NATURWISSENSCHAFTLICHE RUNDSCHAU
Herausgegeben von Hans Rotta · Schriftleitung H. Rotta, Stuttgart, und R. Schmid, München
WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH STUTTGART

23. JAHRGANG | AUGUST 1970 | HEFT 8

Quantenbiochemie

Von Priv.-Doz. Dr. Ulrich Kull, Stuttgart

Die Quantenbiochemie, das heißt die Anwendung quantenmechanischer Berechnungen auf Moleküle von biologischem Interesse, kann als Teil der Molekularbiologie, oder, bei der unscharfen Umgrenzung der Gebiete, auch als Bereich der Biophysik angesehen werden. Man könnte der Disziplin auch den Namen „Quantenbiologie" geben; jedoch ist diese Bezeichnung infolge der Namengebung Dessauers für ein erheblich umfassenderes Teilgebiet der Biophysik in der deutschen Sprache nicht eindeutig [1].

Bezüglich der Art der molekularen Betrachtungsweise kann man in der Molekularbiologie mehrere Stufen unterscheiden. In einer ersten werden makroskopische Eigenschaften der molekularen Systeme betrachtet. Die zugrundeliegende Theorie ist die Thermodynamik. Diskutiert werden Gleichgewichtszustände, die Annäherung an Gleichgewichte und die im biologischen Bereich besonders wichtigen Fließgleichgewichte. Vorgänge an Membranen können mit Hilfe der Thermodynamik irreversibler Prozesse erfaßt werden. Auch die Diskussion der „klassischen" Enzymkinetik gehört zu dieser Betrachtungsweise. Eine typische molekularbiologische Anwendung ist die Untersuchung der Schmelzkurven von Nucleinsäuren, aus der Aussagen über Strukturverhältnisse möglich sind, zum Beispiel Aussagen zur Raumstruktur von Transfer-Ribonucleinsäuren und die an der Ausbildung derselben beteiligten Bindungskräfte [2]. In einer zweiten Stufe erfolgt die molekularbiologische Betrachtung auf der theoretischen Grundlage der statistischen Mechanik und zum Teil auch schon unter Heranziehung der Quantentheorie. Dabei ist die Molekülspektroskopie eines der wichtigsten Hilfsmittel. Zu diesem Bereich gehört eine genaue Untersuchung der Grundlagen der Enzymkinetik, beispielsweise durch Erforschung der Konformationsänderungen von Proteinen (vgl. [3, 4]). Schließlich kann eine molekularbiologische Betrachtung auch von der Quantenmechanik ausgehen und Bindungsverhältnisse sowie Reaktionsfähigkeit biologisch wichtiger Moleküle mit den Methoden der Quantenchemie untersuchen. Dies ist ein Teil der „submolekularen Stufe" der Biologie, wie sie zuerst von Szent-Györgyi (vgl. [5]) gefordert wurde. Es liegt auf der Hand, daß infolge der außerordentlichen Bedeutung von Makromolekülen im biologischen Geschehen hierbei besondere Schwierigkeiten auftreten [6].

Für alle quantenmechanischen Berechnungen biologisch wichtiger Moleküle sind wegen deren Komplexität derzeit nur halbtheoretische beziehungsweise halbempirische Näherungsverfahren anwendbar (vgl. dazu [7]), keine *ab-initio*-Kalkulationen, wie sie von theoretischen Chemikern seit einiger Zeit für einfachere Moleküle durchgeführt worden sind (z. B. [8]). Die überwiegende Zahl der biologisch interessanten Moleküle besitzt π-Elektronensysteme. Für diese liefert das Hückel-Verfahren in zahlreichen Fällen eine gute Näherung, ohne daß der Theoretiker letztlich den Grund dafür angeben könnte. Die Anwendung dieser LCAO-MO-Methode (vgl. unten) im biologischen Bereich wurde vor allem von B. und A. Pullman und deren Schule vorangebracht und zusammenfassend vor einigen Jahren geschildert [9]. Weitere Sammelbände, auf deren verschiedene Arbeiten nachfolgend noch eingegangen wird, sind im Literaturverzeichnis unter [10 bis 12] aufgeführt. Neben dem einfachen Hückel-Verfahren (HMO) sind auch verbesserte Methoden in Einzelfällen angewandt worden, so vor allem die Pariser-Parr-Pople-Methode (PPP-Verfahren). In verschiedenen Arbeiten wurden die σ-Elektronen in Rechenansätze mit aufgenommen. In den letzten Jahren wird weiterhin versucht, die intermolekularen Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Es handelt sich dabei um Dispersionskräfte, die über größere Strecken wirksam sind als die Austauschkräfte, welche zur Beschreibung der kovalenten Bindung ausreichen. Neuerdings gibt es auch erste Ansätze für *ab-initio*-Kalkulationen. Bei diesen wird nach dem SCF (self consistent field)-Verfahren ohne weitere Näherungsannahmen vorgegangen [7, 8]. Größere Moleküle können auf diese Weise nur unter Anwendung von Computern berechnet werden. Als größtes Molekül ist bisher das Cytosin berechnet worden, so daß bei diesem auch biologisch bedeutsamen Molekül Vergleiche mit den Ergebnissen der HMO-Berechnung möglich sind. Da die *ab-initio*-Kalkulationen außerordentlich zeitraubend und teuer sind, dürften die halbtheoretischen Verfahren auch in der näheren Zukunft die größere Bedeutung behalten.

Methodik

Die quantenchemische Betrachtung eines Systems geht aus von der Schrödinger-Gleichung:

$$-\frac{h}{2\pi i} \cdot \frac{\partial \psi}{\partial t} = H\psi$$

wobei H der Hamilton-Operator ist, ein Energie-Ope-

Dr. Ulrich Kull (geb. 26. Juli 1938) ist Privatdozent für Botanik und Leiter der Abteilung für Chemische Pflanzenphysiologie und Allgemeine Biologie am Botanischen Institut der Universität Stuttgart. Arbeitsgebiete: Stoffwechselphysiologische Wirkungen von Wuchsstoffen; Kohlenhydratstoffwechsel; Theoretische Biologie.

rator, welcher Terme für die potentielle und die kinetische Energie enthält:

$$H = E_{kin} + E_{pot}$$

Für ein System von Teilchen k mit der Masse m_k und der Ladung e_k gilt (Impuls = p_k):

$$E_{kin} = \sum_k \frac{P_k^2}{2\,m_k} = -\frac{h^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \cdot \triangle_k$$

$$E_{pot} = \sum_{k<l} \frac{e_k \cdot e_l}{r_{kl}} \quad (= \text{Coulomb-Wechselwirkung der Teilchen})$$

Die elektronische Struktur stabiler, stationärer Zustände ist durch die SCHRÖDINGER-Gleichung gegeben; die zugehörigen Energiewerte E findet man durch Lösung des Eigenwertproblems

$$H\psi_{\text{Molekül}} = E\psi_{\text{Molekül}}$$

Bei stationären Zuständen besteht also keine Zeitabhängigkeit.

Sollen verschiedene Wellenfunktionen ψ miteinander verglichen werden, so ist eine Normierung erforderlich, das heißt es muß sein

$$\int \psi^2_{\text{Molekül}}\, d\tau = 1$$

$$\text{(bzw. exakt} \quad \int \psi\psi^*\, d\tau = 1)$$

Aus dem obigen Ausdruck für H wird deutlich, daß die nur durch Lösung der Gleichung mögliche explizite Angabe der ψ-Funktion die Integration einer sehr komplizierten Differentialgleichung erfordert, in die alle Koordinaten aller Elektronen eingehen. Eine exakte Lösung der SCHRÖDINGER-Gleichung ist daher nur für Einelektronensysteme möglich; bei komplexeren Molekülen müssen Näherungsverfahren angewendet werden.

Die kovalente Bindung, mit der organische Moleküle sehr gut beschrieben werden können, wurde auf diesen Grundlagen aufbauend durch HEITLER und LONDON erklärt. Sie zeigten, daß die linearen Kombinationen von Wellenfunktionen der einzelnen Atome zu neuen molekularen Wellenfunktionen führt, die gegen Austausch der Elektronenkoordination invariant sind. Solche Wellenfunktionen weisen geringere Energieeigenwerte auf als jeder der einzelnen Terme. Daher kann man sagen, die Bindung sei durch „Austauschkräfte" verursacht.

Als Näherungsverfahren zur Energieberechnung von Molekülen wurde bereits 1928 von MULLIKEN das Verfahren der Linearkombination von Atomorbitalen zu Molekülorbitalen (MO) eingeführt (LCAO-MO-Verfahren).

Im einfachsten möglichen Fall des Wasserstoff-Molekül-Ions H_2^+ nimmt man an, daß die Wellenfunktion $\psi_{\text{Molekül}}$ additiv aus den Atomorbitalen χ_1 und χ_2 der beiden H-Atome zusammengesetzt werden kann:

$$\psi = c_1\,\chi_1 + c_2\,\chi_2$$

Allgemein gilt entsprechend:

$$\psi = \sum_i c_i\,\chi_i$$

Die Koeffizienten c_i sind Parameter, deren Werte bestimmt werden müssen. Die Energie eines MO ist eine Funktion dieser Koeffizienten und der Energie der Atomorbitale. Für die Energie erhält man aus

$$H\psi = E\psi$$

durch Multiplikation mit ψ und Integration über den Raum:

$$\int \psi\, H\psi\, d\tau = E \int \psi^2\, d\tau$$

oder

$$E = \frac{\int \psi\, H\psi\, d\tau}{\int \psi^2\, d\tau}$$

Durch Einsetzen des expliziten Ausdrucks für ψ und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß für physikalisch sinnvolle Lösungen

$$\int \chi_i\, H\chi_j\, d\tau = \int \chi_j\, H\chi_i\, d\tau$$

sein muß, kann man den Ausdruck für die Energie genau erhalten. Dabei werden die zahlreichen auftretenden Integrale üblicherweise abgekürzt:

$$\begin{aligned}
\int \chi_i\, H\chi_i\, d\tau &= H_{ii} \\
\int \chi_i\, H\chi_j\, d\tau &= H_{ij} = H_{ji} \\
\int \chi_j\, H\chi_j\, d\tau &= H_{jj} \\
\int \chi_i^2\, d\tau &= S_{ii} \\
\int \chi_i\, \chi_j\, d\tau &= S_{ij} \\
\int \chi_j^2\, d\tau &= S_{jj}
\end{aligned}$$

Weiterhin werden die Konstanten c_i so bestimmt, daß die Gesamtenergie einen Minimalwert annimmt. Dazu setzt man nach der Variationsmethode $\frac{\partial E}{\partial c_i} = 0$ und erhält einen Satz von linearen, homogenen Gleichungen, den Säkulargleichungen. Durch Nullsetzen der Säkulardeterminante erhält man die Verhältnisse der c-Werte und durch Erfüllung der Normierungsbedingung für die ψ-Funktion die Werte für die c_i.

Da dieses Näherungsverfahren für kompliziertere Moleküle kaum durchführbar ist, macht man nunmehr weitere Annahmen über die oben angeführten Integrale. Im Integral S_{ij} heißen für $i \neq j$ und $S_{ij} = 0$ die Atomeigenfunktionen χ_i und χ_j orthogonal. S_{ij} ist somit ein Maß für die Nichtorthogonalität. Orthogonale Funktionen sind voneinander unabhängig. Orbitale von Atomen, die im Molekül nicht benachbart sind, können näherungsweise als unabhängig und damit als orthogonal angesehen werden. Anschaulich kann S_{ij} gedeutet werden als Maß für die Überlappung (Wechselwirkung) der Einelektronenfunktionen χ_i und χ_j. Daher wird es als Überlappungsintegral bezeichnet. In der üblichen („nullten") Näherung der LCAO-Methode wird $S_{ij} = 0$ gesetzt, was zu einer Vereinfachung der Rechnung führt. Bei biologisch interessanten Molekülen sind die π-Bindungen besonders wichtig; für diese liegen die S_{ij}-Werte nach Berechnungen von MULLIKEN bei 0,20—0,27. Der durch Vernachlässigung dieses Faktors auftretende Fehler wird in Kauf genommen. Weitere Vereinfachungen sind möglich durch Annahmen über die Integrale H_{ii} und H_{ij}. H_{ii} kann als Coulomb-Energie des durch χ_i gegebenen Elektrons im Feld des Atoms i angesehen werden. Es wird als Coulomb-Integral bezeichnet und in der Regel mit α abgekürzt. Als Coulomb-Energie hat α stets negativen Wert. H_{ij} (für $i \neq j$) wird angesehen als Energie eines Elektrons im Feld der Atome i und j und als Resonanzintegral β bezeichnet. Sind i und j nicht benachbart, so wird β_{ij} in nullter Näherung = 0 gesetzt.

Durch die genannten Vereinfachungen fallen zahlreiche Elemente der Säkulardeterminante weg; je-

doch verringert sich auch die Genauigkeit der Rechnung. Für α und β können aufgrund gewisser Regeln halbempirisch Werte bestimmt werden. Wichtige Aussagen sind aber schon ohne Kenntnis der expliziten Werte von α und β möglich. Im biologischen Bereich interessiert vor allem die Energie von π-Elektronensystemen. Die π-Bindungssysteme werden als MOs behandelt, das heißt die π-Elektronen gehören dem ganzen Molekül beziehungsweise Molekülteil gemeinsam an. Man erhält dann Werte für die Energie der π-Elektronenniveaus, die in der Form

$$E_{\pi} = \alpha + k\beta$$

geschrieben werden können. Die Energieniveaus werden im Grundzustand des Moleküls ihrem Energieinhalt folgend mit Elektronen besetzt, wobei jedes Niveau gemäß dem Pauli-Prinzip 2 Elektronen aufnehmen kann. Energieniveaus mit positiven k-Werten sind bindend, solche mit negativem k antibindend. Zu Vergleichszwecken genügt im allgemeinen der Index k, welcher in „β-Einheiten" angegeben wird. Berechnet man ferner die π-Elektronenenergie E'_{π} unter der Annahme lokalisierter π-Bindungen, so erhält man mit Hilfe von

$$E'_{\pi} = \alpha + k'\beta$$

die Resonanz- oder Delokalisierungsenergie

$$E_{\text{Resonanz}} = k - k'$$

in β-Einheiten (sofern die Zahl der α-Terme gleich oder unberücksichtigt bleibt). Diese Resonanzenergie ist ein Maß für die auftretenden Wechselwirkungen. Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß die nach der MO-Methode berechnete Resonanzenergie nicht mit dem nach der Valenz-Bond-Methode zu erhaltenden Wert identisch ist.

Für unsere Zwecke ist eine Reihe weiterer Größen von Interesse:

1. Die Stärke einer π-Bindung kann in Beziehung gesetzt werden zu den Koeffizienten der beteiligten Atomorbitale. Quantitativ wird der „Doppelbindungscharakter" p_{ij} einer Bindung beschrieben durch:

$$P_{ij} = \sum_{\psi}^{\text{besetzt}} N \cdot c_i \cdot c_j$$

wobei N = Zahl der Elektronen im MO
$c_i \cdot c_j$ = Produkt der normierten Koeffizienten der benachbarten Atomorbitale χ_i und χ_j.

Der Doppelbindungscharakter liegt stets zwischen 0 und 1. Ordnet man der σ-Bindung den Bindungscharakter 1 zu, so erhält man Gesamtbindungscharaktere zwischen 1 und 2. Der Doppelbindungscharakter kann auch zu E_{π} in Beziehung gesetzt werden:

$$E_{\pi} = 2\beta\,(\Sigma p_{ij}) + N \cdot \alpha$$

2. Die Atome eines Moleküls werden durch die Bindungen verschieden stark beansprucht, so daß noch Restbeträge „freier" Valenz an den einzelnen Atomen vorhanden sein können. Ein großer Wert der freien Valenz bedeutet große Reaktionsfähigkeit des betreffenden Atoms. Der Index der freien Valenz ist definiert durch

F_i = maximale Bindungsfähigkeit des i-ten Atoms $- \Sigma p_{ij}$, wobei p_{ij} = Bindungsanteile aller Bindungen, einschließlich der σ-Bindungen.

Die maximale Bindungsfähigkeit für das C-Atom wurde halbempirisch zu 4,732 bestimmt.

3. Bei den π-Elektronensystemen sind gewisse Abweichungen von der normalen Elektronendichte (1 π-Elektron pro C-Atom) möglich, insbesondere, wenn Heteroatome am π-Elektronensystem teilhaben. Die Abweichungen von der Elektroneutralität im Zeitdurchschnitt werden als formale Ladung q_i bezeichnet:

$$q_i = 1{,}000 - \sum_{\psi}^{\text{besetzt}} N \cdot c_i^2$$

wobei N = Zahl der Elektronen in besetzten MOs
c_i = Koeffizient von χ_i im normierten MO

Bei Gegenwart von Heteroatomen kommt es zusätzlich zur Veränderung von Coulomb- und Resonanzintegralen. Dafür werden in der Regel halbempirische Ansätze verwendet. Die erhaltenen q_i-Werte erreichen in diesen Fällen beträchtliche Werte.

4. Für die Berechnung intermolekularer Wechselwirkungen bestehen bis heute keine exakten Methoden. Als grobes Abschätzungsverfahren kann die „electrostatic hardsphere approximation" dienen. Dabei werden die Ladungszahlen nach dem HÜCKEL-Verfahren für die Moleküle A und B getrennt berechnet und daraus die Coulomb-Wechselwirkung

$$\sum_{i}^{I} \sum_{j}^{II} \frac{e_i \cdot e_j}{r_{ij}}$$

und ihre Veränderung als Funktion der gegenseitigen räumlichen Orientierung der Moleküle bestimmt.

Nucleinsäuren

Im folgenden sollen einige interessante Ergebnisse geschildert werden, die bei der Anwendung der beschriebenen Methoden auf biologisch wichtige Moleküle erhalten wurden. Von besonderem Interesse sind naturgemäß die Nucleinsäuren, deren Basen π-Elektronensysteme aufweisen. Ganze Nucleinsäuren beziehungsweise Polynucleotide können als Makromoleküle bis heute nicht berechnet werden. Insbesondere gibt es für die „stacking"-Kräfte (Stapel-Kräfte) zwischen übereinanderliegenden Basenpaaren keine zureichenden Ansätze. Man kann also nur die einzelnen Basen und die möglichen Basenpaarungen untersuchen [9, Aufsätze in 10 und 11]. Bei den Basenpaaren muß für die H-Brücken-Wechselwirkungen ein kleiner Betrag halbempirisch veranschlagt werden. Je nach dem dafür angewandten Verfahren verändern sich die erhaltenen Zahlenwerte um ein Geringes; für die aus den Befunden zu ziehenden Schlüsse ist dies ohne Bedeutung. Die freien Basen der Nucleinsäuren wurden auch nach dem PPP-Verfahren berechnet; weiterhin wurden die Berechnungen auf die σ-Bindungsskelette der Basen ausgedehnt [12]. Alle diese genaueren Kalkulationen nach dem SCF-MO-Verfahren bestätigen die wesentlichen Ergebnisse der HMO-Methode. Einige Ergebnisse der Berechnungen sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Resonanzenergie des π-Elektronensystems ist bei Adenin am größten, danach folgt Guanin. Die

Resonanzstabilisierung durch die H-Brücken in den Basenpaaren ist für Guanin-Cytosin größer als für Adenin-Thymin. Dies gilt auch, wenn für G-C nur 2 H-Brücken angenommen werden. Beim Paar G-C werden somit die H stärker für die Wasserstoffbrükken beansprucht. Damit in Einklang stehen experimentelle Befunde, wonach die Aminogruppe des Adenins in der DNS leichter von HNO_2 angegriffen wird, als diejenige von Cytosin. Weiterhin besteht zwischen den Resonanzenergiewerten und der Widerstandsfähigkeit gegenüber ionisierenden und UV-Strahlen weitgehende Parallelität, welche durch Heranziehung anderer Purin- und Pyrimidinbasen bestätigt werden konnte. Jedoch ist die exakte Bedeutung dieser Parallelität bis jetzt nicht völlig klar. Dagegen ist die für G-C-reiche Nucleinsäuren gefundene höhere Schmelztemperatur wahrscheinlich nicht, wie zunächst angenommen, durch die höhere Resonanzenergie zu erklären, da die stacking-Kräfte in diesem Fall von sehr großer Bedeutung sind. Mit der Resonanzenergie zusammenzuhängen scheint hingegen das Problem, daß in Nucleinsäuren nie die Basenpaarung Isoguanin-Isocytosin auftritt. Dieses Basenpaar hätte gleichartige H-Brücken wie G-C und eine nahezu identische geometrische Konformation, so daß es im Verlauf der Frühevolution durchaus aufgetreten sein könnte. Die quantentheoretische Kalkulation zeigt nun, daß die Resonanzenergie um ca. 0,1 β-Einheiten geringer ist als bei G-C. Wenn man die große Bedeutung der molekularen Stabilität für die Selektion der Biomoleküle während des Evolutionsvorganges berücksichtigt, so darf man dieser Differenz der Resonanzstabilisierung eine Rolle für die ausschließliche Wahl des G-C-Paares zuschreiben.

		Resonanzenergie	Energie des höchsten besetzten Orbitals (k)	Energie des tiefsten freien Orbitals (k)
Adenin A		3,894	0,49	−0,87
Guanin G		3,838	0,31	−1,05
Thymin T		2,050	0,51	−0,96
Cytosin C		2,280	0,60	−0,80
Adenin-Thymin	A-T	6,105	0,42	−0,87
Guanin-Cytosin	G-C	6,328	0,31	−0,78

Tab. 1. Resonanzenergie und Orbital-Energien der Purin- und Pyrimidinbasen sowie der Basenpaarungen der DNS (angegeben in β-Einheiten; nach PULLMAN 1965, in [10]).

Die Energie des höchsten besetzten Orbitals besitzt bei Purinen höhere Energiewerte als bei Pyrimidinen; der höchste Wert tritt beim Guanin auf. Daraus folgt, daß die Elektronendonator-Wirkung oder Nucleophilität der Purine größer ist, als diejenige der Pyrimidine. Daher bilden erstere leichter Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe mit verschiedenen Elektronenacceptoren. Jedoch sind die Purinbasen nur mittelmäßige Donatoren. Verschiedene ihrer Abbauprodukte, wie zum Beispiel die Harnsäure mit k = 0,172 β, sind viel stärker wirksam. Vermutlich stehen die Elektronendonator-Eigenschaften der Basen mit der Stärke der Wechselwirkung mit Aromaten in Zusammenhang, was für deren Cancerogenität von Bedeutung sein dürfte. Die Energie des tiefsten unbesetzten Orbitals ist bei Cytosin am geringsten, dann folgt Adenin. Diese beiden Basen sind somit bessere Elektronenacceptoren als Guanin und Thymin. Vielleicht hängen damit gewisse Effekte zusammen, welche bei der durch kurzwellige Strahlen ausgelösten Radikalbildung in den Nucleinsäuren auftreten. So finden durch UV-Bestrahlung induzierte Mutationen häufig durch Veränderungen an Cytosin statt.

Voraussagen über einige Eigenschaften der Aminogruppen der Basen sind ebenfalls möglich. Man muß dabei zwischen zwei Reaktionen unterscheiden: 1. Die Substitution am N, welche in der Regel einem elektrophilen Mechanismus folgt. Dabei ist wichtig, wie groß die Ladung am N trotz der teilweisen Einbeziehung des freien Elektronenpaars in das π-Bindungssystem ist. 2. Die Desaminierung, welche als nucleophile Reaktion am C-Atom, welches die Aminogruppe trägt, aufzufassen ist. Hier ist die Nucleophilität, das heißt der Elektronenmangel am Kohlenstoff, entscheidend. Die Amino-Stickstoffe tragen infolge der Delokalisierung ihres freien Elektronenpaars formal positive Ladungen. Die geringste Positivierung (und damit die höchste Ladung) besitzt die NH_2-Gruppe von Adenin. Danach folgt diejenige von Cytosin. Die freien Valenzen der N-Atome nehmen in derselben Reihenfolge ab. Die C-Atome, an welchen die Aminogruppen gebunden sind, tragen stets formal positive Ladungen. Diese Ladung ist bei Guanin am höchsten, dann folgt Cytosin. Die Werte der freien Valenz gehen allerdings hier nicht konform. Diesen theoretischen Befunden entsprechen eine Reihe experimenteller Ergebnisse. So ist die N-Alkylierung und die Umsetzung mit Formaldehyd (primär unter Bildung Schiffscher Basen) am leichtesten an der Aminogruppe von Adenin möglich, dann folgt in der Reaktionsfähigkeit diejenige von Cytosin. Die Desaminierung der DNS-Basen mit HNO_2 erfolgt bei Guanin am raschesten. In der RNS sind diese Gesetzmäßigkeiten nicht gültig; möglicherweise spielen hierbei Polarisierbarkeitseffekte eine Rolle.

Die elektrophile Substitution am Ring findet bevorzugt am C-8 von Guanin und am C-5 von Cytosin statt. Die Theorie ergibt in Einklang damit für das genannte C-Atom des Guanins die höchste freie Valenz aller C-Atome der Ringsysteme und für das C-5 von Cytosin die höchste formale Ladung.

Eine quantentheoretische Betrachtung der Basen erlaubt ferner Einblicke in das Problem des Auftretens von Spontanmutationen [12]. Die Purin- und Pyrimidinbasen liegen im wesentlichen als Lactam-Ring und mit Amino-Seitengruppen vor. Es sind aber auch tautomere Formen mit Lactim- beziehungsweise Imin-Strukturen denkbar. Diese sind energetisch weniger stabil und treten daher nur vorübergehend als „seltene" Formen in Erscheinung. Geschieht dies während der Reduplikation der DNS, so kann eine solche tautomere Struktur infolge Ausbildung andersartiger H-Brücken mit einer falschen Base in Wechselwirkung treten und so eine Mutation zustandekommen. Es ist nun von Interesse, festzustellen, wie groß die Wahrscheinlichkeit für die verschiedenen Basen ist, in eine solche tautomere Struktur überzugehen. Zu diesem Zweck wurden die Resonanzenergien der Lactim-Formen von Guanin, Cytosin und Thymin (sowie von Uracil) und der Imin-Formen von Guanin, Adenin

und Cytosin berechnet und mit denjenigen der Lactam- und Aminformen verglichen (vgl. Tabelle 2).

	Lactam	Lactim	Differenz
Guanin	3,84	4,16	0,32
Cytosin	2,28	2,69	0,41
Thymin	2,05	2,27	0,22
Uracil	1,92	2,14	0,22
	Amin	Imin	Differenz
Guanin	3,84	3,68	– 0,16
Adenin	3,89	3,62	– 0,27
Cytosin	2,28	2,15	– 0,13

Tab. 2. Resonanzenergie von Lactam- und Lactim- beziehungsweiseweise Amin- und Imin-Formen der Purin- und Pyrimidinbasen, angegeben in β-Einheiten (nach [9] und [12]).

Der Übergang von der Lactam- zur Lactimstruktur ist mit einer Zunahme der Resonanzenergie verbunden, während die Bildung einer Iminform zu Verlust von Resonanzenergie führt. Die höchsten Differenzen treten beim Cytosin auf. Daher kann man für diese Base eine besonders große Tendenz der Bildung einer seltenen tautomeren Form und dadurch ausgelöster Mutationen voraussagen. Allerdings ist die Resonanzenergie sicher nicht der einzige hierbei mitwirkende Faktor. Eine nur schwer quantitativ erfaßbare Rolle spielt die sterische Anpassung der tautomeren Formen innerhalb der Raumstruktur der DNS. Immerhin gibt es eine große Zahl experimenteller Ergebnisse, wonach spontane Mutationen von G-C nach A-T häufiger sind als umgekehrt. Diesen Befund kann die Theorie befriedigend erklären.

Ein weiteres Problem, das im Zusammenhang mit der Besprechung der Purine von Interesse ist, betrifft die antimetabolische Aktivität einiger Purinderivate, die dadurch auch krebshemmende Wirkungen aufweisen können. Zu diesen Stoffen gehören zum Beispiel 6-Mercaptopurin, 2,6-Diaminopurin und 8-Azaguanin. Andere, strukturell sehr ähnliche Verbindungen, wie 8-Azaadenin und 8-Aza-6-mercaptopurin, sind dagegen völlig wirkungslos. Die HMO-Berechnung ergibt, daß alle aktiven Purinderivate am N-9 eine ähnliche elektrische Ladung tragen, wie die natürlichen Purinbasen Adenin und Guanin. Dadurch ist für die glykosidische Bindung (zwischen N-9 der Base und C-1 des Zuckers) eine gleichartige Stabilität zu erwarten. Weiterhin ist die Basizität der Stickstoffe, wiederum wie bei Adenin und Guanin, am größten bei N-1 und N-7. Dies dürfte für die Raumstruktur der Nucleinsäuren von Bedeutung sein. Bei den inaktiven Verbindungen ergeben sich jeweils wesentlich stärkere Abweichungen von den Verhältnissen in den natürlichen Purinbasen, so daß sie von der Zelle nicht mit den letzteren gewissermaßen „verwechselt" werden können.

Proteine

Bei der grundlegenden Bedeutung der Proteine in lebenden Systemen erscheint es naturgemäß wichtig, diese Moleküle einer quantenchemischen Betrachtung zu unterziehen. Während bei Nucleinsäuren nur einzelne Basenpaare, das heißt submolekulare Strukturen berechnet wurden, nützt ein analoges Vorgehen bei Proteinen, also eine HMO-Berechnung der einzelnen Aminosäuren, nichts. Es muß das ganze Molekül unter Einschluß der H-Brücken und auch der für die Tertiärstrukturen wichtigen hydrophoben Wechselwirkungen, betrachtet werden. Dafür wurde der Begriff „supramolekulare Quantenbiologie" geprägt [5]. Nun ist für Makromoleküle eine HMO-Berechnung bisher nicht möglich. Man ist auf einfachere Methoden angewiesen. Innerhalb der Peptidketten liegen sehr viele gleichartige Bindungen mit ähnlichen Elektronenzuständen vor. Dies führt nach dem Pauli-Prinzip zu dichtbesetzten Elektronenniveaus, die man wie bei Halbleitern als Energiebänder bezeichnen kann. Möglicherweise ist in Proteinmolekülen ein Energietransport nach dem Halbleiterprinzip möglich (vgl. [1, 5, 12]). Über die Wasserstoffbrücken hinweg können die π-Elektronensysteme der Peptidbindungen miteinander in Wechselwirkung treten; dadurch entstehen nach Evans und Gergely sehr große Systeme, in welchen ein partieller Valenzausgleich stattfindet. Durch quantentheoretische Untersuchungen ist wahrscheinlich geworden, daß die Proteine 4 Energiebänder ausbilden, wovon 3 voll besetzt sind und eines völlig leer ist. Die Anregungsenergie vom höchsten besetzten zum freien Band ergibt sich zu etwa 5 [eV]. Experimentelle Befunde erbrachten Werte von 2,2 bis 3 [eV]. Die Diskrepanz ist möglicherweise auf eine den Halbleitereigenschaften überlagerte Ionenleitfähigkeit zurückzuführen; jedoch ist darüber, wie auch über die Frage einer echten Halbleitfähigkeit selbst, das letzte Wort bisher nicht gesprochen. Das gilt ebenso für die theoretisch abgeleiteten Halbleitereigenschaften von Polynucleotiden und von Melaninen.

An den katalytischen Eigenschaften von Enzymproteinen sind Aminosäuren des aktiven Zentrums entscheidend beteiligt. Beim Übergang von den freien Aminosäuren zur Peptidkette erfolgt eine erhebliche Abnahme der Ionisierungsenergie und ein Anstieg der Elektronenaffinität der einzelnen Aminosäurereste. Dies dürfte für katalytische Funktionen vorteilhaft sein. Die lokale Elektronenstruktur und die Bindungsverhältnisse können für aromatische und heterocyclische Aminosäuren nach der HMO-Methode untersucht werden (vgl. Tabelle 3). Insbesondere Histidin und Tryptophan sind in aktiven Zentren einer beträchtlichen Zahl von Enzymen von Bedeutung.

	Energie des höchsten besetzten Orbitals	Energie des tiefsten freien Orbitals
Phenylalanin	0,908	– 0,993
Tyrosin	0,792	– 1,000
Histidin	0,660	– 1,160
Tryptophan	0,534	– 0,863

Tab. 3. Orbitalenergien von Aminosäuren, angegeben in β-Einheiten (nach [9]).

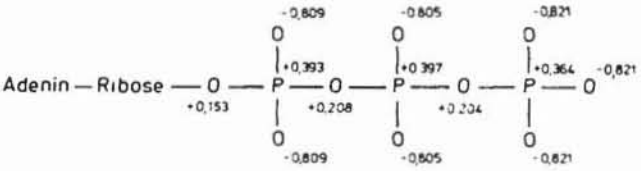
Die Werte zeigen, daß diese Aminosäuren wenig gute Elektronenacceptoren und, mit Ausnahme des Tryptophans, auch nur mittelmäßige Elektronendonatoren sind. Tryptophan ist als stärkerer Donator anzusehen und dürfte bei lokalem Transfer von π-Elek-

tronen besondere Bedeutung haben. Vielleicht spielt Tryptophan auch bei der Reaktion von Cancerogenen mit Eiweißmolekülen eine besondere Rolle.

Energiereiche Bindungen

Verbindungen mit hohem chemischem Potential, das heißt einem großen negativen $\triangle$G-Wert der Hydrolysereaktion, sind für Lebensvorgänge außerordentlich wichtig. Neben den Nucleosidtri- und diphosphaten (ATP/ADP-System) sind Guanidinphosphate (Arginin- und Kreatinphosphat) sowie Acylphosphate und Enolphosphate von Bedeutung. Bei allen energiereichen Phosphaten stehen π-Elektronen aus p- beziehungsweise d-Orbitalen des Phosphatrestes konjugiert zu anderen beweglichen Elektronen (eines zweiten Phosphatrestes, einer Imino-, einer Oxogruppe oder einer C-C-Doppelbindung). Quantenchemische Ansätze sollten zur Erhellung der Frage beitragen, woher der Energieinhalt dieser Moleküle rührt [9, 13].

Dabei wurden folgende Einsichten gewonnen: Bei den Nucleosidpolyphosphaten sind die Resonanzenergieveränderungen von erheblichem Einfluß. Die Resonanzenergie der Hydrolyseprodukte ADP beziehungsweise AMP ist höher als die Resonanzenergie der jeweils um einen Phosphatrest reicheren Nucleotide (ATP beziehungsweise ADP). Infolgedessen wird bei der Spaltung Resonanzenergie „freigesetzt". Bei anderen energiereichen Verbindungen ist der Resonanzenergie-Effekt ziemlich gering und trägt wenig zum Energieinhalt bei. Ein weiterer wichtiger Faktor sind elektrostatische Wechselwirkungen innerhalb des Moleküls. So ergab für ATP eine Berechnung [9] die im Formelschema angegebenen Formalladungen:



Man erkennt eine zentrale O—P—O-Kette mit positiven Ladungen. Anschaulich kann man dies als einen Elektronenmangel der Brücken-Sauerstoffatome deuten. Die endständig angeordneten Sauerstoffe tragen dagegen negative Formalladungen. Diese Ladungsverteilung führt zu den erwähnten elektrostatischen Wechselwirkungen, welche bei der Hydrolyse geringer werden. „Energiearme" Phosphate besitzen keinen solchen poly-positiven Kern. Charakteristisch für die „energiereiche Bindung" ist also nicht eine bestimmte kovalente Bindung mit besonderen Eigenschaften, sondern eine „energiereiche Region" aus mehreren Atomen.

Bei Enolphosphaten ist weiterhin die Tautomerisierungsenergie wichtig, da bei den einfachen Enolen die zugehörige Ketoform sehr viel energieärmer ist. Der Beitrag der freien Ionisierungsenergie der Hydrolyseprodukte zum „Energiereichtum" von Verbindungen ist bisher nicht abgeklärt.

Nach Fukui und Mitarbeitern (vgl. [13]) genügt die einfache π-Elektronenbeschreibung für das ATP nicht, da die Chelatkomplexbildung mit Mg^{++}-Ionen vermutlich eine erhebliche Rolle spielt. Durch eine Kalkulation nach dem Hückel-Verfahren kann man dabei die wahrscheinlichste Struktur des ATP-Metall-Komplexes und seiner Hydrolyseprodukte voraussagen und daraus auch Abschätzungen der Veränderungen des Energieinhaltes bekommen. Insgesamt ergeben aber die bisherigen Untersuchungen kein völlig klares Bild. Es ist zu erwarten, daß die Anwendung genauerer Verfahren zu einer einheitlicheren Theorie führen wird.

Wasserstoff-Brücken-Bindungen

Die Bedeutung der Wasserstoffbrücken im biologischen Bereich muß hier nicht betont werden. Die Kräfte, welche an der H-Brücken-Bindung teilhaben, können folgendermaßen klassifiziert werden [13]:

1. elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Molekülen;
2. wechselseitige Polarisierung der Moleküle;
3. kovalenter Bindungsanteil;
4. Abstoßungskräfte.

In Wasserstoffbrücken zwischen neutralen Molekülen (zum Beispiel 2 Wassermolekülen) ist die Wechselwirkung nach 1 etwa für die Hälfte der gesamten Bindungsenergie verantwortlich; 2 und 3 zusammen verursachen nahezu die ganze weitere Hälfte. Trägt einer der H-Brücken bildenden Partner Ladungen, so steigt der Anteil von 1 weiter an, wie beispielsweise für $H_9O_4^+$ durch eine *ab-initio*-Kalkulation gezeigt wurde. Durch Ladungen wird die Bindungsstärke in der Regel beträchtlich erhöht. Dies gilt auch für biologisch interessante Moleküle.

Man kann die Wasserstoff-Brücken-Bindung auch als ein Proton zwischen zwei mehr oder weniger „freien" Elektronenpaaren auffassen, wobei aber die Wechselwirkung mit einem der Elektronenpaare stärker ist; dies kann etwa durch folgendes Schema wiedergegeben werden:

$$\rangle N | \ldots\ldots\ldots H \ldots\ldots | N \langle$$

Wird diese Beschreibung, die zur Grundlage einer quantentheoretischen Berechnung gemacht werden kann, auf den genetischen Code angewandt, so läßt sich dieser nach Löwdin (in [12]) als ein bestimmtes Muster von Protonen und „freien" Elektronenpaaren darstellen. In den H-Brücken besteht nun die Möglichkeit von Ladungsverschiebungen, die allgemein formuliert werden können als:

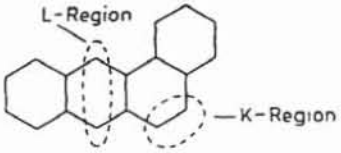
$$X - H \ldots . Y \rightleftharpoons X^- \ldots . H^+ \ldots . Y \rightleftharpoons X^- \ldots . H^+ - Y.$$

Findet ein solcher Protonentransfer zwischen den gepaarten Basen der DNS statt, so kann dies zu falscher Ablesung der DNS und dadurch zu Mutationen führen. Löwdin [12] konnte zeigen, daß der intermediäre Zustand die geringste Stabilität aufweist und somit eine Energiebarriere die Protonenbewegung hindert. Die Konformation ohne Ladungen ist in der Regel energieärmer und daher stabiler als diejenige mit erfolgter Ladungstrennung. Ein Protontransfer kann aber infolge eines Tunneleffektes auch in Fällen stattfinden, in welchen er nach der klassischen Theorie verboten ist. Dabei ist von besonderem Interesse die gleichzei-

tige Bewegung von 2 Protonen in entgegengesetzter Richtung, welche zu symmetrischer Potentialverteilung und damit erhöhter Wahrscheinlichkeit des Tunneleffektes führt. Eine Berechnung nach dem PPP-Verfahren ergab für mehrere Basenpaarungen eine Potentialbarriere von 45 bis 60 [kcal/Mol] für einen einfachen Protonenübergang; für gleichzeitigen Transfer von zwei Protonen erhält man eine Barriere von weniger als doppelter Höhe (75 bis 90 [kcal/Mol]). Liegen ionisierte oder angeregte Basenpaare vor, so haben die Zustände mit Ladung eine ziemlich hohe Wahrscheinlichkeit und bemerkenswerte Lebenszeiten von 10^{-6} bis 10^{-4} [sec]. Daraus wird auf eine Bedeutung des Tunneleffektes in der DNS nach vorhergegangener Störung durch Strahlung geschlossen.

Cancerogene Aromaten

Für die cancerogene Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe wurde von B. und A. PULLMAN eine Theorie entwickelt [9, 12]. Bei der Vielfalt krebsartiger Erkrankungen verwundert es nicht, daß die Theorie keine allgemeine Gültigkeit aufweist. Sie stimmt aber für die hautkrebserregenden Wirkungen von Aromaten gut mit den experimentellen Befunden überein. So kann unter anderem erklärt werden, weshalb 3,4-Benzpyren sehr stark cancerogen wirkt, Pyren und 1,2-Benzpyren dagegen völlig inaktiv sind. Auch 3,4-Benzphenanthren, 1,2,5,6-Dibenzanthracen, 1,2,5,6-Dibenzphenanthren und 1,2,3,4-Dibenzphenanthren sind Cancerogene, nicht hingegen das 1,2,3,4-Dibenzanthracen. Der Vergleich aktiver und inaktiver Verbindungen zeigt, daß nur die elektronische Feinstruktur Ursache der Cancerogenität sein kann. Aus MO-Berechnungen ergab sich, daß zwei Regionen der Moleküle entscheidend sind. Diese werden nach PULLMAN als K- und L-Region bezeichnet:

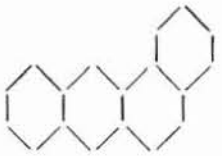


Die K-Region ist der Ort, an dem ortho-Addition erfolgen kann, in der L-Region besteht die Fähigkeit zur para-Addition. Um cancerogen zu sein, muß der Kohlenwasserstoff zwei Bedingungen erfüllen, die zunächst empirisch an Hand verfügbarer Daten erschlossen wurden und sich dann als zu Voraussagen geeignet erwiesen:

1. Die K-Region muß aktiv sein; der Index von β muß $\leq 3{,}31$ sein.
2. Wenn das Molekül eine L-Region besitzt, so muß für diese der Index von $\beta \geq 5{,}66$ sein (das heißt diese Region darf nur geringe Aktivität besitzen).

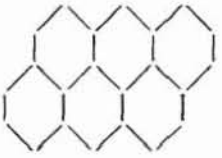
Offenbar geht die cancerogene Wechselwirkung mit bestimmten Zellstrukturen von der K-Region aus. Weist die L-Region zu hohe Aktivität auf, so kann durch die Reaktion dieser Region eine cancerogene Wirkung der Verbindung verhindert werden.

Diese Grundprinzipien der Theorie können leicht an Hand einiger Beispiele erläutert werden. Anthracen weist keine aktive K-Region, wohl aber eine sehr aktive L-Region auf und ist daher völlig inaktiv. Dies gilt ebenso für höhere linear-kondensierte Systeme (Tetracen, Pentacen usw.). Wird an das Anthracen-Molekül ein weiterer Ring gewinkelt angebaut:



so entsteht dadurch eine aktive K-Region (in diesem Fall mit 3,29 β), während die Aktivität der L-Region herabgesetzt wird (5,53 β). Der Anbau eines weiteren Rings zum Benzpyren

führt zu einer verstärkten Aktivierung der K-Region (3,23 β) und völliger Unterdrückung der Aktivität der L-Region, so daß diese Verbindung starke Cancerogenität zeigt. Entsprechende Überlegungen lassen sich für viele andere Aromaten anstellen. Bisher sind nur sehr wenige Verbindungen bekanntgeworden, welche die Bedingungen der Theorie nicht erfüllen und dennoch cancerogen sind. So ist 3,4-Benzphenanthren trotz einem Wert von 3,41 β für die K-Region aktiv. Möglicherweise sind hier sterische Verhältnisse von Bedeutung. Umgekehrt müßte das Anthanthren



nach den Berechnungen cancerogen sein; jedoch wurde bisher nie eine solche Wirkung beobachtet. Eine befriedigende Erklärung dafür steht noch aus. Von diesen Ausnahmen abgesehen, ergibt die Abfolge der β-Indices auch ein quantitatives Bild der Cancerogenität der Kohlenwasserstoffe.

Die hier dargestellte Theorie der Cancerogenität kann auf substituierte Kohlenwasserstoffe und Heterocyclen ausgedehnt werden. Auch Umsetzungen cancerogener Moleküle im Stoffwechsel können theoretisch beleuchtet werden. Trotz zahlreicher Untersuchungen von PULLMAN und Mitarbeitern gibt es aber bis heute keine geschlossene Theorie der Reaktionen. Die Einführung der Indices der Superdelokalisierbarkeit durch MAINSTER und MEMORY [14] erlaubt eine alternative Formulierung der PULLMAN-Theorie. Hier soll nicht näher darauf eingegangen werden; die Ergebnisse sind bis auf einen Fall mit denjenigen PULLMANS identisch.

Unabhängig davon, welche Darstellungsart gewählt wird, geht die Theorie davon aus, daß die erste Reaktion zwischen dem Aromaten und der Zelle ein elektrophiler Angriff am Cancerogen ist. FUKUI und Mitarbeiter haben eine andere Theorie entwickelt, wobei Zusammenhänge zwischen der errechneten nucleophilen Reaktionsfähigkeit und der Cancerogenität einer Verbindung erkennbar werden [13]. Offensichtlich

können krebserzeugende Stoffe auch leicht mit nucleophilen Gruppen reagieren. Dies konnte für verschiedene carcinogene Alkylierungsmittel nachgewiesen werden. Carcinogene Metalle treten möglicherweise als Kationen mit nucleophilen Zentren in den Zellen in Wechselwirkung.

Quantenchemische Pharmakologie

Die Berechnung und Erschließung von Molekülleigenschaften aus MO-Daten ist auch für die Pharmakologie von Interesse. In ähnlicher Weise, wie die Wirksamkeit von Cancerogenen zu erkennen ist, kann die mögliche Reaktionsfähigkeit von Pharmazeutika berechnet werden. Dies ist insbesondere für gezielte Synthesen von Stoffen mit bestimmten Wirkungsmechanismen bedeutsam. Allerdings müssen dazu der Ort der biologischen Wirkung im Organismus und der aktive Teil des Moleküls zumindest in groben Zügen bekannt sein. Über die Art der Wechselwirkung sollte ebenfalls etwas ausgesagt werden können. Die Forschungen auf diesem Gebiet stehen noch in den Anfängen (vgl. [9, 12]). Als ein Beispiel sei angeführt, daß neuere Untersuchungen Zusammenhänge der therapeutischen Wirkung von Chlorpromazin und Serotonin-Antimetaboliten (Reserpin, LSD) bei bestimmten Geisteskrankheiten mit der starken Elektronen-Donator-Wirkung dieser Moleküle wahrscheinlich gemacht haben [12].

Ausblick

Nicht eingegangen wurde im Rahmen dieses Beitrages auf die Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe (charge-transfer-Komplexe), die im biologischen Bereich zweifellos von erheblicher Bedeutung sind und über die auch zahlreiche quantenbiochemische Untersuchungen vorliegen [5, 11, 13]. Ein wichtiges Problem der Quantenbiochemie betrifft die Beschreibung der Makromoleküle, deren entscheidende Rolle bei allen Lebensvorgängen nicht hervorgehoben werden muß. Die Quantenmechanik kann heute voraussagen, daß bei sehr großen molekularen Systemen anomale Quantenzustände mit ungewöhnlichen Eigenschaften auftreten können [6]. Dabei handelt es sich „nicht um physikalische Pathologien" (Primas), sondern um ein fundamentales Phänomen, ohne dessen Berücksichtigung eine vollständige quantentheoretische Beschreibung von „Leben" nicht möglich sein wird. Das aus der Quantenmechanik bekannte Prinzip der Symmetrieverletzung kann zur Beschreibung solcher anomaler Quantenzustände herangezogen werden. So haben beispielsweise Ricciardi und Umezawa [15] ein Modell der Gehirnfunktionen auf dieser Grundlage gegeben. Die in der Chemie übliche Orbitalbeschreibung ist auf anomale Quantenzustände nicht anwendbar, so daß die gängigen Methoden der bisherigen Quantenbiochemie durch neue Verfahren ergänzt werden müssen. Die anomalen Zustände von Makromolekülen sind nicht ohne weiteres nachzuweisen und werden vom Experimentator in vielen Fällen nur bei einer spezifischen Suche aufgefunden [6].

Bisher praktisch noch nicht in Angriff genommen ist die quantentheoretische Betrachtung von Stoffwechselvorgängen und ganzen Stoffwechselsequenzen, welche mit der Bezeichnung einer „Quantenbiologie" belegt werden könnte. Bei derartigen Untersuchungen wäre die Annahme stationärer Zustände aber eine nicht mehr zulässige Idealisierung, da die Zeitabhängigkeit bei Stoffwechselprozessen eine entscheidende Rolle spielt. Das Hauptproblem besteht in der Lösung einer zeitabhängigen Schrödinger-Gleichung, wobei die Anfangsbedingung $\psi = \psi_0$ für die Zeit $t = t_0$ vorgegeben ist (zum Beispiel durch experimentelle Daten). Nach Löwdin gilt dafür folgender allgemeiner Ansatz (in [11]):

$$\psi_{(t)} = U \cdot \psi_0$$

wobei

$$U_{(t,t_0)} = e^{-\frac{2\pi i H (t-t_0)}{h}}$$

U wird als Evolutionsoperator bezeichnet. Mit Hilfe derartiger Verfahren würde auch die Untersuchung von Transportphänomenen und die submolekulare Betrachtung von Enzymkinetiken (beispielsweise allosterische Übergänge zwischen R- und T-Zuständen) im Prinzip möglich. Jedoch ist die experimentelle Basis bis heute viel zu gering; ferner sind bei den quantenmechanischen Berechnungen außerordentliche Schwierigkeiten zu erwarten.

Schließlich soll auf eine weitere methodische Schwierigkeit aufmerksam gemacht werden, die in einer zukünftigen quantenmechanischen Theorie der Stoffwechselprozesse eine Bedeutung haben wird. Nach Pattee [16] ist für eine solche quantitative Theorie auch eine vollständige quantenmechanische Beschreibung des Meßvorganges erforderlich. Dies gilt zum Beispiel auch für eine vollständige Theorie der Vorgänge von Transkription und Translation und damit des Vererbungsmechanismus. Eine solche vollständige Theorie würde einigermaßen genaue Aussagen über Mutationsraten ermöglichen, die mit Hilfe der „klassischen" Beschreibung nicht zu erhalten sind. Die dadurch zu erreichende Verbesserung des Modells der Transkription ist von sehr großer Bedeutung, da schon relativ geringe Unterschiede in der Mutationsrate über Aussterben oder evolutionäre Entwicklung einer Population und damit über das Grundphänomen der Evolutionsbiologie entscheiden können. Hieraus wird ersichtlich, wie auch derjenige Teil der biologischen Wissenschaften, der nicht unmittelbar mit der Physiologie in Zusammenhang zu stehen scheint, eine quantenbiochemische Grundlage hat, die in einer mathematisch formulierbaren Theorie darzustellen ist.

SCHRIFTTUM

Bemerkung: Die in den Sammelbänden [10], [11] und [12] enthaltenen Arbeiten sind hier nicht getrennt aufgeführt.

[1] F. Dessauer: Quantenbiologie. 2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964. — [2] D. Riesner, R. Römer, G. Maass, Biochem. Biophys. Res. Commun. **35**, 369 (1969). — [3] M. Eigen, Quart. Rev. Biophys. **1**, 3 (1968). — [4] B. Hess: Probleme der Regulation zellulärer Prozesse. Köln-Opladen 1968. — [5] A. Szent-Györgyi: Introduction to submolecular biology. New York-London 1960. — [6] H. Primas, Helv. Chim. Acta **51**, 1037 (1968). — [7] H. Preuss, Naturwissenschaften **56**, 272 (1969). — [8] E. Clementi, J. Chem. Phys. **46**, 4731 (1967). — [9] B. Pullman, A. Pullman: Quantum biochemistry. New York 1963. — [10] B. Pullman, M. Weissbluth: Molecular biophysics. New York-London 1965. — [11] B. Pullman: Molecular associations in biology. New York-London 1968. — [12] B. Pullman: Electronic aspects of biochemistry. New York-London 1964. — [13] I. Fischer-Hjalmars, Quart. Rev. Biophys. **1**, 311 (1969). — [14] M. A. Mainster, J. D. Memory, Biochim. biophys. Acta **148**, 605 (1967). — [15] L. M. Ricciardi, H. Umezawa, Kybernetik **4**, 44 (1967). — [16] H. H. Pattee, J. Theoret. Biol. **17**, 410 (1968).