

Funktionen des Organismus zukommt. Insbesondere war eine solche Annahme lange Zeit für die Milchsäurebildung im Muskel als für die Kontraktion spezifische energieliefernde Reaktion gemacht worden, indem besonderer Wert auf den Zusammenhang zwischen Kontraktion und Säurebildung gelegt wurde. Es gelang jedoch *Lundsgaard* (17), zu zeigen, daß mit Jodessigsäure vergiftete Muskeln, die völlig ihrer Fähigkeit zur anaeroben Glucosespaltung beraubt sind, unter Ausschluß von Sauerstoff normale Kontraktionen ausführen können. Eine Milchsäurebildung ist somit für die Kontraktion nicht spezifisch. Die für die Kontraktion notwendige Energie wird unter diesen Bedingungen durch eine andere, von *Eggleton* entdeckte und besonders von *Fiske* (18) und *Meyerhof* (19) untersuchte, anaerob energieliefernde Reaktion, die Spaltung von Kreatinphosphorsäure, geliefert (Kreatinphosphorsäure = Kreatin + Phosphorsäure + 12 000 cal). Die hierbei freiwerdende Energie ist von der gleichen Größenordnung wie die pro Mol gebildeter Milchsäure freiwerdende. Hierdurch entfällt auch die Möglichkeit, die Säurebildung als spezifisch für die Muskelkontraktion zu betrachten, um so mehr als bei der Spaltung von Kreatinphosphorsäure die Reaktion nach der alkalischen Seite verschoben wird. Überhaupt hat die Vergiftung mit Jodessigsäure als Methode zur Ausschaltung der Glykolyse ohne Beeinträchtigung anderer Stoffwechselprozesse vielfach Anwendung gefunden.

Da bei vollkommener Sättigung mit Sauerstoff eine Anhäufung von Milchsäure im Muskel nicht stattfindet (Hemmung der Glykolyse in Sauerstoff, *Pasteursche* Reaktion), war bei Annahme der Milchsäurebildung als kontraktionsspezifischer Reaktion notwendig hier eine intermediäre Milchsäurebildung zu fordern. Das Verschwinden der intermediär gebildeten Milchsäure wurde von *Meyerhof* in der Weise erklärt, daß in Sauerstoff eine dauernde Resynthese der Milchsäure in Glykogen stattfindet. Diese Annahme gründet sich auf der Feststellung, das im Muskel anaerob angehäuften Milchsäure bei nachträglicher Zufuhr von Sauerstoff zum größten Teil zu Kohlenhydrat resynthetisiert werden kann. Einerseits fiel durch den Nachweis, daß die Glykolyse nicht kontraktionsspezifisch ist, die Notwendigkeit einer intermediären Milchsäurebildung weg, andererseits gelang es, in neueren Versuchen von *Lipmann* (20) zu zeigen, daß das Nichtauftreten von Milchsäure in Sauerstoff als eine

Hemmung der glykolytischen Reaktion in Sauerstoff gedeutet werden kann. Es konnte nämlich in Versuchen mit Muskelextrakt, dessen Glykolyse sauerstoffunempfindlich ist, nachgewiesen werden, daß die Hemmung der Glykolyse durch Sauerstoff (*Pasteursche* Reaktion) durch Zusatz positiver Oxydoreduktionssysteme der Indophenolreihe, die das im Extrakt fehlende Atmungssystem ersetzen, hervorgerufen werden kann. Eine Resynthese ist hier wegen mangelnder Energie ausgeschlossen.

Auch die spezifische Bedeutung für das Wachstum und insbesondere das pathologische Wachstum von Geschwülsten, die nach Entdeckung der großen Glykolyse wachsender Gewebe durch *Warburg* vielfach diskutiert wurde, ist teils durch direkte Untersuchungen, teils indirekt durch den Nachweis der Unspezifität der Glykolyse für die Kontraktion sehr unwahrscheinlich geworden. Da die Herbeischaffung von Oxydationsenergie von der Geschwindigkeit der Heranschaffung des Sauerstoffs an die Zelle abhängig ist, die bei sehr plötzlichem Energiebedarf (Muskelkontraktion) oder bei mangelnder Zirkulation (wachsendes Gewebe) nicht ausreichend sein kann, so erscheint es als einfachste Annahme, die anaerob energieliefernde Glykolyse im Sinne *Pasteurs* als eine Ersatzreaktion bei mangelndem Sauerstoff aufzufassen. [A. 48.]

#### Literatur.

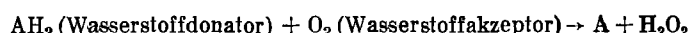
- (1) K. Lohmann, Biochem. Ztschr. 254, 381 [1932]. —
- (2) K. Myrbäck u. H. v. Euler, Ztschr. physiol. Chem. 203, 143 [1931]. — (3) Lohmann, Biochem. Ztschr. 237, 445; 241, 50 [1931]. — (4) Lohmann, ebenda 241, 67 [1931]. — (5) G. A. Levene u. E. F. Stiller, Journ. biol. Chemistry 104, 299 [1934]. — (6) Lohmann, Biochem. Ztschr. 262, 137 [1933]. — (7) O. Meyerhof u. Lohmann, Naturwiss. 19, 575 [1931]. — (8) E. Lundsgaard, Biochem. Ztschr. 269, 308 [1934]. — (8a) Vgl. A. Harden, diese Ztschr. 43, 205 [1930]; R. Nilsson, ebenda 46, 647 [1933]. — (9) C. A. Ashford u. E. G. Holmes, Biochemical Journ. 23, 748 [1929]. — (10) Lohmann, Biochem. Ztschr. 222, 324 [1930]. — (11) G. Embden, H. J. Deuticke u. G. Kraft, Klin. Wchschr. 12, 213 [1933]. — (12) O. Meyerhof u. W. Kieffling, Biochem. Ztschr. 264, 40 [1933]. — (13) O. Meyerhof u. Lohmann, Naturwiss. 22, 134 [1934]. — (14) E. M. Case, Biochemical Journ. 26, 759 [1932]. — (15) C. Neuberg u. M. Kobel, Biochem. Ztschr. 207, 232 [1929]. — (16) Lohmann, ebenda 254, 332 [1932]. — (17) E. Lundsgaard, ebenda 217, 162; 227, 51 [1930]. — (18) C. H. Fiske u. J. Subbarow, Journ. biol. Chemistry 84, 629 [1929]. — (19) O. Meyerhof u. Lohmann, Biochem. Ztschr. 196, 22, 49 [1928]. — (20) F. Lipmann, ebenda 268, 205 [1934].

## Dehydrasen.

Von Prof. Dr. A. BERTHO, München.

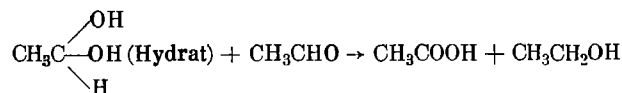
(Eingeg. 12. März 1934.)

Die Dehydrasen (Dehydrogenasen, Hydrokinasen) sind jene Enzyme, die die *Wiandtsche* Dehydrierungstheorie dafür verantwortlich macht, daß bei der Zellatmung paarweise gebundener Wasserstoff des Atmungssubstrats aktiviert und auf den molekularen Sauerstoff übertragen wird, im Sinne des Schemas:



Das dabei primär entstehende Hydroperoxyd, ein starkes Zellgift, sollte dann durch die in allen aeroben Zellen vorkommende Katalase (s. Abschn. II, Enzyme, Kap. 7), die damit bei der Zellatmung eine allgemeine funktionelle Bedeutung erhielte, in Wasser und Sauerstoff zerlegt werden. An Stelle des Sauerstoffs werden bei der Untersuchungsmethodik zellfremde Wasserstoffakzeptoren, wie z. B. Methylenblau (Methylenblau-technik!), Chinon u. a. benutzt. Da auch im biologischen Vorgang hydrierbare Substanzen als Wasserstoffakzeptoren dienen können, sind auch die biologischen an-

aeroben Dismutationsvorgänge, die bei der Gärung und Glykolyse eine Rolle spielen, als katalytische Dehydrierungen gekennzeichnet. Der einfachste Fall dieser Art ist die Disproportionierung von 2 Molekülen Aldehyd in Essigsäure und Alkohol unter der Wirkung einer Aldehyddismutase nach der Gleichung:



Nach dem Gesagten ist damit zu rechnen, daß bei den biologischen Oxydoreduktionen Dehydrasen und Mutasen, die man insgesamt als Oxydoreduktasen bezeichnet, identisch sind. In der Tat ist das *Schardinger*-Enzym der Milch imstande, Acetaldehyd einerseits bei Gegenwart von Sauerstoff oder Methylenblau zu dehydrieren und andererseits dismutativ nach obiger Gleichung in Essigsäure und Alkohol umzuwandeln.

Die Dehydrasen gehören zu den labilsten Biokatalysatoren, die wir kennen. Falls es, wenn überhaupt, gelingen sollte, eine Dehydrase aus der Zelle loszulösen, so scheitert ihre Untersuchung oft an der geringen Haltbarkeit der Enzymlösung. Zweifellos sind viele Dehydrasen mit den Strukturelementen der Zelle innig verknüpft und mit Hilfe der Methoden, die an den kohlehydrat- und eiweißspaltenden Enzymen entwickelt wurden, überhaupt nicht abzutrennen. Hier steht dann nur das dehydrasehaltige Zellmaterial für die Untersuchung zur Verfügung. Jedoch gibt es auch Dehydrasesysteme, wie z. B. das schon erwähnte *Schardinger*-Enzym der Milch, die frei von Zellen vorkommen und recht stabil sind.

Über die Natur der dehydrierenden Enzyme ist noch nichts bekannt, auch nicht darüber, ob etwa eine schwermetallhaltige Wirkgruppe in ihnen vorhanden ist. Beobachtungen von *Cook*, *Haldane* und *Mapson* (1) lassen die Möglichkeit zu, daß die Formicodehydrogenase des *B. coli* Kupfer enthält.

Das Problem, um das es geht, besteht darin, ob die Dehydrasen für den Atmungs Vorgang als ausreichende Katalysatoren betrachtet werden dürfen. Bekanntlich sieht die *Warburg*sche Theorie der biologischen Sauerstoffaktivierung im Atmungs Vorgang eine Schwermetallkatalyse durch Eisen und macht das sog. Atmungsferment (Abschn. II, Enzyme, Kap. 7) mit häminartiger Wirkgruppe für den Atmungs Vorgang verantwortlich, gibt aber neuerdings eine „Substrataktivierung“, die auf eine Dehydrogenasewirkung hinausläuft, zu. Damit nähert sich *Warburg* einer Kompromißvorstellung, die beide Theorien einschließt. Auch *Keilin* glaubt, beim Atmungsprozeß die Aktivierung des Sauerstoffs nicht entbehren zu können, und nimmt neben der Aktivierung des Substratwasserstoffs im Sinne *Wiand*s eine Aktivierung des Sauerstoffs durch eine nicht häminartige Oxydase an, wobei außerdem das von ihm wiederentdeckte häminhaltige Cytochrom (s. Abschn. II, Enzyme, Kap. 7) als Überträgerkatalysator fungiert.

Der Dehydrierungstheorie schließt sich die Reaktionskettentheorie der biologischen Oxydation und Reduktion von *Haber* und *Willstätter*, die eine Synthese der beiden Haupttheorien anstrebt und auf die hier nur verwiesen sei, insofern an, als auch bei ihr die allerdings unpaarige Abspaltung von Wasserstoff aus dem Substrat bei Gegenwart einer Dehydrase von grundsätzlicher Bedeutung für den Ablauf der Reaktion ist.

Die Auffassung von der Wirkung der Dehydrasen hat insofern eine Wandlung erfahren, als man neuerdings neben einer Spezifität dieser Enzyme zu den Wasserstoffdonatoren auch eine Spezifität zu den Wasserstoffakzeptoren in Erwägung zieht (2). Die Dehydrasen sind also nicht imstande, jeden thermodynamisch möglichen Wasserstoffakzeptor zu benutzen. Demnach sind günstige Redoxpotentialverhältnisse (siehe unten) im System  $AH_2$  (Wasserstoffdonator) — Dehydrase — B (Wasserstoffakzeptor) zwar notwendige, aber nicht ausreichende Bedingung für den Eintritt der Dehydrierungsreaktion im Sinne des Schemas  $AH_2 + B \rightarrow BH_2 + A$ . Die Gliederung der Dehydrasen in oxytrophe, d. h. solche, die speziell auf Sauerstoff als Akzeptor eingestellt sind, und anoxytrophe, d. h. solche, die ausgesprochen anaerobe Dehydrierungs- (Dismutierungs-) Vorgänge vermitteln, steht damit im Einklang. Infolge dieser zweifachen spezifischen Affinität ist also ein ternärer Komplex Donator — Enzym — Akzeptor für die Dehydrasewirkung verantwortlich (2). Manche Dehydrasen zeigen eine ausgesprochen spezifische Einstellung auf eine einzige Donatorsubstanz.

Die Succinodehydrase z. B. vermag außer der Bernsteinsäure nur noch Monomethylberusteinsäure als Donator zu benutzen (3). Die Dehydrase des Herzmuskels mit seinem Coferment ist ebenfalls sehr spezifisch (4). Sie vermag außer Milchsäure nur  $\beta$ -Oxy-buttersäure und Fructosediphosphat anzugreifen. Die Spezifität kann auch an sterische Bedingungen geknüpft sein. Die Malico-dehydrogenase aus Samen vermag nur l-Äpfelsäure, aber nicht die d-Form zu dehydrieren (3). Nach *Thunberg* (3) äußert sich die Spezifität der Dehydrogenasen teils in einem Vermögen, gewisse Substanzen an sich zu fixieren, teils in einer Aktivierung des Wasserstoffs dieser Substanz.

Die Ermittlung der Redoxpotentiale in biologischen Oxydoreduktionssystemen ist nach dem Gesagten von grundsätzlicher Bedeutung. Ebenso wie das Hämoglobin—Methämoglobin-System (5) oder das Cytochromsystem (6) reversible Potentiale zeigen, ließen sich auch verschiedentlich in den reversiblen Gleichgewichten, die sich unter der Wirkung von Dehydrasen einstellen, scharf definierte Potentiale ermitteln. Zu dem von *Lehmann* bzw. *Thunberg* sowie *Quastel* und *Welham* potentiometrisch bzw. mit Hilfe von Redoxindikatoren ermittelten eindeutig reversiblen Gleichgewicht Bernsteinsäure—Succinodehydrase—Fumarsäure hat sich ein weiteres unter Mitwirkung einer Dehydrase einstellbares reversibles Gleichgewicht gesellt (4). Milchsäure wird durch die durch ein Coferment aktivierbare Dehydrase des Herzmuskels in reversibler Weise zu Brenztraubensäure oxydiert. Milchsäure, Brenztraubensäure, Dehydrase und Coferment bilden in Gegenwart von Janusgrün oder Neutralrot ein thermodynamisch reversibles Oxydationssystem, dessen  $E_0$ -Wert — 181 mV beträgt. Auch die Oxydation der  $\beta$ -Oxy-buttersäure zu  $\beta$ -Keto-buttersäure unter der Wirkung desselben Enzyms ist reversibel.

Im Zusammenhang damit interessieren die Redoxpotentiale der lebenden Zelle, deren Existenz jedoch nicht unbedingt an die Gegenwart von Dehydrasen geknüpft ist. Für gelüftete Zellen ermittelt man durch Mikroinjektion der Redoxindikatoren oder potentiometrisch einen  $E_0$ -Wert von + 200 MV, was einem  $pH$ -Wert von 20 entspricht. Die Entscheidung der Frage, ob auch in der lebenden Zelle echte reversible Redoxgleichgewichte existieren, wird durch die Gegenwart des Sauerstoffs kompliziert, der in die Redoxsysteme der Zelle eingreift. *Wurmser* und *Geloso* (7) kommen nach dem Studium von Redoxsystemen, die sich von der Glucose ableiten, zu dem Ergebnis, daß derartige reversible und voneinander abhängige Systeme in der Zelle vorkommen, und daß sie bei Synthesen in der lebenden Zelle, die ja in der Hauptsache Reduktionsprozesse sind, als Wasserstofflieferanten auftreten. Im übrigen dürfte Ascorbinsäure (Vitamin C) neben Glutathion derjenige Bestandteil des Zellsaftes sein, der dessen Redoxpotential bestimmt.

Über die Dehydrasen der Bakterien hat *Quastel* (8) gelegentlich zusammenfassend berichtet. Von ihnen ist das dehydrierende Fermentsystem der Essigbakterien am eingehendsten untersucht. Bekanntlich war die Essiggärung der erste biologische Vorgang, an dem die Gültigkeit der Dehydrierungstheorie nachgewiesen wurde (9). Sie ist von *Wiand* und *Bertho* (10, 2) zum Zwecke der Prüfung allgemeiner Fragen, die die Dehydrierungstheorie betreffen, eingehend untersucht worden. Die Essiggärung hat sich als Folge von Dehydrierungsvorgängen, bei denen intermediär Aldehyd entsteht, erwiesen. Es kommen drei Vorgänge in Frage:  $\text{Alkohol} \xrightarrow{O_2} \text{Acetaldehyd}$  (I),  $\text{Acetaldehyd} \xrightarrow{O_2} \text{Acetaldehyd} \xrightarrow{O_2} \text{Essigsäure}$  (II),  $\text{Acetaldehyd} \xrightarrow{\text{Mutase}} \text{Essigsäure} + \text{Alkohol}$

(III), so daß also der Acetaldehyd auf doppelte Weise in Alkohol umgewandelt werden kann. (III) wäre nach *Wieland* und *Bertho* (10, 11) bei der Essiggärung nur von untergeordneter Bedeutung. Nach neueren Mitteilungen von *Windisch* (12) wird jedoch entsprechend der *Neuberg*-schen Auffassung (13) der Alkoholbildung nach (III) auch bei Aerobiose eine wesentliche Anteilnahme zugeschrieben. Durch Erzeugung naszierender Intermediärstufen im Zellstoffwechsel soll eine Reaktionsbeschleunigung hervorgerufen werden, so daß aus dem Ergebnis der Reaktion nicht auf ihren Verlauf geschlossen werden darf. Für (I) und (II) machen *Wieland* und *Bertho* eine Dehydrase verantwortlich. Ob (III) durch dasselbe (dann auch als Mutase wirkende) Ferment besorgt wird, ist fraglich.

*D. Müller* (14) hat an getöteten Essigbakterien die Akzeptorwirkung von Sauerstoff und Chinon gegenüber Isopropylalkohol untersucht. Da das Verhältnis der  $O_2$ -Aktivität zur Chinonaktivität (25—30 : 100, etwa wie bei lebenden Essigbakterien) (2) auch durch geeignete Vorbehandlung, wie Auswaschen usw., nicht gestört wird, käme offenbar im Sinne *Wielands* nur eine Alkoholdehydrase in Betracht, deren Destruktionstemperatur zu  $54,5^\circ$  ermittelt wurde. Demnach wäre es also nicht möglich, daß Sauerstoff durch Cytochrom oder echte Oxydasen aktiviert wird. Blausäure schädigt weit mehr die  $O_2$ -Atmung der getöteten Essigbakterien als die Chinonatmung, ist aber gegenüber toten Bakterien lange nicht so wirksam wie gegenüber lebenden. *Müller* (15) hat auch an lebenden und getöteten Essigbakterien den oxydativen Abbau von Methylalkohol studiert, der von lebendem *B. pasteurianum* beinahe vollkommen oxydiert wird, von Acetonbakterien dagegen nur bis zur Aldehydstufe. Nach ihm sollen beim Methylalkoholabbau drei Enzyme wirksam sein: eine Alkoholdehydrase, eine Aldehydrase und ein gegen Acetonbehandlung sehr empfindliches, Ameisensäure abbauendes Enzym.

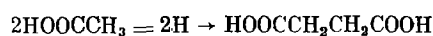
Der oxydative Abbau der Glucose durch Milchsäurebildner wie *B. Delbrückii* und *acidophilus* zu Kohlensäure und Wasser ist als Dehydrierungsvorgang erkannt worden (*Bertho* und *Glück*) (16). Hierbei wird der verbrauchte Sauerstoff, weil die Bakterien katalasefrei sind, als *Hydroperoxyd* wiedergefunden. Der respiratorische Quotient ist daher = 0,5. Entsprechende Verhältnisse sind an *B. bulgaricus* von *Fromageot* (17) sowie an den den Milchsäurebildnern nahestehenden Pneumococcen aufgefunden worden. *Davis* (18) hat die Befunde mit *B. Delbrückii* bestätigt und beobachtet, daß Lactat veratmet wird, denn die Veratmung von Glucose, nicht aber die von Lactat, wird durch Jodessigsäure verhindert. *Lineveaver* (19) hat mit Hilfe der MB-Technik die Gegenwart typischer Dehydrogenasen in *Azotobacter vinelandii* demonstriert.

*Schott und Borsook* (20) haben gezeigt, daß gekoppelte Reaktionen in biologischen Systemen Vermittler-substanzen bedürfen. Zum Beispiel ist für die Reduktion von Pyruvat zu Lactat, die durch die bei der anaeroben Oxydation von Formiat zu Bicarbonat freiwerdende Energie zustande kommt, wobei toluolbehandeltes *B. coli* als Fermentsystem benutzt wird, die Gegenwart von Methylviolett, für die Reduktion von Fumarat zu Succinat, die durch die Energie der anaeroben Oxydation Lactat—Pyruvat zustande kommt, MB als Vermittler nötig.

Über die bei den verschiedenen Dehydrierungsvorgängen beteiligten Dehydrogenasen der Hefe ist nur wenig bekannt. Nach *v. Euler* (21) steht ein durch Cozymase aktiviertes Oxydoreduktionssystem, die sog. Kohlenhydratreduoxase oder Hexosephosphatdehydrogenase im Mittelpunkt des Kohlenhydratabbaues

durch Hefe. Tatsächlich wirken sowohl Adenylpyrophosphorsäure als auch Cozymase bei der Dehydrierung von Hexosephosphaten durch Extrakte von Pflanzensamen als Coferment (22). Man darf annehmen, daß das erwähnte Dehydrasesystem die nach der Glykolyse entstandenen  $C_3$ -Körper dehydriert. Ausgehend von der Beobachtung, daß die Entfärbung des MB in rein alkalischer Zuckerlösung über Dioxyaceton bzw. Redukton (Enoltartronaldehyd) erfolgt, vermutet *v. Euler* (23), daß auch die enzymatische Entfärbung des MB durch Dehydrogenasen über Dioxyaceton oder ein Redukton geht, wobei Cozymase mitwirkt. Andererseits sprechen gewisse Befunde dafür, daß auch das Zuckermolekül direkt angegriffen werden kann. So sind aus dem tierischen Organismus Dehydrogenasen bekanntgeworden, wie die Glucosedehydrogenase, die Zucker direkt anzugreifen vermögen. Hier ist Gluconsäure vermutlich das einzige Oxydationsprodukt (24). Nach *Harrison* (25) ist die Aktivität der Glucosedehydrogenase an das Vorhandensein einer Aldehydgruppe geknüpft.

Mit besonderem Vorteil hat man die durch 20stündiges Schütteln mit Sauerstoff an Reservestoffen verarmte Hefe in ihrer dehydrierenden Wirkung untersucht (26). Hefe ist imstande, Äthylalkohol sowohl bei Gegenwart von Sauerstoff als auch von MB zu Essigsäure zu dehydrieren. Es ergab sich, daß mit Sauerstoff nach 1 h die Hälfte des umgesetzten Alkohols zu Essigsäure, die andere zu Kohlensäure oxydiert wurde.  $CO_2/O_2$  ist daher 0,5 (27). Die Differenz: Alkoholumsatz minus  $CO_2$  plus Essigsäure besteht aus Bernsteinsäure. Auch Aldehyd wird dehydriert, doch gewinnt bei erhöhter Aldehydkonzentration der Vorgang der Dismutierung gegenüber der Dehydrierung die Oberhand (26). Der enge Zusammenhang zwischen biologischer Oxydation und der anaeroben Gärung wird in diesem einfachsten Fall wieder deutlich. Auch Milchsäure wird durch Unterhefe zu Essigsäure dehydriert, deren zentrale Stellung im oxydativen Stoffwechsel damit hervortritt. Mit Milchsäuredehydrase aus frischer Hefe kann die Abnahme der Milchsäure und die Bildung von Brenztraubensäure verfolgt werden. Weil Methylglyoxal ebenfalls, und zwar wesentlich rascher als Milchsäure dehydriert wird, dürfte nach *Wieland* und *Claren* (26) die Oxydation des Methylglyoxals bei der Hefe nicht über Milchsäure laufen. Auch Essigsäure wird von der Hefe dehydriert, allerdings nur bei Gegenwart von Sauerstoff (27, 28). Dabei entstehen Wasser und Kohlensäure. Unterbricht man die Oxydation zu einem Zeitpunkt, wo Acetat weitgehend oxydiert ist, so werden 5% Bernsteinsäure und 10% Zitronensäure als Bleisalz gefaßt. Äthylalkohol tritt dabei nicht auf. Die Bernsteinsäure entsteht offenbar durch unpaarige Dehydrierung der Methylgruppen zweier Essigsäuremoleküle, eine Ansicht, die von *Thunberg* zuerst geäußert wurde:

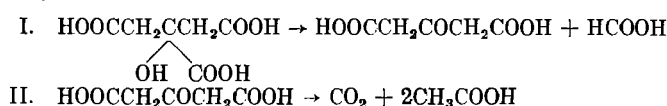


Bernsteinsäure wird von Hefe nur ein Drittel so schnell umgesetzt wie Essigsäure. Die Bernsteinsäure, die an der Enzymoberfläche entsteht, stellt einen angeregten Zustand dar. Sie besitzt die Aktivierungswärme ihrer chemischen Entstehung und inaktiviert sich nur zum kleinen Teil zum normalen Molekül der Bernsteinsäure. Damit wird klar, warum bei der Essigsäuredehydrierung die Stufe der Bernsteinsäure dennoch durchlaufen werden kann.

Die Bildung der Zitronensäure soll durch aldolartige Kondensation von Oxalessigsäure mit Essigsäure zustande kommen. Versuche, dies zu verwirklichen, führten zu keinem Ergebnis. Der Kohlenhydratstoffwechsel der Hefe

ist offenbar analog dem der Schimmel- und Schleimpilze. Der Synthese der Bernsteinsäure geht stets enzymatischer Zuckerzerfall in Alkohol und Kohlensäure oder Milchsäure voraus. Da, wie im nächsten Abschnitt erwähnt, der Übergang Essigsäure—Bernsteinsäure das bisher fehlende Glied im oxydativen Abbau des Muskels darstellt, erscheint im Falle der Hefe die Reaktionsfolge (die nur mit Hilfe von Sauerstoff, aber nicht von MB zustande kommt): Kohlenhydrat → Methylglyoxal bzw. Milchsäure → Brenztraubensäure → Acetaldehyd + CO<sub>2</sub> → Essigsäure → Bernsteinsäure → Fumarsäure → Äpfelsäure → Oxalessigsäure → Brenztraubensäure + CO<sub>2</sub> usw. einigermaßen gesichert. Äpfelsäure konnte bisher noch nicht aufgefunden werden, während sich nach unveröffentlichten Versuchen von Wille Fumarsäure nachweisen ließ (s. Schema unten).

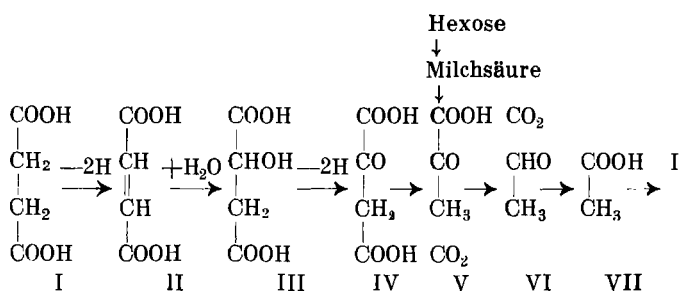
Wieland und Sonderhoff (29) haben im Anschluß daran auch die anaerobe Vergärung der Zitronensäure durch Hefe studiert. Dabei werden Essigsäure, Ameisensäure, Kohlensäure und Bernsteinsäure gebildet. Mit Ausnahme der Ameisensäure können diese Produkte durch Hefe oxydiert werden. Dies stimmt damit überein, daß die Gärung der Zitronensäure ihre enzymatische Oxydation einleitet. Nach dem Schema:



müßte die Hefe ein Ferment enthalten, das Ameisensäure abspaltet. (I) und (II) müssen von einer Dehydrierung begleitet oder gefolgt sein, wodurch die Entstehung der Bernsteinsäure erklärt ist.

D. Müller (30) hat aus Lebedewschem Macerations-saft eine Alkoholdehydrase isoliert, die mit Sauerstoff Isopropylalkohol zu Aceton dehydriert, und zwar ohne jede Mitwirkung eines sauerstoffaktivierenden Systems.

Die Dehydrasen des Muskels betätigen sich in der oben angegebenen Reaktionsfolge, die insbesondere durch die Arbeiten von A. Hahn (31) mit Ausnahme der Stufe Essigsäure — Bernsteinsäure sichergestellt ist.



Die Succinodehydrase des Muskels verwandelt Bernsteinsäure in Fumarsäure, die unter der Wirkung einer Hydratase in Äpfelsäure übergeht. Nur die Herzmuskulatur des frisch getöteten Tieres vermag sowohl mit Sauerstoff als auch mit MB die Äpfelsäure über Oxalessigsäure bis zur Brenztraubensäure abzubauen. Die Teilfermente, die bei den von der Äpfelsäure ausgehenden Umwandlungen wirksam sind, sind uns im einzelnen nicht bekannt, weil bereits totes Zellmaterial Äpfelsäure nicht mehr weiter umwandelt.

Der Muskel besitzt auch eine spezifische Milchsäuredehydrase (32, 4), die ein reversibles Redoxsystem einstellen kann. Sie bildet Brenztraubensäure, die nach Hahn stets in der Zelle vorkommt. Damit ist der Anschluß an den anaeroben Teil des Kohlenhydratstoffwechsels erreicht. Dafür, daß die oben angegebene Reaktionsfolge besteht und infolge der Gleichgewichte

auch rückläufig werden kann, spricht u. a. ein Versuchsergebnis von Stöhr (33), wonach mit Bernsteinsäure gefütterte männliche Ratten 4 h nach der Verfütterung einen starken Anstieg des Leberglykogens zeigen.

Von anderen Dehydrasen des tierischen Organismus seien erwähnt: Eine Hydrochinondehydrase im Muskel (34), das sogen. Leberenzym, das die Dehydrierung und Disproportionierung von Aldehyd zu bewerkstelligen vermag (35), eine Reihe von anoxytropen Dehydrasen, wie die Hexosediphosphatdehydrogenase aus Acetonleber und -muskel (36), die Citricodehydrase und die Glucosedehydrogenase aus Leber (37) und schließlich ein im Pankreas vorhandenes Ferment, das Fett zu dehydrieren vermag (38).

Auf die Bedeutung der Cofermente für die beim aeroben und anaeroben Kohlenhydratabbau beteiligten Dehydrierungsprozesse ist schon hingewiesen worden. Es sind in erster Linie Adenylsäuren. Die Cozymase, der Aktivator der Hefe, ein Mononucleotid, steht der Muskeladenylsäure nahe und ist nicht mit Adenosintriphosphat identisch (39). Die Cozymase wirkt nach v. Euler als Coferment der Kohlenhydratreduktase (22). Die enzymatische Dehydrierung von Äpfelsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äthylalkohol und Glutaminsäure mit MB wird durch ein aus Hefekochsaft bereitetes Cozymasepräparat aktiviert (40). Möglicherweise mit Cozymase identisch ist das Coferment der Milchsäureoxydation durch die Dehydrase des Herzmuskels (41). Adenylpyrophosphorsäure wirkt auf die MB-Reduktion mittels Muskeldehydrase kräftig aktivierend. Es handelt sich hier zweifellos um eine Aktivierung des Dehydrierungsvorgangs (42). Ebenso vermag auch das von Embden aus Herzmuskulatur isolierte Nucleotid die MB-Entfärbung in Gegenwart pflanzlicher und tierischer Dehydrogenase zu beschleunigen. Beide Male dürfte dieselbe Dehydrase im Spiele sein (42). Holmberg (43) nimmt an, daß die Aktivierung der MB-Entfärbung durch gewisse Pflanzensamen mittels Cozymase und Adenosintriphosphat durch Donatorwirkung dieser Substanzen zustande kommt.

Nach Lohmann (44) sind die beiden leicht hydrolysierbaren Phosphorsäurereste der Adenylpyrophosphorsäure nicht an die Aminogruppe des Adenins gebunden, während Barrenscheen (45) ihre Bindung nach Art einer Iminopyrophosphorsäure annimmt.

Die Bedeutung der Sulfhydrylkörper im Zellstoffwechsel liegt vielleicht darin, daß sie die Potentialverhältnisse bei den Zellreaktionen regeln (s. o.). Andererseits vermag das Glutathion als Coferment der Methylglyoxalase zu wirken (46). Die Annahme einer Betätigung der Thiosysteme als Überträgerkatalysatoren im oxydativen Spaltstoffwechsel in Verbindung mit einer Dehydrase stößt auf die Schwierigkeit, daß ein sehr stark negatives Reduktionspotential zur Überführung der SS-Körper in die SH-Körper notwendig wäre. Über die zentrale Stellung der Sulfhydrylkörper bei der Steuerung des intrazellulären Umsatzes von Eiweiß und Kohlenhydrat und deren Verknüpfung mit den Oxydoreduktionsprozessen hat Waldschmidt-Leitz c. s. (47) eine Hypothese aufgestellt, auf die hier verwiesen sei.

Bei den Flavinen (Lyochromen), denen auch das „gelbrote Oxydationsferment“ Warburgs zuzurechnen ist (48), darf die obenerwähnte Überträgerwirkung angenommen werden (49). Vielleicht gilt dies auch für das den Flavinen nahestehende Vitamin B<sub>2</sub>.

#### Literatur.

- (1) Cook, Haldane u. Mapson, Biochem. Journ. 25, 534 [1931]. — (2) A. Bertho, Liebigs Ann. 474, 1 [1929]. — (3) T. Thunberg, Biochem. Ztschr. 258, 48 [1933]. — (4) I. Banga, K. Laki u. A. Szent-Györgyi, Hoppe-Seylers Ztschr. physiol.

Chem. 217, 43 [1933]. — (5) J. B. Conant u. M. Pappenheimer, Journ. biol. Chemistry 98, 57 [1932]. — (6) Th. B. Coolidge, ebenda 98, 755 [1932]. — (7) Journ. Chim. physique 25, 641 [1928]; 26, 424, 447 [1929]. Compt. rend. Acad. Sciences 192, 680 [1931]. — (8) Erg. Enzymforsch. I, 209 [1932]. — (9) H. Wieland, Ber. Dtsch. chem. Ges. 46, 3327 [1913]. — (10) Liebigs Ann. 467, 95 [1928]. — (11) A. Bertho u. K. P. Basu, ebenda 485, 26 [1931]. — (12) Biochem. Ztschr. 250, 466 [1932]. — (13) Ebenda 166, 454 [1925]; Naturwiss. 14, 758 [1926]. — (14) Biochem. Ztschr. 254, 102 [1932]. — (15) Ebenda 254, 97 [1932]. — (16) Liebigs Ann. 494, 159 [1932]. — (17) Biochem. Ztschr. 267, 202 [1933]. — (18) Ebenda 265, 90 [1933]. — (19) Journ. biol. Chemistry 99, 575 [1933]. — (20) Science 77, 589 [1933]. — (21) Skand. Arch. Physiol. 59, 201 [1930]. — (22) T. Thunberg, ebenda 63, 99 [1931]. H. v. Euler u. R. Nilsson, Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. 194, 260 [1930]. — (23) Ebenda 217, 1 [1933]; Liebigs Ann. 505, 73 [1933]. — (24) D. C. Harrison, Biochemical Journ. 26, 1295 [1932]. — (25) Proceed. Roy. Soc., London, Serie B 113, 150 [1933]. — (26) H. Wieland u. B. Claren, Liebigs Ann. 492, 183 [1932]. — (27) H. Wieland u. R. Sonderhoff, ebenda 499, 213 [1932]. —

(28) H. Wieland u. F. Wille, ebenda 503, 70 [1933]. — (29) Ebenda 503, 61 [1933]. — (30) Biochem. Ztschr. 262, 238 [1933]. — (31) Ztschr. Biol. 93 (N. F. 75), 121 [1932]. — (32) A. Hahn, ebenda 88, 89, 516 [1928]; 91, 315 [1931]. — (33) Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. 217, 156 [1933]. — (34) H. Wieland u. A. Lawson, Liebigs Ann. 485, 193 [1931]. — (35) H. Wieland u. K. Frage, Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. 186, 195 [1930]. — (36) D. C. Harrison, Biochemical Journ. 25, 1011 [1931]. — (37) F. Bernheim, ebenda 22, 1178 [1928]. — (38) N. Berend, Biochem. Ztschr. 260, 490 [1933]. — (39) K. Myrbäck, H. v. Euler u. H. Hellström, Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. 212, 7 [1932]. — (40) B. Andersson, ebenda 217, 86 [1933]. — (41) J. Banga u. A. Szent-Györgyi, ebenda 217, 39 [1933]. — (42) H. J. Deuticke, Pflügers Arch. Physiol. 230, 556 [1932]. — (43) Skand. Arch. Physiol. 64, 177 [1932]. — (44) Biochem. Ztschr. 254, 381 [1932]. — (45) Ebenda 265, 141 [1933]. — (46) K. Lohmann, ebenda 254, 332 [1932]. — (47) Hoppe Seylers Ztschr. physiol. Chem. 215, 64 [1933]. — (48) O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Ztschr. 257, 492 [1933]; 258, 496 [1933]; 260, 499 [1933]. — (49) Th. Wagner-Jauregg, Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 1298 [1933]. [A. 42.]

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Deutsche Bunsen-Gesellschaft für angewandte physikalische Chemie e. V.

39. Hauptversammlung vom 17. bis 20. Mai 1934 in Bonn a. Rh.

Die Versammlung wurde durch den 1. Vorsitzenden der Gesellschaft, Geh. Rat Prof. Dr. Schenck, Münster, in der neuen Aula der Universität begrüßt.

Im Vorjahre fand die Tagung in Karlsruhe statt, der Stadt, in der Haber die erste technische Ammoniaksynthese gelang; die diesjährige Tagung führte nach Bonn, in die Nähe der Kölner AChEMA. Das Land stromaufwärts von Bonn ist die Wiege der aromatischen Chemie, stromabwärts liegen die großen Werke der chemischen Industrie. In Karlsruhe grüßte die Versammlung zum ersten Male Hitlers Reich, in diesem Jahre ist sie mit ihm vertraut. Eine Konzentration aller Sinne auf das Ganze ist erforderlich und eine Aktivierung der schöpferischen Kräfte. In Zusammenarbeit mit der „Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft“ hat die Bunsen-Gesellschaft eine Anzahl von vordringlichen Aufgaben in Angriff genommen und hofft es künftig in erweitertem Maße tun zu können, um zu ihrem Teil an der Arbeit der Gesamtheit beizutragen.

In der geschäftlichen Sitzung wurde Prof. Dr. H. G. Grimm, Ludwigshafen, zum 1. Vorsitzenden gewählt, 2. Vorsitzender wurde Geh. Rat Schenck. Schatzmeister wie im Vorjahre: Prof. Dr. F. Bergius, Heidelberg. — Die nächste Tagung 1935 findet wieder zur Pfingstzeit statt; über die in Aussicht genommenen Tagungsorte Graz oder Danzig soll noch entschieden werden.

#### Zusammenfassende Vorträge zum Hauptthema:

„Aufgaben und Ziele der physiko-chemischen Forschung in der organischen Chemie.“

E. Hertel, Bonn: „Physikalisch-chemische Probleme der organischen Chemie.“

Die organische Chemie arbeitet mit Raummodellen von Molekülen, die gewisse Isomere, optische Antipoden usw. vorsehen lassen, sie vermag diese vorausgesagten Körper auch zu isolieren, bei der Zuordnung der isolierten Körper zu den Raummodellen versagen aber im allgemeinen die chemischen Methoden und müssen durch physikalische ergänzt werden. Eine der Hauptaufgaben physikalisch-chemischer Forschung in der organischen Chemie besteht darin, das geometrische Modell organischer Moleküle zu kontrollieren, zu ergänzen und zu präzisieren. (Ermittlung von Winkelungen, Konfigurationsbestimmungen bei cis-trans-Isomeren durch Dipolmessungen, absolute Konfigurationsbestimmungen bei optischen Antipoden, Problem der freien Drehbarkeit.) Besonders eingehend behandelte Votr. das letztgenannte Problem, das im Bonner Institut in verschiedenen Arbeiten studiert worden ist. — Die physikalische Chemie leistet aber noch mehr: Sie überlagert dem geometrischen Modell ein energetisches, aus dem das physikalische und chemische Verhalten der Moleküle gedeutet werden kann (Vektorensystem der lokalisierten Dipole, Ellipsoid der Pola-

risierbarkeit, Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität usw.). — Eine andere Frage physikalischer Natur ist die nach den innermolekularen Feldern und ihren Kräften (Kernschwingungsspektrum, ortsgebundene und bewegliche Elektronen). Hier scheint die quantenmechanische Behandlung von Hückel und Pauling von entscheidender Bedeutung zu werden. — Schließlich behandelte Votr. noch das Studium der Oberfläche der Moleküle und der Felder ihrer Umgebung — es gibt hier nur wenige Methoden: u. a. Protonenstrahlen (Protonenaffinität), Komplexbildung — sowie die Eingriffe in das Molekül. Solche Eingriffe können erfolgen durch Lichtabsorption, durch Elektronenstoß, durch Atome und Radikale, durch kollidierende Moleküle. —

K. W. F. Kohlrausch, Graz<sup>1)</sup>: „Ramanspektrum und organische Chemie.“

Der Ramaneffekt hat für die organische Chemie eine große Bedeutung; weil er ein gegenüber der Ultrarotmethode sehr einfaches Verfahren für die Bestimmung des „Kernschwingungsspektrums“ vielatomiger Moleküle liefert, das außerdem exakter ist als die Ultrarotmethode. Unter Kernschwingungsspektrum versteht man die Gesamtheit der Schwingungen, welche die Atome im Molekül gegeneinander ausführen können.

Einen direkten theoretischen Zusammenhang zwischen Molekülbau und Spektrum herzustellen, ist zurzeit nicht möglich, weil das innermolekulare Kraftfeld zu wenig bekannt ist, weil die Übertragung der Makromechanik auf molekulare Dimensionen möglicherweise unstatthaft ist und weil schließlich die organischen Moleküle eine zu komplizierte Rechnung erfordern. Man ist daher auf Empirie angewiesen, und für die Auswertung der Spektren faßt man folglich am besten Atome gleichwertiger Bindungen zu Gruppen zusammen. — An zahlreichen Illustrationsbeispielen erläuterte Votr. dieses Verfahren, zeigte die Zuverlässigkeit der erhaltenen Ergebnisse und ging auf die im Ramanspektrum sich äußernden konstitutiven Einflüsse ein (übernormale Intensität der Linien, Frequenzverschiebungen). — Von dem Ziel der Auswertung aller Linien des gesamten Spektrums ist man heute noch weit entfernt, das Erreichen dieses Zieles dürfte den Abschluß einer Entwicklungsstufe bedeuten. —

Chr. Gerthsen, Gießen: „Erzeugung, Beschleunigung und Beugung von Protonenstrahlen.“

Votr. behandelte zwei Fragen: Wie kann man schnelle Protonen erzeugen, und wie kann man ihre Wellennatur nachweisen? Obwohl die ursprüngliche Anordnung von Wien im Prinzip auch heute noch zur Erzeugung der Kanalstrahlen benutzt wird, hat man doch den bei Verwendung hoher Spannungen bedeutenden apparativen Aufwand vermindern können, indem man die Protonen der nacheinander wiederholten Einwirkung eines geringeren Potentialgefälles aussetzte. — Der Nachweis der Wellennatur der Protonenstrahlen durch Beugungsversuche ist schwierig, weil entsprechend der kleinen

<sup>1)</sup> Vgl. a. Stichwort Ramaneffekt im Sachregister, diese Ztschr. 43, 1175 [1930]; 44, 1012 [1931]; 45, 827 [1932].