Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 25 (1969)

Artikel: Die Entwicklung der Erforschung der Nukleinsäuren

Autor: Signer, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307754

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: 12.07.2025

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

Institut für allgemeine und spezielle organische Chemie der Universität Bern

Die Entwicklung der Erforschung der Nukleinsäuren

R. Signer, Bern

Es entspricht der Bedeutung der Entdeckung der Nukleinsäuren und der Bedeutung der Nukleinsäureforschung der letzten hundert Jahre, die folgenden Ausführungen in einen weiten Rahmen der Geschichte des menschlichen Geistes zu stellen.

Das Bemühen, Objekte der Umwelt so genau als möglich zu erfassen, das Meßbare an ihnen zu messen und das noch nicht Meßbare der Messung zugänglich zu machen, ist in den letzten Jahrhunderten zu einer immer ausgeprägteren Geistesrichtung geworden. Am Anfang dieser Entwicklung stehend kann Galilei genannt werden, der, wie berichtet wird, von den damals herrschenden Mächten noch gezwungen wurde, gewisse Ergebnisse seiner neuen Bemühungen in sich zu verschließen. Die Entwicklung ließ sich aber nicht aufhalten und geht über viele berühmte Namen in die Breite und in die Tiefe.

Rund hundert Jahre vor der Entdeckung der Nukleinsäuren durch Miescher schrieb Kant seine «Allgemeine Naturgeschichte und Theorie des Himmels oder Versuch von der Verfassung und dem mechanischen Ursprunge des ganzen Weltgebäudes, nach Newtonischen Grundsätzen abgehandelt». In der Vorrede wird die Erforschung des Weltalls mit der Erforschung des Lebendigen verglichen. Es heißt dort:

«Die Himmelskörper sind runde Massen, also von der einfachsten Bildung, die ein Körper, dessen Ursprung man sucht, nur immer haben kann. Ihre Bewegungen sind gleichfalls unvermischt. Sie sind nichts als eine freie Fortsetzung eines einmal eingedrückten Schwunges, welcher, mit der Attraktion des Körpers im Mittelpunkt verbunden, kreisförmicht wird. Überdem ist der Raum, darin sie sich bewegen, leer, die Zwischenweiten, die sie von einander absondern, ganz ungemein groß und also alles sowohl zur unverwirrten Bewegung, als auch deutlichen Bemerkung derselben auf das deutlichste aus einander gesetzt. Mich dünkt, man könnte hier in gewissem Verstande ohne Vermessenheit sagen: Gebet mir Materie, ich will eine Welt daraus bauen! das ist, gebet mir Materie, ich will euch zeigen, wie eine Welt daraus entstehen soll.»

Und weiter schreibt er über die Lebewesen:

«Kann man aber wohl von den geringsten Pflanzen oder Insekt sich solcher Vorteile rühmen? Ist man im Stande zu sagen: Gebt mir Materie, ich will euch zeigen, wie eine Raupe erzeugt werden könne? Bleibt man hier nicht bei dem ersten Schritte aus Unwissenheit der wahren innern Beschaffenheit des Objekts und der Verwickelung der in

demselben vorhandenen Mannigfaltigkeit stecken? Man darf es sich also nicht befremden lassen, wenn ich mich unterstehe zu sagen: daß eher die Bildung aller Himmelskörper, die Ursache ihrer Bewegungen, kurz, der Ursprung der ganzen gegenwärtigen Verfassung des Weltbaues werde können eingesehen werden, ehe die Erzeugung eines einzigen Krauts oder einer Raupe aus mechanischen Gründen deutlich und vollständig kund werden wird.»

Über die Entwicklung der Erforschung der Nukleinsäure von 1869 bis heute reden, heißt nun gerade den Fortschritt skizzieren, den die messenden Naturwissenschaften in der Lebensforschung erzielt haben.

Friedrich Miescher wurde die Bedeutung von Physik und Chemie für die künftige Physiologie schon während des Medizinstudiums deutlich. Er schreibt nach Abschluß der Studien an seinen Vater in einem Briefabschnitt, in dem er auf seine bisherige Ausbildung zurückblickt:

«Die beschreibenden Doktrinen, die Anatomie, Zoologie und Botanik erschienen mir in einem ganz andern Lichte, wenn ich sie gewissermaßen als peripherische, concentrische Kreise um denselben Mittelpunkt betrachtete, als Vorrathskammern für eine Physiologie der Zukunft.»

Dann heißt es im gleichen Brief:

«Daß die unentbehrlichen Hülfswissenschaften der Physiologie, Chemie und Physik mir so wenig zugänglich wurden, die eine aus Mangel an Anstalten, die andere aus Mangel an mathematischer Vorbildung, habe ich schon damals bitter empfunden. So blieb mir das eigentliche engere Verständnis physiologischer Thatsachen an manchen Puncten noch verschlossen.»

Konsequenterweise vertieft er in seiner weitern Tätigkeit zunächst seine chemischen Kenntnisse, um dann im Laboratorium von Hoppe-Seyler in Tübingen die systematische histochemische Untersuchung einer besonders einfach scheinenden Zellart, der Eiterzellen, zu beginnen. Nach wenigen Monaten intensiver Arbeit hat er dank der Schärfe seiner Beobachtungen und Überlegungen und trotz des sehr schmalen experimentellen und theoretischen Rüstzeuges der damaligen Chemie eine neue Stoffklasse, das Nuklein, entdeckt.

Zur Isolierung der chemischen Bestandteile der Zellen standen ihm nur Extraktionen mit Äther, Alkohol und wässerigen Salzlösungen sowie Säuren und Basen zur Verfügung, die er mit großem Erfolg durch enzymatischen Abbau mit Pepsin ergänzte. Zur Charakterisierung der Zellbestandteile gab es damals kaum mehr als die Elementaranalyse.

Die Schwierigkeiten, die er bei der Nukleingewinnung zu überwinden hatte, werden aus Briefen an Freunde und Eltern viel deutlicher als aus seiner ersten Publikation. Er schreibt im Jahre 1869:

«Die vollständige Extraction der Zellen mit Salzsäure (und auch mit Essigsäure) ist aber sehr mißlich. Es vergehen mehrere Wochen bis alles gelöst ist. Die Flüssigkeiten setzen sich nicht ab und filtriren schlecht – kurz, ich konnte nicht weiter kommen. Ich suchte daher den Körper aus den Zellen direct darzustellen und von den übrigen Substanzen zu trennen, die in schwach alkalische Lösungen übergehen. Aber da gerieth ich in einen hübschen Sumpf. Denn es gibt nichts mißlicheres als scharfe Trennungen auf dem Gebiete eiweißartiger Körper. Ich begreife wohl, daß die Definitionen derselben so schwankend und streitig sind; und das ist eben der Fluch der amorphen Körper, daß

man keine Gewähr der Reinheit seines Präparates hat. Deshalb scheuen sich auch die echten Chemiker so sehr davor. Wenn ich meinte, sicher zu sein, einen einzigen Körper gefällt zu haben, so waren andere mit dabei, weil ein bischen zu viel oder zu wenig Salz oder Säure da war –.»

In einem andern Brief heißt es:

«Die Sonderung der Eiweißkörper des Protoplasma macht mir viel Kopfzerbrechen. Um aus der Gruppirung der chemischen Bestandtheile das plastische Bild, das vorliegt, zu verstehen, fehlt es, wie mir auch Hoppe zugesteht, an sauberen Begriffen über Quellung und Imbitition.»

Das Nuklein erkennt er auf Grund seines Phosphor- und Stickstoffgehaltes, seiner Lösungseigenschaften und der festen Bindungsart des Phosphors an die organische Substanz als eine Verbindung, die mit keiner andern bisher bekannten Gruppe vergleichbar ist. Er ist sich auch schon der Verbreitung und Bedeutung dieser Stoffe bewußt und schreibt hierüber in der Publikation:

«Nach Versuchen an anderweitigen Geweben, über die ich binnen Kurzem berichten werde, ist es mir nun wahrscheinlich, daß eine ganze Familie von solchen, unter einander etwas abweichenden phosphorhaltigen Körpern auftauchen wird, die vielleicht als Gruppe der Nucleinkörper den Eiweißkörpern ebenbürtig gegenübergestellt zu werden verdienen.»

Eine wesentliche Verbreiterung der Kenntnisse über die Nukleine bringt die 1874 erschienene Arbeit über «Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere», in der die Arbeiten am Rheinlachs einen breiten Raum einnehmen. Nun wird die salzartige Verbindung des Nukleins als Säure mit einem sehr basischen Eiweiß erkannt, das er ebenfalls eingehend beschreibt und mit dem Namen Protamin versieht.

Die beiden Arbeiten von Miescher über das Nuklein fallen in eine Periode lebhafter Entwicklung der organischen Chemie. Nach langem Ringen über das Aufbauprinzip der Verbindungen des Kohlenstoffs hatte sich die Kekulésche Auffassung der Atomverkettung eben durchgesetzt und fruchtbar erwiesen, während die Le Bel- und van't'Hoffsche Theorie von der tetraedrischen Ligandenanordnung um die Kohlenstoffatome gerade heranreifte. Selbstverständlich übernahmen die organischen Chemiker in den folgenden Jahrzehnten in ihrem Bemühen, die Konstitution der Naturstoffe aufzuklären, auch die Nukleinsäuren. Man erkannte schrittweise ihre Bausteine, Phosphorsäure, Zucker und Stickstoffbasen. Laufend wurden die Methoden der Isolierung, Charakterisierung und Konstitutionsermittlung vermehrt und verfeinert.

Besonders fruchtbar auch für die Nukleinsäure wurde das zweite Viertel unseres Jahrhunderts, in dem man sich mit großer Intensität den makromolekularen Stoffen zuwandte. Auf die vielen neuen Methoden zur Analyse dieser komplizierten Verbindungen soll hier nicht eingegangen werden. Der Fachmann weiß, wie unentbehrlich hier Chromatographie-, Elektrophorese- und Ultrazentrifugierverfahren sind. Ebenso bekannt ist ihm die Hilfe neuer physikalischer Verfahren der Konstitutionsermittlung, wie Röntgenstrahlbeugung und Spektroskopie über weite Wellenlängengebiete.

Wie mit all diesen Methoden aus dem Miescherschen Nuklein eine gut durchforschte Verbindungsklasse mit wohldefinierten Typen wurde, soll hier nicht im einzelnen geschildert werden. Dagegen richten wir unsere Aufmerksamkeit kurz auf die Entwicklung der Biologie seit 1869.

Friedrich Miescher dürfte sich etwa in den oberen Gymnasialklassen befunden haben, als Darwins Werk «On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life» erschien, das bei seinen Zeitgenossen sowohl Begeisterung über die Theorie der Evolution wie auch eine Flut von Ablehnung auslöste. In die Zeit von Mieschers Universitätsstudium fällt die stille Arbeit von Gregor Mendel im Klostergarten. Seine erste Publikation aus dem Jahre 1866 begründete wieder eine neue Wissenschaft, die Genetik. In den folgenden Jahrzehnten wurden die eigentümlichen Vorgänge der Zellteilung und insbesondere der Kernteilung mit immer leistungsfähigeren Mikroskopen an immer geeigneteren Objekten untersucht. Um die Mitte unseres Jahrhunderts erfolgte das Zusammenlaufen der beiden Erkenntnisströme, der Biologie und der physikalisch-chemischen Erforschung der Zellbestandteile. Man erkannte, daß die Erbeigenschaften in der Basensequenz der Nukleinsäuren kodifiziert sind. Die Verdoppelung des Kodes bei jeder Zellteilung wurde durch die Doppelschraubenanordnung der beiden Nukleinsäurestränge und das besondere Spiel der Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin sowie Guanin und Zytosin physikalisch-chemisch verständlich. Die Mikrobiologie zeigte mit ihren neuen Hilfsmitteln und den Errungenschaften der Nukleinsäure- und Eiweißforschung, wie die im Zellkern gespeicherte Information in die Aminosäuresequenz der Proteine transponiert wird. Mutationen werden als Konstitutionsveränderungen in der Nukleinsäure erkannt, die folgerichtig zu spezifischem Auswechseln gewisser Bausteine der Eiweiße führen.

Das biologische Geschehen wird auf die Eigenschaften der molekularen Zellbestandteile zurückführbar. Was für Kant im Jahre 1755 noch in sehr ferner Zukunft lag, ist durch die Entdeckung und Erforschung der Nukleinsäuren in erstaunlichem Maße näher gerückt. Die verschiedenen Themen des Symposiums, an dem wir teilnehmen, zeigen, wie die Molekularbiologie heute die Erforschung der Viren, der Mikroorganismen und der höheren Lebewesen durchdringt. – Ein Satz, der am Schluß der ersten Nukleinsäurearbeit von Friedrich Miescher steht, zeigt uns die Klarheit, mit der er das Kommende voraussah:

«Die Erkenntnis der Beziehungen zwischen Kernstoffen, Eiweißstoffen und ihren nächsten Umsatzprodukten wird allmählich den Vorhang lüften helfen, der die inneren Vorgänge des Zellenwachsthums noch so gänzlich verhüllt.»

Der Vorhang hat sich also sicher schon teilweise gelüftet. Wir fangen an, das Wirken der Kernstoffe zu erkennen, sehen aber auch die ungeheure Komplikation der Substanz, die Trägerin der Lebensfunktionen ist. Keine Generation vor uns konnte sich ein so deutliches Bild von der Unzahl von Parametern machen, die nötig wären, um ein noch so bescheidenes Lebewesen, wie etwa die Hefezelle, bis in alle molekularen Einzelheiten zu beschreiben.

So hat aber auch Kant recht behalten mit seiner Betonung der Schwierigkeit, die wahre innere Beschaffenheit der lebenden Objekte mathematisch exakt festzulegen.

Jede kommende Generation wird sich wohl, angesichts des bisher Erreichten und trotz der zu erwartenden Schwierigkeiten, nicht davon abhalten lassen, den durch Miescher vorgezeichneten Weg weiter zu beschreiten. Hiezu ermutigt auch die Zuversicht, daß sich durch die Zusammenarbeit aller Disziplinen von der Mathematik bis zur Biologie immer feinere und leistungsfähigere Werkzeuge und dem Objekt angepaßtere Denkmethoden ergeben werden.

Man hat es also in den letzten hundert Jahren weit gebracht im Bemühen, noch nicht Meßbares der Messung zugänglich zu machen. Die Auswirkung der erzielten Fortschritte der Lebensforschung auf die Existenz des Menschen ist auch schon vorhanden und wird sich noch verstärken. Auch die Errungenschaften in der Manipulation der Atomkerne geht auf dieselbe Geisteshaltung zurück. Dasselbe gilt von den Leistungen, bemannte Kapseln in den Weltraum zu spedieren und wieder zurückzuleiten.

Trotz all dieser triumphalen Leistungen der exakten Wissenschaften und Techniken ist eine merkliche Unruhe und Beängstigung gerade unter den heller hörigen Menschen unserer Zeit nicht zu verkennen.

Hat man, um mit sich zufrieden sein zu können, eventuell noch zu wenig geforscht und industrialisiert? Oder ist die Tendenz des Menschen, die Umwelt zu ergründen, nicht die einzige, die gefördert werden sollte? Lassen wir zu diesen Fragen, und zum Abschluß meines Referates nochmals Friedrich Miescher sprechen. In dem schon erwähnten Brief an den Vater aus dem Jahre 1868 steht auch noch folgendes:

«Erst mit den physiologischen Vorträgen ging mir die ganze Herrlichkeit der Forschung über das Organische auf. Die Thatsachen und Fragen über die Vorgänge in lebenden Organismen, über das Ineinandergreifen aller Theile und die immer durchsichtiger sich enthüllende Centralisation in der ganzen Maschine, über das auf ganzen organischen Gebieten diesen Vorgängen Gemeinsame und wiederum über die Ursache der Verschiedenheiten, über die Wurzeln all dieses Werdens und Geschehens im Werden und Geschehen der organischen Natur, – Alles dies erfüllte mich mit einer Art religiöser Ehrfurcht. Es schien mir, hier werde eigentlich am unmittelbarsten an der in meinen Augen centralen Aufgabe der Naturforschung gearbeitet, – den Menschen frei zu machen von all den zahllosen Fäden, mit denen, ihm unbewußt, sein Denken, Fühlen und Handeln überall und immer wieder in den materiellen Substraten seines Daseins wurzelt. Eben weil ihm diese Abhängigkeitsverhältnisse noch nicht durchsichtig genug sind, vermag er nicht, sein reines Selbst aus diesem Netzwerk zu lösen und zu erheben.»

Zusammenfassung

Die Nukleinsäureforschung wird im Zusammenhang mit der langfristigen Entwicklung der exakten und der biologischen Wissenschaften betrachtet.

In der Mitte des 18. Jahrhunderts vergleicht Kant das damalige Wissen um die Entstehung des Planetensystems mit dem Stand der Einsichten in die Lebensvorgänge. Die Himmelsmechanik ist für ihn mathematisch be-

handelbar, während die stofflichen Grundlagen des Lebens noch ganz im Dunkeln liegen.

Mit der Entdeckung der Nukleinsäuren durch Miescher bekam die exakte Erforschung der Zellbestandteile mit physikalisch-chemischen Methoden einen großen Auftrieb. In diese Zeit fällt auch eine lebhafte Entwicklung der Biologie (Darwinsches Konzept der Evolution und Begründung der Genetik durch Mendel). In unserem Jahrhundert werden noch die Grundlagen für die genaue Untersuchung der makromolekularen Stoffe geschaffen und im biologischen Sektor die Mikrobiologie.

Die letzten Jahrzehnte führen zur Synthese der biologischen Forschung und der Untersuchung der Zellbestandteile. Die Biologie wird zur Molekularbiologie.

Résumé

L'étude des acides nucléiniques est mise en parallèle avec le long développement des sciences exactes et des sciences biologiques.

Au milieu du 18e siècle, Kant a comparé les connaissances de son temps sur les origines du système planétaire, avec les connaissances que l'on avait sur les phénomènes de la vie. Pour lui, la mécanique céleste est mathématiquement explicable, tandis que les origines de la vie sont encore parfaitement obscures.

La découverte des acides nucléiniques par Miescher a permis l'étude exacte des éléments cellulaires par des méthodes physico-chimiques. C'est aussi à ce moment que la biologie fait un bond en avant (conception de l'évolution de Darwin et naissance de la génétique par Mendel). C'est dans notre siècle, que l'on a établi les bases pour l'étude exacte des éléments macro-moléculaires, et de la microbiologie dans le secteur de la biologie.

Dans ces dernières décénnies, l'on assiste à la synthèse de la recherche biologique et de l'étude des constituants cellulaires. La biologie devient une biologie moléculaire.

Riassunto

La ricerca nel campo dell'acido nucleico viene messa in relazione con lo sviluppo a lunga scadenza delle scienze esatte e biologiche.

Verso la metà del diciottesimo secolo Kant paragona le conoscienze di allora sulla formazione del sistema planetario con lo stato delle idee sui processi vitali. Per lui, la meccanica celeste può essere trattata matematicamente, mentre i fondamenti sostanziali della vita sono ancora completamente oscuri.

Grazie alla scoperta dell'acido nucleico dovuta a Miescher, la ricerca esatta degli elementi cellulari mediante metodi fisico-chimici ebbe un grande impulso. Contemporaneamente comincia pure uno sviluppo attivo della biologia (il concetto di Darwin sull'evoluzione e l'inizio della genetica dovuto a Mendel). Nel nostro secolo si gettano ancora le basi per una ricerca esatta delle sostanze macromolecolari e nel settore biologico della microbiologia.

Gli ultimi decenni conducono alla sintesi della ricerca biologica e dell'analisi degli elementi cellulari. La biologia diventa biologia molecolare.

Summary

Research on nucleic acids is considered in connection with the long-term development of exact and biological sciences.

In the middle of the 18th century, Kant compared the knowledge of that time about the origin of the planetary system with the state of knowledge and understanding of the life processes. The mechanics of the skies was for him mathematically comprehensible, while the processes of life lay in complete darkness.

With the discovery of the nucleic acids by Miescher, exact research of the cell parts with physical-chemical methods received a great impetus. In this period also occurred the lively development of biology (Darwin's concept of evolution and the grounding of genetics by Mendel). In our own century the fundaments of exact investigation of macromolecular substances were established, together with micro-biology in the biological section.

In the last decade, the synthesis has been achieved of biological research and the investigation of cell parts. Biology has become molecular biology.

Adresse des Autors: Prof. Dr. R. Signer, Institut für allgemeine und spezielle organische Chemie, Freiestraße 3, 3000 Bern.