Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern

Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern

Band: 8 (1951)

Artikel: Wirkung von Sulfonamiden und Antisulfonamiden auf das Wachstum von Pisumwurzeln in steriler Organkultur

Autor: Anker, Walter

Kapitel: Die Folsäure als Antagonist der Sulfonamide

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-319454

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Besprechung der Ergebnisse

Die p-Aminobenzoyl-glutaminsäure (PABG)-Konzentration $1 : 6 \cdot 10^4$ mol wirkt vollständig enthemmend, in bezug auf das Trockengewicht sogar fördernd. Auch die 10mal schwächere Konzentration hebt die hemmende Wirkung des Irgafens deutlich auf. Die PABG-Konzentration $1 : 6 \cdot 10^6$, $1 : 6 \cdot 10^7$ und $1 : 6 \cdot 10^8$ mol sind in bezug auf die Enthemmung des Längenwachstums von sehr geringer Wirksamkeit, während die Hemmung des Trockengewichtes auch mit den schwächsten Konzentrationen von PABG relativ stark aufgehoben wird. So bewirkt noch die PABG-Konzentration $1 : 6 \cdot 10^8$ mol, das bedeutet 0,44 mγ PABG pro cm^3, also rund 1000mal kleiner als die Irgafenkonzentration, eine Enthemmung von 76 %. Dabei bleibt trotz der abnehmenden Konzentration das Maß der Enthemmung konstant. Die Zahl der Nebenwurzeln wird durch die PABG leicht gefördert.

Es mußte nun noch festgestellt werden, ob im Molekül der p-Aminobenzoyl-glutaminsäure neben der p-Aminobenzoesäure etwa auch die Glutaminsäure allein wirksam sei. Die Pisumwurzeln wurden wieder mit einer Irgafenkonzentration von $1 : 6 \cdot 10^5$ gehemmt, während die Glutaminsäure in den Konzentrationen $1 : 6 \cdot 10^3$ und $1 : 6 \cdot 10^5$ mol geprüft wurde. Das Ergebnis dieses Versuches war, wie zu erwarten war, negativ, das heißt die Hemmung des Wachstums durch Irgafen wird durch die Glutaminsäure nicht aufgehoben.

DIE FOLSÄURE ALS ANTAGONIST DER SULFONAMIDE

Die Folsäure als Vitamin

Als ein neues Glied im Vitamin B-Komplex ist die Folsäure (folic acid) erkannt worden, die sich als essentieller Wachstumsfaktor für eine große Zahl von Mikroorganismen erwies. Es sind dies vor allem *Streptococcus faecalis* und *Lactobacillus casei*, die beide als Testobjekt dienen. Auch andere Lactobacillen verlangen Folsäure als Vitamin (Peterson [95]), sowie einige Enterococcenstämme (Niven und Sherman [96]). Daneben spielt die Folsäure eine Rolle in der Ernährung der Vögel und Säugetiere (Jukes und Stockstad [97]).

1946 gelang es Angier und seinen Mitarbeitern [39], die Struktur der Folsäure aufzuklären und den Wirkstoff, die Pteroylglutaminsäure, zu synthetisieren. Es ist nach Hall [98] wahrscheinlich, daß die aus

pflanzlichen und tierischen Geweben extrahierten Wirkstoffe mit Folsäureaktivität nicht identisch sind. Andererseits konnte von Pfiffner und Mitarbeiter [99] festgestellt werden, daß das Vitamin B_c, der *Lb. casei*-Faktor der Leber und der *Lb. casei*-Faktor der Hefe mit der synthetischen Pteroylglutaminsäure identisch sind. Daneben kommt in der Natur die Folsäure auch in einer mit zusätzlichen Molekülen Glutaminsäure verknüpften Form vor. Der «fermentation»-Faktor der *Lb. casei* wurde als Pteroyltriglutaminsäure erkannt, während das sogenannte Vitamin B_c conjugate der Pteroylheptaglutaminsäure entspricht.

Auf die Beziehung zwischen Pteroylglutaminsäure und p-Aminobenzoesäure hinweisend ist das Ergebnis von Mills, Briggs, Luckey und Elvehjem (100), wonach in Kulturen von *Mycobact. tuberculosis* auf einem PAB enthaltenden Milieu Folsäure produziert wurde. Außerdem wurde nach Sarett (101) die Produktion des *Lb. casei*-Faktors durch *Lb. arabinosus* mit einer Vergrößerung der PAB-Konzentration erhöht. Die Tatsache, daß die Folsäure die PAB als Bestandteil enthält, beweist Tschesche [102], daß die PAB nicht als freie Verbindung, sondern als prosthetische Gruppe eines höheren Komplexes in den Bakterienstoffwechsel eingreift, und daß durch die Verdrängung der PAB durch Sulfonamid ein unwirksamer Komplex entsteht. Als Bestätigung dieser theoretischen Annahme fand Miller [103], daß bei *Esch. coli* die Synthese der Folsäure durch Sulfonamide gestört ist.

Die Pteroylglutaminsäure als Antagonist der Sulfonamide

Lb. casei und *Strep. faecalis Rogers,* die zu ihrem Wachstum Folsäure benötigen, sind nach Lampen und Jones [38] unempfindlich gegen Sulfonamide. *Strep. faecalis Ralston* und *Strep. zymogenes 2b* und *C1* benötigen die Folsäure als Zusatzfaktor und werden in dessen Abwesenheit durch die Sulfonamide stark gehemmt. Durch Zusatz der Pteroylglutaminsäure sind die beiden Organismen sulfonamidoresistent. *Cl. acetobutylicum* und *Strep. plantarum* sind nach Nimmo-Smith und Woods [104] ebenfalls sulfonamidoresistent in Gegenwart von Pteroylglutaminsäure. Ganz ähnliche Resultate wurden bei *Sbm. plantarum* und *Lb. arabinosus* von Lampen und Jones [105] berichtet. Dabei ist die Aktivität 10- bis 100mal kleiner als PAB. Auch *Psittacose*-Virus ist nach Morgan [106] in Gegenwart von Folsäure unempfindlich gegen Sulfonamide.

Aus den meisten Versuchen ist zu ersehen, daß die Konzentration der Pteroylglutaminsäure, die erforderlich ist, die Sulfonamidhemmung aufzuheben, größer (10- bis 100mal) sein muß als diejenige der PAB. Es war deshalb von großem Interesse, zu untersuchen, ob sich die höhere Pflanze in dieser Hinsicht gleich verhalte wie die Mikroorganismen. Wiederum wurde die sterile Wurzelkultur von *Pisum sativum* verwendet.

Eigene Versuche mit Folsäure

Zuerst wurde festgestellt, ob die Pteroylglutaminsäure zu der Nährlösung zugesetzt eine fördernde oder hemmende Wirkung auf das Wachstum der Wurzeln ausübe.

Die Folsäure ist in Wasser schwer löslich, besonders in der Kälte. Es wurde deshalb in diesem Versuch einerseits Folsäure verwendet, die in kaltem destilliertem Wasser gelöst, und die durch ein Bakterienfilter kalt sterilisiert wurde. Andererseits lösten wir die Folsäure in heißem Wasser und sterilisierten diese Lösung bei 115° während 15 Minuten. Die Lösungen wurden immer im Dunkeln aufbewahrt, da nach Stockstad und Mitarbeiter [107] die Folsäure gegen Tageslicht empfindlich ist.

Die Konzentrationen der heiß sterilisierten Folsäure waren 1 γ, 0,1 γ, 0,01 γ und 0,001 γ pro cm^3. Die Konzentration der kalt sterilisierten Lösung war schwer zu bestimmen, da durch das Bakterienfilter ein Teil der ungelösten Folsäure zurückgehalten wurde. Deshalb wurde die Konzentration nach der Farbintensität geschätzt und wird etwa 1 γ pro cm^3 gewesen sein. Die Konzentrationen der Pteroylglutaminsäure waren in molare Konzentrationen umgerechnet: kalt ster. ca. $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$, heiß steril. $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$, $1 : 4{,}43 \cdot 10^6$, $1 : 4{,}43 \cdot 10^7$ und $1 : 4{,}43 \cdot 10^8$ mol.

Die Tabelle zeigt das Längenwachstum am 26. Tag in Prozent:

Kontrolle	Folsäure heiß steril.				Folsäure kalt steril
	$1 : 4{,}43 \cdot 10^5$	$1 : 4{,}43 \cdot 10^6$	$1 : 4{,}43 \cdot 10^7$	$1 : 4{,}43 \cdot 10^8$	$1 : 4{,}43 \cdot 10^5$
100	92,9	100,8	99,3	99,9	79,3

Es scheint also ein gewisser Unterschied zu bestehen zwischen der kalt und der heiß sterilisierten Folsäure. Die heiß sterilisierte Folsäure ist vollständig wirkungslos auf das Wachstum der Pisumwurzeln, während die kalt sterilisierte eine leichte Hemmung im Längenwachstum ergibt.

Enthemmung der Irgafenwirkung durch Pteroylglutaminsäure

Die Pisumwurzeln wurden durch eine Irgafenkonzentration von $1 : 6 \cdot 10^5$ gehemmt. Zur Enthemmung wurden folgende Konzentrationen von Pteroylglutaminsäure untersucht: mit kalt steril. Folsäure $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$, mit heiß steril. Folsäure $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$, $1 : 4{,}43 \cdot 10^7$ und $1 : 4{,}43 \cdot 10^8$ mol.

Die graphische Darstellung (Fig. 10) zeigt das Längenwachstum am 26. Tag in Prozenten.

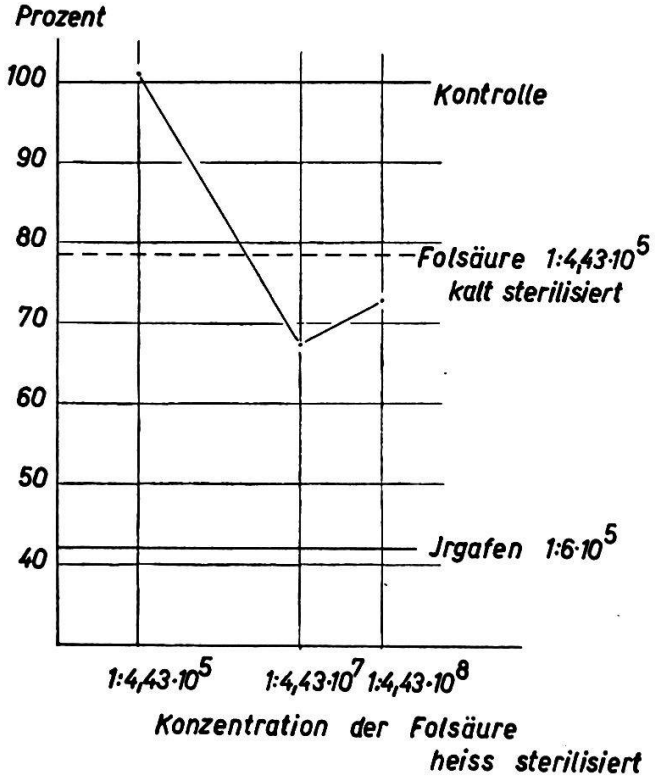

Fig. 10

Die Durchschnittswerte in Prozenten über Längenwachstum und Zahl der Nebenwurzeln sind aus der Tabelle ersichtlich:

	Zahl der Kulturen	Längenwachstum	Zahl der Nebenwurzeln
Kontrolle	50	100	100
Irgafen $1 : 6 \cdot 10^5$	50	42,1	96
Irgafen + Folsäure heiß steril. $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$	15	101,3	78
Irgafen + Folsäure heiß steril. $1 : 4{,}43 \cdot 10^7$	13	67,4	165
Irgafen + Folsäure heiß steril. $1 : 4{,}43 \cdot 10^8$	12	72,9	130
Irgafen + Folsäure kalt steril. $1 : 4{,}43 \cdot 10^5$	12	78,5	70

Besprechung der Ergebnisse

Die kalt sterilisierte Pteroylglutaminsäure vermag die Hemmung des Wachstums wenn auch nicht vollständig, so doch deutlich aufzuheben. Zudem ist noch die durch diese Lösung allein erzielte kleine Hemmung in Betracht zu ziehen.

Die heiß sterilisierte Pteroylglutaminsäure wirkt in ihrer stärksten Konzentration vollständig enthemmend auf das Längenwachstum. Die schwachen Konzentrationen ($1 : 4{,}43 \cdot 10^7$ und $1 : 4{,}43 \cdot 10^8$ mol) weisen keine deutliche Enthemmung auf, und doch ist das Längenwachstum dieser Wurzeln weniger gehemmt als durch Irgafen allein. Die Zahl der Nebenwurzeln hingegen ist leicht gefördert. Die Pteroylglutaminsäure wirkt also ungefähr im gleichen Verhältnis wie die p-Aminobenzoesäure.

DIE NUCLEINSÄUREN UND IHRE BAUSTEINE ALS ANTAGONISTEN DER SULFONAMIDE

Neben der antagonistischen Wirkung der PAB wurden andere Substanzen gefunden, die ohne chemische Verwandtschaft mit PAB, zum Teil allein die Hemmung der Sulfonamide aufheben oder die Wirkung der PAB verstärken. So ist nach Loomis und Mitarbeiter [108], sowie Harris und Kohn [109] die Aminosäure Methionin ein Antisulfonamid. Besonders aber scheinen die Purine eine antagonistische Wirkung zu besitzen. So finden Martin und Fischer [110] Hypoxanthin und Adenin wirksam, später sollen nach Snell und Mitchell [111] bei *Lb. arabinosus* und *Lb. pentosus* die Purine die PAB nicht ersetzen können, sondern nur deren Wirkung verstärken, während bei *Lb. casei* die Purine allein wirksam seien. Daß Beziehungen zwischen PAB und Purinen bestehen, wurde durch die Tatsache ergänzt, daß bei *Cl. acetobutylicum* große Mengen von Purindosen die PAB als Wachstumsfaktor ersetzen können.

1946 berichtet Schopfer [41], daß die Sulfonamidhemmung bei *Eremothecium Ashbyii* durch Ribonucleinsäure, Desoxyribonucleinsäure, Adenylsäure, Adenosin und Adenin aufgehoben wird. Adenin als wirksamer Bestandteil dieser Substanzen kann durch Guanin, Hypoxanthin und weniger gut durch Xanthin ersetzt werden, während Cytosin, Uracil, Thymin, Theobromin, Theophyllin und Coffein inaktiv sind. Dabei ist die Aktivität des Adenins ungefähr 10mal schwächer als diejenige der PAB, kann aber auch gleichwertig sein. Aehnlich sind