

Chemische Kinetik und Carcinogenese IV¹

(Kurze Mitteilung)

Von

Hermann Schmid

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 24. Januar 1958)

Nach den kinetischen Untersuchungen des Verfassers auf dem Gebiete der Diazotierung² kann durch die leichte Polarisierbarkeit der aromatischen Amine bei Annäherung einer positiv geladenen Reaktionsstelle eine so hohe Elektronendichte am Aminostickstoff dieser Amine erreicht werden, daß der Stickstoff des aromatischenamins eine cancerogen aktive Stelle wird. Diese Theorie des Verfassers gibt in Verknüpfung mit den experimentellen Ergebnissen nachstehender Forscher eine Erklärungsmöglichkeit für die Entstehung des Leber- und Darmkrebses. Die Abhandlung beschränkt sich auf die Wiedergabe der Versuchsergebnisse, soweit sie hier von Interesse sind.

Tr. Baumgärtel und *D. Zahn*³ zeigten, daß Inkubation der Folsäure mit Bakterien, die aus dem Darminhalt des Menschen isoliert wurden, zur Bildung eines diazotierbaren Amins führt.

Nach *J. S. Dinning*, *J. T. Sime*, *Ph. S. Work*, *B. Allen* und *P. L. Day*⁴ entsteht durch Zugabe der Folsäure zu Leberschnitten des Kaninchens ein diazotierbares Amin. Diese Reaktion wird durch Aminopterin voll-

¹ Nachstehende Veröffentlichungen, die die chemische Kinetik und Carcinogenese zum Gegenstande haben, sind als I bis III zu betrachten: I. *H. Schmid*, Mechanismus der Diazotierung und Wirkungsweise krebs-erregender Stoffe. *Mh. Chem.* **88**, 161 (1957); II. *H. Schmid*, Polarisierende Wirkung krebshemmender Stoffe auf carcinogene Substanzen. *Mh. Chem.* **88**, 344 (1957); III. *H. Schmid*, Chemische Kinetik und Carcinogenese. *Chem.-Ztg.* **81**, 603 (1957).

² I. *H. Schmid* und *G. Muhr*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 421 (1937); II. *H. Schmid*, *Z. Elektrochem.* **43**, 626 (1937); III. *H. Schmid*, *Atti X Congr. internat. Chim. Roma* **2**, 484 (1938); IV. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, *Mh. Chem.* **83**, 346 (1952); V. und VI. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, *Mh. Chem.* **84**, 829, 842 (1953); VII. *H. Schmid*, *Mh. Chem.* **85**, 424 (1954). Zusammenfassender Bericht: *H. Schmid*, *Chem.-Ztg.* **78**, 565, 683 (1954). VIII. *H. Schmid*, *Mh. Chem.* **86**, 668 (1955); IX. *H. Schmid* und *A. F. Sami*, *Mh. Chem.* **86**, 904 (1955); X. *H. Schmid* und *E. Hallaba*, *Mh. Chem.* **87**, 560 (1956); XI. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, *Mh. Chem.* **88**, 411 (1957); XII. *H. Schmid* und *M. G. Fouad*, *Mh. Chem.* **88**, 631 (1957); XIII. *H. Schmid* und *Ch. Essler*, *Mh. Chem.* **88**, 1110 (1957); *H. Schmid*, Österr. Patent 191 399, Kl. 12 e₂, 6. 1957.

³ *Tr. Baumgärtel* und *D. Zahn*, *Klin. Wschr.* **30**, 565 (1952).

⁴ *J. S. Dinning*, *J. T. Sime*, *Ph. S. Work*, *B. Allen* und *P. L. Day*, *Arch. Biochem. Biophysics* **66**, 114 (1957).

ständig verhindert. Bei der Inkubation der Folsäure mit Leberhomogenisaten kommt es hingegen zu keiner Aminbildung. Hingegen gibt der synthetische Citrovorumfaktor Leukovorin (CF) mit Leberhomogenisaten durch einen enzymatischen Prozeß ein diazotierbares Amin. Diese Reaktion wird durch Aminopterin nicht beeinflusst.

C. A. Nichol und *A. D. Welch*⁵ fanden, daß Leberschnitten Folsäure in CF verwandeln und daß diese Reaktion durch Aminopterin gehemmt wird.

Im Einklang mit dem Vorhergesagten nehmen *J. S. Dinning*, *J. T. Sime*, *Ph. S. Work*, *B. Allen* und *P. L. Day*⁴ an, daß Folsäure mit Leberschnitten über CF das diazotierbare Amin gibt. Die Umwandlung des CF zum diazotierbaren Amin ist nach ihren bisherigen Untersuchungen nur für die Leber charakteristisch; es wurden dabei Leberschnitten von Kaninchen, Tauben, Hunden, Ratten und Mäusen angewendet. Sie fanden weiters, daß die Leber-CF-Reaktion zum diazotierbaren Amin durch Ascorbinsäure *in vitro* stark gehemmt wird. Bei ihren Rattenversuchen war die Ausscheidung des diazotierbarenamins durch den Harn proportional der Dosis der injizierten Folsäure bzw. des CF. Bei den CF-Injektionen überstieg die Menge des ausgeschiedenenamins die des ausgeschiedenen CF erheblich.

Nach der Theorie des Verfassers über die carcinogene Wirksamkeit aromatischer Amine ist die Möglichkeit gegeben, daß das Stickstoffatom dieser diazotierbaren Amine als krebssaktive Stelle in Aktion tritt. Es wäre nach dem Vorhergesagten denkbar, daß es bei Mangel an Ascorbinsäure (Vitamin C) — durch unzureichende Zufuhr durch die Nahrung oder durch Verbrauch infolge eines pathologischen Stoffwechsels — und bei ungenügender Abfuhr des diazotierbarenamins durch den Harn mit der Zeit zur Krebsbildung kommt.

Die C-Hypovitaminose, die als Folge der schon fortgeschrittenen Krebskrankheit angesehen wird⁶, bringt ständige Umwandlung der Folsäure zu diazotierbarem Amin mit sich. Unter der Voraussetzung, daß dieses diazotierbare Amin cancerogen wirksam ist, werden also dem krebsskranken Organismus dauernd carcinogene Substanzen zugeführt, die ihrerseits wieder die C-Hypovitaminose fördern. Dieser ständige Wechsel von Ursache und Wirkung, der gewissermaßen einer Kettenreaktion gleichkommt, führt nach der vorliegenden Arbeitshypothese zur „Aufschaukelung“ der Krebskrankheit. Was den Mangel an

⁵ *C. A. Nichol* und *A. D. Welch*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74; 52, 403 (1950).

⁶ Siehe *K. H. Bauer*, Das Krebsproblem, S. 138. Berlin: Springer-Verlag. 1949. — *W. O. Stepp* und *H. Schroeder*, Z. exp. Medizin 98, 611 (1936). — *W. Deucher*, Zentralorgan f. Chir. 99, 152 (1940). — *E. Schneider*, Arch. klin. Chir. 190, 397 (1937); 192, 462 (1938).

Vitamin C durch ungenügende Zufuhr durch die Nahrung betrifft, sei auf die Tatsache verwiesen, daß der Krebs bei den orientalischen Völkern, die sich während des ganzen Jahres mit frischen Zitrusfrüchten und Gemüse ernähren und den Mindesttagesbedarf von 30 mg⁷ leicht erreichen, viel seltener auftritt als bei den Völkern westlicher Zivilisation⁸.

Nach der kinetischen Betrachtungsweise des Verfassers besteht die Rolle des Aminopterin als Antagonist der Folsäure darin, daß Aminopterin die Bildung des CF aus Folsäure und damit die Entstehung des diazotierbaren carcinogenen Amins hindert.

Der Verfasser fühlte sich verpflichtet, durch diese Abhandlung auf die mögliche carcinogene Wirkung der durch Metabolismus entstehenden diazotierbaren Amine hinzuweisen; er ist sich bewußt, daß die kinetische Betrachtungsweise nicht ausreicht, das äußerst schwierige und vielgestaltige Krebsproblem zu lösen und hat daher in seinem Vortrage bei der Gesellschaft Deutscher Chemiker an der Technischen Hochschule Karlsruhe am 6. Juni 1957^{1/III} die Errichtung von Studiengesellschaften für Krebsforschung angeregt.

Es sei an dieser Stelle den Herren Prof. Dr. A. Janke, Doz. Doktor R. Klemen und Doz. Dr. K. W. Kuchar für die leihweise Überlassung biochemischer Literatur bestens gedankt.

⁷ Siehe L. F. Fieser und M. Fieser, Lehrbuch der organischen Chemie, übersetzt von H. R. Hensel, S. 561. Weinheim: Verlag Chemie. 1954.

⁸ Siehe Cancerstatistik: H. Druckrey, Strahlentherapie **93**, 165 (1954). — B. Flaschenträger, Alexandria Med. J. **1**, 381, 402 (1955).

Gestaltsbestimmung des Hämoglobinmoleküls mittels der Röntgen-Kleinwinkelstreuung

(Kurze Mitteilung)

Von

W. Kreutz und O. Kratky

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 5. Februar 1958)

Kaum ein anderes Proteinmolekül hat so viele Untersuchungen zur Ermittlung seiner Gestalt veranlaßt, wie das des Hämoglobins. Wir verweisen vor allem auf die weit ausholenden Arbeiten der Bragg'schen Schule (Bragg, Perutz, Kendrew, Hovell¹) sowie von Crick² über die

¹ L. Bragg und M. F. Perutz, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **225**, 315 (1954). — Vgl. ferner die Zusammenfassung: J. C. Kendrew und M. F. Perutz, Ann. Rev. Biochem. **26**, 327 (1957).

² F. H. C. Crick, Acta Crystallogr. (London) **5**, 381 (1952).