

Einleitung

Wir benützen die Ausdrücke „Biochemie“, „physiologische Chemie“ oder „biologische Chemie“ ohne Unterschied zur Bezeichnung der Wissenschaft, welche sich mit der Erforschung des stofflichen Aufbaus und der chemischen Umsetzungen der lebenden Substanz befaßt.

Wenn wir die Entwicklung der physiologischen Chemie aus ihren Anfängen verfolgen, so erkennen wir, daß sie verschiedene Forschungsrichtungen in sich vereinigt¹⁾.

Als erste ist die chemische Erforschung der Naturstoffe zu nennen. Die „organische“ Chemie war ursprünglich derjenige Zweig der Chemie, der sich mit den Produkten des Tier- und Pflanzenreichs befaßte. Organische und physiologische Chemie gingen also in ihren Anfängen aus derselben Wurzel hervor. Noch zu Beginn des 19. Jahrhunderts war auf Grund der herrschenden naturphilosophischen Anschauungen der Glaube allgemein verbreitet, daß Naturstoffe nur durch die Tätigkeit der lebenden Organismen gebildet werden könnten. Die Harnstoffsynthese WÖHLERS (1820), welcher in rascher Folge die Darstellung weiterer organischer Verbindungen folgte, erbrachte den Beweis, daß die Bedingungen für die Entstehung „organischer“ Stoffe auch *in vitro* realisierbar sind.

Auch heute noch stellt die Erforschung der chemischen Konstitution der Naturstoffe einen wichtigen und für die Biochemie grundlegenden Zweig der chemischen Forschung dar. Sie ist durch die modernen physikalischen Methoden der Strukturforschung sehr erleichtert worden.

Es ist klar, daß die genaue Kenntnis der Stoffe, welche die lebende Substanz aufbauen, die erste Voraussetzung für das Verständnis der biochemischen Vorgänge ist. Wir sehen denn auch, daß die physiologische Chemie auf allen ihren Entwicklungsstufen den Stand der organischen Chemie widerspiegelt. Die Lösung der biochemischen Probleme konnte immer nur so weit gefördert werden, als die Chemie dazu den Boden vorbereitet hatte. Umgekehrt hat aber auch die chemische Forschung von der Biologie starke Impulse empfangen; insbesondere ist durch die Entdeckung der zahlreichen Wirkstoffe, der Hormone und der Vitamine u. a. m., die organische Chemie vor neue Aufgaben gestellt und in mancher Hinsicht gefördert worden.

Eine andere Forschungsrichtung der Biochemie hat ihren Ausgangspunkt in der physiologischen Forschung. Zwar ist für das Verständnis vieler physiologischer Funktionen die Kenntnis des stofflichen Aufbaus der Organe nur von sekundärer Bedeutung. Zum Beispiel können die Bewegungen des Körpers aus dem Bau des Skeletts und der Anordnung der Muskeln erklärt werden, ohne daß man dabei auf den Stoffwechsel der Muskeln oder den chemischen Aufbau der Knochen Bezug zu nehmen braucht. Für das Verständnis des dioptrischen Apparates des Auges ist die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der brechenden Medien unnötig, wenn man nur ihre Brechungskoeffizienten und die Lage und Krümmung der brechenden Flächen kennt.

¹⁾ Eine Reihe von einzelnen Kapiteln aus der Geschichte der Biochemie sind in dem Buch von D. NEEDHAM (ed.) behandelt: *The chemistry of life. Lectures on the History of Biochemistry*. Cambridge University Press 1970. Siehe auch LIEBEN: *Geschichte der physiologischen Chemie*, Leipzig 1935. J. S. FRUTON: *Molecules a. Life*. Wiley Interscience, New York 1972. M. FLORKIN and E. STORZ (eds.): *Comprehensive Biochemistry*; Vol. 30. FLORKIN: *A History of Biochemistry*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York 1972.

Die Physiologen und Mediziner sind aber schon sehr früh auch auf Erscheinungen gestoßen, die ihrer Natur nach chemische Vorgänge sind oder bei denen jedenfalls chemische Veränderungen eine wesentliche Rolle spielen. Hierher gehören z. B. die Atmung, die Assimilation der Kohlensäure und des Stickstoffs durch die grünen Pflanzen, die Verdauung der Nahrung beim Tier, die Umwandlung der Nährstoffe in die Körpersubstanz, die Bildung der Sekrete und Exkrete, die Gärung der Zucker, die Blutgerinnung und viele andere wichtige physiologische Vorgänge. Als eine der bedeutendsten und folgenreichsten Entdeckungen muß wohl die Feststellung LAVOISIER's gelten, daß im Tierkörper Verbrennungen stattfinden, durch welche Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure gebildet wird. Diese Entdeckung bewies, daß die grundlegenden Lebensprozesse wie die Respiration und die Bildung der tierischen Wärme gleicher Art sind wie die in vitro verlaufenden chemischen Reaktionen. In dem Maße, in dem die Kenntnis der organischen Stoffe fortschritt, wurden auch immer mehr chemische Umsetzungen bei Tieren und Pflanzen bekannt; man erkannte allmählich, daß die ständige Umwandlung der Nährstoffe und Baustoffe, Aufbau und Verbrennung zum Wesen der Lebensvorgänge gehören. LIEBIG bekannte sich zur „tiefen Überzeugung, daß die Chemie allein in die Lebensprozesse Licht zu bringen vermag“; TH. SCHWANN hat (1839) die Gesamtheit der chemischen Umwandlungen, die sich in den lebenden Zellen oder durch die Aktivität der Zellen im umgebenden Milieu abspielen, unter dem Namen der „metabolischen Erscheinungen“ zusammengefaßt (vom griechischen τὸ μεταβολικὸν, was Umwandlungen hervorbringt oder erleidet). Wir bezeichnen die Summe dieser Reaktionen heute als den Stoffwechsel. Das Studium der Stoffwechselvorgänge bildet einen der wichtigsten Gegenstände der biochemischen Forschung und macht im wesentlichen den Inhalt dieses Buches aus. Man erkannte schon frühzeitig, daß viele Stoffe im Tierkörper oder in der Pflanze, also im Kontakt mit der lebenden Substanz, andersartig reagieren als im Reagenzglas. BERZELIUS fiel es auf, daß solche Reaktionen durch Körper ausgelöst werden, die an den Umsetzungen gar nicht teilzunehmen scheinen, wie etwa die Vergärung des Zuckers durch Hefe oder die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch Platin-schwarz. Er vermutete eine besondere „katalytische Kraft“ als Ursache dieser Erscheinung und nahm an, daß in lebenden Pflanzen und Tieren Tausende von solchen katalytischen Prozessen vor sich gehen. Es blieb einer späteren Zeit vorbehalten, den Begriff der „Katalyse“ zu präzisieren. Wir wissen aber heute, daß die biochemischen Umsetzungen tatsächlich katalytische Reaktionen sind, die durch besondere, von den Organismen produzierte Proteine, die Enzyme, hervorgerufen werden. Der Entdeckung der Enzyme, der chemischen Werkzeuge der Organismen, entsprang die weitere Aufgabe, nicht nur die Umwandlungen, welche die organischen Moleküle unter ihrer Einwirkung im Stoffwechsel erleiden, als solche festzustellen, sondern auch ihre Natur und Wirkungsweise zu erforschen. Es entstand auf diese Weise ein neuer Zweig der biochemischen Forschung: die Enzymchemie. Sie bildet heute das eigentliche Kernstück der Biochemie, weil jede Stoffwechselreaktion schließlich auf die Tätigkeit bestimmter Enzyme zurückgeht. Das Schwergewicht unserer Darlegungen in diesem Buch liegt denn auch auf den allgemeinen biochemischen Reaktionen und den sie bewirkenden Enzymen.

Unter den chemischen Problemen der Physiologie, die wir oben genannt haben, ist die Ernährung eines der wichtigsten. Die Frage, wie die Nährstoffe im Körper verwendet und auf welche Weise sie in die Körpersubstanz umgewandelt werden, hat zu allen Zeiten, seit der Antike bis heute, die Mediziner, Physiologen und Chemiker intensiv beschäftigt und hat stimulierend auf die chemische Erforschung der Lebensvorgänge eingewirkt. Auf die Entwicklung der modernen Ernährungslehre sind vor allem die die Arbeiten J. v. LIEBIG's von großem Einfluß gewesen. LIEBIG hat die Bedeutung

der Proteine klargestellt, indem er zeigte, daß sie als „plastische“ Nährstoffe dem Aufbau der Körpersubstanz dienen; er stellte sie den Kohlenhydraten und Fetten als den eigentlichen „Brennstoffen“ des Körpers gegenüber; er hat die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung der Pflanzen und Tiere erkannt und hat schließlich als erster auf die großen Zusammenhänge zwischen pflanzlichem und tierischem Leben und den Kreislauf der Stoffe in der Natur hingewiesen. Seine Ideen wirkten in mancher Richtung weiter und befruchten die Forschung der nachfolgenden Generationen.

Eine spätere Arbeitsrichtung beschäftigte sich mit dem energetischen Aspekt der Ernährung. Sie hat die Methoden zur Erforschung der Energiebilanz geschaffen und den Beweis erbracht, daß der Satz von der Erhaltung der Energie, wie dies heute nicht anders denkbar ist, auch für die Vorgänge in den Organismen gilt. Andererseits führten die damaligen Untersuchungen zum (keineswegs selbstverständlichen) RUBNER'schen Isodynamiegesetz. Wie wir später darlegen werden, liegt der Grund für die Ersetzbarkeit der einen Nährstoffgruppen durch andere im wesentlichen darin, daß der Abbau dieser Stoffe über die gleichen Endstufen führt, bei deren Oxydation annähernd die gleichen Energiemengen verfügbar werden.

Etwa zu Beginn unseres Jahrhunderts, in ihren ersten Ansätzen schon etwas früher, setzten die Arbeiten ein, welche schließlich zur Entdeckung der Vitamine und der übrigen essentiellen Nahrungsfaktoren führten. Diese Arbeiten zeigten, daß der Nahrungsbedarf der Tiere durch die bisher bekannten Nährstoffe und Mineralstoffe nicht gedeckt werden kann, sondern daß der tierische Organismus noch kleiner Mengen besonderer organischer Verbindungen bedarf, die er offenbar nicht selbst aufbauen kann.

In ähnlicher Richtung bewegten sich die Untersuchungen über die Bedeutung der Proteine und ihrer Bausteine als Nahrungsfaktoren. Sie haben zur Erkenntnis geführt, daß den höheren Tieren und auch gewissen niederen Organismen ein Teil der Eiweißbausteine in der Nahrung zugeführt werden muß, weil sie zu deren Synthese nicht befähigt sind. Diese Verbindungen stellen also die eigentlichen „plastischen“ Nährstoffe im Sinne LIEBIG's dar.

Mit den Vitaminen lassen sich gewisse Metalle wie Kupfer, Mangan, Kobalt oder Nichtmetalle wie Jod und Bor vergleichen, die in den pflanzlichen und tierischen Geweben vielfach nur in kleinsten Mengen vorkommen, aber trotzdem lebensnotwendig sind. Man faßt sie gewöhnlich unter dem Namen der Spurelemente oder Oligoelemente zusammen („elements catalytiques“ nach G. BERTRAND).

Die Auffindung der Vitamine und der niedrigmolekularen organischen Wirkstoffe im allgemeinen stellte die Forschung vor zwei Aufgaben: die Aufklärung ihrer chemischen Struktur, und ihrer speziellen Bedeutung für den Zellstoffwechsel. Die erste Aufgabe ist von den Chemikern weitgehend gelöst worden. Auch über ihre Funktion im Stoffwechsel wissen wir heute in den meisten Fällen Bescheid. Wir kennen eine Reihe von Fermentsystemen, an welchen von Vitaminen sich ableitende Stoffe als „Coenzyme“ beteiligt sind. Es zeigte sich, daß diese Verbindungen in die Stoffwechselprozesse aller Zellen eingreifen und wahrscheinlich bei allen Organismen, Tieren und Pflanzen zur chemischen Grundausrüstung der Zelle gehören.

Die modernen Untersuchungen über Vitamine, unentbehrliche Aminosäuren, Vitamine und Spurelemente haben die mehr als ein Jahrhundert dauernden Bemühungen den Nahrungsbedarf der Tiere und der Pflanzen chemisch exakt zu definieren, zu einem gewissen Abschluß gebracht.

Eine Reihe von biochemischen Problemen hat schließlich ihre Quelle in den klinischen Beobachtungen am Krankenbett. Jeder krankhafte Prozeß ist von lokalen oder allgemeinen Änderungen der Stoffwechselvorgänge begleitet und gibt daher Gelegenheit

zur Beobachtung biochemischer Erscheinungen. Besonders auffällig sind oft die Veränderungen der Exkrete: die Trübung des Harns im Fieber, das Auftreten bestimmter Pigmente, die Ausscheidung von Zucker im Urin, der Ammoniakgeruch des Atems bei Nierenkranken, der Acetongeruch des Urins bei Zuckerkranken sind den Ärzten schon sehr lange bekannt.

Gerade die Bemühungen um die Aufklärung der Zuckerkrankheit haben die Erforschung des Kohlenhydratstoffwechsels in mannigfacher Weise angeregt und gefördert. Der Untersuchung der seltenen Alkaptonurie (S. 633) sind wichtige Erkenntnisse über den Abbau der Aminosäuren entsprungen, das Auftreten der Porphyrine im Harn hat den Anstoß zur Erforschung der Porphyrinchemie und der Hämme gegeben.

Eine große Zahl chemischer Fragen ergab sich ferner aus der Entdeckung der inneren Sekretion, die von der klinischen und experimentellen Forschung ausgegangen ist. Verschiedene, den Ärzten seit langem bekannte Krankheitsbilder haben sich als Folge einer mangelnden oder einer überschießenden Produktion bestimmter Hormone zu erkennen gegeben (auch die Zuckerkrankheit gehört dazu). Es ist, beginnend mit dem Adrenalin, der organischen Chemie in Zusammenarbeit mit der Physiologie und der Klinik gelungen, die meisten Hormone in reinem Zustand zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären. Wie bei den Vitaminen stellte sich auch hier die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Stoffe, die als „chemische Sendboten“ von den innersekretorischen Drüsen ans Blut abgegeben werden. Da alle Hormone spezifisch auf bestimmte Gewebe oder bestimmte Vorgänge einwirken, müssen sich ihre biologischen Aktivitäten letzten Endes auch als chemische Reaktionen verstehen lassen. Unsere Kenntnisse sind hier allerdings noch unvollständig. Viele Hormone sind Polypeptide, eine kleinere Gruppe gehört zu den Steroiden. Das Bauprinzip dieser Stoffe, besonders der Peptidstruktur, schließt offenbar potentiell viele Möglichkeiten zur Bildung hochspezifischer Wirkstoffe ein.

Soviel wir heute wissen, greifen die Hormone auf einer höheren Stufe der Organisation in die Zellfunktionen ein als die Coenzyme, die Bestandteile löslicher Enzymsysteme sind. Die hormongesteuerten Vorgänge scheinen an Membranen oder andere subzellulären Strukturen geknüpft zu sein.

Schließlich waren, wie oben bereits erwähnt wurde, die lange bekannten Mangelkrankheiten wie der Skorbut oder die Beriberi Ausgangspunkte für die Erforschung der Vitamine.

Die Summe der chemischen Reaktionen, die sich in den Zellen abspielen, Abbauvorgänge und Synthesen, wird gewöhnlich unter dem Namen des **Intermediärstoffwechsels** zusammengefaßt.

Die Auflösung komplexer Abbauwege oder synthetischer Reaktionen in die einzelnen Schritte stellt die biochemische Forschung vor besondere Probleme, die erst befriedigend gelöst werden konnten, nachdem die Physik den Biochemikern die schweren und die radioaktiven Isotope der biologischen Elemente zur Verfügung gestellt hatte. Verbindungen, die von Organismen aufgenommen werden oder die man der Einwirkung geeigneter enzymatischer Präparate aussetzt (siehe S. 309ff.) werden in die „Stoffwechsmühle“ einbezogen und verschwinden in der Masse der vorgebildeten Stoffe, so daß in der Regel die aus ihnen hervorgegangenen Produkte nicht direkt erkannt werden können. Sehr oft reagieren die intermediär gebildeten Zwischenstufen so schnell weiter, daß sie sich nicht in erfassbaren Mengen anhäufen und es besonderer Kunstgriffe bedarf, um sie in speziellen Fällen trotzdem nachzuweisen. Die Einführung der Isotope der biologischen Elemente, insbesondere der leicht bestimmmbaren radioaktiven Elemente als „tracer“ (Leitisotope) stellte einen der größten Fortschritte der biochemischen Methodik dar, dessen Bedeutung für die Entwicklung der modernen Biochemie kaum überschätzt werden kann. Wenn man Isotope — radio-

aktive Isotope, oder stabile „schwere“ Isotope- als „Leitisotope“ in organische Moleküle einbaut, so läßt sich ihr Weg im Stoffwechsel eindeutig verfolgen. Es läßt sich, wenn nicht Schwierigkeiten chemischer Art auftreten, eindeutig feststellen, in welche Bruchstücke ein Molekül zerlegt worden ist oder aus welchen Quellen die verschiedenen Atome einer neu synthetisierten Verbindung stammen; dies war früher meist nicht mit Sicherheit zu ermitteln. Auch zahlreiche reaktionsmechanistische Fragen haben sich durch „tracer“-Methoden lösen lassen. Wir werden im folgenden viele Beispiele für die Anwendung der Isotope bei biochemischen Fragestellungen kennen lernen.

Die ersten, klassischen Arbeiten von R. SCHOENHEIMER, die mit den damals zugänglichen nicht radioaktiven, stabilen Isotopen durchgeführt wurden (von ca. 1935 an), führten zu dem wichtigen Ergebnis, daß auch scheinbar inerte Gewebe und Substanzen im Organismus ständig erneuert werden. Sie brachten uns in besonders eindrücklicher Weise zum Bewußtsein, daß es im Stoffwechsel keinen Stillstand gibt, auch wenn bilanzmäßig in einem Organ oder Gewebe keine Umsetzungen stattfinden, ein Sachverhalt, der von SCHOENHEIMER in seiner grundlegenden Monographie als „the dynamic state of body constituents“ bezeichnet wurde.¹⁾

Eine große Rolle bei der Aufklärung der intermediären Stoffwechselvorgänge spielten auch die verschiedenen modernen chromatographischen Methoden, die wir später kurz besprechen werden. Sie gestatten mit kleinsten Mengen Material bei ausgezeichneter Trennleistung zu arbeiten und haben in Verbindung mit der „tracer“-Technik weitgehende Einblicke in den Ablauf des Intermediärstoffwechsels erlaubt.

Ein wichtiges Problem, das sich bei allen Stoffwechselvorgängen stellt, ist deren Regulation, d. h. ihre Anpassung an die Bedürfnisse des Organismus oder der Zelle. Wenn z. B. ein Stoff, der vom Organismus synthetisiert werden kann, im Überschuß gebildet wird, so muß seine Nachlieferung dem Bedarf angepaßt, d. h. in diesem Fall gehemmt werden. Wir werden sehen, daß diese Regulation auf der Ebene der Enzyme erfolgen kann, indem durch einen Rückkoppelungsmechanismus gewisse an der Synthese beteiligten Enzyme durch das Endprodukt der Reaktionskette gehemmt werden. Es kann aber auch die Synthese der betreffenden Enzymproteine im einen oder anderen Sinn beeinflußt werden (Induktion oder Repression). Derartige Mechanismen sind in vielen Fällen eingehend studiert worden; wir werden verschiedene Beispiele kennen lernen.

Es zeigt sich immer mehr, daß bestimmte fundamentale Reaktionen, die sich in den Organismen abspielen, im wesentlichen überall die gleichen sind. Sie können in den einzelnen Organismen und Zellen in verschiedener Weise zu Reaktionsreihen und -zyklen zusammengefügt und modifiziert werden, aber wir begegnen immer wieder den gleichen Enzymen und den gleichen Reaktionsmechanismen, handle es sich um ein Bakterium, eine grüne Pflanze oder ein Säugetier. Die Einheit der lebenden Substanz zeigt sich bei der Betrachtung des Stoffwechsels in sehr viel eindrücklicher Weise als beim Studium der morphologischen Erscheinungen, wo uns das Leben in tausend Formen aufgespalten entgegentritt, deren Zusammenhang oft nicht leicht zu übersehen ist. Der Stoffwechsel als Ganzes betrachtet bildet ein großes Kontinuum, das alle Organismen umfaßt und in welchem es keine isolierten Erscheinungen gibt.

Einige wesentliche Züge der allen lebenden Organismen gemeinsamen chemischen Organisation sind etwa die folgenden (in Anlehnung an DAYHOFF l. c. S. XIX):

¹⁾ R. SCHOENHEIMER: The dynamic state of body constituents. Harvard University Press Cambridge Mass. 1946.

- 1) Alle Zellen benützen zum Energietransfer Polymetaphosphate, besonders Adenosintriphosphat (ATP) (vgl. S. 798). Diese Polyphosphate werden bei der Photosynthese oder der Oxydation der Nährstoffe gebildet: Ihre Umsetzungen in der Zelle sind mit der Synthese thermodynamisch instabiler Stoffe („aktivierter“ Verbindungen) gekoppelt, welche die Zelle für synthetische und andere Reaktionen benötigt.
- 2) Alle Zellen synthetisieren und speichern ähnliche Stoffe — Fette, Kohlenhydrate und Proteine — wobei sie ähnliche Stoffwechselwege benützen. Diese Stoffe werden unter Freisetzung von Energie in den meisten Zellen auch auf ähnlichen Wegen abgebaut.
- 3) Die Stoffwechselreaktionen werden durch Proteine, die Enzyme, katalysiert. Proteine sind lineare Polymere von Aminosäuren mit streng definierter Sequenz der Bausteine. Bei allen Organismen kommen die gleichen zwanzig Aminosäuren als Eiweißbausteine vor. Zu den meisten Proteinen, die in einem bestimmten Organismus vorkommen, gibt es in anderen Organismen entsprechende Proteine (Homologe), die ähnliche Aminosäuresequenzen, ähnliche dreidimensionale Struktur und ähnliche Funktion besitzen. Dies ist vor allem bei verschiedenen Enzymproteinen nachgewiesen worden.
- 4) Wie wir in einem späteren Kapitel sehen werden, ist die gesamte „genetische Information“ der Zelle in Form der Nucleotidsequenzen der hochmolekularen chromosomalen Desoxyribosenucleinsäuren (DNS) gespeichert. Je drei aufeinanderfolgende Nucleotide bilden das Codewort („Codon“) für eine der zwanzig Aminosäuren; ihre Reihenfolge in der DNS bestimmt die Aminosäuresequenz des zu bildenden Polypeptids. Die Zelle verfügt über Mechanismen, die es ihr gestatten, die Polypeptidkette nach dieser Polynucleotidschablone aufzubauen („Translation“); sie kann dabei mit einem Minimum spezifischer Enzymproteine eine unübersehbare Mannigfaltigkeit von Proteinen synthetisieren, die sich durch ihre Aminosäuresequenz und ihre Raumstruktur unterscheiden. Von größter Bedeutung ist die Tatsache, daß die Zuordnung der Nucleotidtriplets zu den Aminosäuren bei allen Organismen, vom Bacteriophagen bis zum Menschen die gleiche ist. Diese Allgemeingültigkeit des „genetischen Code“ ist ein weiterer Hinweis auf die Einheit des Lebens in allen seinen Formen.
- 5) Es gibt ferner eine beschränkte Zahl ubiquitärer, niedrigmolekularer Verbindungen, von welchen die grundlegenden Stoffwechselprozesse der Zelle abhängen. Zu ihnen gehören gewisse Vitamine, z. B. Thiamin, Nicotinsäureamid, Flavine, Hämone, Pyridoxal, Pantothenäsäure, Isoprenoide u. a. m., von denen später ausführlich zu sprechen sein wird. Sie funktionieren als Cofaktoren von Enzymsystemen und sind an der Bildung von deren katalytischem Zentrum beteiligt, wobei die Substratspezifität des Enzyms sowie der Typus der katalytischen Reaktion durch das Protein bestimmt wird. Es ist wenig wahrscheinlich, daß diese von bestimmten Cofaktoren abhängigen Enzymsysteme, denen wir bei fast allen Organismen begegnen, in verschiedenen Spezies unabhängig voneinander entstanden sind; wir müssen eher annehmen, daß sie sehr frühe aus einem gemeinsamen Vorläufer hervorgegangen sind.

Die modernen Methoden zur Bestimmung der Proteinsequenzen (S. 106), welche exakte Vergleiche zwischen den Sequenzen bestimmter Proteine (z. B. Cytochrom c, Haemoglobin usw.) bei verschiedenen Arten des Tier- und Pflanzenreichs ermöglichen, haben schließlich ein neues, faszinierendes Gebiet der experimentellen Bearbeitung zugänglich gemacht, das ein fundamentales Problem der Biochemie unserem Verständnis zu erschließen verspricht, nämlich die phylogenetische Entwicklung der Proteinmoleküle, von ihrem ersten Auftreten in den primitivsten Organismen an, bis zu den heutigen Formen des Lebens¹. Da zu den Proteinen auch die Enzyme gehören, würde die Kenntnis der Phylogenetese der Gesamtheit der Proteinmoleküle

gleichzeitig auch die Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der Stoffwechselreaktionen einschließen.

Es sind Methoden entwickelt worden, die es gestatten, aus den Aminosäuresequenzen eines in verschiedenen Organismen vorkommenden Proteins den phylogenetischen Stammbaum dieses Proteins abzuleiten. Dies ist bei verschiedenen Proteinen, z. B. beim Cytochrom c und den Globinen durchgeführt worden. Die Kenntnis der Sequenzen desselben Proteins bei verschiedenen Arten ermöglicht es im Prinzip, den Prozeß seiner biochemischen Entwicklung bis zu den Anfängen des Lebens zurückzuverfolgen.

Die Einheit des Lebens ist nur auf Grund einer kontinuierlichen biochemischen Entwicklung denkbar, die von einer unvorstellbar weit zurückliegenden primitiven Form, dem Proto-Organismus, in ununterbrochener Reihe zur heutigen Mannigfaltigkeit der Formen und Funktionen führt. Wir zitieren einen Abschnitt aus dem Werk von DAYHOFF¹⁾, welcher einleitend einige Probleme dieser molekularen Entwicklung kurz skizziert:

„Relics of ancient organisms can be found in the biochemical systems of their living descendants. The exceedingly conservative nature of the evolutionary process has preserved such relics in all living species. Many basic reaction pathways and even many features of complicated polymer structures are derived from extremely remote ancestors, far beyond the ordinary fossil record. This dynamic preservation of the biochemical components of living cells is often quite as rigorous as the preservation of sedimentary fossils. So infrequently have changes occurred which were acceptable to natural selection that some details of the metabolism of Precambrian organisms may be inferred with confidence from their living descendants. Unlike fossil evidence, all of the biochemical information pertains to direct ancestors. Special features of extinct collateral lines, or metabolic pathways that have been completely abandoned, would never be inferred from the living biochemical evidence.“

We have only begun to appreciate the tremendous amount of biological information implicit in the biochemistry of living organisms. In turn, there are exceedingly strong biological constraints on the biochemical possibilities. We are only beginning to apply the knowledge of these evolutionary constraints in biochemical studies.

One of the grand biological ideals is to be able to work out the complete, detailed, quantitative phylogenetic tree — the history of the origin of all living species, back to the very beginning. Biologists have had this hope for a long time; biochemistry now has the actual capabilities of accomplishing it.“

Wir müssen hier noch auf die unter dem Namen der Molekulärbiologie zusammengefaßten Gebiete hinweisen, die in den letzten Jahrzehnten eine gewaltige Entwicklung erfahren haben und zu einem Zentrum der Biologie und Biochemie überhaupt geworden sind. Es ist nicht leicht, ihren Umfang exakt zu definieren. Einer der Ausgangspunkte dieser Entwicklung war die Erfundung des Elektronenmikroskops, das auf einen Schlag der Forschung eine neue, bisher unzugängliche Dimension eröffnete. Erreichbar waren vorher nur die mikroskopischen Strukturen bis zur Größenordnung der Wellenlänge des Lichts hinab. Die klassischen chemischen und physikalischen Methoden gestatteten die Erschließung der Strukturen niedrig molekulärer organischer Verbindungen und gewisser Makromoleküle. Zwischen den mikroskopisch eben noch sichtbaren Objekten und den großen organischen Molekülen liegt aber in der Hierarchie der Strukturen ein Gebiet, welches der vor-elektronenmikroskopischen Zeit verschlossen war, das aber, wie wir heute wissen, gerade diejenigen Strukturen

¹⁾ DAYHOFF & Mitarb. in DAYHOFF, ed.: *Atlas of Protein Sequences and Structure*. 1972. Vol. 5: Natl. Biomed. Res. Found., Georgetown Univers. Med. Centre 1972.

umfaßt, an welchen sich die fundamentalen biologischen Vorgänge abspielen. Viele Vorgänge von welchen man sich vorher nur unvollkommene Vorstellungen machen konnte, wurden nun der direkten Beobachtung zugänglich. Der Bau der Zellorganellen — Mitochondrien, Chloroplasten, Membranen, kontraktile Elemente, Ribosomen usw. — konnte nun bis in alle Einzelheiten erforscht werden (siehe Tafeln 1 bis 4).

Es ist hier noch eine Methode zu erwähnen, welche für die moderne Proteinchemie immer größere Bedeutung gewinnt: die Roentgen-Analyse der Proteinkristalle. Die Computer-Rechenmethoden gestatten es heute, aus den Beugungsdiagrammen von Kristallen ihre Raumstruktur abzuleiten. Die Methode hat sich bei ihrer Anwendung auf Proteine als sehr erfolgreich erwiesen. Wir verdanken ihr die Kenntnis des dreidimensionalen Baues einer ganzen Reihe von Eiweißmolekülen (Hämoglobine, Enzyme). Man kann leicht ermessen, Welch hohe Bedeutung die exakte Kenntnis der Raumstruktur für das Verständnis der Funktion dieser Proteine besitzt.

Die Aufklärung der Strukturen der Makromoleküle (Nukleinsäuren und Proteine) und des Mechanismus ihrer Synthese, zusammen mit den neu gebotenen Möglichkeiten der Elektronenmikroskopie und der sonstigen physikalischen Methoden, führte die Forschung zur Aufklärung eines der fundamentalen biologischen Vorgänge, des Mechanismus der Vererbung (molekulare Genetik). Eine wichtige Rolle haben dabei die Untersuchungen der genetischen Vorgänge an Bakterien und Viren gespielt.

Die Natur macht hier von einem besonderen Prinzip Gebrauch: sie verwendet informatorische Makromoleküle, das sind hochmolekulare Verbindungen von exakt festgelegten Sequenzen relativ einfacher Bausteine, die sich selbst replizieren können (Nukleinsäuren). Sie sind dadurch imstande, die „genetische Information“, die in den Nucleinsäuresequenzen enthalten ist, über eine unvorstellbar große Zahl von Generationen hinweg weiterzugeben und so die Erhaltung des Erbguts zu garantieren. Durch einen Codierungsmechanismus können Nucleotidsequenzen in Aminosäuresequenzen d. h. Proteine übersetzt werden. Durch die Replikations- und Codierungsmechanismen ist auch die Erhaltung der einmal erworbenen Werkzeuge des Zellstoffwechsels gewährleistet.

In diesem Buch wird von den molekularbiologischen Problemen hauptsächlich die Proteinsynthese mit einiger Ausführlichkeit besprochen. Einzelne wichtige molekularbiologische Fragen kommen bei der Behandlung der Nucleinsäuresynthese und einiger damit zusammenhängender Probleme zur Sprache.

Zur eindeutigen Bezeichnung der Enzyme wurden durchweg die Chiffren der Nomenklaturkommission (EC) der Internationalen Union für reine und angewandte Chemie benutzt.