikörpers (nach PAULING³)

Antigen = gelb, Antikörper = blau

zieren. Die Träger der Erbeigenschaften, d.h. die Einheiten, die dafür sorgen, daß die Nachkommen den Ahnen gleichen, sind die sogenannten Gene⁶. Es wird allgemein angenommen, daß die Gene von molekularer Größenordnung sind und die Zusammensetzung einer

⁶ G. W. BEADLE, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 5 (1948) 300.

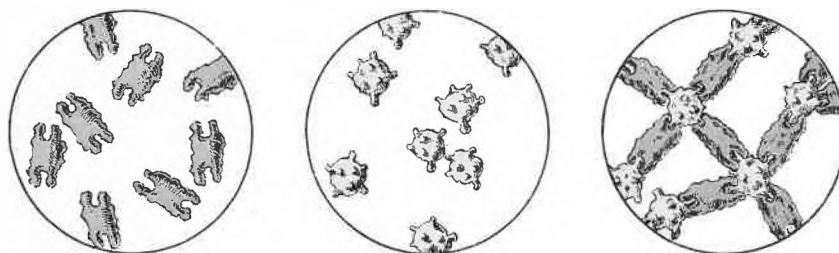
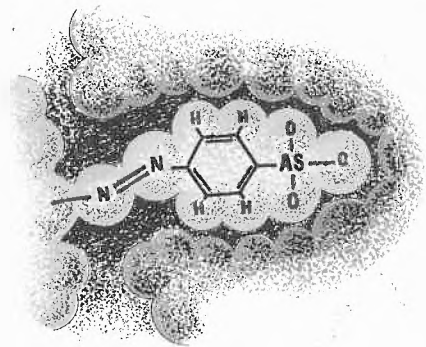


Abb. 10. Fällung durch Vernetzung von Antigen (gelb) mit Antikörper (blau)



Abb. 11. Verhinderung der Vernetzung des Antigens mit dem Antikörper durch die Gegenwart von kleinen Haptenmolekülen

speziellen Klasse von Nukleoproteinen aufweisen. Die Vererbung ist somit höchstwahrscheinlich ein molekularer Prozeß. Die Genmoleküle besitzen offensichtlich die Fähigkeit, sich aus der bestehenden Umgebung wieder selbst zu synthetisieren.



a) Homologes Antigen

Protein (P blau) (als parakristalliner α -Helix) dargestellt. Die aktive und charakteristische Oberflächenstruktur ist an der Adsorptionsoberfläche (und nicht an der Peripherie) gedacht.

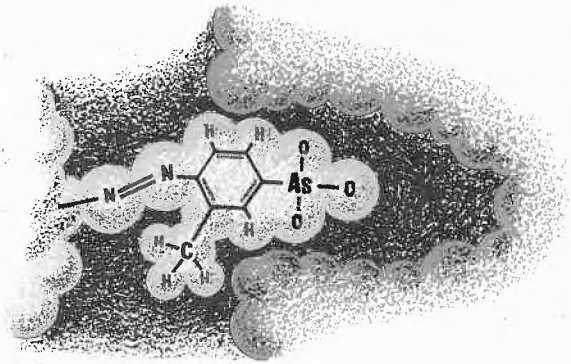


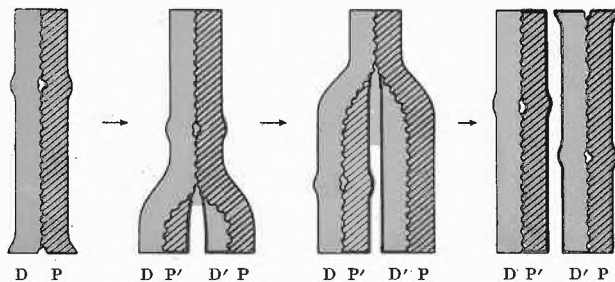
Abb. 12

b) Nichthomologes Antigen (gelb) paßt nicht mehr auf den Antikörper (blau)

Wie bringen sie dies zustande? Wir können uns einen Mechanismus denken, welcher dem der serologischen Vorgänge gleicht. Wieder müssen wir annehmen, daß die Gen-Nukleoproteine eine definitive Architektur und damit eine für jedes Gen charakteristische Oberflächenstruktur besitzen. Dieser Struktur können sich die umgebenden Proteinmoleküle unter dem Einfluß der schon beschriebenen Kräfte nahe anschmiegen, so daß sie selbst an der Oberfläche eine Gußform des Genmoleküls tragen. An dieser komplementären Oberfläche würde sich nun wiederum ein neues Molekül bilden, wobei es leicht vorstellbar ist, daß die Oberfläche des neu gebildeten Gens mit der des ursprünglichen in jeder Beziehung identisch sein kann.

Dieser Mechanismus hat den Nachteil, daß ein intermediäres «Gußform-Molekül» notwendig ist. Für die Existenz eines solchen spricht aber bis jetzt noch kein experimenteller Befund.

Diese Schwierigkeit wird in einer vor kurzem vorgeschlagenen Modifikation dieses Mechanismus umgangen⁷: Das Gen (oder Chromosom) wird als Adsorptionskomplex (DP) (siehe Abb. 13) von Desoxyribonukleinsäure (D, rot) (in der parakristallinen Spiralenform) und

Abb. 13. Schematische Darstellung der Duplikation eines Adsorptionskomplexes (nach KACSER⁷)⁷ H. KACSER, *Science* 124 (1956) 151.

Die Autosynthese besteht nun in der reißverschlußähnlichen Aufspaltung des Komplexes (DP) durch die Deposition von Aminosäuren und Nucleosiden an der Adsorptionsoberfläche. Die Deposition müßte spezifisch so geleitet sein, daß sich die Aminosäuren auf dem Desoxyribonukleinsäure-(D)-Teil des Komplexes zu Proteinen (P') zusammenfinden, während die Nucleoside auf dem Proteinteil (P) Desoxyribonukleinsäure (D') bilden. Auf diese Weise entstehen zwei neue Adsorptionskomplexe (DP' und D'P), welche beide mit dem Ursprünglichen (DP) in der Struktur der Adsorptionsoberfläche identisch sind. Die Selbstduplikation des Gens kann demnach mit dem Phänomen der Kristallisation verglichen werden.

Eine andere charakteristische Eigenschaft der lebenden Natur ist der sogenannte Stoffwechsel, d. h. die Fähigkeit, eine große Anzahl von äußerst spezialisierten chemischen Reaktionen mit hoher Geschwindigkeit auszuführen. *In vitro* finden dieselben Reaktionen gewöhnlich viel langsamer statt – oder dann bei viel erhöhter Temperatur – und auch nur mit vielen Nebenreaktionen. Wir haben also die folgenden Aspekte der chemischen Reaktionen in der lebenden Natur zu erklären: *Viel-fältigkeit, Spezifität* und *Geschwindigkeit*. Es ist heute bekannt, daß die Lebewesen diese Reaktionen mit Hilfe von spezifischen Katalysatoren, den sogenannten Enzymen, bewerkstelligen. Wie aber machen es die Enzyme?

Die Enzyme sind große Moleküle, oft Proteinmoleküle. Wir können annehmen, daß auch sie, wie die schon besprochenen Proteine, durch eine charakteristische Architektur und Oberflächenstruktur gekennzeichnet sind. Die Theorie verlangt, daß eine Portion der Oberfläche so gestaltet ist, daß ein ganz bestimmtes, zur Reaktion gelangendes Molekül sich nahe daran anschmiegen und dort mittels der VAN DER WAALSSchen Kräfte gebunden werden kann.

Nehmen wir den Fall der *p*-Aminobenzoesäure (Abb. 14), welche für viele Bakterien, auch für solche, die krankheitserregend sind, eine in der Synthese der Folinsäure lebenswichtige Rolle spielt. In der Ausübung

reserviert gewesen wäre (siehe Abb. 17). Das zweite Molekül (grün) kommt nun heran, haftet sich ebenfalls an das Enzym, kann aber mit dem Sulfanilamid nicht reagieren. Da sich weder das Sulfanilamid noch das andere

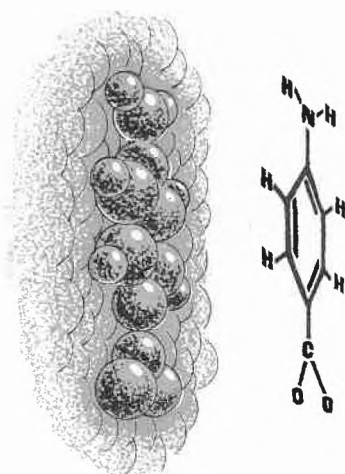


Abb. 14. *p*-Aminobenzoesäure

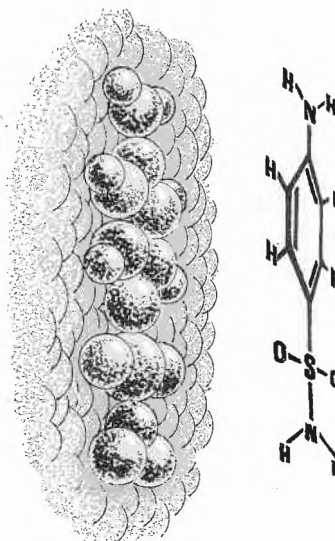


Abb. 15. Sulfanilamid

ihrer Funktion muß die *p*-Aminobenzoesäure (in Abb. 16 rot eingezeichnet) an die komplementäre Portion der Oberfläche des Enzyms (blau) gelangen. Ein anderes, für die Synthese der Folinsäure benötigtes Molekül (grün markiert) wird nun an der reservierten Stelle neben der *p*-Aminobenzoesäure adsorbiert. Die zwei sich berührenden Moleküle verbinden sich sofort miteinander unter dem Einfluß von noch zu diskutierenden Kräften. Nach beendeter Reaktion löst sich das neue, für das Bakterium wichtige Molekül vom Enzym und läßt das letztere für beliebig viele Wiederholungen desselben Vorganges frei (siehe Abb. 16). Ohne diesen Komplex der *p*-Amino-

Molekül ändern, bleiben sie am Enzym haften und blockieren es, so daß es seine Funktion nicht mehr ausüben kann. Die lebenswichtigen Moleküle werden nicht mehr synthetisiert, und das Bakterium stirbt. Obwohl dieses Bild wahrscheinlich eine Übereinfachung darstellt, hat in der Tat ja gerade Sulfanilamid diese neue Möglichkeit der Bakteriostase eingeführt und damit die segensreiche Entwicklung der Behandlung von infektiösen Krankheiten gefördert. Neben dem hier angeführten Beispiel gibt es heute noch viele Experimente, die den Begriff der Oberflächenkomplementarität in Enzymreaktionen unterstützen.

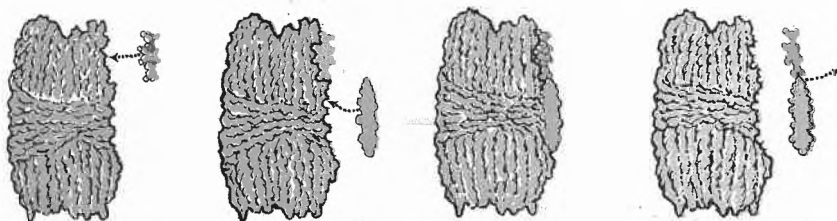


Abb. 16. Enzymatische Reaktion

benzoesäure mit dem Enzym könnte das Bakterium also nicht leben.

Daß diese Theorie wahrscheinlich dem tatsächlichen Vorgang sehr nahekommt, zeigt sich in der Wirkung des Sulfanilamids, dessen äußere Form mit dem der *p*-Aminobenzoesäure stark verwandt ist (Abb. 15). Das Sulfanilamid (gelb) kann sich nämlich an dem Platz einschleichen, der normalerweise für die *p*-Aminobenzoesäure

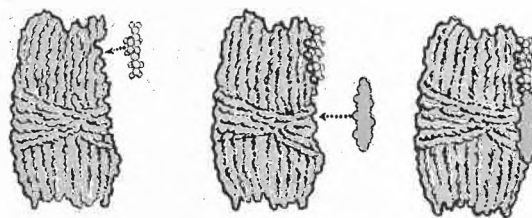


Abb. 17. Verhinderung der enzymatischen Reaktion

Molekül Wasser in der *Abwesenheit* des Enzyms mit Fumarsäure kondensiert. Wenn das *Enzym* also nur die linksdrehende Apfelsäure bildet, so muß dies so sein, weil der Angriff des Hydroxylions *nur von links* erfolgen kann. Diese an sich erstaunliche Tatsache kann leicht mit Hilfe der Theorie der Oberflächenkomplementarität erklärt werden: Die Fumarsäure paßt genau in eine Mulde auf der Oberfläche des Enzyms, wie es in Abb. 19 schematisch dargestellt ist. Es ist anzunehmen, daß das Hydroxylion nur von einer ganz bestimmten Stelle des Enzyms her kommen kann, nehmen wir einmal an, gerade von unterhalb eines ganz bestimmten Kohlenstoffes. Auf diese Weise kann nur die L-Apfelsäure gebildet werden. Ein Angriff des Hydroxylions auf einen anderen Kohlenstoff oder auf die andere Seite der Fumarsäure, welcher zur D-Apfelsäure führen würde, ist nicht möglich, da das um 180° gedrehte Fumarsäuremolekül nicht mehr in die Mulde paßt (siehe Abb. 20).

Aus Experimenten ähnlicher Natur hat OGSTEN⁸ geschlossen, daß sich das Substrat an *mindestens drei* verschiedenen, nicht linear gelegenen Punkten an das Enzym anhaften muß. Diese sogenannte «Drei-Punkte-Theorie» drückt die geometrischen Minimumbedingungen der hier diskutierten «Oberflächenkomplementaritätstheorie» aus.

Wir haben also mit Hilfe dieser Hypothese eine plausible Rationalisierung von zwei Aspekten der enzymatischen Reaktionen, nämlich der *Vielfältigkeit* und der *Spezifität*, erbringen können. Es bleibt uns noch der dritte Aspekt, die *Geschwindigkeit*. Wie schon erwähnt, zeichnen sich die enzymatischen Reaktionen dadurch aus, daß sie bei Körpertemperatur viel schneller ab-

laufen als die gleichen Reaktionen *in vitro*. Es besteht hier ein Problem des Mechanismus der enzymatischen Katalyse.

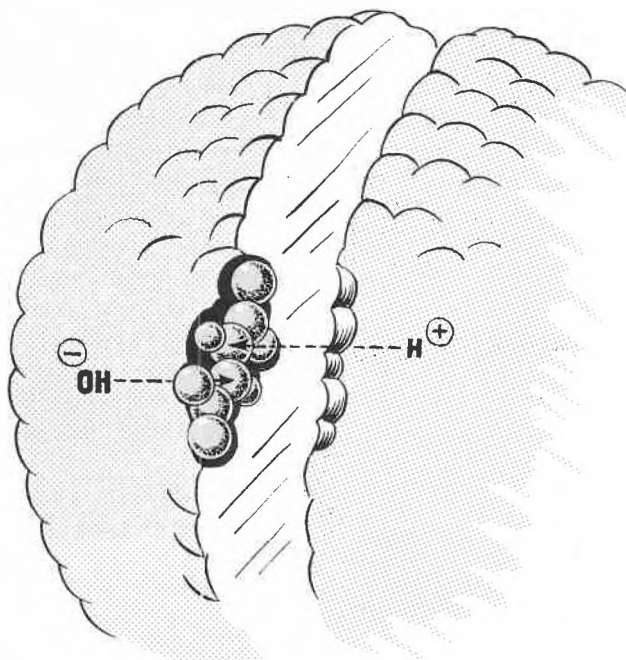


Abb. 22. Trans-Addition durch Enzym ist synchron

Betrachten wir nochmals die Anlagerung von Wasser an Fumarsäure, zuerst in Abwesenheit des Enzyms. Es ist heute bekannt, daß bei einer solchen Wasseranlagerung an eine Doppelbindung zwei separate, entgegengesetzt geladene Teilchen, nämlich ein negatives Hydroxylion und ein positives Wasserstoffion, teilnehmen. Wegen der spezifisch geformten Elektronenwolke um die Doppelbindung (in Abb. 21 blau angedeutet), welche sich von der gemeinsamen Ebene der Fumarsäureatome nach links und nach rechts erstreckt, müssen die beiden angreifenden Teilchen *senkrecht* zu dieser Ebene und von entgegengesetzter Richtung her einfallen (siehe Abb. 21). Es ist in den letzten Jahren klar geworden, daß Vorgänge dieser Art wesentlich weniger Aktivierungsenergie brauchen, wenn der Angriff des Hydroxylions und des Wasserstoffions *gleichzeitig* stattfindet. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen synchronisierten Angriffs ist unter den Bedingungen *in vitro* nur gering, da er den gleichzeitigen, räumlich gerichteten Zusammenstoß von drei unabhängigen Körpern verlangt. Es ist deshalb leicht ersichtlich, daß diese Reaktion in Abwesenheit des Enzyms nur langsam vor sich geht.

Ganz anders kann man sich die Situation in der Gegenwart des Enzyms vorstellen. Hier, wo die Fumarsäure genau in eine vorgesehene Stelle an der Oberfläche des Enzymmoleküls paßt, ist es durchaus möglich, daß ein gleichzeitiger Angriff eines Hydroxylions *und* eines Wasserstoffions vom Enzym her erfolgt (siehe Abb. 22).

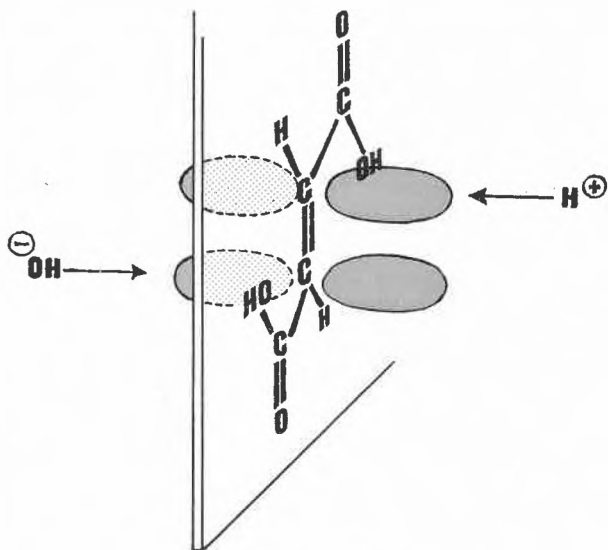


Abb. 21. Trans-Addition

⁸ A. G. OGSTEN, *Nature* 162 (1948) 963. M. BERGMANN, L. ZERVAS, J. S. FRUTON, F. SCHNEIDER und H. SCHLEICH, *J. Biol. Chem.* 109 (1935) 325. M. BERGMANN und J. S. FRUTON, *J. Biol. Chem.* 117 (1937) 189.

Das Enzymmolekül müßte also die Fähigkeit haben, von einem bestimmten Punkt von links her ein Hydroxylion gegen den in Abb. 22 eingezeichneten Kohlenstoff der Fumarsäure zu senden, während es gleichzeitig ein Wasserstoffion von rechts her an den andern Kohlenstoff abgibt. Diese Situation ist für eine schnelle Reaktion günstig, nicht nur weil sie den räumlich gerichteten, gleichzeitigen Angriff der zwei Teilchen zuläßt, sondern auch weil das Enzym und das Substratmolekül während der ganzen Reaktion ihre elektrischen Ladungen unverändert lassen.

Auf Grund des heutigen experimentellen Wissens kann man noch nicht mit Bestimmtheit sagen, daß der soeben beschriebene Mechanismus der wirklichen Situation entspricht. Er erhält jedoch Unterstützung in einem Experiment, welches zeigt, wie die Wirksamkeit eines organischen Katalysators stark vergrößert wird, wenn er einen gleichzeitigen Angriff an zwei Stellen ausüben kann.

Dieses Experiment von SWAIN⁹ befaßt sich mit der Ringöffnung eines Glucosederivates, welche mit Hilfe der Mutarotation verfolgt wird (siehe Abb. 23). Phenol allein, welches nur am Ringsauerstoff angreifen kann, übt nur eine schwache beschleunigende Wirkung auf die Reaktion aus. Dasselbe trifft zu für Pyridin, welches nur an der freien Hydroxylgruppe reagieren kann. Ein Gemisch von Phenol und Pyridin kann an beiden Stellen wirken, so daß die Reaktion eine meßbare Geschwindigkeit annimmt. Eine über siebentausendfache Beschleunigung der Reaktion tritt jedoch ein, wenn der doppelte Angriff von ein und demselben Molekül aus erfolgen kann, wie es im α -Oxypyridin der Fall ist.

Wir haben also in großen Zügen gesehen, wie auf Grund von Betrachtungen der Molekulararchitektur, eine relativ einheitliche Theorie existiert, welche manche charakteristische Aspekte der Reaktionen in der lebenden Natur mit den Prinzipien der organischen Chemie in Einklang bringt, und welche, obschon noch lange nicht streng bewiesen, wenigstens nicht im Widerspruch zu den meisten experimentellen Befunden steht.

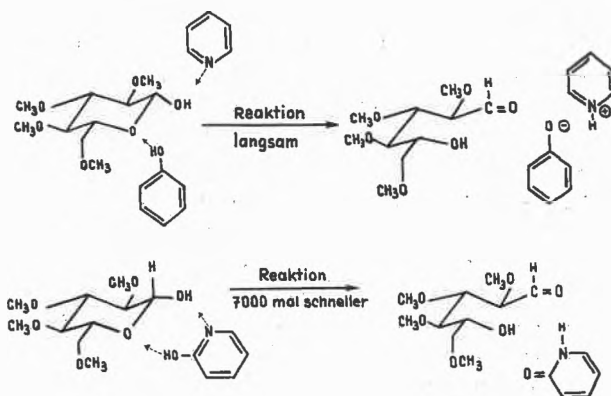


Abb. 23. Wirkung eines bifunktionellen Katalysators

⁹ C. G. SWAIN und J. F. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 2538.

Zum Schluß sollen noch einige Spekulationen erwähnt werden, die sich aus Betrachtungen über die Molekulararchitektur, speziell ihre Symmetrieaspekte ergeben:

Es wurde bereits erwähnt, daß in der lebenden Natur fast immer nur einer der beiden Antipoden eines unsymmetrischen Moleküles existiert. Dies ist durchaus verständlich, wenn wir uns die Tatsache vor Augen halten, daß beinahe *alle* enzymatischen Reaktionen nur einen Antipoden ihres Produktes herstellen. Die Lebewesen pflanzen sich also in *total unsymmetrischer* Form fort, und besitzen, da sie *selbst* auch das Produkt der Fortpflanzung sind, auf *molekularer Ebene keine Symmetrieeigenschaften*. Um so erstaunlicher ist die äußere bilaterale Symmetrie fast aller höherer Lebewesen, welche nur durch die erst bei genauerer Inspektion ersichtliche Organverteilung teilweise gestört wird. Diese oberflächliche Symmetrie entstand wohl durch die evolutionäre Anpassung der Lebewesen an die symmetrische nichtlebende Natur, welche ihr Milieu bildet.

In fundamentaler Hinsicht aber, d. h. vom Standpunkt der Bausteine, der Moleküle aus, ist die Architektur der lebenden Natur unsymmetrisch. Dieser Symmetrie-Unterschied zwischen der lebenden und nichtlebenden Natur ist eines der fundamentalen Rätsel, welche das Phänomen des Lebens darbietet.

Wir müssen uns dabei vor Augen halten, daß durch thermodynamisch kontrollierte Reaktionen eine unsymmetrische Situation nicht aus einer symmetrischen Situation entstehen kann. Dennoch ist das Leben in aller Wahrscheinlichkeit einmal aus der nichtlebenden Natur entstanden und besteht noch fort. Wie können wir uns dies erklären?

Die Erklärung ist darin zu suchen, daß die Faktoren der Molekulararchitektur, welche wir hier als charakteristisch für die lebende Natur erachtet haben, katalytisch wirken und somit die Richtung von Reaktionen kinetisch kontrollieren. Es ist charakteristisch, daß die lebende Natur nicht eigentlich kontinuierlich fortbesteht, sondern daß sie sich in rhythmischer Weise in Generationen erneuert. Es ist dies eine Notwendigkeit für die dauernde Existenz einer Situation, welche kinetisch kontrolliert ist und gleichzeitig der thermodynamischen Tendenz widerspricht.

KUHN¹⁰ hat diese Erwägungen in interessanter Weise auf das Problem des Alterns angewandt: Die schnelleren kinetisch kontrollierten biologischen Reaktionen haben am Anfang des Lebens eines Organismus die unbestrittene Oberhand. Unter anderem produzieren sie die Unsymmetrie, d. h. die optische Reinheit des Lebewesens. Später macht sich nach KUHN¹⁰ die langsamere thermodynamisch kontrollierte Reaktion bemerkbar, welche zur Symmetrie, der optischen Unreinheit, strebt. Diese Unreinheit könnte für den organisatorischen Zerfall des alternden Organismus verantwortlich sein.

Für die *ursprüngliche* Entstehung der Unsymmetrie in der lebenden Natur gibt es mindestens zwei spekula-

¹⁰ W. KUHN, *Experientia* 11 (1955) 429.

tive Erklärungen, welche hier kurz erwähnt werden sollen. Die erste nimmt einen externen unsymmetrischen Faktor an, nämlich das unter dem Einfluß des Magnetfeldes der Erde einseitig elliptisch polarisierte Licht. Dieses Licht soll den einen Antipoden verschiedener für die Entstehung des Lebens wichtiger Verbindungen partiell zerstört (oder die Bildung des anderen Antipoden bevorzugt) haben. Die Bildung der *einen* Symmetrieform der lebenden Natur wäre dann wahrscheinlicher gewesen als die der andern.

Nach der zweiten Erklärung hätten bei der Entstehung des Lebens nur eine relativ kleine Anzahl von Molekülen eine Rolle gespielt. Als Extremfall kann man sich vorstellen, daß der Ursprung des Lebens ein ein-

zelner Akt, nämlich die in Jahrtausenden *ein* Mal eingetretene zufällige Bildung eines *einzigen* Moleküls, war. Dieses Molekül, welches auch «Protogen» genannt wird, müßte die Fähigkeit gehabt haben, sich selbst unter den vorhandenen Bedingungen zu synthetisieren, so daß auch der Nachkomme sich wieder selbst herstellen konnte. Als einzelnes Molekül mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen *müßte* das Protogen unsymmetrisch gewesen sein, und so wären es auch seine durch unzählige Mutationen weiterentwickelten Nachkommen.

Der Jubiläumsspende für die Universität Zürich möchte ich für eine Subvention dieser Arbeit herzlichst danken. – Die meisten Illustrationen wurden von KARL GRIOT, Graphiker in Zürich, gezeichnet.