

1893

116

SONDERDRUCK AUS  
„JAHRBUCH DES AUSLANDSAMTES  
DER DEUTSCHEN DOZENTENSCHAFT“ 1943  
BIBLIOGRAPHISCHES INSTITUT, LEIPZIG

---

DIE ERWEITERUNG DES MIKROSKOPISCHEN  
SEHENS UND IHRE AUSWIRKUNG AUF  
MORPHOLOGIE, KOLLOIDFORSCHUNG  
UND MIKROBIOLOGIE

*Von Dr. Helmut Ruska, Berlin  
Mit 13 Abbildungen*

Nachdem Sie die Physik und Technik der Übermikroskopie kennengelernt haben, werden Sie mit Recht die Frage an uns richten, ob sich ein solcher Aufwand lohnt, um Morphologie zu treiben. Denn die Morphologie ist in den letzten Jahren an Bedeutung gegenüber der Physiologie und Chemie stark in den Hintergrund getreten. Die großen Erfolge in der modernen biologischen Forschung — man denke z. B. an die Aufklärung des Mechanismus der Zellatmung und an die Reindarstellung oder Synthese von Vitaminen, Fermenten und Hormonen — sind mit physiologischen und chemischen Methoden errungen worden. Die Entwicklung der wissenschaftlichen Fragestellung wandte sich immer mehr vom starr morphologischen ab und richtet sich stärker auf die Vorgänge in den Lebewesen und deren stoffliche Grundlage. Zu Hilfe kam dieser Forschungsrichtung eine fortschreitend verbesserte Methodik, die es ermöglichte, den zeitlichen Ablauf physiologischer Vorgänge, sofern ein solcher methodisch überhaupt erfassbar war, mit großer Genauigkeit zu messen und in der chemisch-stofflichen Erforschung wenigstens grundsätzlich bis zum molekularen und atomaren Substrat vorzudringen. Im Gegensatz hierzu haben wir in der Morphologie, welche die räumliche Zuordnung der stofflichen Elemente festzulegen versucht, keine bis zum letzten Baustein der Materie reichende Vermessungsmöglichkeit. Es dürfte aber verständlich sein, daß die Bedeutung der Morphologie eine andere wäre, wenn es gelänge, in lebenden Zellen jedes Molekül nach seiner Lage und Reaktionsweise zu erkennen und eine lückenlose Brücke zwischen Morphologie und Chemie der Organismen zu schlagen. Denken wir nur daran, daß auch das Krebsproblem sich neuerdings als ein Strukturproblem darzustellen scheint, insofern nach Kögel und Erxleben anormal strukturierte Aminosäuren dem pathologischen Verhalten der krebsig entarteten Zelle zugrunde liegen. Gerade die Struktur gibt dem Belebten gegenüber dem Unbelebten ihr besonderes Gepräge. Der einzelne chemische Vorgang verläuft in der Zelle nach den gleichen Gesetzen wie im Reagenzglas und der Aufbau der organischen Stoffe führt hier wie dort zu den gleichen Produkten. Aber das Besondere im Chemismus des lebenden Getriebes, das Wachstum, die Fortpflanzung, das Reaktionsvermögen auf verschiedenartigste Reize, der Stoff- und Energiewechsel ist, wenn überhaupt, nur auf Grund der dem Leben eigenen, besonderen Bauweise zu verstehen. Wir haben uns daher bemüht, die Erkennung des Feinbaues einen Schritt weiterzutreiben, und es wird die Zukunft erst

## Die Erweiterung des mikroskopischen Sehens

entscheiden können, ob die gewonnenen Erkenntnisse unser Bestreben gerechtfertigt erscheinen lassen. Heute will ich Ihnen nur an einigen Beispielen erläutern, in welche Problemgebiete wir zunächst einzudringen versuchten. Dabei möchte ich an jenem Strukturgebilde anfangen, an dem die Synthese aller organischen Substanzen beginnt, nämlich an Chloroplasten, den das Blattgrün enthaltenden Zellgebilden der Kohlensäure assimilierenden Pflanze, und von da einerseits auf andere Strukturfragen übergehen, andererseits über die Pflanzenviren, die ihren Ausgang am Chlorophyllkorn zu nehmen scheinen, auch auf das Gebiet der tierpathogenen Krankheitserreger.

Betrachtet man ein grünes Blatt mit dem Lichtmikroskop, so kann man leicht feststellen, daß die grüne Farbe nicht gleichmäßig in den Zellen verteilt ist, sondern an bestimmten Körperchen haftet. Die ursprüngliche Vorstellung, es handle sich bei ihnen um flüssige Tröpfchen mit gelöstem Chlorophyll, in welchen durch die Energie der Lichtstrahlen die Synthese von Zucker und Stärke aus der Kohlensäure der Luft erfolgt, konnte nicht mehr aufrechterhalten werden, als es gelang, in den Chloroplasten nochmals eine feine Körnung nachzuweisen und aus dem polarisationsoptischen Verhalten außerdem auf eine Schichtenstruktur zu schließen (Mencke). Die Fabrikationszentren der Stärke mußten danach einen besonderen Bau aufweisen, sie bestanden aus Körnern, den Grana, einer Zwischensubstanz, dem Stroma, und einer Schichtung, die von einigen Autoren in der Anordnung, von anderen in einer Eigenstruktur der Grana vermutet wurde. Nach der stofflichen Seite komplizierten sich die Verhältnisse dadurch, daß neben dem Chlorophyll, Xantophylle, Lipoide und Nukleoproteine im Chloroplasten nachgewiesen wurden. Es ist nun gelungen, die Struktur des Chloroplasten weiter aufzuklären und wahrscheinlich zu machen, daß außer der Synthese des Zuckers auch die Synthese des Virusproteins in den Chloroplasten stattfindet.

Sie sehen auf Abb. 1 einen Chloroplasten aus der Tabakpflanze, der in den wenig durchstrahlbaren Innenteilen Grana und Stroma zeigt und an dem sich die Schichtstruktur als neues selbständiges Formelement nachweisen läßt. Der Chloroplast ist durchsetzt von sehr dünnen, runden Scheiben, die deutlich über den Chloroplastenrand hinaus-



Abb. 1. III 109/40. Rand eines Chloroplasten der Tabakpflanze mit großen und kleinen mehrfach übereinanderliegenden Scheiben; el. opt. 10000 : 1 nach G. A. Kausche und H. Ruska

ragen und über deren chemische Natur wir einstweilen nur so viel sagen können, daß ihre Substanz nicht in Chloroform löslich ist. Die Scheiben sind in der Zelle so ausgerichtet, daß sie möglichst viel Sonnenenergie auffangen; man kann daher annehmen, daß ihnen bei der Assimilation eine besondere Aufgabe zukommt. Wie gesagt, war eine Schichtung schon aus dem Phänomen der besonderen Formdoppelbrechung indirekt erschlossen worden, da man aber bei der Deutung der Doppelbrechungserscheinung von den einfachsten Voraussetzungen ausging, verlegte man die Schichtung in die lichtmikroskopisch sichtbaren Bausteine und dachte zunächst nicht an das Vorhandensein eines selbständigen dritten Formelementes. Diese Beobachtung ist insofern von grund-

sätzlicher Bedeutung, als sie zeigt, wie wichtig trotz ausgezeichneter indirekter Vermessungsverfahren die direkte Beobachtung sein kann. Die Grana kann man aus den Chloroplasten isolieren (Abb. 2a) und neben ihnen bei viruskranken Pflanzen einzelne stäbchenförmige Virusproteinmoleküle finden (Abb. 2b), die, wie zu sehen ist (Abb. 3), direkt in Verbindung mit dem Chloroplastenstroma zu entstehen scheinen. Die Moleküle der Stärke, deren Synthese bekanntlich ebenfalls an Chloroplasten erfolgt, lassen sich bis jetzt noch nicht morphologisch nachweisen. Nur die Abbildung der Moleküle der tierischen Stärke ist bisher gelungen, da diese besonders hohe Mole-

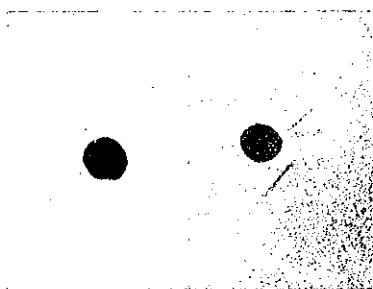


Abb. 2a. III 35/40    Abb. 2 b. III 26/40;  
Isolierte Grana aus gesunder (a) und kranker (b) Pflanze. Bei (b) stäbchenförmige Virusproteinmoleküle; el. opt. etwa 20000 : 1 nach G. A. Kausche und H. Ruska



Abb. 3. III 25/40. Grana und Virusproteinmoleküle mit Chloroplastenstroma; el. opt. 19000 : 1 nach G. A. Kausche und H. Ruska

kulargewichte erreichen und nicht kettenförmig, sondern kugelig gebaut sind (Abb. 4). Durch die Polarisationsmikroskopie, welche neben der Röntgenometrie das bedeutsamste Mittel der indirekten Strukturforschung darstellt, sind außer der Schichtenstruktur der Chloroplasten auch andere sublichtmikroskopische Strukturen erforscht worden. Insbesondere bei Gerüstsubstanzen der verschiedensten Art ließen sich solche Feinstrukturen nachweisen, deren Vorhandensein darin begründet ist, daß der Aufbau vom organischen Einmolekül bis zum lichtmikroskopisch sichtbaren Bereich nicht homogen erfolgt, sondern unter Bildung besonderer Zwischenglieder, deren Größen einerseits über der Molekülgröße, andererseits unter der direkten lichtmikroskopischen Wahrnehmbarkeit liegen. Man nennt diese Bausteine, die man

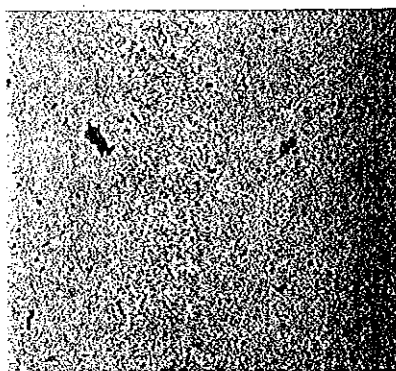


Abb. 4. 1984/40. Moleküle des p-Iodbenzoyl-glykogens; el. opt. 14000 : 1 nach E. Husemann und H. Ruska

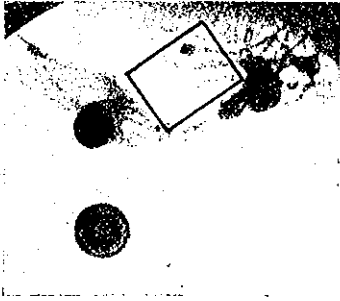


Abb. 5. Feinste Fibringerinnsel; lichtopt. 1400 : 1. Aufgenommen anschließend an 30 Minuten lange Untersuchungen im Übermikroskop nach C. Wolpers und H. Ruska



Abb. 6. II 115/39. Feinstruktur des Fibrins. Ausschnitt aus Abb. 5; el. opt. 9000 : 1 nach C. Wolpers und H. Ruska

förmigen Moleküle zu den langgestreckten Fibrinmizellen nur in paralleler Richtung stattzufinden scheint, gibt es andere Gerinnsel, die außer der Fadenstruktur eine Querstreifung erkennen lassen. Solche Gerinnsel, die nicht wie die Blutgerinnsel in wenigen Minuten entstehen, sondern 24 Stunden oder länger zur Abscheidung des Fibrins brauchen, bilden sich häufig in der Rückenmarkflüssigkeit bei tuberkulöser Meningitis. Wahrscheinlich haben die Moleküle bei der Entstehung des zarten Fibringerüstes genügend Zeit, sich nicht nur parallel, sondern auch innerhalb der Längsrichtung der Mizelle in gewissem Maße zu ordnen, so daß dadurch die regelmäßige Parallelstruktur zustande kommt (Abb. 7).

Auch Gerüstsubstanzen pflanzlicher Herkunft haben einen mizellaren Aufbau. Insbesondere ist er bei der Zellulose seit langem bekannt und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen nach dem Zusammenhang zwischen Struktur und mechanischen Eigenschaften gewesen. Man erkennt den Mizellaufbau dabei weniger leicht aus dem übermikroskopischen Bild eines Faserschnitts, sondern besser z. B. nach chemischen Eingriffen. Die Bausteine in der intakten Faser sind so dicht gepackt, daß die Faserteile entweder undurchstrahlbar oder bei höheren Strahlspannungen auch durchstrahlbar, aber homogen erscheinen. Bei natürlichen Zellulosefasern ist dies ebenso der Fall wie

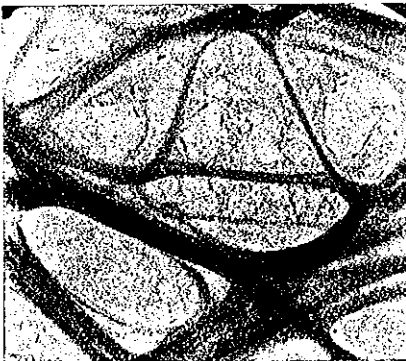


Abb. 7. II 1108/39. Liquorfibrin mit Querstruktur der Fibrinfäden; el. opt. 16 000 : 1 nach H. Ruska und C. Wolpers

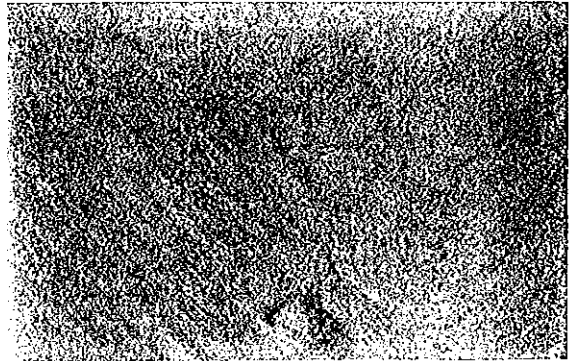


Abb. 8. 2641 40. Zellulose Mizelle aus Baumwolle; el. opt. 18000 : 1 nach H. Ruska und M. Kretschmer

bei künstlichen; man sieht nur selten Andeutungen von mizellaren Fäden. Durch Hydrolyse gelingt es indessen, die Zellulosemizelle freizulegen (Abb. 8) und ein Stück weiter in den rätselhaften Faserfeinbau einzudringen. Inwieweit solche Untersuchungen einmal für die Herstellung regenerierter Fasern wichtig sein werden, läßt sich noch nicht übersehen, weil auf diesem Gebiet die Empirie der theoretischen Forschung weit vorausgeeilt ist. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß eine völlige Auswertung aller Möglichkeiten bei dem heute für uns so wichtigen Problem der Faserherstellung um so eher erfolgen kann, je vollständiger auch unsere theoretischen Kenntnisse sind.

Die zu Anfang schon gezeigten Moleküle des Tabakmosaikvirusproteins neigen unter bestimmten physikalisch-chemischen Bedingungen ebenfalls zu einer Art Mizellbildung. Diese kann so weit fortschreiten, bis lichtmikroskopisch sichtbare, sog. „Viruskristalle“ entstehen (Abb. 9). Allerdings handelt es sich dabei nicht um eine Kristallisation im strengen Sinne der Mineralogie, denn man sieht aus den Bildern, daß die einzelnen



Abb. 9. II 992/39. „Kristallisiertes“ Tabakmosaikvirusprotein; el. opt. 16000 : 1 nach G. A. Kausche und H. Ruska



Abb. 10. II 1044/39. Reaktionsloses Gemisch von Goldteilchen und Virusprotein; el. opt. 16000 : 1 nach G. A. Kausche und H. Ruska

Proteinmoleküle nicht so streng geordnet sind, wie Atome oder Moleküle in einem einheitlichen Kristallgitter. Die Moleküle des Virusproteins sind häufig einzeln sichtbar und, wie es beim Blutfibrin, dessen Moleküle sehr viel kleiner sind, schon vermutet wurde, parallel geordnet. Die Moleküleenden liegen aber nicht in gleichen Schichtebenen, so daß auch ein echtes Kristallgitter nicht zustande kommt.

Auch für die Aufklärung des Mechanismus der Langeschen Goldsolreaktion, die zur Charakterisierung verschiedenartiger Eiweißkörper verwendet wird, war das pflanzliche Virusprotein ein wertvolles Untersuchungsobjekt. Wie G. A. Kausche gefunden hat, kann man mit ihm, wie es bei der Diagnostik der Eiweißveränderungen der Rückenmarkflüssigkeit in der Medizin üblich ist, definierte Reaktionsformen erhalten, die es erlauben, Unterschiede der Virusproteine unabhängig von ihrer pathogenen Wirkung im Reagenzglas festzustellen. Das rote Goldsol verändert sich dabei je nach den gewählten Versuchsbedingungen und nimmt eine nach blau wechselnde Farbtönung an, oder fällt aus der Lösung aus. Was dabei geschieht, zeigen die folgenden Bilder im einzelnen. Solange keine Reaktion eintritt (Abb. 10), sieht man die kolloiden Goldteilchen einzeln oder zu Gruppen gelagert als dunkle Punkte zwischen den stäbchenförmigen Virus-



Abb. 11. II 1122/40. Kolloides Gold und Tabakmosaikvirusprotein als „Rotflockung“ ausgefallen; el. opt. 15000 : 1 nach G. A. Kausche u. H. Ruska

teilchen. Je nach den Versuchsbedingungen kann nun unter Blaufärbung das Gold mit Gold zusammenreten, größere Aggregate bilden und ausfallen, oder es kann bei Anwesenheit von Virus auch Gold mit Gold und Virus mit Virus aggregieren, wobei die blaufärbenden Goldteilchen durch die Virusproteine in Schwebelage gehalten werden. Schließlich kann das Gold mit dem Virus zusammenreten, so daß sich die Goldkolloidteilchen in Abständen auf das fadenförmige Virusprotein setzen und eine rote Ausflockung entsteht (Abb. 11). In ähnlicher Weise ließen sich auch die Vorgänge bei der Goldsolreaktion des Liquor cerebrospinalis klären, wobei man die einzelnen Eiweißmoleküle allerdings nicht in dieser schönen

Weise sieht, weil sie sehr viel kleiner sind als die Moleküle des Virusproteins.

Das Studium der isolierten pflanzlichen Viren und der pflanzlichen Virosen ist indessen nicht nur, wie es scheinen könnte, für die Phytopathologie, sondern auch für die Medizin von großer Bedeutung, weil es sich hier um infektiöse Krankheiten handelt, bei denen der Erreger kein autonomes Lebewesen mehr ist, sondern ein besonders gebautes hochmolekulares Zellprodukt, dessen Eindringen in eine gesunde Zelle wiederum eine pathologische Synthese des gleichen Produktes verursacht. Es ist nun durchaus auch in der Pathologie der Viruskrankheiten von Mensch und Tier mit solchen Vorgängen zu rechnen, zumal ja eines der wesentlichsten Merkmale auch der tierischen Viren jenes ist, daß sie sich nicht wie andere Mikroorganismen auf toten Nährböden, sondern nur innerhalb lebender Zellen zur Vermehrung bringen lassen. Sie vermehren sich vielleicht dort nicht wie Mikroorganismen, sondern entstehen durch eine Synthese in der befallenen Zelle. Die Betrachtung einiger tierischer Viren, wie die der Pocken, der Ektromelie und des Myxoms (Abb. 12), legt solche Gedanken auch insofern nahe, als all diese Tierviren, wenn auch nicht die ausgesprochene stäbchenförmige Gestalt der Pflanzenviren, so doch eine mehr oder weniger kubisch-prismatische Form zeigen, wie sie Janßen allen Proteinmolekülen auf Grund ihrer inneren Struktur zuschreibt. Jedenfalls gleichen die tierischen Viren zunächst nicht etwa kleinen Kokken (Abb. 13), da ihnen die für Kokken und Bakterien charakteristischen Membranen und auch wechselnd organisierte Innenstrukturen fehlen. Andererseits haben sie, soweit wir das bis heute wissen, auch nicht eine so gesetzmäßige Struktur, daß sich mittels der Röntgen- oder Elektronenbeugungsaufnahmen Kristallinterferenzen nachweisen ließen. Die Frage nach der Natur dieser Erreger ist also nach wie vor noch offen, aber bei der Intensität, mit der



Abb. 12. 5150/40. Virus des Kaninchenmyxoms; el. opt.: 12000 : 1 nach H. Ruska

## Die Erweiterung des mikroskopischen Sehens

neuerdings von zahlreichen Seiten an diesem Problem gearbeitet wird, dürfen wir ihre Lösung in absehbarer Zeit erwarten.

Auch die pathogenen Bakterien und apathogene Mikroorganismen zeigen Erscheinungen, die als eine Art Virusbefall gedeutet werden können. Die Gruppe der diese Erscheinungen auslösenden infektiösen Agentien wird seit d'Hérelles berühmter Entdeckung als Bakteriophagen bezeichnet und führt zu sehr verschiedenartigen Veränderungen an Bakterienkulturen oder aber zu deren völliger Auflösung. Interessanter Weise hat der Vorgang der Bakterienveränderung unter dem Einfluß der Phagen, der auf eine eigentümliche Oberflächenreaktion zurückgeführt werden muß, die während der Lyse stattfindet, auch manche Beziehungen zu der Einwirkung gewisser Mittel der Desinfektion und Chemotherapie. So ergeben sich hier wie auf dem Gebiet der Strukturforschung neben rein theoretischen Erkenntnissen überall Anknüpfungspunkte zu wichtigen praktischen Aufgaben, zu denen die Übermikroskopie einen Beitrag leisten kann.

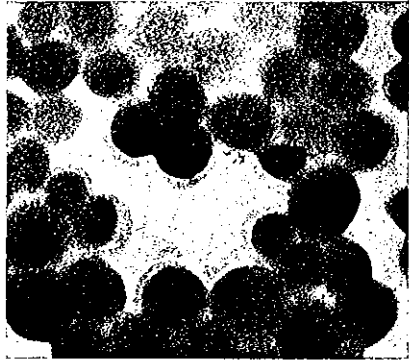


Abb. 13. 4816/40. Staphylokokken mit deutlich nachweisbarer Membran; el. opt. 12000 : 1 nach H. Ruska

## HINWEISE AUF HIER VERWENDETES UND NEUERES SCHRIFTTUM

- v. Borries, B. u. E. Ruska, Mikroskopie hoher Auflösung mit schnellen Elektronen. *Erg. d. exakt. Naturwiss.* 29, 237 (1940); dort die Literatur über Elektronenoptik.
- Jung, F., Zur Pathologie der roten Blutkörperchen, *Klin. Wschr.* 21, 1917 (1942).
- Jung, F., Degenerationserscheinungen an Erythrozyten, *Naturwiss.* 30, Heft 3031 (1942).
- Ruska, H., Über Grenzfragen aus dem Gebiet der Strukturforschung und Mikrobiologie, *Dtsch. Med. Wschr.* 1941, S. 281; dort Literatur über Anwendungen des Übermikroskops.
- Ruska, H., Morphologische Befunde bei der bakteriophagen Lyse, *Arch. f. Virusforschung*, 2, 345 (1942).
- Ruska, H., Versuch zu einer Ordnung der Virusarten, *Arch. f. Virusforschung* 2, Heft 5 (1943).
- Wolpers, C., Zur Feinstruktur der Erythrozytenmembran, *Naturwiss.* 29, 416 (1941).
- Wolpers, C. u. K., Zwickau, Zur Frage der Erythrozytenmembran, *Folia haematologica* 66, 211 (1942).