

Über den Bau der echten Nucleinsäure.

Von
R. Feulgen.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 28. Januar 1918.)

Der unlängst von mir erbrachte Nachweis,¹⁾ daß in der echten Nucleinsäure keine Hexose, sondern ein Körper mit einem Furankern und echter Aldehydgruppe vorhanden ist, läßt eine Übersicht über die zurzeit bestehenden Anschauungen über die Konstitution der Nucleinsäure wünschenswert erscheinen.

Ich hatte an jener Stelle ausgeführt, daß die Levenesche Konstitutionsformel nicht das Richtige treffen kann, erstens, weil nach Levene die Nucleinsäure eine sechsbasische Säure sein müßte, zweitens, weil die Analysenwerte mit den nach Levene berechneten Werten einen Unterschied von mehreren Prozenten aufwiesen.

Während der letztere Umstand hauptsächlich auf die falsche Annahme einer Hexose und damit eines zu großen Moleküls für die Nucleinsäure zurückzuführen war, ist die Anzahl der sauren Wasserstoffatome, wie weiter unten ausgeführt werden soll, von der Art der Bindung der Nucleotide untereinander abhängig.

Zwar ist es auch jetzt noch nicht möglich, in üblicher Weise eine Konstitutionsformel für die Nucleinsäure zu geben; dies hat erst dann Aussicht auf Erfolg, wenn das Kohlenhydrat durch Isolierung desselben oder durch Darstellung eines eindeutigen Derivats restlos aufgeklärt ist; indessen besteht ein großes Bedürfnis wenigstens nach einer schematischen Ausdrucksweise, um so mehr, als in späteren Arbeiten mehrere direkte Derivate der Nucleinsäure besprochen werden sollen,

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. 100, S. 241.

für die eine Ausdrucksmöglichkeit auf dem Papier wünschenswert ist.

Zunächst sollen die Daten aufgeführt werden, aus denen man Schlüsse auf den Bau der echten Nucleinsäure ziehen kann.

1. Die Anwesenheit der vier Basen Guanin, Adenin, Cytosin und Thymin, die Anwesenheit von vier Kohlenhydratgruppen und vier Phosphoratomen. Diese für das Fundament der Nucleinsäure ausschlaggebenden Tatsachen möchte ich unter der Bezeichnung «Steudelsche Vierzahl der Hauptbestandteile der Nucleinsäure» zusammenfassen.

2. Die glukosidartige Bindung des Kohlenhydrates mit den Basen (Steudel).

3. Die Molekulargröße des Kohlenhydrates und damit der gesamten Nucleinsäure (Feulgen).

4. Die vierbasische Natur der Nucleinsäure.

Nach der Formel von Levene müßte die Nucleinsäure eine sechsbasische Säure sein, und zwar müßten alle sechs Säuregruppen von den Phosphorsäure-Molekülen geliefert werden. Im gewöhnlichen neutral reagierenden nucleinsauren Natrium ist die Nucleinsäure aber, wie die Analysen der Na-, Cu- und Farbsalze zeigen, zweifellos von vierbasischer Natur. Beim Studium dieser Frage konnte ich nun allerdings zwei weitere Säuregruppen — oder als Säure wirkende Gruppen — nachweisen. Da die Hauptresultate aber erst während der Drucklegung dieser Arbeit erzielt wurden, so soll später genau auf diese Dinge eingegangen werden. Das Wichtigste muß ich aber an dieser Stelle vorwegnehmen:

a) Die beiden neuen Säuregruppen sind äußerst schwach, schwächer als die Kohlensäure, ja sogar schwächer als die zweite Dissoziationsstufe in derselben und schwächer als z. B. das Phenol. Nun sind aber alle Phosphorsäurevalenzen in der Nucleinsäure sowohl als auch in den Nucleotiden erfahrungsgemäß so stark, daß sie alle beständige Salze sogar mit der schwachen Brucinbase eingehen, während die beiden neuen Säuregruppen nicht einmal mit Ammoniak ein Salz bilden. Deswegen können die beiden neuen Säuregruppen nicht durch die Phosphorsäurevalenzen bedingt sein.

b) Eine Dissoziation der beiden äußerst schwachen Säuregruppen nach Salzbildung mit starken Alkalien hat eine vollständige optische Inaktivierung des nucleinsauren Natriums zur Folge. Es ist schwer einzusehen, daß eine normale Salzbildung an den von Levene angenommenen zwei überzähligen Phosphorsäurevalenzen — fern von den asymmetrischen Kohlenstoffatomen — zu solcher Umwälzung im Molekül fähig wäre.

Aus diesen Gründen ist trotz Auffindung der weiteren zwei Säuregruppen anzunehmen, daß die Nucleinsäure — sofern die Phosphorsäure in Frage kommt — eine vierbasische Säure ist.

5. Der Aufbau der Nucleinsäuren aus einzelnen Nucleotiden (Levene), die ähnlich der einfachsten Nucleinsäure, nämlich der Guanylsäure, aus einem Molekül Phosphorsäure, einem Molekül Kohlenhydrat und einer Base bestehen. Ein einzelnes Nucleotid ist also zweiwertig bzw. zweibasisch, wie aus dem folgenden Schema hervorgeht:



6. Die von Levene isolierten partiellen Spaltprodukte, nämlich die Cytosin—Hexose—Diphosphorsäure und die Thymin—Hexose—Diphosphorsäure,¹⁾ zeigen, daß in den Pyrimidin-nucleotiden das Kohlenhydrat mit je zwei Phosphorsäuremolekülen verbunden ist. Setzen wir statt «Hexose» lieber den allgemeinen Ausdruck «Kohlenhydrat», und begnügen wir uns mit der schematischen Andeutung, so haben die Körper die Struktur:



7. Die leichte Ablösbarkeit der Purine unter Bildung von Thyminsäure (Versuch von Kossel), also ohne daß der Kern der Nucleinsäure auseinanderfällt, zeigt, daß die Bindung der Purinnucleotide und wahrscheinlich auch der andern nicht durch Vermittlung der Basen zustande kommt.

¹⁾ Journ. of Biol. Chem., Bd, 12, S. 417.

8. Die in der Nucleinsäure vorkommenden Phosphoratome gehören Molekülen von Orthophosphorsäure an.

Zunächst ergibt sich nun die Frage nach der Reihenfolge bzw. Nachbarschaft der einzelnen Nucleotide. Nach Levene sind die beiden Pyrimidinnucleotide eng benachbart und verbunden, und er hat auch im Jahre 1912 die Darstellung eines Dinucleotids der beiden Pyrimidinnucleotide in Aussicht gestellt.¹⁾ Bisher ist der experimentelle Beweis zwar noch nicht erbracht, doch scheinen in der Tat die beiden Pyrimidinnucleotide zusammen zu gehören, schon aus dem Grunde, weil sie am beständigsten gegen Säurehydrolyse sind und infolgedessen in den hydrolytischen Spaltprodukten (auch in der Thyminsäure) gleichsam als stabiler Kern erscheinen.

Die zweibasischen Einzelnucleotide können also gekuppelt werden in der Reihenfolge:

=Phosphorsäure—Kohlenhydrat—Guanin
 =Phosphorsäure—Kohlenhydrat—Cytosin
 =Phosphorsäure—Kohlenhydrat—Thymin
 =Phosphorsäure—Kohlenhydrat—Adenin.

Wie soll man sich nun die Bindung der einzelnen Nucleotide denken? Um eine Übersicht über die Bindungsmöglichkeiten zu gewinnen, will ich folgende Begriffe anwenden:

1. Die Bindung zwischen zwei Nucleotiden erfolgt zwischen zwei korrespondierenden Bestandteilen, also z. B. zwischen zwei Kohlenhydratgruppen oder zwischen zwei Phosphorsäuremolekülen. Ich bezeichne diese Art der Bindung mit «korrespondierender Bindung».

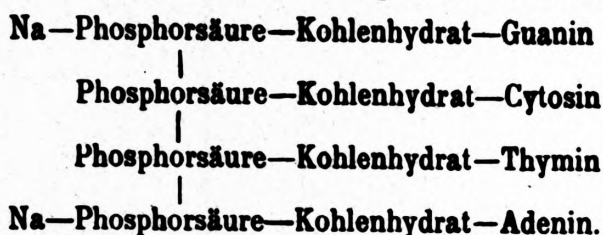
2. Die Bindung vollzieht sich zwischen verschiedenartigen Bestandteilen der Nucleotide, z. B. zwischen der Phosphorsäure des einen Nucleotids und dem Kohlenhydrate des anderen Nucleotids: «Wechselbindung».

3. Die Bindungen der Nucleotide erfolgen zum Teil nach 1, zum anderen Teile nach 2: «gemischte Bindungen».

¹⁾ Jourh. of Biol. Chem., Bd. 12, S. 417.

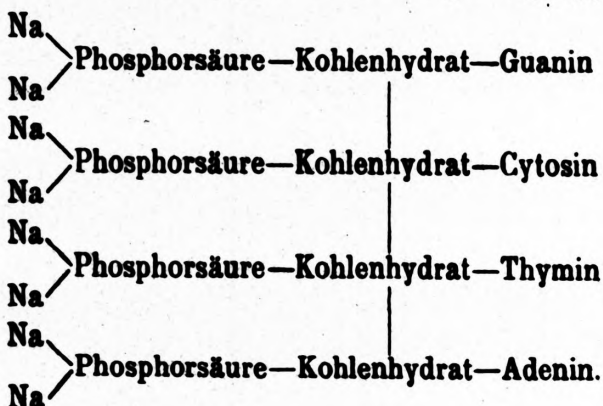
1. Korrespondierende Bindungen.

a) Unter Beteiligung der Phosphorsäuremoleküle.



Die Phosphorsäuremoleküle seien hier etwa anhydridartig verbunden. Diese Struktur, die an sich wegen der langen Phosphorsäurekette schon unwahrscheinlich ist, wird unmöglich, wenn man bedenkt, daß die so dargestellte Nucleinsäure nur zweibasisch sein kann, während sie in Wirklichkeit vierbasisch ist.

b) Unter Beteiligung der Kohlenhydratgruppen.



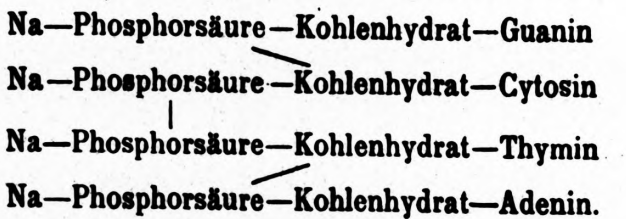
Die resultierende Nucleinsäure müßte achtbasisch sein; deswegen ist auch diese Struktur zu verwerfen. Allgemein ergibt sich naturgemäß, daß bei Annahme von korrespondierenden Bindungen die Anzahl der freien Säuregruppen sinkt, wenn man die Bindungen zwischen je zwei Phosphorsäuremolekülen annimmt, daß sie aber steigt, wenn die Bindungen zwischen den Kohlenhydratgruppen angenommen werden.

2. Wechselbindungen.

Die von Levene dargestellten Spaltprodukte «Cytosin—Hexose—Diphosphorsäure» und «Thymin—Hexose—Diphosphorsäure» zeigen, daß in ihnen das Kohlenhydrat mit zwei Phosphorsäuremolekülen verbunden ist, daß mithin in der

nahme einer korrespondierenden Bindung zwischen den Kohlenhydraten wird, wie auseinandergesetzt, die Anzahl der vertretbaren Wasserstoffatome vermehrt, sodaß die Levenesche Formel in der Tat eine durch die Phosphorsäure bedingte sechsbasische Natur der Nucleinsäure annehmen muß. Da die Nucleinsäure aber vierbasisch ist, so kann diese Fassung der Formel nicht richtig sein.

Diese Schwierigkeit verschwindet aber, wenn man eine korrespondierende Bindung zwischen den Phosphorsäuremolekülen der Pyrimidinnucleotide annimmt, wie es in dem folgenden Schema zum Ausdruck gebracht wird:



Durch eine anhydridartige Bindung der Phosphorsäuremoleküle der beiden Pyrimidinnucleotide wird zugleich die verhältnismäßig leichte Trennbarkeit dieser Nucleotide erklärt.

Auch sonst wird diese Formel allen Erscheinungen der Nucleinsäure gerecht, sie steht vollkommen mit den eingangs aufgeführten Voraussetzungen in Einklang und entspricht auch der früher entwickelten Molekulargröße, sowie der angegebenen empirischen Formel. Ich halte diese Formel vorläufig für die wahrscheinlichste.

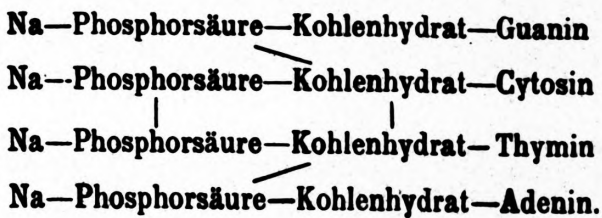
Nun hat aber Levene ein Dinucleotid der Pyrimidinnucleotide in Aussicht gestellt, das man folgendermaßen darstellen müßte:



Da dieses Dinucleotid vierbasisch sein soll, so muß man mit Levene eine korrespondierende Bindung zwischen den Kohlenhydraten annehmen. Gerade dieser Körper wäre also für die Konstitution der Nucleinsäure von größter Bedeutung und würde mit meiner Anschauung einer korrespondierenden

Bindung zwischen den Phosphorsäuremolekülen in Widerspruch stehen. Da aber Levene bisher den experimentellen Nachweis des 1912 angedeuteten Körpers noch nicht erbracht hat, so halte ich vorderhand eine Bindung zwischen den Phosphorsäuremolekülen für die wahrscheinlichere, weil sich nur so die vierbasische Natur der gesamten Nucleinsäure einfach erklären läßt. Ich werde aber meine Ansicht ändern müssen, wenn der experimentelle Nachweis jenes vierbasischen Dinucleotids wirklich erbracht wird.

Endlich könnte man einen Ausgleich zwischen der Leveneschen und meiner Anschauung finden in der Art, daß man zwischen den Pyrimidinnucleotiden eine zweifache Bindung annimmt, die zu einer ringförmigen Struktur führen würde. Danach würde das nucleinsaure Natrium folgendermaßen aussehen:



Bei einer teilweisen Spaltung würden dann die Purinnucleotide vollständig abgespalten, der Ring der Pyrimidinnucleotide aber bei der Phosphorsäure aufgespalten werden und es müßte dann das Levenesche vierbasische Dinucleotid entstehen.

Diese Darstellungsweise würde also erstens die vierbasische Natur der Nucleinsäure und zweitens die vierbasische Natur des durch Spaltung erhaltenen Dinucleotids erklären.

Doch, wie gesagt, müßte die Existenz des vierbasischen Dinucleotids erst erwiesen werden.

