

Einige neuere Ergebnisse der Hormonchemie.

Von Prof. Dr. Friedrich v. Wessely.

Vortrag, gehalten am 12. Februar 1941.

Ein wichtiger Zweig der heutigen modernen organischen Chemie beschäftigt sich mit der Isolierung und chemischen Erforschung von im Pflanzen- und Tierreich vorkommenden Stoffen. Diese interessieren nicht nur den Chemiker, sondern auch andere naturwissenschaftliche Disziplinen, so z. B. den Zoologen, Botaniker, Biologen und Mediziner. Diese Tatsache bedingt auch die Zusammenarbeit verschiedener Wissenszweige und je größer deren gemeinsames Interesse an einer Frage ist, desto intensiver gestalten sich die wechselseitigen Anregungen, desto fruchtbarer wird die Zusammenarbeit, die in den meisten Fällen zu wirklich wertvollen Ergebnissen führt. Der im Jahre 1941 verstorbene große deutsche Chemiker und Techniker C. Bosch, dem wir neben vielen anderen die technische Ammoniaksynthese verdanken, hat den Satz geprägt: „Alle wirklichen Fortschritte liegen auf Grenzgebieten.“ Von einem solchen Grenzgebiet soll im folgenden die Rede sein, von den Hormonen.

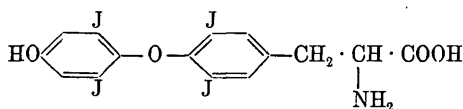
Wir verstehen unter Hormonen heute Stoffe, die vom Organismus selbst erzeugt, diesem zur Steuerung bestimmter für sein Leben wichtiger Reaktionen dienen.

Sie liegen meist nur in sehr kleinen Mengen vor und der Chemiker hätte die meisten der heute bekannten Hormone noch nicht isoliert, wenn er nicht das biologische Experiment als Ausgangspunkt und als Hilfe für seine Untersuchungen zur Verfügung hätte. Durch den biologischen Versuch wurde und wird auch heute noch der Nachweis geführt, daß bestimmte Vorgänge und Reaktionen des lebenden Organismus isolierbare stoffliche Ursachen haben müssen. Erst wenn dieser Nachweis erbracht ist, beginnt die Arbeit des Chemikers, dem die Reindarstellung, die Aufklärung des chemischen Baues und die Synthese des Wirkstoffes obliegt. Es ist wichtig, die Stoffe, die am Lebensgetriebe beteiligt sind, rein darzustellen, denn nur so kann ihre Wirkung gegen die von anderen Stoffen hervorgerufene abgegrenzt werden. Mit der Kenntnis bestimmter von gewissen Stoffen hervorgerufenen Endwirkungen stehen wir aber erst am Anfang des Weges. Denn vor uns liegt noch die Aufgabe, in den feineren Mechanismus der biologischen Reaktionen und in deren Neben- und Miteinanderlaufen einzudringen. Hierüber wissen wir fast nichts oder nur sehr wenig. Es liegen hier Forschungsaufgaben für Generationen vor und die Frage, wieweit sich uns überhaupt das Geheimnis der Lebensvorgänge entschleiern wird, muß heute unbeantwortet bleiben.

Es ist sicher, daß heute nur ein Teil aller das Getriebe eines Organismus steuernden Stoffe bekannt ist. Es soll hier zunächst von Hormonen die Rede

sein, deren Wirken durch biologische Versuche sichergestellt, deren chemische Untersuchung aber noch nicht abgeschlossen ist.

Die Metamorphose bestimmter Tiere wird durch Hormone, also hormonal gesteuert. Es ist schon eine ältere Erkenntnis, daß das Thyroxin (I), das Hormon



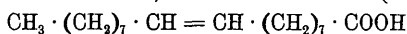
I

der Schilddrüse bei der Kaulquappe zu einer vorfrühten Metamorphose in die Landform führt. Man beobachtet im normalen Entwicklungsgang unmittelbar vor der Metamorphose ein Ansteigen der Absonderungstätigkeit der Schilddrüse. Nimmt man die Schilddrüse aus einer Larve heraus, so verwandelt sich diese nicht. Sie ist aber wieder dazu imstande, wenn man ihr Schilddrüsensubstanz oder deren wirksames Prinzip das Thyroxin zufügt. Im Falle des Thyroxins bewirkt also ein altbekanntes, den Stoffwechsel vielfach beeinflussendes Hormon auch als morphogenetisches oder Formbildungshormon den Übergang von einer Entwicklungsstufe zu einer anderen. Richtung und Verlaufsart der Veränderungen sind aber in den reagierenden Zellen vorbestimmt. Wir kennen also von dem Mechanismus der Metamorphose nur das Anfangsglied, das die heute noch unbekannte Reaktionskette der Verwandlung auslöst.

Neuere Versuche haben auch gezeigt, daß die Insektenmetamorphose hormonal gesteuert wird. Schnürt man eine erwachsene Schmetterlingsraupe, die kurz vor der Verpuppung steht, quer durch, so verpuppt sich nur das Vorderende, während das Hinterende unverpuppt bleibt. Ebenso verliert die ganze Raupe die Verpuppungsfähigkeit, wenn man ihr das Gehirn herausnimmt. Sie stirbt dann aber nicht rasch ab, sondern kann als Dauerraupe Wochen, ja Monate unter Verbrauch des angesammelten Fettvorrates weiterleben. Setzt man einer solchen „Dauerraupe“ das Gehirn einer anderen erwachsenen Raupe irgendwo in den Leib, dann kann Verpuppung eintreten. Das Gehirn bewirkt die Verpuppung also nicht als nervöses Zentralorgan, sondern als Spender eines Stoffes, des Verpuppungshormons. Die Metamorphosenhormone sind nicht artspezifisch. Aus jungen Schmetterlingspuppen ließ sich ein Extrakt gewinnen, der Verpuppungserscheinungen bei Dauermaden von Fliegen hervorruft, die wie die „Dauerraupen“ durch Abschnüren des Vorderendes erhalten wurden. Bei Insekten mit vollständiger Verwandlung setzt sich die Metamorphose aus mehreren einschneidenden Wandlungen zusammen und jede dieser Entwicklungsphasen wird hormonal gesteuert. Bei den Insekten werden mehrere verschiedene Entwicklungsschritte durch mehrere nacheinander auftretende Hormone ausgelöst. In der letzten Zeit sind von dem deutschen Chemiker Butenandt Versuche zur Isolierung und Charakteri-

sierung solcher Verpuppungshormone in Angriff genommen worden.

Man kennt auch Versuche, die darauf hinweisen, daß es Wirkstoffe gibt, die die Ausbildung bestimmter Organe an bestimmten Orten bewirken. Man kann in diesem Fall von „organlokalisierenden“ Wirkstoffen sprechen. Beispiele kennt man aus der Entwicklung der Wirbeltiere, vor allem der Amphibien. Durch Transplantationsversuche hat Spemann schon vor längerer Zeit gezeigt, daß gewisse Teile eines Molchkeimes an andere Stellen anderer Molchkeime transplantiert, an diesen Stellen die Ausbildung der Organe hervorrufen, die sonst normalerweise aus diesen Keimstücken gebildet werden. Diese induzierte sekundäre Embryonalanlage kann eine beträchtliche Größe und einen hohen Grad der Ausbildung der Körperteile erreichen, so daß der Keim als Doppelbildung erscheint. Das implantierte Material erweist sich also als Organisator, der in dem benachbarten Keimmaterial Organanlagen induziert. Diese Induktionswirkung vollzieht sich offenbar durch ein chemisches Mittel, das von dem implantierten Stück des Keimes gebildet wird. Denn auch ein durch Hitze, Gefrierenlassen, Aceton-Äther abgetötetes Stück ruft zum mindesten einen Teil der von dem intakten Hautstück hervorgerufenen Wirkungen hervor. Ein Teil der Induktionswirkungen läßt sich auch durch chemische bekannte Stoffe, wie z. B. Ölsäure (II) hervor-



rufen. Die bisher bekannten chemischen Mittel rufen allerdings nie zusammenhängende Organkomplexe hervor, so wie sie von einem Stück lebenden Gewebes hervorgerufen werden. Weitere Versuche zeigten auch, daß die Induktoren nicht artspezifisch sind. Aber welche Organe entstehen, das ist artspezifisch, d. h. die hervorgerufene Organisation entspricht der Natur des reagierenden Materials. Dies wird bewiesen durch Gewebeaustausch zwischen Arten mit sehr verschiedenen Einzelorganen. Die Molchlarven haben auf ihren Kiefern Zähne, die Froschlarven Hornscheiden. Pflanzte man nun in die Gesichtsgegend eines jungen Molchkeimes ein Stück Bauchhaut eines Froschkeimes, so bildet dieses Hautimplantat unter der Induktionswirkung der Umgebung eine Mundbucht mit Mundbewehrung und entsprechend der Natur der Froschhaut erhält die Molchlarve ein Froschmaul mit einem Hornkiefer. Die Reaktion, die durch Induktionsreize ausgelöst wird, wird also durch die Erbanlagen des reagierenden Stückes gesteuert.

Diese Erbanlagen oder Gene, die in bestimmten Teilen der Chromosomen im Zellkern lokalisiert sind, verursachen bekanntlich die Übertragung bestimmter Eigenschaften von Generation zu Generation. In die Natur der Gene ist man von der chemischen Seite aus noch nicht sehr weit eingedrungen, wenngleich auch hier in den letzten Jahren wichtige Ergebnisse gewonnen werden konnten. Hier sei einiges über die Art der Genwirkung berichtet. Prinzipiell

sind zwei Möglichkeiten der Genwirkung gegeben:

1. eine einzelne Erbanlage wirkt nur unmittelbar in der Zelle, die damit unter bestimmte Entwicklungsbedingungen kommt (innerzellige Genwirkung);
2. unter der Wirkung bestimmter Erbanlagen wird in bestimmten Zellen ein Wirkstoff gebildet, welcher an andere Stellen abgegeben wird und in anderen Zellen bestimmte Bildungsvorgänge auslöst (zwischenzellige Genwirkung). In diesem Fall sind also zwischen dem Gen und dem ausgebildeten Merkmal diffusible Wirkstoffe eingeschaltet, die wir wegen ihrer Beziehungen zum Gen als „Genhormone“ bezeichnen. Von Versuchen, die die Existenz derartiger Wirkstoffe sicherstellen, seien hier nur die Versuche mit der Mehlmotte *Ephestia* geschildert.

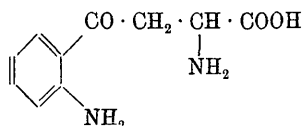
Von der Mehlmotte gibt es eine Mutante a, die sich von der Wildrasse a+ durch eine Abwandlung eines Gens unterscheidet. Diese Genänderung führt dazu, daß sich die Mutanten in einigen Eigenschaften von der Wildrasse a+ unterscheiden:

	Wildrasse a+	Rotäugige Rasse a
Raupenaugen:	stark pigmentiert	schwach pigmentiert
Raupenhaut:	rötlich	farblos
Hoden:	rotbraun	farblos
Imaginalaugen:	schwarz	rot
Hirn:	dunkelbraun	fast farblos

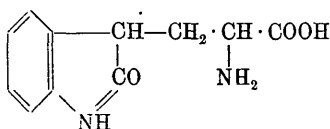
Transplantiert man nun einen Hoden der Wildrasse a+ in eine Raupe der Mutante a, so behält der implantierte

Hoden seine genetisch festgelegte Farbe, der an sich farblose Hoden des Wirtes wird aber ausgefärbt. Darüber hinaus werden aber auch die Augen des Schmetterlings, der sich aus der Wirtsraupe entwickelt, schwarz und sein Gehirn dunkel ausgefärbt. Die gleichen Wirkungen, wie a⁺-Hoden haben auch die Ovarien und das Gehirn der a⁺-Wildrasse auf die Merkmale der a-Tiere. Bei der Implantation von a-Gewebe in a⁺-Wirt färbt sich dieses Implantat aus; der genetisch farblose Hoden und das Gehirn der a-Tiere werden nach Implantation in a⁺-Wirt dunkelbraunrot. Diese Einwirkungen von a⁺-Gewebe auf a-Gewebe, einerlei, ob sie vom Wirt auf das Implantat oder vom Implantat auf den Wirt übergehen, sind nur durch die Annahme eines stofflichen Einflusses zu erklären. Die Implantate liegen frei im Körper des Wirtes, ohne irgendwelche Nervenverbindungen einzugehen. Außerdem wirken auch durch Gefrieren abgetötete a⁺-Ovarien. Auch lassen sich aus a⁺-Tieren mit kochendem Wasser, Alkohol und Aceton Extrakte herstellen, die nach Injektion in a-Puppen bei diesen dunkle Ausfärbung der genetisch roten Augen verursachen. Damit ist die stoffliche Natur des wirkenden Prinzips völlig bewiesen. Seine Bildung ist eine Funktion des Genes a⁺. Durch dessen Mutation zu a geht die Fähigkeit zur Bildung des a⁺-Stoffes verloren, während die Reaktionsfähigkeit der beeinflussten Gewebe völlig erhalten bleibt, wie die Reaktion der a-Tiere auf Zufuhr des

a⁺-Stoffes beweist. Es ist so auch gezeigt, daß die Ausbildung der dem Gen a⁺ zugeordneten Merkmale nicht an die Anwesenheit dieses Genes in den reagierenden Zellen gebunden ist, sondern es schiebt sich zwischen das Gen und seine ersten Wechselwirkungen mit der Zelle einerseits und der Merkmalsbildung andererseits. Butenandt wurde kürzlich gefunden, daß das Kynurenin als Überträger der Genwirkung der a⁺-Stoff. Von enin (III) und das Oxytryptophan (IV) imstande



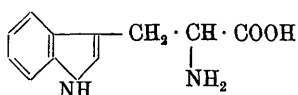
III



IV

sind, an der rotäugigen Rasse a der Mehlmotte die Wirkungen hervorzurufen, die für den genabhängigen Wirkstoff charakteristisch sind. Die beiden Stoffe verursachen Ausfärbungen der Augen. Aus einem Puppenbrei der Schmeißfliege, die den gleichen augenausfärbenden Stoff produzieren, wurden 300 mg einer Substanz erhalten, die sehr wahrscheinlich mit Kynurenin identisch ist. Die beiden oben genannten Stoffe

sind oxydative Abwandlungsprodukte der in den Eiweißstoffen enthaltenen Aminosäure Tryptophan (V) und es ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß



V

das Gen a+ ein Enzym zur Verfügung stellt, das die oxydative Abwandlung des Tryptophans in Gang bringt.

Je tiefer wir in das Geheimnis des Zellgeschehens eindringen wollen, desto schwieriger werden die Aufgaben des Chemikers. Wir verfügen heute über keine Methodik, Stoffe, die nur in Gewichtsmengen von γ vorliegen, zu isolieren. Unsere heutige Mikrochemie ist für diese Aufgabe noch viel zu grob. Meist ist aber die Isolierung eines Stoffes die unumgänglich notwendige Voraussetzung zur chemischen Charakterisierung. An einem Beispiel sei gezeigt, wie man unter besonders glücklichen Umständen in die Natur solcher Wirkstoffe eindringen kann, ohne sie vorher isolieren zu müssen.

Es handelt sich um Untersuchungen an einer niedrigen Grünalge *Chlamydomonas*. Deren männliche und weibliche Gameten sind gleichgestaltig und tragen je zwei Geißeln. Diese bilden sich aber erst bei Belichtung aus und auch nur im Licht werden die Gameten durch Schlagen der Geißeln beweglich. Im Dunkeln

bleiben die Gameten stets unbegeißelt. Die Ausbildung der Geißeln und das Beweglichwerden wird durch einen Stoff bedingt. Das läßt sich durch folgenden Versuch überzeugend dartun. Ein Teil der Gameten wird in wässriger Suspension belichtet, dann die Lösung von den beweglichen und begeißelten Gameten abfiltriert. Das erhaltene wässrige Filtrat wird nun zu anderen im Dunkeln belassenen Gameten zugesetzt. Diese bekommen nun, ohne daß sie belichtet wurden, Geißeln und werden beweglich. Es wird also von den belichteten Gameten ein Stoff erzeugt und an die Lösung abgegeben, der für die Ausbildung der Geißeln verantwortlich ist. Wir können diesen Stoff „Beweglichkeitsstoff“ nennen.

Wenn die Gameten beweglich geworden sind, so sind sie noch nicht kopulationsfähig. Wir können aber begeißelte und bewegliche Gameten mit blauem oder violetter Licht bestrahlen — rotes ist unwirksam — und wie oben beschrieben Filtrate herstellen. Je nach der Belichtungszeit erhalten wir bei kürzerer Belichtungszeit weibliche, bei längerer Bestrahlung männliche Filtrate. Das heißt: durch ein weibliches Filtrat werden nur weibliche reaktionslose Zellen kopulationsfähig, durch ein männliches Filtrat nur die männlichen Gameten. Wir nennen die in diesen Filtraten enthaltene Stoffe „Gamone“ = Hochzeitsstoffe.

Im allgemeinen ist es mit dem Vererbungsvorgang (genotypisch) festgelegt, ob eine Zelle oder ein Organismus zu einem Männchen oder Weibchen wird.

Bei gemischt-geschlechtlichen Organismen kann jedoch die Geschlechtsbestimmung auch noch auf eine andere Weise erfolgen. Durch sogenannte Außenfaktoren, auf phänotypische Weise. Diese entscheiden darüber, ob die genetisch gleichartigen Zellen mit ihrer bisexuellen Potenz männliche oder weibliche Eigenschaften annehmen werden. Auch innerhalb der Eugametos-Gruppe kommt eine gemischt-geschlechtliche Art vor: *Eugametos f. synoica*. Versetzt man nun diese mit dem Filtrat von ♀-Gameten, so werden alle Zellen weiblich; gibt man das Filtrat von ♂-Gameten zu, so werden alle Zellen männlich. Dieser biologische Grundversuch zeigt also, daß die Gameten geschlechtsbestimmende Stoffe abgeben, die wir „Termone“ nennen.

Soweit führen die biologischen Versuche, die F. Moewus ausgeführt hat. Jetzt soll die Arbeit des Chemikers einsetzen. Es zeigt sich aber sehr bald, daß die oben angeführten Wirkstoffe nur in so geringen Konzentrationen vorkommen, daß es unmöglich war, sie in Substanz zu isolieren. So liegen von dem „Beweglichkeitsstoff“ in 1000 Liter Zellfiltrat höchstens 1 mg vor. Es war eine glückliche Fügung, daß die chemische Bearbeitung der deutsche Chemiker R. Kuhn übernahm, dem es gelang, erschöpfenden Einblick in die chemische Natur dieser hochinteressanten Wirkstoffe zu gewinnen. R. Kuhn hatte sich Jahre vorher mit der Untersuchung von pflanzlichen Farbstoffen der Carotinoidreihe beschäftigt. Und es mußte ihm also eher als anderen auffallen, daß das Absorptionsspek-

trum und andere Eigenschaften des „Beweglichkeitsstoffes“, die mit den kleinsten Mengen prüfbar waren, einem schon lang bekannten Carotinoidfarbstoff entsprachen, nämlich dem Farbstoff des Safrans, dem Crocin (VII), das sich in den Narben von Crocusarten findet. Der nächste Schritt war nun die Prüfung der Wirkung des Crocins auf Chlamydomonas. Auch dieser Farbstoff zeigte die gleichen Wirkungen, wie der „Beweglichkeitsstoff“. Ungeheuer eindrucksvoll ist die Verdünnung, in der noch Wirkung zu beobachten ist. In einer Konzentration von 1 : 250.000.000.000.000 bewirkt das Crocin bei den Dunkelgameten Ausbildung der Geißeln. Wenn man auf Moleküle umrechnet, ergibt sich, daß man mit 5 Mol Crocin 4 Geschlechtszellen von Chlamydomonas beweglich machen kann.

Die Beobachtungen, die man bei der Belichtung der Filtrate, die die Gamone enthielten, machte, führten zur Vermutung, daß es sich auch bei diesen um Verbindungen handeln könne, die in nahem Zusammenhang mit dem Crocin stehen. Es lag die Annahme nahe, daß es sich bei den männlichen und weiblichen Gamonen um wechselnde Gemische aus cis- und trans-Crocetindimethylester (IX) handeln könne. Dies wurde auch durch entsprechende Versuche mit diesen Stoffen, die ebenfalls schon früher bekannt waren, bestätigt. Die Grenze der Wirksamkeit dieser Gamone liegt bei einer Verdünnung von 1:33.000.000.000. Auf Moleküle umgerechnet ergibt sich, daß 10^4 Mol

des Farbstoffs einen Gameten kopulationsfähig machen. Der chemische Unterschied zwischen den beiden Crocetindimethylestern beruht nur auf räumlichen Verhältnissen. Von Chlamydomonas gibt es eine Reihe von verschiedenen Stämmen, die sich durch ihr geschlechtliches Verhalten unterscheiden. Die Unterschiede der einzelnen Rassen sind erblich festgelegt und hängen mit charakteristischen Unterschieden des Verhältnisses von cis- und trans-Crocetindimethylester zusammen. Aus der folgenden Zusammenstellung ergibt sich einmal, daß für rassenmäßig zusammengehörige männliche und weibliche Gameten die Zusammensetzung der Sexualstoffe in allen Fällen spiegelbildlich ist.

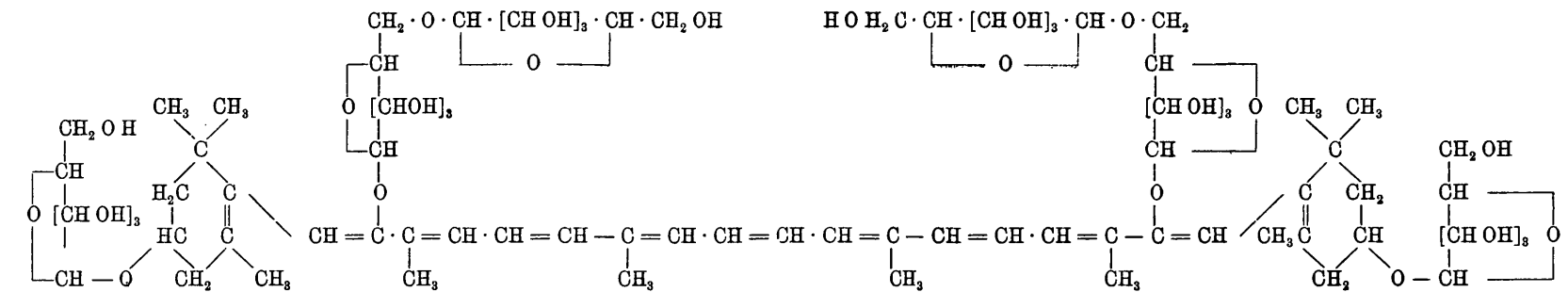
Chlamydomonas Braunii . . .	♀ ¹ 95% cis 5% trans
Chlamydomonas dresdensis,	
Chl. eug. f. typica . . .	♀ ³ 85% cis 15% trans
Chlamydomonas eugametos	
f. simplex . . .	♀ ² 75% cis 25% trans
Chlamydomonas eugametos	
f. synoica, f. subheteroica . .	♀ ¹ 65% cis 35% trans
Chlamydomonas eugametos	
f. synoica, f. subheteroica . .	♂ ¹ 35% cis 65% trans
Chlamydomonas eugametos	
f. simplex . . .	♂ ² 25% cis 75% trans
Chlamydomonas dresdensis,	
Chl. eug. f. typica. . .	♂ ³ 15% cis 85% trans
Chlamydomonas Braunii . . .	♂ ⁴ 5% cis 95% trans

In gewissen Fällen können aber auch männliche mit männlichen und weibliche mit weiblichen Gameten kopulieren. So kopulieren z. B. ♀⁴ mit ♀² und ♀¹, ♂¹ mit ♂³ und ♂⁴. Aus der obigen Tabelle sieht man, daß in der Zusammensetzung des cis- : trans-Gemisches, das die beiden Partner ausscheiden, ein Unterschied von mindestens 20% bestehen muß. Dann verhält sich der weibliche Gamet, der mehr trans-Form enthält, dem anderen weiblichen Gameten gegenüber, der mehr cis-Form ausscheidet, wie ein Männchen. Der männliche Gamet, der mehr trans-Form enthält, verhält sich gegen einen anderen männlichen Gameten mit weniger trans-Form, ebenfalls wie ein Männchen. Wir haben es hier mit Erscheinungen der relativen Sexualität zu tun, über die Hartmann vor einer Reihe von Jahren folgende Vorstellung entwickelte: „Jede Geschlechtszelle ist bisexuell. Die weiblichen und männlichen Gameten sind nicht rein absolut weiblich oder männlich, sondern nur relativ. Es wird sich dabei vermutlich um quantitative Verschiedenheiten der beiden Geschlechtstaktoren oder ihrer Wirkungen handeln. In Quantitätsunterschieden liegt mithin die Sexualität begründet.“

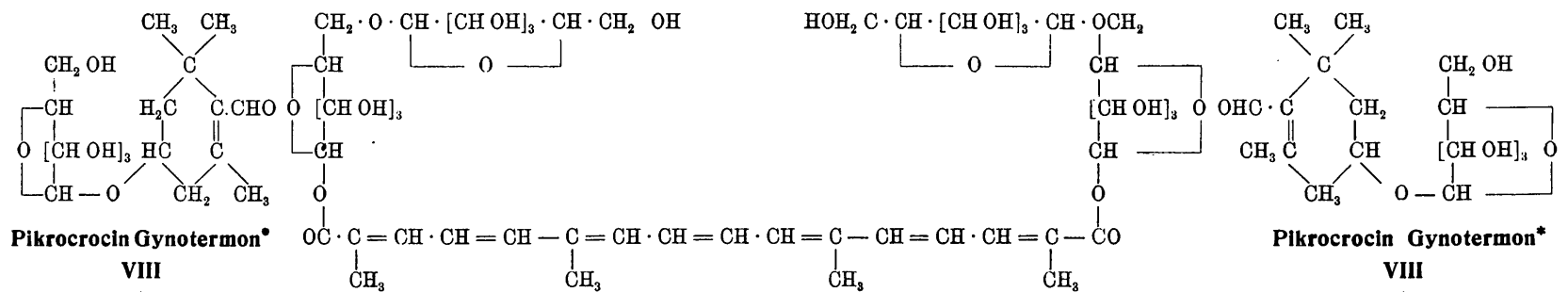
Auch die „Termone“ stehen nach den Untersuchungen Kuhns in nahem Zusammenhang mit dem Safranfarbstoff. Die Lösungen des Pikrocrocins zeigen die Wirkungen des Gynotermone, als Androtermone wirkt sowohl das Safranal (XI) als auch das um ein Mol H₂O

reichere Oxysafranal (X). Von dieser Verbindung bewirkt ein Mol die Vermännlichung einer Zelle der gemischt-geschlechtlichen Rasse von *Chlamydomonas*, während vom Safranal dazu 10 Mol nötig sind. Alle bisher genannten Wirkstoffe der *Chlamydomonas*-rassen kann man als Spaltstücke eines noch hypothetischen Carotinoids, des sogenannten Protocrocins (VI) auffassen. Aus ihm entstehen auf fermentativen Wege die verschiedenen Wirkstoffe, wie leicht aus den Formelreihen VI bis X hervorgeht. Diese Fermente sind genabhängig, wenn sie nicht überhaupt mit den Genen identisch sind. Auf Grund von Mutationsversuchen hat Moewus folgendes festgestellt: ein besonderes Gen bewirkt die Spaltung des noch hypothetischen Protocrocins. Dabei entstehen nebeneinander der Beweglichkeitsstoff und das Gynotermion. Die männlichen Zellen haben ein besonderes Gen, das die Bildung des Androtermions bewirkt. Ferner entscheiden weitere Gene darüber, ob cis- oder trans-Crocin zum entsprechenden Crocetinester umgeestert werden.

Wie schon anfangs erwähnt, ist es bei den genannten Wirkstoffen noch nicht gelungen, sie zu isolieren und dies ist auch wegen der äußerst geringen Mengen, in denen sie natürlich vorkommen, kaum möglich. Man hat auf ihre Natur nur auf Grund der gleichartigen Wirkung chemisch bekannter Stoffe geschlossen. Dieses Verfahren ist aber nicht völlig stichhaltig, denn man kennt heute schon eine Reihe biologischer



Protocrocin VI



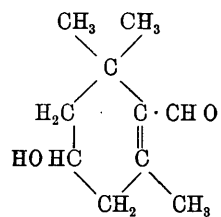
Pikrocrocin Gynotermion*

VIII

Crocin Beweglichkeitstoff VII

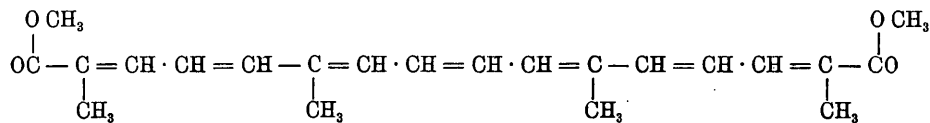
Pikrocrocin Gynotermion*

VIII



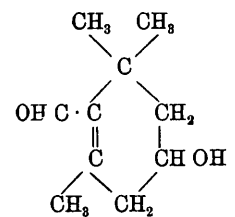
**Oxysafranal
Androtermon**

X



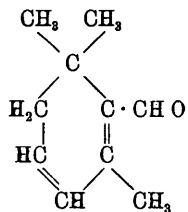
cis- und trans- Crocetin dimethylester Gamone

IX



**Oxysafranal
Androtermon**

X



XI Safranal

* vgl. die Anm. auf S. 6

Reaktionen, die von chemisch recht verschiedenen Stoffen ausgelöst werden. Von Kuhn und Moewus wurden deshalb noch andere Versuche und Überlegungen angestellt, auf die einzugehen hier zu weit führen würde. Durch sie wird eine Art von Indizienbeweis geführt, der es wohl als weitgehend gesichert erscheinen läßt, daß die natürlichen Wirkstoffe der Chlamydomonassrassen in ihrer Mehrzahl mit den physiologisch gleich wirkenden Inhaltsstoffen des Safrans identisch sind. Das wahre Gynotermion ist aber sicherlich nicht identisch mit dem Pikrocrocine, sondern unterscheidet sich von diesem durch die Natur des Zuckerrestes *).

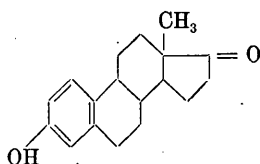
Die Tatsache, auf die eben hingewiesen wurde, daß bestimmte biologische Reaktionen nicht allein von dem natürlichen Wirkstoff hervorgerufen werden, hat neben dem bedeutenden theoretischen Interesse, auf das ich hier nicht eingehen will, auch unter Umständen große praktische Bedeutung. Der natürliche pflanzliche Wuchsstoff, das Auxin, ist synthetisch nicht zugäng-

*) Anmerkung bei der Korrektur (Dezember 1942): Durch neueste Versuche von R. Kuhn hat sich ergeben, daß das Gynotermion überhaupt nichts mit dem Pikrocrocine zu tun hat. Sondern als Gynotermion ist ein Methyläther eines Flavonols, des Quercetins in ebenfalls unwahrscheinlich hoher Verdünnung wirksam. Gegen 5 Molekel genügen, um einer Zwitterzelle gegenüber männlichen Gameten weiblichen Charakter aufzuprägen.

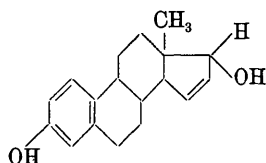
lich und aus seinem natürlichen Vorkommen isoliert ein äußerst kostbarer Stoff. Man kann aber fast alle seine Wirkungen mit dem sogenannten Heteroauxin nachahmen, das heute ein leicht und billig erhältliches Material darstellt. Auch bei den Vitaminen finden wir zahlreiche Fälle von Unspezifität. In der letzten Zeit hat man in dieser Richtung auch auf dem Gebiet der Zoonormone Erfolge erzielt. Es wurden Verbindungen gewonnen, die in allen wichtigen Wirkungen einem weiblichen Sexualhormon, dem Follikelhormon entsprechen. In quantitativer Hinsicht wird dieses sogar von den künstlichen Stoffen noch übertroffen.

Zu den weiblichen Sexualhormonen zählen wir die sogenannten gonadotropen Hormone des Hypophysen-Vorderlappens und die Keimdrüsen- oder Gonadenhormone selbst. Gonadotrop werden die Hormone der Hypophyse genannt, weil sie die Tätigkeit der Keimdrüsen regeln. Sie gehören zu den Eiweißstoffen und dementsprechend weiß man sehr wenig über ihren chemischen Bau. Von weiblichen Gonadenhormonen gibt es zwei: das Follikelhormon und das Hormon des Gelbkörpers oder Corpus luteum. Ersteres wird auch als östrogenes Hormon bezeichnet, weil eine seiner Wirkungen beim Tier in der Auslösung der Brunst, des Östrus besteht. Man kennt mehrere körpereigene Östrogene, z. B. XII bis XIV, die sämtlich in nahen chemischen Beziehungen zu einander stehen. Vom

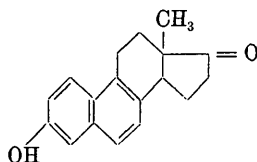
Chemiker werden sie zu den Steroidverbindungen gezählt.



XII Östron

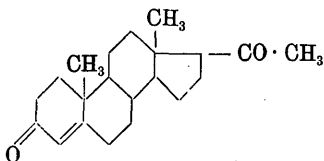


XIII Östradiol



XIV Equilenin

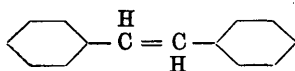
Von körpereigenen Hormonen mit Corpus luteum-Wirkung kennen wir bisher nur ein einziges, das sogenannte Progesteron (XV), das ebenfalls zu den Steroiden zu zählen ist.



XV

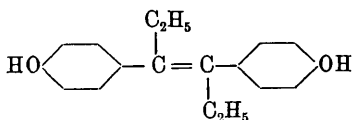
Durch eine Unterfunktion der Hypophyse oder der Keimdrüsen wird die Produktion der diesen Organen eigentümlichen Hormone gestört. Durch eine Zufuhr der „Ausfallshormone“ können die entstandenen krankhaften Zustände meist günstig beeinflusst werden und die Therapie mit weiblichem Sexualhormon ist aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Die genannten Hormone sind aber recht teure Substanzen und dieser Umstand ließ eine Therapie mit ihnen auf breiter Basis nicht zu. Für die weiblichen Gonadenhormone ist die Totalsynthese bisher nur für das Equilenin gelöst. Der Weg, der zu diesem Stoff führt, ist sehr umständlich. Die anderen weiblichen Gonadenhormone werden entweder aus ihren natürlichen Vorkommen isoliert oder durch entsprechende Umbaureaktionen aus Sterinen dargestellt, beides Wege, die sehr teuer und umständlich sind. Durch die Untersuchungen, über die im folgenden berichtet wird, ist man aber in den Besitz von östrogenen Stoffen gelangt, die wesentlich billiger sind. Seit 1932 liefen anfangs vor allem von Engländern ausgeführte Versuche, die es sich zum Ziele setzten, die für die östrogene

Wirkung notwendigen strukturellen Voraussetzungen näher zu bestimmen. Es wurde eine sehr große Zahl der verschiedensten Verbindungen auf ihre östrogene Wirkung hin untersucht. Dabei zeigte sich, daß diese auch bei Stoffen eintrat, die mit den natürlichen Östrogenen chemisch gar keine oder zum mindesten nur sehr wenig Beziehungen hatten. Besonders interessant war die östrogene Wirkung von Verbindungen, die sich vom Stilben (XVI) ableiten lassen. Auch der



XVI

Verfasser und seine Mitarbeiter haben sich seit 1937 mit der Synthese solcher Stoffe befaßt, in deren Verlauf es fast gleichzeitig mit den Engländern gelang, ein besonders hochwirksames Produkt zu gewinnen, das sogenannte Diäthylstilböstrol (XVII). Auch eine



XVII

Reihe von anderen Verbindungen, die sich von diesem Stoff durch Absättigung der Doppelbindung durch Wasserstoff oder Sauerstoff ableiten, zeigten hohe östrogene Aktivität. An zahlreichen Stellen des In- und Auslandes durchgeführte biologische Versuche er-

gaben, daß zwischen diesen künstlichen Östrogenen und den natürlichen keine wesentlichen Wirkungsunterschiede bestehen. Für die praktische Verwendung mußte auch die Toxizität der synthetischen Verbindungen geprüft werden; dabei ergaben sich keine Hinweise dafür, daß deren Verwendung für den Menschen irgendwie gefährlich sein könne. Es wurden also auch bald das Diäthylstilböstrol und gewisse Derivate von ihm klinisch erprobt. Und es wird heute von allen Klinikern übereinstimmend angegeben, daß die synthetischen Präparate alle Wirkungen der körpereigenen Hormone herzurufen imstande sind. Sie werden also schon heute in großem Umfang bei allen Indikationen der Gynäkologie, inneren Medizin und Dermatologie verwendet, die bisher den körpereigenen Follikelhormonen vorbehalten waren. Auch für die Veterinärmedizin sind diese Verbindungen wegen ihrer Billigkeit von Wichtigkeit.

Die synthetischen Östrogene sind eines von vielen Beispielen, die zeigen, daß eine zunächst aus theoretischen Gründen begonnene Arbeitsrichtung von bedeutendem praktischen Erfolg begleitet sein kann. Man wird erwarten können, daß man auch für andere Hormone und Vitamine billigere Ersatzpräparate finden wird. Es soll hier auch auf die soziale Seite dieser Untersuchungen hingewiesen werden: eine Hormontherapie mit billigeren Präparaten kann die breitesten Volksschichten erfassen.

Bei der Suche nach Ersatzhormonen wird man aber gegenwärtig auf die Empirie angewiesen sein, da man auf Grund der heutigen Kenntnisse nicht angeben kann, welchen chemischen Bau ein Ersatzhormon haben muß. Hier ist noch sehr viel Arbeit zu leisten. Es gilt den Ursachen für die gleichartige Wirkung chemisch verschieden gebauter Stoffe nachzuspüren und man kann erwarten, dabei auch Einblicke in den Wirkungsmechanismus der natürlichen Wirkstoffe zu gewinnen. Auch diese Untersuchungen setzen wieder eine intensive Zusammenarbeit verschiedener Wissenschaftszweige voraus.

Das Ziel der Naturwissenschaft: die unendliche Vielheit des Lebens, das uns umgibt und in das auch wir gestellt sind, zu erfassen und, soweit es dem menschlichen Geist gegeben ist, zu erkennen, wird nur erreichbar sein, wenn sich die Vertreter der Einzelwissenschaften zu einem immer enger werdenden Gedanken- und Erfahrungsaustausch zusammenfinden, um durch die Synthese ihrer Einzelergebnisse wieder ein Ganzes zu schaffen.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1947

Band/Volume: [81_85](#)

Autor(en)/Author(s): Wessely Friedrich

Artikel/Article: [Einige neuere Ergebnisse der Hormonchemie. 1-23](#)