

Über die Natur der giftigen Wirkung von optisch-isomeren Substanzen auf Protisten.

Von

G. F. Gause

(Zoologisches Institut der Universität Moskau).

Mit 10 Abbildungen im Text.

Um die in den Versuchen bezüglich der Wirkung optisch-isomerer Substanzen auf das Protoplasma erhaltenden Resultate richtig beurteilen zu können, muß man die Natur der Unterschiede in der hemmenden Wirkung beider optischen Isomeren kennen. Es fragt sich, ob ihre ungleiche biologische Wertigkeit das Resultat der Wirkung der beiden Isomeren in verschiedenen räumlichen Richtungen und daher mit verschiedenen Geschwindigkeiten auf ein und dasselbe Glied im System der protoplasmatischen Veränderungen ist? In der gegenwärtigen Mitteilung werden die Resultate der Versuche betreffs der Wirkung optisch-isomerer Alkaloide auf Protisten, die von uns zwecks Aufklärung dieser Frage durchgeführt wurden, beschrieben.

1. Versuche mit Cinchoninen.

Die Salze des d-Cinchonins (Cinchoninsulfat) und l-Cinchonins (Cinchonidinsulfat) der Firma KAHLBAUM wurden in bidestilliertem Wasser gelöst und ihre giftige Wirkung auf *Paramecium caudatum* auf übliche Weise untersucht (GAUSE, 1933). Das Aufhören der Bewegungen des Parameciums wurde als Moment seines Todes betrachtet und in verschiedenen Cinchoninkonzentrationen wurde die zur Tötung von 50 Proz. Individuen in einer Gruppe von 8—10 Exemplaren erforderliche Zeit bestimmt. Abb. 1 zeigt die Ergebnisse von 46 Ver-

suchen (1934). Jeder Versuch beruhte auf 5 unabhängigen Bestimmungen und stellt den Mittelwert für 50 Individuen dar. Der größere Effekt des l-Isomers im Vergleich mit der des d-Isomers unterliegt hier keinem Zweifel, was mit einigen anderen in der Literatur beschriebenen Beobachtungen übereinstimmt (OETTINGEN, 1933).

Es ist interessant, daß das Verhältnis zwischen der Giftigkeit der beiden Isomeren sowohl bei großen wie bei kleinen Konzentrationen des Giftes stets das gleiche bleibt. Wenn man die „tötende

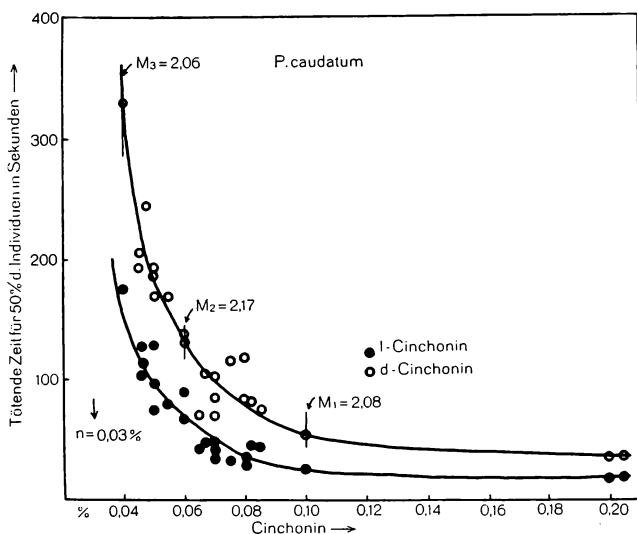


Abb. 1. Die giftige Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf *Paramecium caudatum* (1934).

Zeit“ (vom Moment der Unterbringung des Parameciums in der Giftlösung bis zum Moment des Eintritts des Todes) des l-Isomers als Einheit annimmt, so wird die „tötende Zeit“ der d-Form in der gleichen Konzentration 2,08 (M_1), 2,17 (M_2) und 2,06 (M_3) bei verschiedenen absoluten Cinchoninkonzentrationen betragen. Diese Beständigkeit bringt uns auf den Gedanken, daß wir hier eine wichtige, die Natur der Wirkung der optischen Isomeren betreffende Eigenschaft gefunden haben. Vor allem kann die Beobachtung selbst in etwas anderer Form ausgedrückt werden. Es ist gut bekannt, daß die Kurven der Giftigkeit durch die Gleichung von OSTWALD (s. GAUSE, 1933, und CLARK, 1933) ausgeglichen werden können und daher bei der Logarithmierung

$$\lg y = \lg k - m \lg (x - n)$$

zur Geraden reduziert werden können, wo y — die tötende Zeit, x — die absolute Konzentration und n — die Konzentration des Giftes ist, die physiologisch vom Organismus ausgeglichen werden kann ($x - n$ ergibt somit die effektive Konzentration des Giftes), und k und m Konstanten der Gleichung sind. Wenn das richtig ist, so zeigt die oben erwähnte Beständigkeit im Verhältnis der tötenden Zeiten der beiden Stereoisomeren, daß wir es mit zwei Gliedern derselben Kurvenfamilien zu tun haben, die, zu ein und demselben n ausgeglichen, die gleiche Neigung m besitzen und sich nur durch die Anfangsordinate ($\lg k$) unterscheiden. Abb. 2 stellt

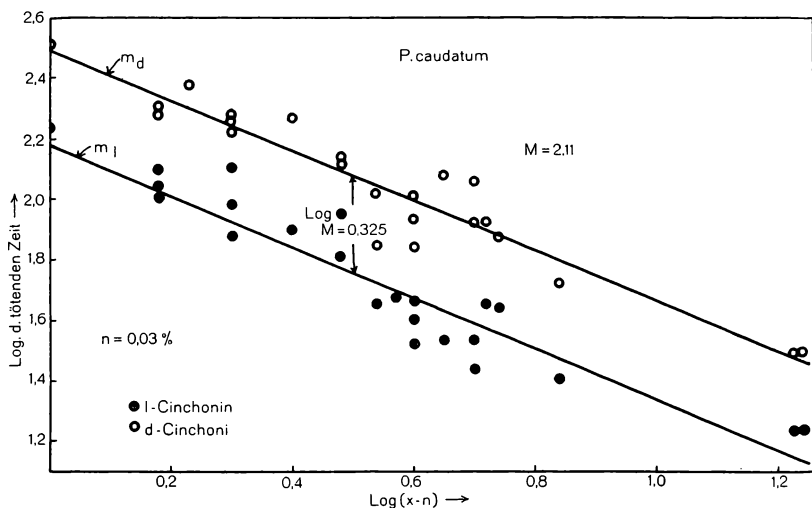


Abb. 2. Logarithmische Kurven der Giftwirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf *Paramecium caudatum* (1934).

die mit Hilfe der Logarithmierung in Gerade verwandelten Kurven der Abb. 1 dar. Die bei der anfänglichen Beobachtung vermerkte Beständigkeit im Verhältnis der tötenden Zeiten ist hier in eine Beständigkeit der Differenz zwischen den logarithmischen Ordinaten verwandelt und folglich ist die Identität der Neigung (m) der Kurven der giftigen Wirkung der beiden Stereoisomeren zu beobachten. Das zeigt, daß die Geschwindigkeit des Anwachsens der giftigen Wirkung mit der Konzentration oder die Dynamik der giftigen Wirkung bei beiden Stereoisomeren gleich ist. Hieraus kann man folgern, daß beide Isomeren auf einen und denselben protoplasmatischen Komponenten, jedoch mit verschiedener Intensität im Zusammenhang mit dem räumlichen Faktor wirken.

Einige andere auf der Abb. 3 dargestellte Versuche zeigten, daß das Verhältnis zwischen dem Effekt der Isomeren (oder der „räumliche Koeffizient“ der Wirkung, dessen Logarithmus die Differenz der logarithmischen Ordinaten darstellt) bei *Paramecium caudatum* und *Stentor coeruleus* übereinstimmt ($\lg M = 0,33$), während er sich bei *Paramecium bursaria* scharf unterscheidet ($\lg M = 0,105$). Dasselbe trifft auch für die Neigung der Giftigkeitskurve m zu (2,10 und 1,60 gegen 0,95). Das weist darauf hin, daß der Mechanismus der giftigen Wirkung des Cinchonins bei *P. caudatum* und *S. coeruleus* einerseits und *P. bursaria* andererseits verschieden ist. Somit hat

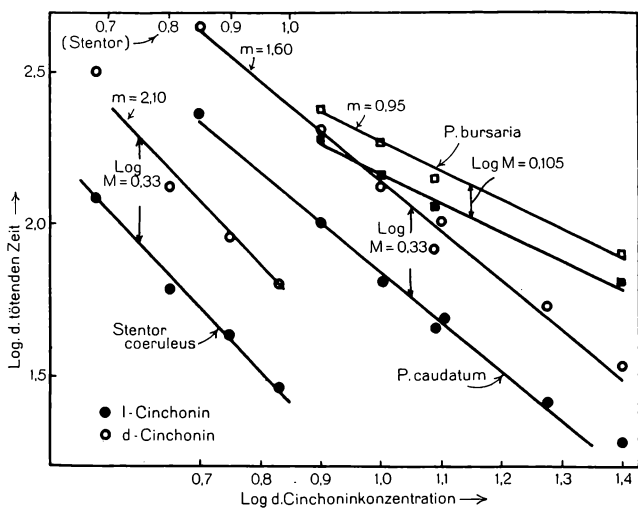


Abb. 3. Logarithmische Kurven der Giftwirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf *Paramecium caudatum*, *P. bursaria* und *Stentor coeruleus* (1934).

im letzteren Falle ein neuer räumlicher Wirkungskoeffizient des Giftes statt. Tab. 1 gibt die absoluten Größen der räumlichen Koeffizienten für 9 Infusorienarten; die Verteilung dieser Koeffizienten ist auf Abb. 4 dargestellt. Sie sind offenbar nicht nach den Gesetzen des Zufalls angeordnet, sondern sind in zwei „Streifen“ gruppiert, der eine *P. caudatum* (1) und der andere *P. bursaria* (2). Diese spezifische diskrete Anordnung der räumlichen Koeffizienten, die offenbar mit irgendwelchen diskreten Veränderungen im Mechanismus der giftigen Wirkung verknüpft ist, wurde von uns früher „disymmetrisches Spektrum“ genannt (GAUSE, 1936).

Die von uns bisher beschriebenen Versuche wurden im Jahre 1934 ausgeführt und 1936 mit neuen Cinchoninpräparaten wiederholt. Hier-

Tabelle 1.

Raumkoeffizienten der Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen (M)
für 9 Infusorienarten.

Art	Amplitude der Konzentrationen	M Raumkoeffizient der Wirkung (tötende Zeit des d-Isomers, wenn die tötende Zeit des l-Isomers = 1)
1. <i>Paramecium caudatum</i>	0,25 · — 0,05	1,95
2. " <i>aurelia</i>	0,09 · — 0,064	1,90
3. " "	0,09 · — 0,064	1,93
4. " "	0,06	1,86
5. " <i>bursaria</i>	0,25 · — 0,08	1,26
6. " "	0,125 · — 0,08	1,20
7. " "	0,125 · — 0,09	1,25
8. " "	0,08	1,25
9. <i>Glaucoma scintillans</i>	0,12 · — 0,08	1,93
10. " "	0,10 · — 0,065	1,90
11. <i>Stentor coeruleus</i>	0,10 · — 0,06	1,97
12. " "	0,04	1,97
13. " "	0,064 · — 0,05	1,98
14. <i>Prorodon niveus</i>	0,25 · — 0,125	2,18
15. <i>Climacostomum virens</i>	0,01 · — 0,005	1,23
16. <i>Colpoda steini</i>	0,05 · — 0,04	1,90
17. " "	0,04	1,95
18. <i>Bursaria truncatella</i>	0,25	1,25

bei wurden die gleichen Verhältnisse gefunden, wenngleich die absoluten Zahlen etwas andere waren. Die Abb. 5 und 6 zeigen die tatsächliche Unabhängigkeit von der Konzentration des räumlichen Koeffizienten der Wirkung des Cinchonins, der 2,59 (*P. caudatum*),

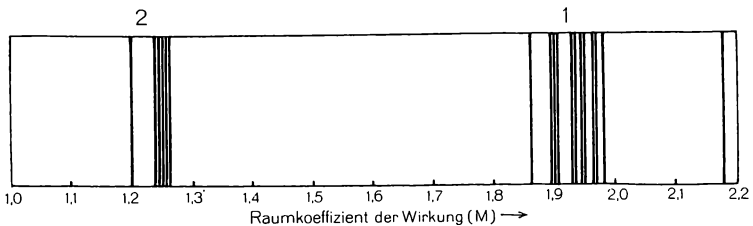
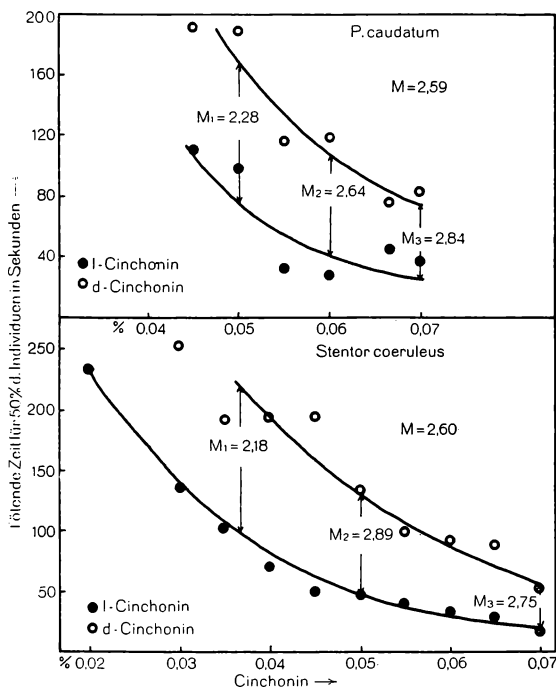


Abb. 4. Die Verteilung der Raumkoeffizienten der Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf Infusorien. M gibt die tötende Zeit des d-Isomers, wenn die tötende Zeit der l-Form = 1 (1934).

2,60 (*S. coeruleus*), 2,67 (*P. aurelia*) und 1,68 (*P. bursaria*, grün) beträgt. Obgleich die absoluten Größen der räumlichen Koeffizienten wesentlich verschoben sind, so ist das Verhältnis zwischen der ersten (*P. caudatum*) und zweiten Gruppe (*P. bursaria*) das gleiche geblieben wie früher.

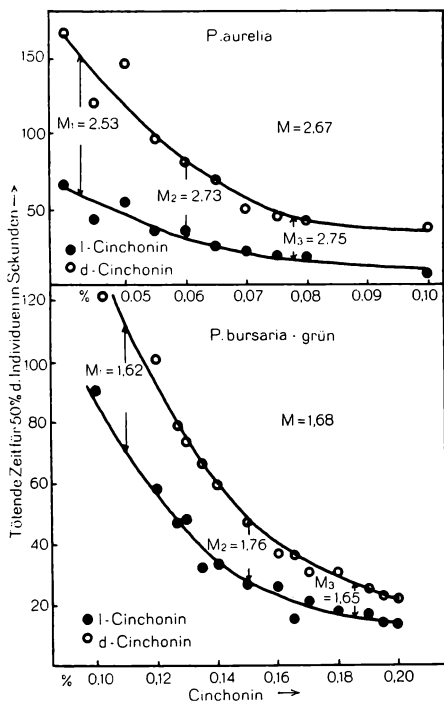
Es erschien uns interessant, zu sehen, in welchem Grade die Unterschiede zwischen *P. caudatum* und *P. bursaria* im räumlichen Wirkungskoeffizienten des Cinchonins von der Anwesenheit symbiotischer Zoochlorellen im Protoplasma der letztgenannten Art abhängen können. Zu diesem

Abb. 5. Die giftige Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf *Paramecium caudatum* und *Stentor coeruleus* (1936).



Zweck wurde *P. bursaria* von den symbiotischen Algen auf dem Wege einer langdauernden Kultivierung im dunklen Thermostat bei 29° C befreit (s. auch PRINGSHEIM, 1928). Die Abb. 7 und 8 stellen die giftige Wirkung des Cinchonins auf von Zoochlorellen freie *P. bursaria* dar. Der räumliche Koeffizient der Giftigkeit (1,69) stimmt vollständig mit demjenigen für das grüne *Paramecium bursaria*

Abb. 6. Die giftige Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf *Paramecium aurelia* und *P. bursaria*, grün (1936).



(1,68) überein und hängt somit nicht von den intracellulären Symbionten ab.

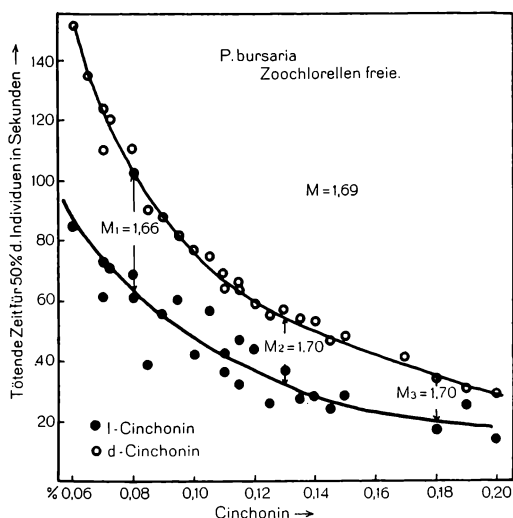


Abb. 7. Die giftige Wirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf von Zoochlorellen freie *Parametium bursaria* (1936).

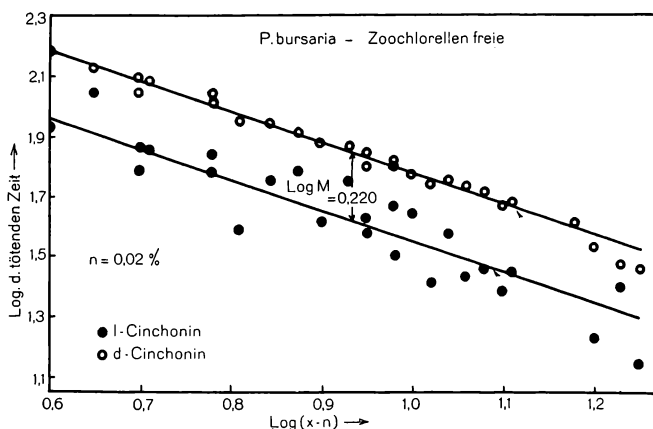


Abb. 8. Logarithmische Kurven der Giftwirkung von optisch-isomeren Cinchoninen auf von Zoochlorellen freie *Parametium bursaria* (1936).

2. Versuche mit Hyoscyaminen.

l-Hyoscyamin und dl-Hyoscyamin (= Atropin) wurden von FRAENKEL und LANDAU (Berlin) erhalten. Die Giftigkeit ihrer Lösungen in bidestilliertem Wasser wurde an *Parametium aurelia* untersucht. Man muß erwähnen, daß die Lösungen unmittelbar vor der Untersuchung hergestellt werden müssen, um eine bedeutende Inaktivierung zu vermeiden, die bei ihrem Stehen eintritt. Abb. 9 zeigt, daß der l-Isomer effektiver als der dl-Isomer ist und daß das Verhältnis zwischen den Effekten der Iso-

meren nicht von ihrer absoluten Konzentration abhängt. Die letzterwähnte Tatsache folgt auch aus der Übereinstimmung der Neigungen der logarithmischen Giftigkeitskurven bei den l- und dl-Formen, die auf der Abbildung 10 dargestellt sind.

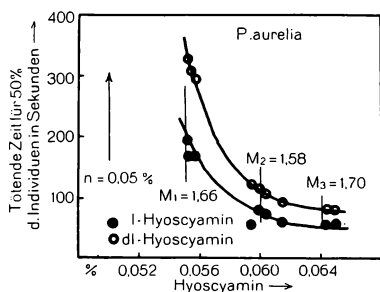


Abb. 9. Die giftige Wirkung von l- und dl-Hyoscyaminen auf *Paramecium aurelia*.

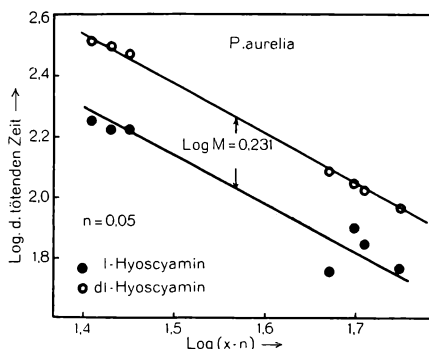


Abb. 10. Logarithmische Kurven der Giftwirkung von l- und dl-Hyoscyaminen auf *Paramecium aurelia*.

3. Zusammenfassung.

Bei der Vergiftung von Protisten mit optisch-isomeren Alkaloiden hat statt: 1. Beständigkeit der relativen Effektivität des stärkeren Isomeren in weiten Konzentrationsgrenzen oder 2. eine Identität der Geschwindigkeit des Anwachsens der Giftigkeit mit der Konzentration bei beiden optischen Isomeren. Das gestattet einen identischen Mechanismus der giftigen Wirkung der Stereoisomeren mit Unterschieden der absoluten Intensität, die mit dem räumlichen Faktor in Verbindung stehen, anzunehmen. Die Verteilung der räumlichen Koeffizienten der Giftigkeit (d. h. der relativen Effektivitäten der stärkeren Isomeren) ist für die verschiedenen Arten derartig, daß diese Koeffizienten sich in natürliche getrennte „Streifen“ gruppieren. Das weist auf einige diskrete Veränderungen im Mechanismus der giftigen Wirkung hin.

Literaturverzeichnis.

- CLARK (1933): The mode of action of drugs on cells. London.
 GAUSE (1933): Protoplasma Bd. 17 p. 548.
 — (1936): Ergebn. Biologie Bd. 13 p. 54.
 OETTINGEN (1933): The therapeutic agents of the quinoline group. New York.
 PRINGSHEIM (1928): Arch. f. Protistenk. Bd. 64 p. 289.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Archiv für Protistenkunde](#)

Jahr/Year: 1936

Band/Volume: [88_1936](#)

Autor(en)/Author(s): Gause G.F.

Artikel/Article: [Über die Natur der giftigen Wirkung von optischisomeren Substanzen auf Protisten. 180-187](#)