

Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Atmung und Gärung (Desmolyse)*)

Von Dozent

Dr. WILHELM FRANKE,
Chem. Laboratorium
der Bayrischen Akademie
der Wissenschaften,
München.

Inhalt: I. Die Entwicklung unserer Vorstellungen vom Mechanismus der Atmung und Gärung. II. Die Fermente der Atmung und Gärung (Desmolasen): 1. Chemisch-konstitutive Systematik. — 2. Systematik nach Wirkungen. III. Die Desmolasen im Gesamtbild von Atmung und Gärung: 1. Zur Frage der Wasserstoffüberträgersysteme (Zwischenkatalysatoren). — 2. Das Cytochromsystem. 3. Das C₄-Dicarbonsäurensystem. — 4. Der Citronensäurecyclus. — 5. Die Flavinsysteme. — 6. Das Codehydasesystem (bei der Oxydoreduktion). IV. Die Desmolyse als Energiequelle der Zelle.

I. Die Entwicklung unserer Vorstellungen vom Mechanismus der Atmung und Gärung.

Alle Theorien der Zellatmung, die im Laufe der letzten 100 Jahre aufgestellt worden sind, kreisen um ein zentrales Problem: Wie kommt es, daß im Organismus Stoffe vollständig verbrannt werden, die unter den gleichen Temperatur- und Milieubedingungen außerhalb der Zelle gegen Sauerstoff absolut beständig erscheinen? Zwei grundsätzlich verschiedene Deutungsmöglichkeiten liegen zur Hand und sind seit den Zeiten Liebigs und Schönbeins in verschiedentlich abgewandelter Form von Chemikern und Physiologen diskutiert worden: Entweder ist es der molekulare Sauerstoff oder das organische Substrat, die in der Zelle reaktionsfähiger gemacht, „aktiviert“ werden, so daß der Umsatz zwischen den beiden Reaktionspartnern schon bei physiologischen Temperaturen erfolgt.

Die ältere Schule neigte ganz überwiegend der erstener Auffassung als der chemisch plausibleren zu. Besonders naheliegend war es, die vermutete Sauerstoffaktivierung in Beziehung zu setzen zu dem lange bekannten Eisengehalt von Blut und Geweben; zuerst wird von Liebig (1843) der Blutfarbstoff, später gegen Ende des Jahrhunderts von Bunge und Spitzer (1887 bzw. 1897) eisenhaltiges Nucleoproteid als „Ferment der Atmung“ angesehen. Die mittlerweile entwickelte Enzymchemie zieht dann wieder — in der lange Zeit herrschenden Bachschen Theorie — organische (Aldehyd- oder Lipoid-, später aromatische) Peroxyde zur Erklärung der biologischen Sauerstoffübertragung vor.

Nur vereinzelt wird zur selben Zeit die entgegengesetzte Anschauung einer Substrataktivierung durch die Zelle geäußert. Schmiedeberg zweifelt als erster (1881) an einer Sauerstoffaktivierung in den tierischen Geweben, weil der sonst so leicht oxydierbare Phosphor darin nicht verbrannt werde, während z. B. Benzylalkohol oder Salicylaldehyd mit Leichtigkeit zu den entsprechenden Säuren oxydiert werden. Er spricht davon, „daß das Gewebe bei der Vermittlung der Oxydation nicht auf den Sauerstoff, sondern auf die oxydierbaren Substanzen einwirkt, indem es sie jenem zugänglicher macht“. Unabhängig gelangt etwas später (1889) Pfeffer zu ganz ähnlichen Anschauungen für den Fall der Pflanzenatmung. Irgend eine Erweiterung im Sinne einer ausgearbeiteten Theorie der Zellatmung haben die Hypothesen Schmiedebergs und Pfeffers indes nicht gefunden.

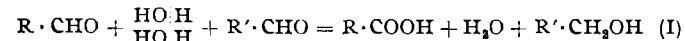
In den beiden letzten Jahren vor dem Weltkrieg werden die beiden Vorstellungen, die der Sauerstoff- und die der Substrataktivierung, zum ersten Male auf eine breite, experimentell gut untermauerte Basis gestellt. Dies geschah einerseits durch Warburg, der den alten Gedanken einer sauerstoffaktivierenden Wirkung von Zelleisen durch Zell- und Modellversuche belegte, anderseits durch Wieland, der nach ähnlichen Methoden die Vorstellung der Substrataktivierung im Sinne einer Substratwasserstoffaktivierung präzisierte. Hauptargument der Warburgschen Beweisführung war dabei die Vergiftbarkeit der Zellatmung durch schwermetallbindende Stoffe wie Blausäure, Schwefelwasserstoff, später auch Kohlenoxyd, Hauptstück der Wielandschen Argumentation die Ersetzbarkeit des Sauerstoffs durch andere „Wasserstoffacceptoren“ wie Chinon und chinoide Farbstoffe. Punkte, über die es beinahe zwangsläufig zu einer Auseinandersetzung zwischen den beiden Anschauungen kommen mußte, waren vor allem die von der Wielandschen Dehydrierungstheorie geforderte primäre Entstehung von Hydroperoxyd bei der Atmung sowie die von Warburg betonte Blausäureempfindlichkeit der Sauerstoffatmung im Gegensatz zur Unempfindlichkeit der „Acceptoratmung“.

In den 20er Jahren erfolgt dann tatsächlich der Zusammenprall der beiden Theorien: Auf der einen Seite steht Warburg, der die Gesamtheit der biologischen Oxydationen auf die Wirkung seines als Hämin-Eiweiß-Verbindung erkannten „Atmungs-

ferments“, das als unspezifische „Eiweiß-Zucker-Fett-Oxydase“ erscheint, zurückführen will; auf der anderen steht Wieland, der — zum Teil unterstützt von Thunberg und Hopkins — eine Vielzahl substratspezifischer Dehydrasen als ausreichend für die Deutung der Zellatmung annimmt. Das Ergebnis der von beiden Seiten lange Zeit kompromißlos geführten Auseinandersetzung war — wie oft in solchen Fällen —, daß, extrem gefaßt, keine der beiden Theorien Recht hat: Wohl ist die substratspezifische Wasserstoffaktivierung die Grundlage der biologischen Oxydation, aber sie wird *in vivo* i. allg. ergänzt durch Systeme der Sauerstoffaktivierung (durch Autoxydation), deren wichtigstes, doch keineswegs einziges, das Warburgsche Häminferment ist. Der Gedanke, daß bei der normalen Zellatmung eine Kopplung von Dehydrasen und Oxydasen vorliegt, ist schon 1924 — mitten im heftigsten Streit zwischen reiner Dehydrierungs- und reiner Sauerstoffaktivierungstheorie — fast gleichzeitig von zwei Seiten, von Fleisch und von v. Szent-Györgyi, geäußert und später vor allem von Oppenheimer theoretisch, von Hopkins, Keilin u. a. experimentell ausgebaut und verifiziert worden. Die Frage, wie diese Kopplung im einzelnen erfolgt, über welche Zwischenstufen der gelockerte Substratwasserstoff schließlich an den Sauerstoff herangeführt wird, war das Hauptproblem der biologischen Oxydation im vergangenen Jahrzehnt, das auch heute noch keineswegs vollständig gelöst ist.

Kürzer und weniger reich an Einzelphasen als die Entwicklung unserer Kenntnisse von der Zellatmung ist diejenige der Lehre vom anaeroben Stoffumsatz in der Zelle durch Gärung verlaufen.

Eine erfolgreiche Deutung des Mechanismus der Gärungsprozesse ist lange Zeit durch das Fehlen rein chemischer Analoga hintangehalten worden. Als erster hat M. Traube, wenn auch rein formal, in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts seine Theorie der katalytischen Wasserspaltung auf das Wirken der Gärungsfermente übertragen, etwa im Sinne der Gleichung:



Modellmäßig ist die Oxydoreduktionsreaktion als Einheit der komplexen Gärungsvorgänge doch erst um 1910 durch Bach belegt worden.

Der Übernahme der älteren Traube-Bachschen Vorstellung von der enzymatischen Wasserspaltung in die Dehydrierungstheorie standen keine grundsätzlichen Schwierigkeiten entgegen. Wieland deutet die oben skizzierte Reaktion als Dehydrierung eines intermediär gebildeten Aldehydhydrats als Wasserstoffdonator durch ein anderes Aldehydmolekül als Wasserstoffacceptor nach:



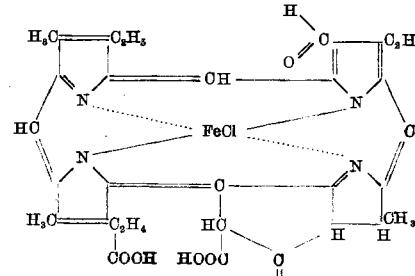
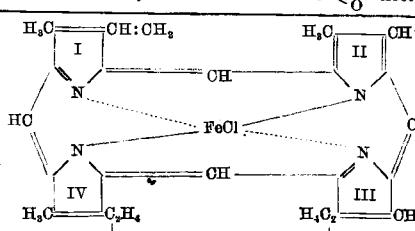
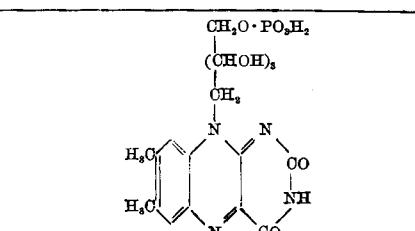
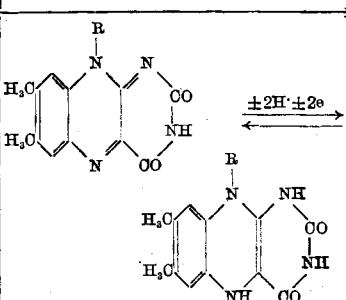
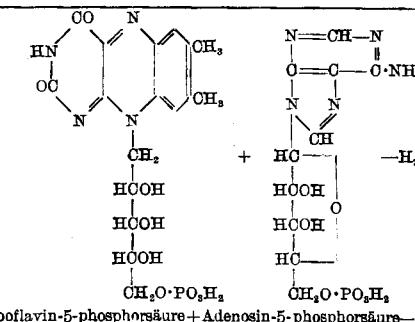
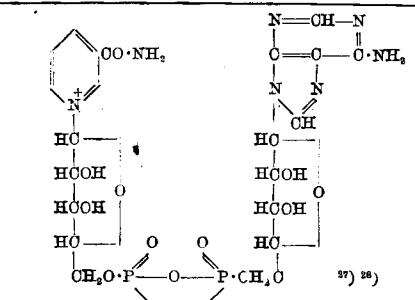
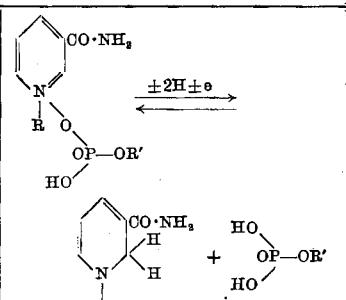
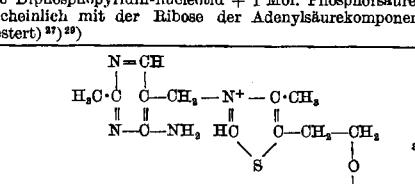
eine Auffassung, die mit der später durch Lichtabsorptionsmessungen festgestellten weitgehenden Hydratisierung von Aldehyden in wässriger Lösung in Einklang steht.

Im vorausgehenden ist ein ganz summarischer Überblick über die Entwicklung unserer Kenntnis des Mechanismus von Atmung und Gärung gegeben worden¹⁾. Beide Abbauformen, die aerobe und die anaerobe, faßt man auch bisweilen zusammen unter der Bezeichnung Desmolyse (von δεσμός, Band, und λύση, Lösung), womit gesagt sein soll, daß es sich hier um die Lösung von C—C-Bindungen, also die Zer-

¹⁾ Ausführlichere Darstellung siehe z. B. W. Franke in a) H. v. Euler: Die Katalasen und die Enzyme der Oxydation und Reduktion, S. 76ff. (München 1934); in b) F. F. Nord u. R. Weidenhagen: Handbuch der Enzyklogie, S. 673ff. (Leipzig 1940). Die gesamte vorliegende Darstellung stellt im wesentlichen einen Auszug aus dem letzteren Beitrag „Die Enzyme der Desmolyse“ dar. Literaturangaben, die hier nur in kleiner Auswahl und unter besonderer Berücksichtigung von Teilliteraturverfassungen gebracht werden können, finden sich dort in größerer Auswahl.

* Nach einem Vortrag, gehalten am 27.—29. Mai 1940 vor den Bezirksvereinen Chemnitz, Dresden und Magdeburg des VDOH und am 17. September 1940 vor Biokemiska Sällskapet Stockholm.

Tabelle 1. Prosthetische Gruppen von Desmolasen

Prosthetische Gruppe	Eingehend in	Konstitution	Wirkungsweise
Phäohämin	Cytochromoxydase (= Indo-phenoloxydase = Warburgs „Atmungsferment“ ^{10) 11)}	Unbekannt; wahrscheinlich ähnlich dem Phäohämin b  oder dem Spirographishäm (= Protohäm, in dem die O₂H₂-Gruppe des Pyrrolkerns I durch -O<H>-O<H> ersetzt ist) ⁶⁾	$\text{FeIII} \text{Cl} \xrightleftharpoons{\pm H \pm e} \text{FeII} + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$
Protohäm	Katalase ⁸⁾ Peroxydase ^{10) 11)}		Katalase: $\text{FeIII} \text{O}_2 \xrightleftharpoons{\pm H \pm e} \text{FeII} + \text{H}^+ + \text{O}_2^-$ Peroxydase: Unbekannt, vielleicht ähnlich der Katalase.
Kupfer	o-Polyphenoloxydase (= Brenzcatechinoxidase) ^{12) 13)} p-Polyphenoloxydase (= Laccase) ¹⁴⁾ Monophenoloxydase (= Tyrosinase) ¹⁴⁾	Wahrscheinlich Cu-Ion ?	$\text{Cu}^{++} \xrightleftharpoons{\pm e} \text{Cu}^+$
Zink	Kohlensäureanhydrase (= Carbonanhydrase) ¹⁵⁾	?	Unbekannt.
Alloxazin-mononucleotid (= Lactoflavinphosphat)	Flavinferment („altes“) ^{16) 17)}	 6,7-Dimethyl-9-d-ribityl-alloxazin-5'-phosphorsäure	
Alloxazin-adenin-dinucleotid	Aminosäuredehydrazase ¹⁸⁾ Diaphorase I und II ^{19) 20)} Fumarhydrase ²¹⁾ Xanthin- = Aldehyddehydrase = Schardinger-Enzym? ²²⁾ Glucoseoxhydrase? ²³⁾	 Riboflavin-5-phosphorsäure + Adenosin-5-phosphorsäure - H_2O . Verknüpfungsstelle unbekannt.	Wie Alloxazin-mononucleotid.
Diphosphopyridin-nucleotid (= Ödehydrase I = Cozymase)	Komplexe Anaerodehydrasen I ²⁴⁾ II ²⁵⁾		
Triphosphopyridin-nucleotid (= Codehydrase II = Warburgs Koferment)	Komplexe Anaerodehydrasen II ²⁶⁾	Wie Diphosphopyridin-nucleotid + 1 Mol. Phosphorsäure (wahrscheinlich mit der Ribose der Adenylsäurekomponente verestert) ^{27) 28)}	Wie Diphosphopyridin-nucleotid.
Thiamin- (oder Aneurin- bzw. Vitamin B₁)-pyrophosphat (= Ocarboxylase)	Carboxylase ²⁹⁾ Pyruvodehydrase ³⁰⁾		Unbekannt; vielleicht intermediaire Bildung einer Schiff'schen Base ³¹⁾ , vielleicht auch Oxydoreduktionsfunktion des Thiazolrings ³²⁾ ; möglicherweise beides kombiniert ³³⁾ .

Noten 5) bis 24) s. S. 582.

störung des fundamentalen Kohlenstoffgerüsts der organischen Substanz handelt, im Gegensatz zur vorausgegangenen enzymatischen Hydrolyse, bei der durchweg nur die sekundären Bindungen zwischen C und O bzw. N gelöst worden sind.

II. Die Fermente der Atmung und Gärung (Desmolasen).

Im folgenden soll zunächst auf die enzymatischen Katalysatoren der Desmolyse, die den Hydrolasen gegenüberstehenden Desmolasen, etwas näher eingegangen werden. Für die Unterteilung der recht zahlreichen hierher gehörigen Fermente — ihre Zahl übersteigt heute schon 80 — kommen zwei systematische Prinzipien in Frage: 1. die chemisch-konstitutive Systematik, und 2. die Systematik nach Wirkungen.

1. Chemisch-konstitutive Systematik.

Versuche, auf präparativem Wege zur chemischen Konstitution der Enzyme als Ganzes vorzudringen, mußten nach den Ergebnissen H. v. Eulers und insbes. R. Willstätters um die Mitte des vorigen Jahrzehnts hinsichtlich des eigentlichen Ziels als gescheitert angesehen werden²⁾. Als wichtigstes Teilergebnis dieser Untersuchungen blieb immerhin die Bestätigung der alten Vermutung Mathews' u. Glenns (1911³⁾) von der komplexen Natur der Enzyme, ihrer Zusammensetzung aus niedermolekularer „aktiver Gruppe“ und hochmolekularem „Träger“.

Auf dieser Arbeitshypothese baute sich die weitere Entwicklung des Konstitutionsproblems der Fermente auf, die von Warburg⁴⁾ 1926/27 in seinen bahnbrechenden, mit neuartiger optisch-manometrischer Methodik ausgeführten Untersuchungen am „Atmungsferment“ oder — wie wir es heute nach seinem eigentlichen primären Zellsubstrat besser nennen — an der Cytochromoxydase eingeleitet wurde.

Er erkannte dieses Ferment als Verbindung eines spezifischen Proteins mit einem spezifischen Häminkörper, als ein „Hämoproteid“, dessen aktives Eisenatom durch seine reversible Oxydation (durch O₂) und Reduktion (durch das Substrat im weiteren Sinne) die „Sauerstoffaktivierung“ bewirkt⁵⁾. In den folgenden anderthalb Jahrzehnten ist eine ganze Reihe weiterer desmolytischer Enzyme einer derartigen „Partialanalyse“ zugeführt worden.

Das gemeinsame Ergebnis dieser Untersuchungen Warburgs und anderer war, daß das, was bei dem heutigen Stand der Methodik chemisch charakterisiert werden kann, allein die prosthethische Gruppe der Enzyme ist, während der Träger, i. allg. von Proteinnatur, zwar rein — günstigstenfalls sogar kristallisiert, wie z. B. im Fall der Katalase, der Alkohol- und Milchsäuredehydrase — dargestellt und in seiner enzymchemischen Spezifität erkannt werden kann, indes, bei den bekannten Schwierigkeiten der Eiweißchemie, konstitutionchemisch kaum weiter definierbar ist.

Tab. 1 bringt eine Zusammenstellung der bis jetzt in Desmolasen nachgewiesenen prosthethischen Gruppen, so-

weit bekannt auch ihrer chemischen Konstitution und Wirkungsweise. Nach der Natur dieser Gruppen kann man die einschlägigen Fermente in Metall-, Alloxazin-, Pyridin- und Thiaminproteide einteilen⁶⁾. Bei den Metallproteiden handelt es sich — wenn man von der andersartigen und in ihrer Wirkungsweise noch nicht aufgeklärten Kohlensäureanhydrase (S. 586), absieht — allgemein um Sauerstoff oder Hydroperoxyd aktivierende Fermente, deren typische Wirkung auf den Wertigkeitswechsel des metallischen Zentralatoms zurückgeht. Reversible Oxydation und Reduktion — diesmal unter dem Erscheinungsbild von Hydrierung und Dehydrierung eines organischen Moleküls — finden sich als Wirkungsprinzip auch bei den Alloxazin- und Pyridinproteiden, die beide substratspezifische Dehydrasen — die ersten häufig, die letzteren niemals direkt mit Sauerstoff reagierend — umfassen. Die beiden Thiaminproteide schließlich wirken auf Ketosäuren decarboxylierend, das eine lediglich spaltend, das andere zugleich dehydrierend.

Die schon vor längerer Zeit von Langenbeck³²⁾ auf Grund von Modellversuchen ausgesprochene und durch die Konstitutionsaufklärung der Carboxylase in gewissem Sinn gestützte Auffassung, daß die Carboxylasewirkung auf die intermediäre Bildung einer zerfallsbereiten Schiffschen Base zurückgehe, ist durch neuere Versuchsergebnisse³³⁾ wieder zweifelhaft geworden; manches spricht — nicht nur im Fall der Pyruvodehydrase, sondern auch der Carboxylase — für das Vorliegen eines Oxydoreduktionsmechanismus^{33, 34)}, zu dem der Thiazolring grundsätzlich befähigt erscheint^{33, 35, 36a)}.

In Tab. 2 sind alle desmolytischen Einzelerivate, die heute schon einer chemisch-konstitutiven Systematik zugänglich sind, zusammengestellt. Überraschend ist vielleicht

²⁾ Terminologie nach O. Warburg, *Ergebn. Enzymforsch.* **7**, 210 [1938].

³⁾ D. Keilin, *Ergänz. Enzymforsch.* **2**, 239 [1933].

⁴⁾ Näheres über Atmungskatalysatoren von Häminstruktur siehe z. B. C. Oppenheimer u. K. O. Stern: *Biological oxidation*, S. 133ff. (Den Haag 1939).

⁵⁾ K. Zeile, *Ergänz. Enzymforsch.* **3**, 265 [1934].

⁶⁾ D. B. Hand, ebenda **2**, 272 [1933].

⁷⁾ K. A. C. Elliott, Keilin, *Proc. Roy. Soc. [London] Ser. B* **114**, 210 [1934]; D. Keilin u. Mann, ebenda **122**, 119 [1937].

⁸⁾ F. Kubowitz, *Biochem. Z.* **292**, 221; **293**, 308 [1937]; **296**, 443; **299**, 32 [1938].

⁹⁾ D. Keilin u. Mann, *Proc. Roy. Soc. [London] Ser. B* **125**, 187 [1938].

¹⁰⁾ D. Keilin u. Mann, *Nature [London]* **143**, 23 [1939]; **145**, 304 [1940].

¹¹⁾ H. R. Dalton u. Nelson, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 3085 [1938]; **61**, 2946 [1939].

¹²⁾ D. Keilin u. Mann, *Nature [London]* **144**, 442 [1939].

¹³⁾ T. Wagner-Jauregg, *Ergebn. Enzymforsch.* **4**, 333 [1935].

¹⁴⁾ H. Theorell, ebenda **6**, 111 [1937].

¹⁵⁾ O. Warburg u. Christian, *Biochem. Z.* **298**, 150 [1938]; E. Negelein u. Brömel, ebenda **300**, 225 [1939].

¹⁶⁾ E. Haas, *Biochem. Z.* **298**, 378 [1938].

¹⁷⁾ F. B. Straub, *Biochemic. J.* **33**, 787 [1939]; H. S. Corran, Green u. Straub, ebenda **33**, 793 [1939].

¹⁸⁾ E. Adler, v. Euler, Günther u. Plass, *Skand. Arch. Physiol.* **82**, 61 [1939].

¹⁹⁾ F. G. Fischer u. Eysenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **530**, 99 [1937]; F. G. Fischer, Roedig u. Ranch, *Naturwiss.* **27**, 197 [1939].

²⁰⁾ E. G. Ball, *J. biol. Chemistry* **128**, 51 [1939].

²¹⁾ H. S. Corran, Dewan, Gordon u. Green, *Biochemic. J.* **33**, 1694 [1939].

²²⁾ W. Franke u. Dettner, *Liebigs Ann. Chem.* **541**, 117 [1939].

²³⁾ H. v. Euler, *Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol.* **38**, 1 [1936]; diese Ztschr. **50**, 881 [1937].

²⁴⁾ F. G. Fischer, *Ergebn. Enzymforsch.* **8**, 185 [1939].

²⁵⁾ H. v. Euler, Albers u. Schlenk, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **240**, 113 [1936]; **246**, 164 [1937].

²⁶⁾ K. Myrbäck, *Tabulae biol. [Den Haag]* **14**, 110 [1937].

²⁷⁾ F. Schlenk, ebenda **14**, 186 [1937].

²⁸⁾ K. Lohmann u. Schuster, *Biochem. Z.* **294**, 180 [1937].

²⁹⁾ F. Lipmann, *Enzymkunde [Den Haag]* **4**, 65 [1937]; *Nature, London* **140**, 25 [1937].

³⁰⁾ W. Langenbeck, *Ergebn. Enzymforsch.* **2**, 314 [1933]; *Chemiker-Ztg.* **60**, 953 [1936].

³¹⁾ K. G. Stern u. Melnick, *J. biol. Chemistry* **131**, 597 [1939].

³²⁾ H. Weil-Malherbe, *Nature, London* **145**, 106 [1940].

³³⁾ F. Lipmann, *U. Perlmann*, ebenda **188**, 1097 [1936]; *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 2574 [1938].

³⁴⁾ Nach letzten Versuchen von K. G. Stern u. Melnick (*J. biol. Chemistry* **135**, 365 [1940]) ist jedoch Dihydro-aneurinpyrophosphat sowohl im System der Carboxylase als auch in dem der Pyruvodehydrase wirkungslos. Beachtung verdient unter diesen Umständen eine Mitteilung von O. Zima u. Williams (*Ber. dtsc. chem. Ges.* **73**, 941 [1940]) über ein reversibles Oxydationsprodukt des Aneurins.

Tabelle 2. Proteide, als prosthethische Gruppe enthaltend:

Metalle			Alloxazin-nucleotide			Pyridin-nucleotide		Thiamin-pyrophosphat
Fe	Ou	Zn	Alloxazin-mono-nucleotid (Lactoflavin-phosphat)	Alloxazin-adenin-dinucleotid	Alloxazin-nucleotid unbekannt. Konstitution	Diphosphopyridin-nucleotid (Coenzyme I, Cozymase)	Triphosphopyridin-nucleotid (Coenzyme II)	
Phäohämin: Cytochromoxydase („Atmungsferment“)	o-Polyphenol-oxydase	Carbon-anhydrase	„Gelbe Fermente“ Flavinerfernt („altes“)	Diaphorase I und II	Xanthin-(Aldehyd-) dehydrogenase Aminosäure-oxhydrase Fumarhydrase	Alkohol-D. α-Glycerophosphat-D. Triosephosphat-D.	Ribose-5-phosphat-D. Hexose-6-phosphat-D. Phospho-hexonat-D.	Carboxylase Pyruvo-D.
Protohämin: Katalase Peroxydase	p-Polyphenol-oxydase Monophenol-oxydase					Glucose-D. Fructose-D. Lactico-D. β-Oxybutyro-D. Malico-D. Glutamino-D. (höch. Pflanzen, tier. Gewebe) (Aldehyd-mutase)	Glucose-D. Isocitrico-D.	Glutamino-D. (Hefe, B. coli, tier. Gewebe) Isocitrico-D. D. = Dehydrase

die merkwürdig geringe Spezifität verschiedener prosthetischer Gruppen (besonders der Pyridin- und Alloxazinnucleotide), die in eine ganze Reihe von Fermenten unterschiedlicher Substratspezifität eingehen. Als Sitz der letzteren ist also im wesentlichen das konstitutionschemisch einstweilen nicht näher faßbare Trägerprotein (oder nach v. Euler's Bezeichnungsweise Apoferment siehe später S. 584) zu betrachten.

Hervorzuheben sind ferner die beiden Fälle der Glucose- und der Glutaminodehydrase, wo Di- und Triphosphopyridin-nucleotid einander ersetzen können bzw. die Spezifität hinsichtlich der prosthetischen Gruppe mit der Enzymherkunft variiert. Noch auffallender aber ist das Verhältnis von Glucoseoxygenase und Glucosedehydrase, die beide Glucose in Gluconsäure überführen, die erstere bevorzugt mit Sauerstoff und einigen wenigen Aczeptoren, die letztere nur mit Aczeptoren, nicht mit Sauerstoff. Hier ist bei gleicher Leistung am Substrat sogar die chemische Natur der prosthetischen Gruppe verschieden; die Dehydrase enthält ein Pyridinnucleotid, die Oxygenase ein Alloxazinnucleotid²⁴⁾, höchstwahrscheinlich das Alloxazin-adenin-dinucleotid von Warburg und Christian¹⁸⁾.

Anhangsweise sei noch der kürzlich erhobene merkwürdige Befund erwähnt, daß in die tierische Dehydrase der höheren Fettsäuren als prosthetische Gruppe keine der bisher festgestellten Verbindungen, sondern die einfache (Muskel-) Adenylsäure — also die nach der bisherigen Auffassung nicht hydrierbare Hälfte der Dinucleotide (vgl. Tab. 1) — eingeht²⁵⁾. Die Feststellung bedarf im Hinblick auf ihre grundsätzliche Bedeutung für den Funktionsmechanismus der Dehydrasen noch der Bestätigung.

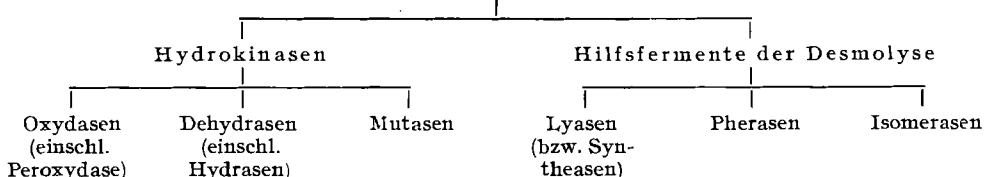
2. Systematik nach Wirkungen.

Tab. 2 umfaßt nur etwa ein gutes Drittel aller bekannten Desmolasen, so daß sich demnach heute allein auf Grund der chemischen Natur von prosthetischen Gruppen eine einigermaßen vollständige Fermentsystematik noch nicht durchführen läßt. Eine solche ist nach wie vor nur auf der Basis von Enzymwirkungen möglich. Dabei ist immerhin beachtlich, daß diese „Wirkungssystematik“ in wesentlichen Punkten der heute allmählich entstehenden chemisch-konstitutiven Systematik parallel geht und so ihre nachträgliche Rechtfertigung als die eines im gewissen Sinne „natürlichen Systems der Fermente“²⁷⁾ findet.

²⁴⁾ K. Lang u. Mayer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **281**, 240, 249; **282**, 120, 123 [1939].
²⁵⁾ C. Oppenheimer u. R. Kuhn: Die Fermente und ihre Wirkungen, S. 21ff. (Berlin 1925).

Grundlage einer wirkungsmäßigen Systematik der Desmolasen ist zunächst die Unterteilung in die beiden Hauptgruppen der Oxydations- und Oxydoreduktionsenzyme einerseits und der desmolytischen Hilfsfermente andererseits. Es erscheint zweckmäßig, für die beiden ersten die von Wieland²⁸⁾ stammende Sammelbezeichnung **Hydrokinasen** also wasserstoffbewegende Fermente, einzuführen. Denn unabhängig davon, wie der Mechanismus im einzelnen sein möge, besteht heute kein Zweifel mehr darüber, daß die biologische Oxydation und Oxydoreduktion unter dem Bild der Wasserstoffverschiebung (Dehydrierung-Hydrierung) verläuft. Es liegt der gleiche Chemismus vor, ob eine typische Oxydase etwa Polyphenole in die entsprechenden Chinone, oder typische Dehydrasen z. B. Bernsteinsäure in Fumarsäure oder Aldehydhydrate in die entsprechenden Säuren überführen; auch die Wirkung der Mutasen wäre nur ein Spezialfall der gleichen Grundreaktion.

Desmolasen.



Für die **Hilfsfermente der Desmolyse** ließe sich eine weitere Unterteilung etwa in der Art vornehmen, daß man die rein (d. h. nichthydrolytisch und nichtoxydativ bzw. -oxydoreduktiv) spaltenden Lyasen (von λ lösen) von den lediglich umlagernden Isomerasen und den bestimmten Stoffgruppen übertragenden Pherasen (von $\varphi\pi\varphi\pi$ tragen) unterscheidet²⁹⁾. Auf diese Weise würde obenstehendes Schema für die Einteilung der Desmolasen zustande kommen.

Im folgenden sollen die wichtigsten Untergruppen und -klassen sowie — falls von größerer Bedeutung — auch Einzelenzyme der beiden Hauptgruppen kurz charakterisiert werden, soweit dies zum Verständnis ihres Zusammenspielens im Gesamtbild der Zellatmung und -gärung notwendig ist.

Tab. 3 zeigt zunächst den „Stammbaum“ der Hauptgruppe **Hydrokinasen**. Um den Anschluß an die chemisch-konstitutive Systematik herzustellen, sind die als Vertreter der verschiedenen Proteinklassen (Tab. 1) bekannten Fermente durch deren fettgedruckten Anfangsbuchstaben (**M**, **A**, **P**, **T**) gekennzeichnet.

²⁶⁾ H. Wieland, diese Ztschr. **44**, 579 [1931].

Tabelle 3. System der Hydrokinasen.

Hydrokinasen			
M	Oxydases	Dehydrasen	Mutasen
M Peroxidase	M Monophenol-O., Tyrosinase M α -Polyphenol-O., Brenzatechin-O. M p-Polyphenol-O., Laccase M Indophenol-O., Cytochrom-O. Luciferase? Carotin-O.		
			Aldehyd-mutase? Glyoxalase, Ketomaldehyd-mutase
	A Diaphorase („gelb“) A Diaphorase („gelb“) II α -Oxyglutaro-D. Glucose-D?	A Anaero-dehydrasen	A Hydrogenase Fumar-hydride andere „Äthylen- hydren“ (Nitrat-reduktase?) (Nitrit-reduktase?) (Nitrogenase?) (Thio-reduktase?) (Aminosäure-reduktase?)
		A Anaero-D.D. Formico-D. (Bakterien) Succino-D. Lactico-D. (Hefe, Bak- terien) α -Glycerophosphat-D. Cholin-D. Diaphorase II? („farb- los“)	
		A komplexe Anaero-D.D. Glykogenotrop	
		A acceptor-unspezifi- sche Aero-D.D. A Scharding-Enzym, Xanthin-D. = Al- dehydase (tier.) Aldehydase (pflanzl.)? A Flavinferment („alt“)	
			A Glucose-Oxh. Oxalo-Oxh. A Aminosäure-Oxh. Monooxido-Oxh., Tyraminase
			A Prolin-Oxh.? Diamino-Oxh., Histaminase Urico-Oxh., Uricase Ascorbino-Oxh. Dioxymaleino-Oxh.
		A Aero-dehydrasen	
		A Acido-D.D. Aceto-D. D. d. mittler. Fett- säuren? (\sim C_{10}) D. d. höher. (\sim C_{12} — \sim C_{20}) Oxalo-D.	
		A Oxyacido-D.D. P Lactico-D. (tier.) β -Oxybutyro-D. α , β -Dioxybutyro-D. P Malico-D. P Citrico-D. (= Isocitrico-D.)	
		A Ketoacido-D.D. T Pyruvo-D.	
		A Aminoacido-D.D. P Glutamino-D.	
		A Zucker-D.D. Triose-D. Triosephosph.-D. (= Triosadiaphosph.-D.) P Ribosephosph.-D. P Glucose-D. P Hexosephosph.-D. (= Robison-Ester-D.) P Hexosurephosph.-D. (= Phosphohexonat-D.) Amylo-D.?	
		A Alkohol-D.D.	
		P D. d. 1-wertig. Alkohole DD. d. mehrwertig. Al- kohole? P Mannit-D. P α -Glycerophosph.-D.	

M = Metallproteide A = Alloxazinproteide P = Pyridinproteide T = Thiaminproteide

Unter **Oxydasen** sind die HCN-, H_2S -, NaN_3 - (und teilweise auch CO-) empfindlichen Systeme der Sauerstoffaktivierung zu verstehen, die als Wirkgruppe ein autoxidables Schwermetallatom enthalten.

Dieses ist porphyringebundenes Eisen in der lange bekannten, in aeroben Zellen fast ubiquitären Indophenoloxidase — so benannt nach der von ihr katalysierten Indophenolbildung aus p-Phenyldiamin + Phenolen —, die Keilin vor 10 Jahren als identisch mit der Cytochromoxydase bzw. dem Warburgschen „Atmungsferment“ erkannt hat¹⁾; es ist, wie erst in den letzten Jahren festgestellt worden ist (Lit. s. Tab. 1), Kupfer — u. zw. wahrscheinlich direkt (salzartig) an Protein gebundenes — in der Monophenoloxidase oder Tyrosinase, welche allgemein Mono-phenole in o-Diphenole und weiterhin o-Chinone überführt^{28a}), und in den beiden (o- und p-) Polyphenoloxidases, deren Verschiedenheit erst unlängst erkannt worden ist¹⁴.

Hinsichtlich des Substrats (Wasserstoffdonators) zeigen diese Enzyme eine ziemlich weite „Gruppenspezifität“, die an verschiedenen Stellen zu Überschneidungen der Spezifitätsbereiche führt; hingegen ist ein Ersatz des Sauerstoffs durch andere Wasserstoffacceptoren nicht möglich.

Die Peroxydase schließt sich durch ihren Gehalt an aktivem Schwermetall, nämlich Protohämin-Eisen, ihre strenge Acceptorspezifität (gegenüber H_2O_2) und ihre weite Donatorspezifität den Oxydasen zwanglos an.

Die **Dehydrasen**³⁸) sind die typischen Enzyme der Wasserstoffaktivierung in den eigentlichen Metaboliten (worunter Thunberg die Gesamtheit der Zellbau- und -nahrungsstoffe versteht). Während sie bei Atmungsprozessen tatsächlich fast ausschließlich dehydrierend wirken, spielt bei den Gärungen die Reaktionsumkehrung, die enzymatische Hydrierung, eine gleich wichtige Rolle, worauf neuerdings insbes. v. Euler u. Mitarb.⁴⁰) aufmerksam gemacht haben: Die Dehydrasen sind also zugleich „Hydresen“ (z. B. die Lacticodehydrase = Pyruvohydrese, die Malicodehydrase = Oxalacetohydrese).

Bei der Wasserstoffaktivierung durch die Dehydrasen handelt es sich — anders als bei der Sauerstoffaktivierung durch die Oxydasen, der ja im Prinzip nur ein Wertigkeitswechsel des aktiven Metallatoms entspricht — in den heute bekannten Fällen um eine tatsächliche Wanderung zweier Wasserstoffatome des Substrats an eine hydrierbare prosthetische Gruppe, sei dies nun ein Pyridin-, Alloxazin- oder — noch unklar — Thiaminderivat. Die Fähigkeit zu dieser Reaktion erlangt das Donatormolekül offenbar im Zusammenhang mit der Bindung an ein spezifisches Trägerprotein bzw. Apoferment. Doch wird — wie die Tatsache der „Fixierungsspezifität“ zeigt, die sich in der Hemmungswirkung von dem eigentlichen Substrat analog gebauten Verbindungen (z. B. Malonsäure bei der Bernsteinsäuredehydrierung) dokumentiert^{41, 42}) — keineswegs jedes gebundene und an sich chemisch reaktionsfähige Molekül auch aktiviert. Die Frage nach dem Primärakt der Substratwasserstoffaktivierung ist also noch offen.

Es soll hier nicht verschwiegen werden, daß in den allerletzten Monaten von Dixon⁴³) erhebliche Zweifel daran geäußert worden sind, ob das, was man heute als prosthetische Gruppen von Dehydrasen bezeichnet, tatsächlich diese Bezeichnung verdient. Er verlegt den Gesamtvergang der Wasserstoffmobilisierung ins Proteinmolekül und sieht in den sog. prosthetischen Gruppen nur primäre zellvertraute Wasserstoffacceptoren, die sich nach seinen Versuchen in gewissen Fällen auch durch andere (allerdings i. allg. unphysiologische, wie J^{I} , H_2O_2 , Alloxan, Indophenole) ersetzen lassen.

Ob beim Grundvorgang der Wasserstoffaktivierung nicht etwa Metalle im Spiele sind, ist des öfteren — neuerdings wieder von v. Szent-Györgyi⁴⁴) und seiner Schule — nachzuweisen versucht worden, ohne daß ein eindeutiges Ergebnis erhalten worden wäre. Eine generelle Hemmbarkeit von Dehydrasen durch typische Schwermetallsalz- und -komplexbildner (wie HCN, H_2S u. ä.) besteht jedenfalls nicht, wenngleich einige recht bemerkenswerte Ausnahmen (z. B. Formicodehydrase, Fettsäuredehydriase, Ascorbinsäureoxhydrase, Uricase) beobachtet sind.

^{28a)} Die Verschiedenheit der Tyrosinase von der o-Polyphenolase ist neuerdings des öfteren bezweifelt worden (vgl. z. B. L. Calafat u. Kertész, Enzymologie [Den Haag] **6**, 233 [1939]); als entschieden kann die Frage nach den Untersuchungen von J. M. Nelson u. Mitarb. (J. Amer. chem. Soc. **60**, 2474 [1938]; **61**, 1507, 2946 [1939]; **62**, 1693, 2500 usw. [1940]) noch nicht gelten.
¹²⁾ T. Thunberg, Ergeb. Enzmforsch. **7**, 163 [1938] (neuere Zusammenfassung).
⁴⁰⁾ a) H. v. Euler, Adler u. Günther, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **249**, 1 [1937]. b) E. Adler, v. Euler u. Hughes, ebenda **252**, 1 [1938]. c) E. Adler u. Hughes, ebenda **253**, 71 [1938]. ⁴¹⁾ J. H. Quastel u. Woolridge, Biochemical J. **22**, 689 [1928].
⁴²⁾ T. Thunberg, Biochem. Z. **258**, 48 [1938].
⁴³⁾ M. Dixon u. Zerfas, Biochem. J. **84**, 371 [1940].
⁴⁴⁾ A. r. Szent-Györgyi, a) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **254**, 147 [1938]; b) Bull. Soc. Chém. biol. **20**, 646 [1938]; c) Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 53 [1939].

Eine für die Dehydrasen allgemein charakteristische Hemmungsform, die sich zweifellos auf das Trägermolekül bzw. Apoferment bezieht, ist dagegen diejenige durch Nacotica (wie höhere Alkohole, substituierte Harnstoffe u. Urethane), von denen Warburg schon vor Jahrzehnten am Kohlemodell gezeigt hatte, daß sie durch Verdrängung des Substrats von der Katalysatoroberfläche wirken⁴⁵).

Die Donatorspezifität der Dehydrasen ist viel stärker betont als die der Oxydasen und wird in einer Reihe von Fällen zu einer ausgesprochenen „Individualspezifität“, wie z. B. bei den Dehydrasen der Ameisen-, Isocitronen- und Glutaminsäure, die nur das namengebende Substrat unter Abspaltung zweier Wasserstoffatome angreifen; meist besteht jedoch eine verhältnismäßig enge „Gruppenspezifität“: So dehydriert z. B. die Succinodehydrase außer Bernsteinsäure noch sehr langsam Methylbernsteinsäure und Bernsteinsäure-monomethylester.

In Hinsicht auf die Festigkeit der Bindung zwischen prosthetischer Gruppe und Trägerprotein, die bei den Oxydasen durchweg sehr groß ist, bestehen bei den Dehydrasen erhebliche quantitative Unterschiede. (Einige Zahlenangaben siehe^{18, 18a}). Neben wenig dissoziationsbereiten Enzymen, wozu z. B. alle Alloxazinproteide gehören, kennt man eine große Fermentgruppe, der vor allem sämtliche Pyridinproteide angehören, die schon bei einfacher Dialyse ihre Aktivität reversibel verliert, u. zw. infolge Entfernung eines niedermolekularen „Coferments“. Es war v. Euler⁴⁶), der 1935 zuerst in diesen dialysierbaren Cofermenten die prosthetische Gruppe der genannten Fermente sah und den Formulierungen

Ferment = aktive Gruppe + Träger (Willstätter⁴⁷),
Symplex = Agon + Pheron (Kraut u. v. Pantschenko-Jurewicz⁴⁸),
Proteid = prosthetische Gruppe + Protein (Warburg⁴⁹)

die Formulierung

Holoferment = Coferment + Apoferment (von ολος = ganz, und απο = getrennt von)

als gleichwertig gegenübergestellt (vgl. auch^{25, 40}). Sie ist heute ziemlich allgemein in Gebrauch, nur die Cambridger Schule (unter Dixon⁴³) wendet sich, wie schon erwähnt, in allgemeinster Form und mit immerhin beachtlichen Argumenten dagegen.

Die weitere Unterteilung der sehr zahlreichen Dehydrasen erfolgt zweckmäßig auf Grund der unterschiedlichen Acceptorspezifität, im besonderen hinsichtlich des Sauerstoffs. Es seien hier die Bezeichnungen Aero- und Anaero-dehydrasen⁵⁰) vorgeschlagen für Enzyme, denen im isolierten Zustand die Fähigkeit zukommt bzw. abgeht, direkt mit Sauerstoff zu reagieren.

Die ganz überwiegende Mehrzahl der Dehydrasen gehört der Untergruppe der Anaerodehydrasen an. Zu ihrer weiteren Aufteilung könnte die Entbehrlichkeit oder Notwendigkeit eines dialysierbaren Coenzyms, d. h. nach früheren Ausführungen die Festigkeit des wirksamen Symplexes dienen, derart, daß man zwischen einfachen oder nichtkomplexen Anaerodehydrasen und komplexen Anaerodehydrasen unterscheidet.

Von den erstenen besitzen einige — weitaus am wichtigsten ist die Bernsteinsäure- oder Succinodehydrase — die auszeichnende Fähigkeit zur direkten Reaktion mit dem zelleigenen häminhaltigen Überträgersystem Cytochrom, weshalb für diese Klasse auch die Bezeichnung cytochromotrope oder Cytochromehydrasen vorgeschlagen worden ist^{51, 52}). Über die prosthetische Gruppe dieser Fermente ist in keinem Falle etwas Sichereres bekannt. Von der Succinodehydrase sowohl als auch von den in der anderen Unterabteilung einstweilen vorbehaltlich untergebrachten sog. Diaphorrasen — Dehydrasen der Dihydrocofermente, die z. T. als „gelbe Fermente“ erkannt sind — wird später in anderem Zusammenhang noch die Rede sein (S. 590/591).

Die sehr umfangreiche Enzymklasse der komplexen Anaerodehydrasen wird bis auf weiteres noch am besten auf Grund der chemischen Natur der umgesetzten Substrate unterteilt, etwa in der Art, daß man Säure-, Zucker- und Alkoholdehydrasen unterscheidet, was enzymchemisch hier jedoch nicht weiter interessiert.

⁴⁵⁾ Vgl. z. B. O. Warburg: Über die katalytischen Wirkungen der lebenden Substanz (Berlin 1928).

⁴⁶⁾ H. v. Euler, Adler, Schlenk u. Günther, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **233**, 120 [1935].

⁴⁷⁾ Vgl. z. B. R. Willstätter: Untersuchungen über Enzyme, S. 8ff. (Berlin 1928).

⁴⁸⁾ H. Kraut u. v. Pantschenko-Jurewicz, Biochem. Z. **275**, 114 [1934].

⁴⁹⁾ H. Albers, diese Ztschr. **49**, 448 [1936].

⁵⁰⁾ W. Franke u. Lorenz, Liebigs Ann. Chem. **532**, 1 [1937]; W. Franke u. Hasse, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **249**, 231 [1937].

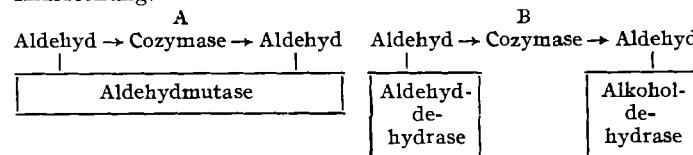
⁵¹⁾ D. E. Green u. Brosteaux, Biochemic. J. **30**, 1489 [1936].

Daß auch die Klassen der einfachen und der komplexen Anaerodehydrasen nicht unvermittelt nebeneinanderstehen, ersieht man daraus, daß für einige Substrate (Ameisensäure, Milchsäure, α -Glycerinphosphorsäure und wahrscheinlich Glucose) je ein Enzym aus beiden Klassen, meist durch das Vorkommen unterschieden, bekannt ist.

Bei den Aerodehydrasen erscheint zunächst rein phänomenologisch eine Unterscheidung von acceptorspezifischen und von acceptorunspezifischen Enzymen zweckmäßig. Die bei den Anaerodehydrasen benutzte Unterteilung in einfache und komplexe Fermente ist hier gegenstandslos, da in keinem Falle das Auftreten leicht dialysabler Cofermente nachgewiesen werden konnte.

Unter acceptorunspezifischen Aerodehydrasen werden solche verstanden, die in gleicher Weise mit Sauerstoff wie mit anderen Acceptorien, z. B. chinoiden Farbstoffen, zu reagieren vermögen, während die acceptorspezifischen entweder ausschließlich oder ganz bevorzugt auf Sauerstoff als Acceptor eingestellt sind. Bei den letzteren, die man auch als Pseudoxydasen oder Oxhydrasen, d. h. im Effekt sauerstoffhydrierende Fermente bezeichnet, gibt es wieder HCN-empfindliche und HCN-unempfindliche. Während die HCN-unempfindlichen Oxhydrasen zusammen mit den acceptorunspezifischen Aerodehydrasen einen „Block“ von Alloxazinproteiden bilden, spricht manches dafür, daß in die HCN-empfindlichen Oxydasen ein aktives Metallatom eingeht⁵²⁾. Auch bei experimenteller Bestätigung dieser

kommen⁵³⁾. Ob nun aber die Aldehydmutase, wie Dixon⁵⁴⁾ annimmt, ein einheitliches Enzym (A) oder eine Enzymkombination aus Alkoholdehydrase + Aldehyddehydrase (B)⁵⁵⁾ ist, bedarf noch einer in jeder Beziehung einwandfreien Klarstellung.



Jedenfalls benötigt das Enzym zu seiner Funktion Cozymase, was unabhängig davon, ob nun ein Ein-Enzym- oder ein Zwei-Enzym-System vorliegt, das auch hier erfüllte Prinzip der Wasserstoffwanderung beweist. Die Spezifität der Aldehydmutase erstreckt sich im wesentlichen auf niedere aliphatische Aldehyde⁵⁴⁾. Die bei Gärung und Glykolyse wichtige Dismutation des Triosephosphats geht nicht auf sie zurück, sondern auf die durch Cozymase verknüpfte Wirkung von Triosephosphatdehydrase + α -Glycerophosphatdehydrase (analog Schema B)⁵⁶⁾.

Die Glyoxalase⁵⁷⁾ schließlich, welche die innere Dismutation des Ketoaldehyds Methylglyoxal zu Milchsäure katalysiert, ist ein mit der Aldehydmutase nicht näher verwandtes Spezialenzym.

Die Hilfsfermente der Desmolyse stellen, im Gegensatz zu den Hydrokinasen, keine durch ein einheitliches Wirkungsprinzip verbundene „natürliche“ Fermentgruppe

Tabelle 4. System der desmolytischen Hilfsfermente.

Hilfsfermente der Desmolyse

Lyasen bzw. Synthesen		Pherasen		Isomerasen			
M Katalase ^{a)}	Carboxylasen	M Carbon-anhydrasen ^{b)}	Hydrolyasen ^{c)}	Hydratasen ^{b)}	Ammoniakasen ^{d)}	Carbo-synthesen ^{e)}	Glykogen-phosphorylase ^{f)}
T α -Ketocarboxylase	4aminocarboxylasen ^{18a)} Glutamino-carboxylase (pflanzl.) Histidin-carboxylase Tyrosin-carboxylase Dopa-carboxylase Tryptophan-carboxylase?	M Carbon-anhydrasen ^{b)}	Aminopherasen ^{18a)} ⁵¹⁾ Glutamino-aminopherase Asparagino-aminopherase	Phosphopherasen ⁵²⁾	Phospho-isomerasen ⁵³⁾ ⁵⁴⁾ ⁵⁵⁾	Racemases	
				Formicohydrolyase Glucose-hydrolyase? Glycero-hydrolyase?	Phosphohexose-mutase (3-2-) Phosphoglycero-mutase (1-6-) Phosphoglucu-mutase	Lactico-racemase Tartaro-racemase?	
				Fumarase Aconitase Enolase	Aspartase	Aldolase Citrogenase ^{56c)} Oarboligase?	

Vermutung^{52a)} wären sie jedoch weiterhin zu den Dehydrasen zu rechnen, da sie deren (ziemlich strenge) Donatorspezifität zeigen und zudem bei der Reaktion mit Sauerstoff — im Gegensatz zu den echten Oxydasen — das Primärprodukt der Dehydrierung, Hydroperoxyd, liefern (vgl. S. 580).

Von den Hydrasen, einer provisorischen und einstweilen recht heterogenen Gruppe von Mikrobenzyten soll nur die Hydrogenase⁵³⁾, die als einzige Hydrokinase freien molekularen Wasserstoff aktiviert, und die Fumarylase F. G. Fischer^{21, 26)}, ein Alloxazinprotein, das gebundenen Wasserstoff auf Fumarsäure überträgt, genannt werden.

Der schwankende Charakter der Alloxazinproteide in bezug auf Acceptorspezifität unterscheidet diese Fermente übrigens scharf von den streng aeroben Metallproteiden auf der einen Seite und den ebenso streng anaeroben Pyridinproteiden auf der anderen. Der „Träger“ bestimmt hier nicht nur die Donator-, sondern weitgehend auch noch die Acceptorspezifität.

Was schließlich die Mutasen als letzte Untergruppe der Hydrokinasen betrifft, so ist hier gleich zu Beginn darauf hinzuweisen, daß ihre selbständige Existenz zwar wahrscheinlich, aber keineswegs über jeden Zweifel erhaben ist. Sicher ist, daß der reinen Aldehyddehydrase — u. zw. sowohl tierischer (Milch, Leber)⁵⁴⁾ als auch pflanzlicher⁵⁵⁾ und bakterieller⁵⁶⁾ Herkunft — im Gegensatz zur ursprünglichen Auffassung Wielands keine dismutierenden Fähigkeiten zu-

⁵²⁾ Näheres über die Oxydasen vgl. W. Franke in E. Bamann u. K. Myrbäck: Die Methoden der Fermentforschung, im Druck (Leipzig 1940).

^{52a)} Die Ascorbino-oxhydrase ist mittlerweile als Cu-Proteid erkannt worden (P. L. Lovell-Jansson u. J. M. Nelson, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1409 [1940]). Dioxygenmaleino-oxhydrase ist sehr wahrscheinlich identisch mit Peroxydase, die im Anschluß an die primäre Autoxydation eingreift (B. Swedin u. Theorell, Nature [London] **145**, 71 [1940]; J. B. Sumner u. Dowiac, Science [New York] **92**, 34 [1940]).

⁵³⁾ M. Stephenson u. Stickland, Biochemical J. **25**, 205, 215 [1931].

⁵⁴⁾ M. Dixon u. Lutrat-Mann, Biochemical J. **31**, 1347 [1937]; M. Dixon, Enzymologia [Den Haag] **5**, 198 [1938]; Ergebn. Enzymforsch. **8**, 217 [1939].

⁵⁵⁾ D. Michlin u. Seeverin, Biochem. Z. **237**, 339 [1931].

⁵⁶⁾ A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **474**, 1 [1929]; Ergebn. Enzymforsch. **1**, 281 [1932].

dar, sondern eher eine aus Ordnungsgründen geschaffene „Sammelgruppe“, die alles umschließt, was nicht zu den Hydrolasen oder Hydrokinasen gehört. Ihre in Tab. 4 zum ersten Male versuchte systematische Unterteilung gründet sich auf eine gewisse Analogie der Effekte, der aber i. allg. keine Analogie hinsichtlich der Wirkungsmechanismen entsprechen dürfte. Immerhin sind zum wenigsten die Lyasen Desmolasen im engeren Sinne des Wortes, d. h. wahre Fermente des Abbaus. Mit nur wenigen Ausnahmen — Katalase und Carboxylasen — wirken sie zudem reversibel und sind daher als Synthesen zugleich Fermente des Aufbaus. Als ihre gemeinsame Aufgabe darf man ansehen, daß sie überall dort anzusetzen haben, wo die Hydrokinasen entweder noch nicht oder nicht mehr angreifen können.

So wird die als solche nicht dehydrierbare Citronensäure durch die Wirkung der Aconitase^{56b)} — Wasserabspaltung und -wiederanlagerung in anderer Weise (s. S. 589) — in die dem Angriff der Dehydrase zugängliche Isocitronensäure übergeführt^{57, 58)}; die Aldolase schafft aus dem nicht direkt dismutierbaren Hexosediphosphat zwei Moleküle des oxydoreduzierbaren Triosephosphats⁵⁹⁾; die nicht mehr dehydrierbare Fumarsäure erfährt unter dem Einfluß der Fumarase Umwandlung in die erneut dehy-

⁵⁷⁾ Für den Fall des Leberferments sind neuerlich allerdings wieder von L. Reichel u. Burkart (Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **260**, 135 [1939]) Zweifel an der Verschiedenheit der beiden Fermente geäußert worden.

⁵⁸⁾ Vgl. z. B. E. Adler, v. Euler u. Günther, Ark. Kem. Mineral.-Geol. Ser. B **12**, Nr. 54 [1938].

⁵⁹⁾ E. Adler, v. Euler u. Hughes, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **252**, 1; **253**, 71 [1938].

⁶⁰⁾ Übersicht z. B. bei C. Neuberg u. Simon in E. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth. IV, 1, S. 2224 (Berlin u. Wien 1935).

⁶¹⁾ Nach K. P. Jacobsohn (Enzymologia [Den Haag] **8**, 327 [1940]) handelt es sich um zwei verschiedene Fermente, eine α - und eine β -Aconitase.

⁶²⁾ A. E. Braunstein, Nature [London] **143**, 609 [1939]; Enzymologia [Den Haag] **7**, 25 [1939].

⁶³⁾ F. J. W. Roughton, Ergebn. Enzymforsch. **3**, 289 [1934].

⁶⁴⁾ M. Stephenson, ebenda **6**, 139 [1937].

⁶⁵⁾ O. Meyerhof, ebenda **4**, 208 [1935]; Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **39**, 10 [1937].

⁶⁶⁾ J. K. Parnas, Ergebn. Enzymforsch. **6**, 57 [1937].

⁶⁷⁾ C. Martius, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **247**, 104 [1937]; **257**, 29 [1938].

⁶⁸⁾ W. A. Johnson, Biochem. J. **33**, 1046 [1939].

drierungsfähige 1-Äpfelsäure^{1a)}). Manche Lyasen wiederum befreien den Organismus in kürzester Zeit von schädlichen oder wenigstens unnützen (bzw. unökonomischen) Stoffwechselprodukten, wie dies besonders an dem hydroperoxydspaltenden Hämoproteid Katalase⁹⁾ und dem (im Blut) aus H_2CO_3 Kohlendioxyd abspaltenden Zinkproteid Carbonanhydrase⁶³⁾ klar wird; u. U. gehört auch noch das α -Ketosäuren spaltende Thiaminprotein Carboxylase hierher. Ferner scheinen gewisse Lyasen für Nebenwege des Abbaus verantwortlich zu sein, die in bezug auf den quantitativen Stoffumsatz unbedeutend, qualitativ durch besondere spezifische Wirkungen der Reaktionsprodukte doch sehr wichtig sind. Als Beispiel sei hier an die — neuerdings nicht nur in Bakterien, sondern auch im höheren tierischen Organismus aufgefundenen — enzymatische Decarboxylierung des Histidins (auch anderer Aminosäuren) erinnert, die zu dem Gewebshormon Histamin führt^{1a), 68, 70)}.

Kann man — bildlich gesprochen — die Arbeitsweise der Lyasen als eine vertikal gerichtete — auf- und abbauend — charakterisieren, so ist diejenige der beiden anderen Untergruppen, der Pherasen und Isomerasen, als eine in horizontaler Richtung erfolgende anzusprechen. Die durch sie ausgelösten Reaktionen erfolgen ohne Änderung der Gesamtzahl des Systems. Ähnlich wie die Hydrokinasen paarige Wasserstoffatome übertragen und darum auch „Hydropherasen“ genannt werden könnten, übertragen die Pherasen im engeren Sinne andere Atomgruppen, wobei eine Wasserstoffübertragung noch miteingeschlossen sein kann. Hierher gehören die Fermente der „Umannierung“ von Aminosäuren und Ketosäuren, die Aminopherasen^{1a), 61, 70a)}, sowie die Fermente der „Umporphosphorylierung“ zwischen Zuckern bzw. Zuckerabbaustufen (u. U. auch Kreatin) und dem Adenylsäuresystem, die Phosphopherasen⁶²⁾. Z. T. verwandt mit den letzteren ist die Hauptgruppe der Isomerasen, die der Phosphomutassen^{65, 66)}, die Phosphatwanderungen innerhalb des gleichen Moleküls, in einem Falle auch die Tautomerisierung des phosphorylierten Zuckermoleküls (Robison- bzw. Embden-Estergleichgewicht) katalysieren^{70b)}.

III. Die Desmolasen im Gesamtbild von Atmung und Gärung.

1. Zur Frage der Wasserstoffüberträgersysteme (Zwischenkatalysatoren).

Während im vorausgehenden systematisch-analytisch vorgegangen worden ist, d. h. einzelne Katalysatoren des desmolytischen Abbaus als solche herausgestellt worden sind, soll nunmehr vorwiegend der umgekehrte Weg der Synthese beschritten werden, d. h. es soll versucht werden, aus der Kenntnis der einzelnen Fermente und Fermentgruppen heraus ihr Zusammenwirken unter den natürlichen Bedingungen des Zellmilieus zu erfassen. Als wesentliche Faktoren kommen jetzt — wenn auch früher schon gelegentlich Andeutungen und Hinweise (wie z. B. auf das Cytochrom) gebracht worden sind — die verschiedenen Überträger (engl. carriers) zwischen Dehydrasen und Oxydasen (bzw. Sauerstoff) einerseits und den Dehydrasen untereinander anderseits hinzu, Systeme, deren Erforschung während des letzten Jahrzehnts außerordentlich gefördert worden ist. Aber in dieser rasch angewachsenen Kenntnis liegt gerade die besondere Schwierigkeit, nämlich aus der Fülle der neu entdeckten und großenteils künstlich aufgebauten Systeme diejenigen herauszufinden, die tatsächlich physiologisch bedeutsam sind.

Der Gedanke, daß bei der Zellatmung der Sauerstoff nicht direkt mit den Metaboliten reagiert, sondern durch reversibel fungierende Zwischenkatalysatoren übertragen wird, ist um 1910 zuerst von Palladin⁷¹⁾ für den Fall der Pflanzenatmung ausgesprochen und teilweise auch experimentell belegt worden.

^{1a)} E. Werle u. Mitarb., Biochem. Z. **291**, 105; **298**, 315 [1937]; **299**, 420 [1939]; **304**, 201 [1940].

^{70a)} P. Holtz u. Mitarb., Klin. Wschr. **16**, 1561 [1937]; Horpe-Seyler's Z. physiol. Chem. **262**, 111 [1939].

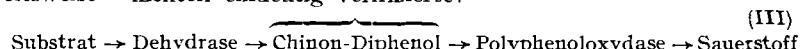
^{70b)} Ein analoger Formentyp ist wohl bei der neuerdings in der Niere aufgefundenen Bildung von Glykocyanin (Guaninoxyssäure) aus Arginin + Glykokoll, von H. Borsig u. Dubnoff (Science [New York] **61**, 551 [1940]) als „Umaninierung“ bezeichnet, anzunehmen.

^{70c)} Über das Zusammenwirken von Phosphopherasen und Phosphomutassen beim Kohlenhydratabbau vgl. J. K. Parnas in Nord-Weilnhausen: Handbuch der Enzymologie S. 912 (Leipzig 1940).

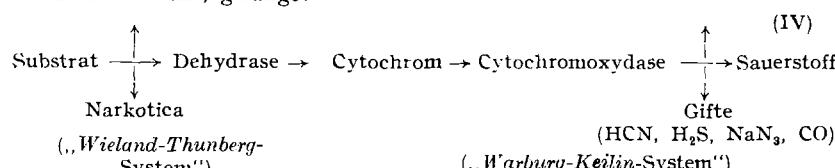
⁷¹⁾ Lit. z. B. in S. Kostyltschew: Lehrb. d. Pflanzenphysiol., S. 559 (Berlin 1926) und F. Czapek: Biochem. d. Pflanzen III, S. 115 (Jena 1925).

In der Folgezeit traten derartige Gedankengänge — im Zusammenhang mit der vorwiegenden Bearbeitung des „Aktivierungsproblems“ (S. 580) — stark in den Hintergrund. Erst Hopkins⁷²⁾ hat 1926 in einem ausgezeichneten zusammenfassenden Vortrag, in dem er eine Vermittlerstellung zwischen den Theorien von Wieland u. Warburg einnahm, die Vorstellung des „intermediären Wasserstofftransports“ wieder breiter ausgesponnen, wobei er von den beiden durch ihn selbst bzw. seine Schule näher untersuchten Systemen: SH—SS-Glutathion und Diphenol-Chinon ausging.

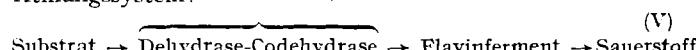
1927 hat Oparin⁷³⁾ aus einem natürlich vorkommenden pflanzlichen Chromogen, der Chlorogensäure (3,4-Dioxy-cinnamoyl-chinasäure)⁷⁴⁾, einer Phenoloxidase und einer Dehydrase + Substrat, zum ersten Male in vitro ein Atmungssystem aufgebaut, das — trotz gewisser Mängel auf der Dehydraseseite — doch den Palladinschen Grundgedanken experimentell eindeutig verifizierte:



Gleichzeitig und etwas später hat Keilin^{75, 76)} Untersuchungen am Cytochrom angestellt, jenem aus drei hintereinandergeschalteten Komponenten a, b und c bestehenden, nicht direkt mit Sauerstoff reagierenden Häm-Eiweißkörper-Komplex der aeroben Zellen, und ist durch Anwendung spezifischer Hemmungsgentien zur Kenntnis des wichtigsten Atmungssystems, namentlich der tierischen Zelle, gelangt:



Ab 1931/32 folgen die Arbeiten Warburgs^{17, 76)} über das sog. „gelbe Oxydationsferment“ und seine Rolle in dem ersten genau untersuchten blausäureunempfindlichen Atmungssystem:



Schließlich sind in den letzten Jahren Tatsachen bekanntgeworden, die dafür sprechen, daß auch Metabolite selbst bzw. Metabolitsysteme in kleinen Konzentrationen als reversible Wasserstoffüberträger zu fungieren vermögen. 1934 hat v. Szent-Györgyi^{77, 78)} eine derartige wasserstoffübertragende Wirkung der C_4 -Dicarbonsäuren (Oxalessigsäure — Äpfelsäure — Fumarsäure — Bernsteinsäure) angegeben, die zuletzt über die Succinodehydrase in den Aktionsbereich des Cytochromsystems einmündet. 1937 hat Krebs diesem Mechanismus einen anderen mit der Schlüsselsubstanz Citronensäure gegenübergestellt, deren Abbau über Isocitronensäure — α -Ketoglutaräure — Bernsteinsäure — Oxalessigsäure, deren Aufbau aus Oxalessigsäure und einem C_3 -Körper als wasserstoffübertragendes Prinzip angesehen wird^{78, 79)}. Die Diskussion für und wider jeden der beiden Mechanismen ist auch heute noch keineswegs abgeschlossen.

Neben den genannten Systemen spielt eine Überträgerfunktion von Glutathion⁸⁰⁾, Ascorbinsäure^{44, 81, 81a)}, Dioxymaleinsäure^{44, 82)}, Adrenalin⁸³⁾ (bzw. dem Oxydationsprodukt Adrenochrom) u. ä., die des öfteren postuliert, doch nur fragmentarisch oder nur an Spezialsystemen experimentell belegt worden ist, sicherlich *in vivo* — wenn überhaupt — bloß eine untergeordnete Rolle. (Vgl. Tab. 5 und — zur Kritik — 1b)).

Bei der Grundreaktion der Anaerobiose, der Umsetzung zweier Dehydrasesysteme miteinander, sind die Codehydrasen die wichtigsten einwandfrei erkannten Wasserstoffüberträger

⁷²⁾ F. G. Hopkins, Skand. Arch. Physiol. **49**, 33 [1926].

⁷³⁾ A. Oparin, Biochem. Z. **182**, 155 [1927]. ⁷⁴⁾ A. Oparin, ebenda **194**, 90 [1927].

⁷⁵⁾ D. Keilin, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B **98**, 312 [1925]; **100**, 129 [1926]; **104**, 206, [1929]; **106**, 418 [1930].

⁷⁶⁾ O. Warburg u. Christian, Biochem. Z. **242**, 206 [1931]; **254**, 438 [1932]; Naturwiss. **20**, 688, 980 [1932].

⁷⁷⁾ A. v. Szent-Györgyi: Studies on biological oxidation and some of its catalysts (Leipzig 1937).

⁷⁸⁾ Übersicht und Kritik bei C. Martins, Ergebn. Enzymforsch. **8**, 247 [1939].

⁷⁹⁾ H. A. Krebs u. Johnson, Enzymologia [Den Haag] **4**, 148 [1937].

⁸⁰⁾ F. G. Hopkins u. Mitarb., J. biol. Chemistry **54**, 527 [1922]; Proc. Roy. Soc., London, Ser. B **109**, 58 [1931].

⁸¹⁾ J. H. Quastel u. Wheatley, Biochemie, J. **28**, 1014 [1934].

^{81a)} M. O. Schultz, Harrer u. King, J. biol. Chemistry **131**, 5 [1939].

⁸²⁾ I. Banga u. Philippot, Horpe-Seyler's Z. physiol. Chem. **258**, 147 [1939].

⁸³⁾ D. E. Green u. Richter, Biochemic. J. **31**, 596 [1937].

(näheres S. 591/592), wenn auch in Einzelfällen andere Körper, wie Flavinfermente (S. 588 u. 591) oder — in bestimmten Bakterien — Pyocyanin⁸⁴⁾ und andere Farbstoffe, beteiligt sein können.

Zunächst soll ein Überblick über die an „synthetischen“ Atmungssystemen erhaltenen Ergebnisse gegeben werden. Namentlich Green⁸⁵⁾ u. Mitarb. haben sich ab 1935 der dankenswerten Aufgabe unterzogen, isolierte Dehydrasen auf ihre

nur „scheinbare“, insofern als häufig die thermodynamischen Verhältnisse bestimmt sind. Um hierüber wenigstens einen gewissen Überblick zu geben, sind in Abb. 1 die sog. Äquivalenz-Redox-potentiale (Oxydans/Reducens = 1) verschiedener Acceptor (—) und Donatorsysteme (---) in Abhängigkeit vom pH zur Darstellung gebracht. Roh ausgedrückt kann die oxydierte Stufe jedes Redoxsystems die reduzierte aller vertikal darunter stehenden oxydieren bzw. dehydrieren. (Näheres s. ⁸⁷, ⁸⁸, ⁸⁹). Auf eine Besprechung der zahlreichen interessanten Einzelheiten muß hier verzichtet werden.

Tabelle 5. Aerobe Funktion isolierter Dehydrasen in Gegenwart verschiedener Überträgersysteme.

Dehydrase	Herkunft	Cytochrom c + Oxydase	Cytochrom a+b + Oxydase	Flavin-ferment	Flavin	Glutathion	Ascorbinsäure	Adrenalin	Pyocyanin	Methylenblau
Succino-D.	Herzmuskel	+++	—	0	0	0	0	0	—	+++
Glycerophosphat-D.	Skelettmuskel	+++	—	0	0	0	0	0	—	+++
Lactico-D.	Herzmuskel	0	+++	+	++	0	0	++	++	++
Lactico-D.	Hefe	+++	—	0	0	0	—	0	—	+++
Malico-D.	Herzmuskel	0	++	++	++	0	—	++	++	++
α -Oxyglutaro-D.	Herzmuskel	0	—	—	0	—	—	—	—	—
β -Oxybutyro-D.	Herzmuskel	—	++	—	—	—	—	—	—	—
Glucose-D.	Leber	+?	—	++	++?	+	—	—	—	++
Hexosemonocephat-	Rote Blutkörperchen	0	—	++	0	+	—	—	++	++
Dehydrase										
Hexosediphosphat-	Rote Blutkörperchen	0	—	++	++	++	—	—	—	++
Dehydrase										
Glutamino-D.	Leber, Niere	+?	++	++	++	++	—	—	++	++
Formico-D.	B. coli	0	—	++	++?	0	0	—	—	++
Xanthin-D.	Milch	0	—	0	0	0	0	—	—	+
Aminosäure-Oxh.	Niere	0	—	0	0	—	—	—	—	0
Uricase	Leber	0	—	0	0	0	—	—	—	0

Fähigkeit, mit verschiedenen Überträgersystemen aerob zu fungieren, systematisch zu untersuchen. Das Ergebnis dieser Versuche, z. T. ergänzt durch Befunde anderer Autoren⁸⁶⁾, wird in Tab. 5 wiedergegeben.

Es sei nur, um ein Beispiel herauszugreifen, darauf hingewiesen, daß das hohe Potential des Succinat-Fumarat-Systems verständlich macht, warum nur Cytochrom und Methylenblau (auffallenderweise allerdings nicht Adrenalin) als Sauerstoffüberträger fungieren; andererseits hängt das weitgehende Versagen des Glutathions, z. T. auch des (freien) Lactoflavin, sicherlich mit dem ziemlich niederen Potential zusammen. (Weitere Potentialangaben s. 1b, 8, 26, 90)

Im folgenden sollen die wichtigsten aeroben Überträgersysteme, u. zw. der Cytochromkomplex, der C₄-Dicarbonsäuren- und der Citronensäurecyclus sowie die Flavinsysteme kurz besprochen werden, woran sich zuletzt noch eine knappe Behandlung der „synthetischen“ anaeroben Oxydoreduktionssysteme anschließen soll.

2. Das Cytochromsystem.

Daß in der höheren (insbes. tierischen) Zelle, in der ja die Phenoloxidases keine bzw. eine ganz untergeordnete Rolle spielen, praktisch die gesamte blausäureempfindliche Atmung über Cytochrom verläuft, ist durch die Arbeiten Warburgs⁹¹⁾ und seiner Schüler⁹²⁾ sowie Keilins⁷⁾ so gut wie zur Sicherheit erhoben worden.

Doch ist die Reihenfolge der Hintereinanderschaltung der drei Komponenten noch nicht ganz geklärt: Es werden die Formulierungen Oxydase-c-a-b-Dehydrase und (wahrscheinlicher) Oxydase-a-c-b-Dehydrase vertreten⁹³⁾. Was die Konstitution dieser „Häminproteide“ anbetrifft, so geht in c und (das in gewissem Umfang autoxydable) b wahrscheinlich das gleiche Protohämin, in a ein mit der prosthetischen Gruppe des „Atmungsferments“ zum mindesten nahe verwandtes Phäohämin ein^{93, 93a)}.

Um so überraschender waren die Greenschen Befunde über die recht beschränkte Funktionstauglichkeit des Keilinschen Modellsystems aus Cytochromoxydase + Cytochrom c, das unter den drei Cytochromkomponenten bisher allein (aus Hefe und Muskel) im reinen Zustand isoliert werden konnte^{7, 93)}. Wie Tab. 5 zeigt, werden mit Sicherheit nur die isolierte Succino-, die Glycerophosphat- und die Lacticodehydrase der Hefe durch Kopplung mit Cytochrom c + Oxydase zur aeroben Funktion befähigt, also gerade solche Anaerodehydrasen, die nach Früherem (S. 584 u. Tab. 3) zu ihrer Wirkung keines Coenzyms bedürfen.

Dazu kam der weitere Befund, daß die aerobe Dehydrierung von Glucose, Hexosemono- und -diphosphat u. ä. durch intakte Hefe⁹⁴⁾, von Lactat durch tierische Ge-

⁸⁴⁾ D. E. Green, Stickland u. Tarr, Biochemic. J. **28**, 1812 [1934].

⁸⁵⁾ D. E. Green u. Mitarb., ebenda **29**, 1983, 2005 [1935]; **30**, 629, 1489, 2095 [1936]; **31**, 596, 934 [1937]; **32**, 626, 1200, 1378 [1938].

⁸⁶⁾ Z. B. H. Weil-Malherbe, Nature [London] **140**, 725 [1937]; Biochemic. J. **31**, 2080 [1937]. — D. C. Harrison u. Mitarb., ebenda **25**, 1016 [1931]; **33**, 1573 [1939]. — T. B. Cookidge, J. biol. Chemistry **123**, 451 [1938].

⁸⁷⁾ L. Michaelis: Oxydations-Reduktionspotentiale (Berlin 1933).

⁸⁸⁾ W. Franke, Biochem. Z. **258**, 280 [1933].

⁸⁹⁾ W. M. Clark, Medicine **18**, 207 [1934].

⁹⁰⁾ W. Franke, Tabulae biol. [Den Haag] **11**, 120 [1935].

⁹¹⁾ O. Warburg, Naturwiss. **22**, 441 [1934].

⁹²⁾ E. Haus, ebenda **22**, 207 [1934].

⁹³⁾ Näheres über den Cytochromkomplex bei H. Theorell in Nord-Weidenhagen: Handb. d. Enzyklogie, S. 846ff. (Leipzig 1940).

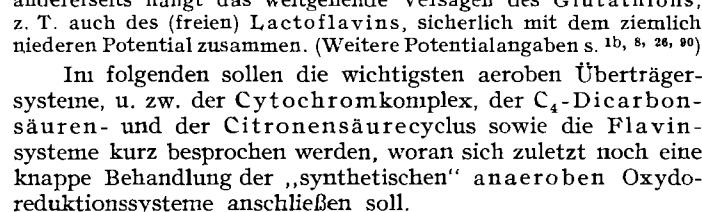
^{93a)} E. Yakushiji u. Okunuki, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **16**, 299 [1940], haben kürzlich eine weitere Komponente c₁ angegeben, die folgendermaßen ins System eingegliedert sein soll:

Oxydase ← c ← c₁ ← b ← Dehydrase.

⁹⁴⁾ F. J. Ogston u. Green, Biochemic. J. **29**, 1988, 2005 [1935].

⁹⁵⁾ Angewandte Chemie 53.Jahrh. Nr. 51/52

⁹⁶⁾ 587



Tab. 5 enthält in vertikaler Anordnung die einzelnen Dehydrasen — mit Ausnahme der letzten drei Beispiele durchweg Anaero-dehydrasen (Seite 584) —, in horizontaler verschiebene autoxydable und darum grundsätzlich zur Sauerstoffübertragung geeignete enzymatische und nicht enzymatische Systeme. Soweit es sich um komplexe Dehydrasen (S. 584) handelt, sind die entsprechenden Cofermente (I oder II) jeweils zugefügt worden. o bedeutet Untauglichkeit des betreffenden Überträgersystems in bezug auf Sauerstoffaufnahme, die Zahl der Kreuze gibt ein ungefähres Maß für die sauerstoffübertragende Fähigkeit aktiver Systeme; — bedeutet, daß die fragliche Kombination nicht untersucht worden ist.

Tab. 5 enthüllt zunächst die überraschende Tatsache, daß keineswegs jede der isolierten Dehydrasen durch Kopplung mit einem beliebigen Überträgersystem zur aeroben Funktion befähigt wird; vielmehr besteht eine ausgesprochene Spezifität gegenüber den zellvertrauten sauerstoffübertragenen Acceptorssystemen, während gewöhnliche chinoide Farbstoffe wie Methylenblau oder, soweit untersucht, auch Pyocyanin offenbar ziemlich unspezifisch verwertet werden können.

Zum Teil sind die beobachteten Spezifitäten allerdings

↑
a

websschnitte⁹⁵), sich als stark blausäureempfindlich erwies, während die entsprechenden isolierten Dehydrasen nicht mit Cytochrom c + Oxydase, sondern nur mit blausäureunempfindlichen Überträgersystemen zu reagieren vermochten.

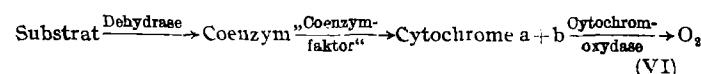
Drei Deutungsmöglichkeiten für diese offensichtlichen Widersprüche lagen zur Hand:

1. Die Mehrzahl der Dehydrasen reagiert in vivo indirekt, nämlich über „cytochromotrope“ Dehydrasen mit dem Cytochrom, indem die dehydrierten Substrate der letzteren, wie z. B. Fumarsäure, Brenztraubensäure (bei Hefe), als Aczeptoren der ersten dienen. Diese Auffassung ist, unter Beschränkung auf das Succinodehydrasesystem, zuerst durch v. Szent-Györgyi vertreten worden und wird später (nächster Abschnitt) noch näher besprochen werden.

2. Die meisten Dehydrasen reagieren primär mit einem metallfreien, an sich zur blausäureunempfindlichen Sauerstoffübertragung befähigten System und dieses nun sekundär mit Cytochrom + Oxydase. Diese Anschauung, die zuerst Warburg⁷⁶ 1932 für den Fall des Flavinerments vermutungsweise geäußert hat, ist für den gleichen Fall besonders durch Theorell^{17, 96} experimentell zu stützen versucht worden; er fand, daß die Reaktion der Leukoform mit reinem Cytochrom c „so schnell ging, daß bei den in den Geweben herrschenden Sauerstoffdrucken der weit überwiegende Teil vom gelben Leukoferment von Cytochrom c reoxydiert wird, während die Reoxydation durch Sauerstoff verschwindend klein sein muß“. In neueren Arbeiten tritt an die Stelle des Flavinerments die Diaphorase bzw. der Coenzymfaktor (s. unten und S. 590/591).

3. ist es durchaus denkbar, daß das komplexe, aus den Komponenten a, b und c bestehende Cytochromsystem der Zelle einen weiteren „Aktionsradius“ besitzt als das bei in-vitro-Versuchen meist verwendete Gemisch von isoliertem Cytochrom c und Cytochromoxydase. Diese Annahme scheint gerade in letzter Zeit durch Untersuchungen Greens, teilweise auch v. Eulers, eine grundsätzliche Bestätigung gefunden zu haben.

Es ist Green⁶⁶ 1937/38 zunächst für den Fall der coenzymbedingten Dehydrierung von Triosephosphat, Milch-, Apfel-, β -Oxybuttersäure und Glutaminsäure gelungen, einen Übertragungsmechanismus der Form



experimentell in vitro darzutun. Der „Coenzymfaktor“, sowohl aus Muskel als auch aus Hefe darstellbar⁹⁷, ist nichts anderes als die spezifische Dehydrase der hydrierten Codehydrase und als solche mit der fast gleichzeitig aufgefundenen Diaphorase v. Eulers identisch. Dagegen ist die Acceptorsspezifität offenbar recht weit und bezieht sich auf die verschiedensten Farbstoffe usw.

Cytochrom c scheint an dem System nicht primär beteiligt zu sein (was auch für die neuerdings gereinigten Diaphorasen verschiedener Herkunft gilt)^{19, 20}: Im Gegensatz zu den Komponenten a und b wird es von reduziertem Coenzym nur äußerst langsam reduziert^{97a}.

Weitere Untersuchungen über dieses zweite blausäureempfindliche Cytochromsystem, das für die Gesamtheit der coenzymbedingten Dehydrierungen von erheblicher Bedeutung sein könnte, müssen erst abgewartet werden.

Einstweilen haben die Verhältnisse durch neue Befunde aus dem Jahre 1939, daß nämlich ein weiteres pyridinnucleotid-dehydrierendes Enzym existiert, das kein Alloxazinprotein ist und rasch mit Cytochrom c reagiert⁹⁸, eine zusätzliche Komplikation erfahren.

Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen, daß die Rolle des Oxydase-Cytochrom-Mechanismus als wichtigsten terminalen Oxydationssystems der aeroben Zelle nach wie vor außer Zweifel steht. Über den Wert und die Verbreitung der einzelnen Wege, auf denen der Substratwasserstoff an dieses System herangeführt wird, besteht jedoch bis jetzt noch keine Klarheit.

⁹⁵ D. E. Green u. Brosteaux, Biochemic. J. **30**, 1489 [1936].

⁹⁶ H. Theorell, Biochem. Z. **288**, 317 [1936].

⁹⁷ D. E. Green u. Dewar, Biochemical J. **32**, 626, 1200 [1938].

^{97a} Nach K. Okunuki u. Yakushiji, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **16**, 144 [1940], reagiert die Diaphorase primär mit dem Cytochrom b.

⁹⁸ E. Haas, Horecker u. Hogness, J. biol. Chemistry **130**, 425 [1939].

Bei dieser Gelegenheit soll darauf hingewiesen werden, daß nach Befunden der letzten Jahre auch in höheren Pflanzen die Atmung im wesentlichen über das Cytochromsystem erfolgt^{99, 100, 100a, 100b}. Dementsprechend mehren sich die Zweifel daran, ob die enzymatische Chinonkatalyse (im Sinne Palladins und Oparins, S. 586) tatsächlich einen fundamentalen Mechanismus der Pflanzenatmung darstellt. Namentlich die Schule v. Szent-Györgyi^{44c, 82} hat in dieser Richtung Bedenken geäußert, mit dem Hinweis u. a. darauf, daß Phenoloxydasen nur etwa in der Hälfte der Pflanzen vorkommen, keine Proportionalität zwischen Fermentverteilung und Atmungsintensität bestünde und zudem Chinone zu starke und zellgiftige Oxydationsmittel seien. Wenn auch die Annahme schwer fällt, daß so verbreitete und in Pflanzen teilweise in hoher Aktivität vorkommende Fermente wie die Phenoloxydasen lediglich eine so sekundäre Aufgabe hätten, wie die ihnen von v. Szent-Györgyi zugewiesene eines Schutzes bei Verletzungen — von anderer Seite ist auch an die normale Pigmentbildung gedacht worden¹⁰¹ —, so scheint eine systematische Nachprüfung der Verhältnisse doch sehr wesentlich^{101a}.

3. Das C₄-Dicarbonsäurensystem.

Die oben unter 1. angedeutete Reaktionsmöglichkeit ist durch v. Szent-Györgyi^{77, 78} zu einer umfassenden Theorie der Zellatmung entwickelt worden. Nach ihr verläuft der normale Kohlenhydratabbau, etwa im Muskel, so¹⁰², „daß der aktivierte Wasserstoff dem Cytochrom wie auch den Farbstoffen (im Thunberg-Versuch) durch das C₄-Dicarbonsäurensystem

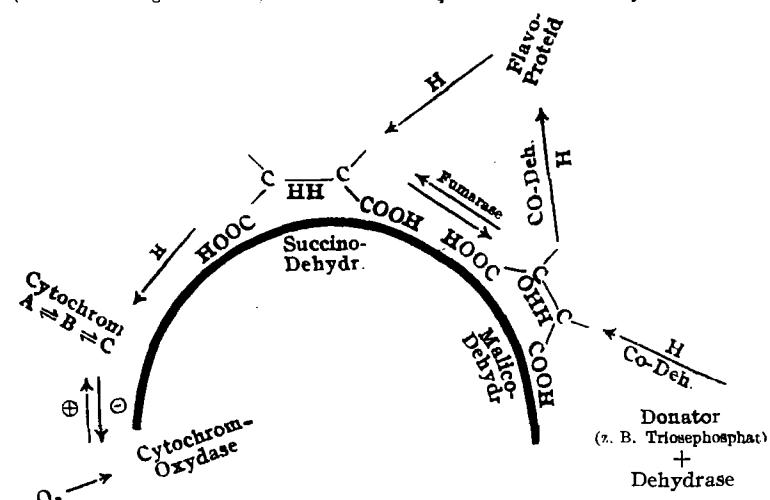


Abb. 2.
C₄-Dicarbonsäuren-Cyclus (nach v. Szent-Györgyi ^{44c, 77}).

zugeführt wird. Er wird (nach Abb. 2) vom Zymophosphat durch Oxalessigsäure übernommen. Die entstehende Äpfelsäure übergibt ihn dem gelben Ferment und dieses wieder dem Fumarat. Erst das hierbei entstehende Succinat wird von Cytochrom oxydiert. Die Dicarbonsäuren werden an den entsprechenden Dehydrasen, an der Succino- und Malico-dehydrase, aktiviert. Eine unmittelbare Übertragung von Wasserstoff vom Zymophosphat findet nicht statt oder ist so gering, daß sie außer jeder Proportion mit der Intensität der Wasserstoffmobilisierung steht.“

„Die beobachteten Verhältnisse beschränken sich wahrscheinlich nicht nur auf Zymophosphat. Auch andere Substanzen werden durch Vermittlung der Dicarbonsäuren oxydiert (Brenztraubensäure, Milchsäure, Citronensäure, Alkohol). Einige hiervon, wie z. B. die Milchsäure, werden, entsprechend ihrem Potential, nur die Hälfte des C₄-Systems in Anspruch nehmen und nur Fumarat (bzw. gelbes Ferment) und nicht Oxalacetat reduzieren.“ (Vgl. Abb. 1.)

Ein wesentliches und viel verwendetes Kriterium für die Beteiligung der C₄-Dicarbonsäuren an der Atmung ist die Malonathemmung. Malonat hemmt, wie v. Szent-Györgyi¹⁰³ eingehend dargetan hat, die Zellatmung, es hemmt aber

⁹⁹ W. Kempner, Plant Physiol. **11**, 605 [1936].

¹⁰⁰ R. Hill u. Bhagrati, Nature [London] **143**, 726 [1939].

^{100a} P. B. Marsh u. Goddard, Amer. J. Bot. **26**, 724 [1939].

^{100b} E. A. H. Roberts, Biochemic. J. **34**, 500 [1940].

¹⁰¹ H. Schmidluf u. Barthmeyer, Biochem. Z. **190**, 424 [1927].

^{101a} Die neueren Vorstellungen der Schule v. Szent-Györgyi, in denen an die Stelle des Polypheols das Dioxymalinsäure-oxydasesystem (vgl. S. 583 u. 585) getreten ist, können experimentell nicht als ausreichend gestützt angesehen werden.

¹⁰² A. v. Szent-Györgyi u. Mitarb. (Banga, Laki u. Strauß), Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **249**, 57, 61, 183, 189, 200, 205, 209, 211 [1937].

¹⁰³ A. v. Szent-Györgyi u. Mitarb., ebenda **224**, 1 [1934]; **238**, 1 [1935]; **241**, 105 [1936]; **245**, 113 [1937].

auch nach älteren Befunden^{41, 42)} in spezifischer Weise die Succinatdehydrierung (durch „Fixierungsspezifität“, vgl. S. 584). Nachdem das reversible System Succinat—Fumarat als wesentliches Glied in das angenommene Oxydationsschema ein-

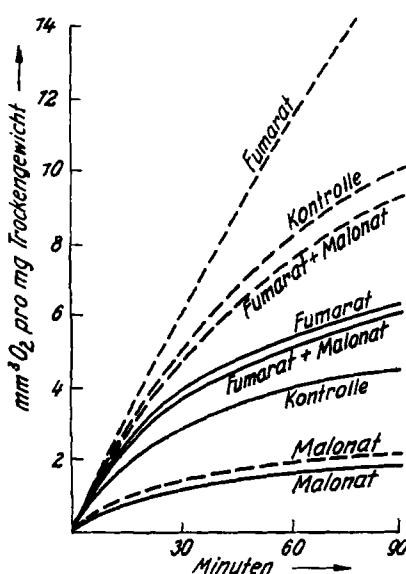


Abb. 3. Wirkung von Fumarat und Malonat (je $m/_{50}$) auf die Atmung des Taubenbrustumuskels in verschiedenen Medien.

(Nach Stare und Baumann¹⁰⁵)

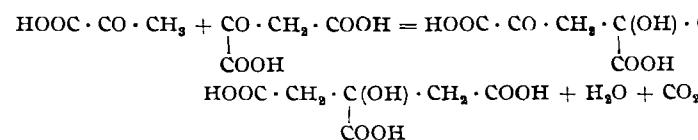
----- Ringer-Phosphatpuffer m/so.
 — Phosphatpuffer m/so. T = 39°.

Was die Verbreitung der „Fumaratatrung“ anbetrifft, so ist sie bisher außer in Muskel noch in Leber und Niere nachgewiesen^{103, 108, 105}). Dagegen wird für eine Reihe anderer Gewebe^{103, 107, 108}) (Milz, Lunge, Placenta, peripherer Nerv, Embryonen und Tumoren) angegeben, daß sie Fumarsäure nicht in erheblichem Umfang zu Oxalessigsäure oxydieren und letztere nicht zu reduzieren vermögen. In diesen Fällen könnte also der Wasserstofftransport höchstens noch direkt über Fumarat—Succinat erfolgen^{108a}.

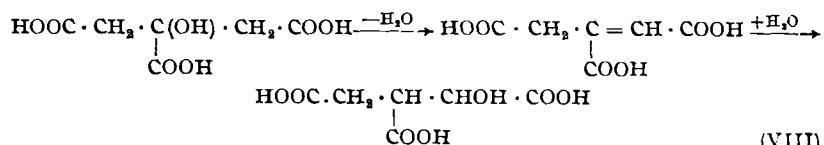
4. Der Citronensäurezyklus.

1937 haben Krebs u. Johnson⁷⁹) dem C₄-Di-carbonsäuren-Schema v. Szent-Györgyi's ihre Vorstellung von der atmungskatalytischen Funktion der Citronensäure⁷⁸) gegenübergestellt, ohne damit jedoch die integrierende Rolle des Cyto-chromoxydase-Succinodehydrase-Systems zu bestreiten, das auch in ihre Theorie eingeht. Grundlage und Ausgangspunkt der letzteren waren die kurz zuvor von Knoop u. Martius eingehend studierten Auf- und Abbaureaktionen der Citronensäure *in vitro* bzw. in der tierischen Zelle⁸⁰.

Es war diesen Autoren¹¹⁰⁾ nämlich gelungen, in vitro unter physiologischen Bedingungen Oxalessigsäure und Brenztraubensäure zu einem Produkt zu kondensieren, das sich durch Hydroperoxyd leicht in Citronensäure überführen ließ:



Andererseits war von *Martius*⁸⁷⁾ für den Citronensäureabbau der Weg über *cis*-Aconitsäure-Isocitronensäure bewiesen worden (vgl. S. 585)¹⁰⁸⁾:

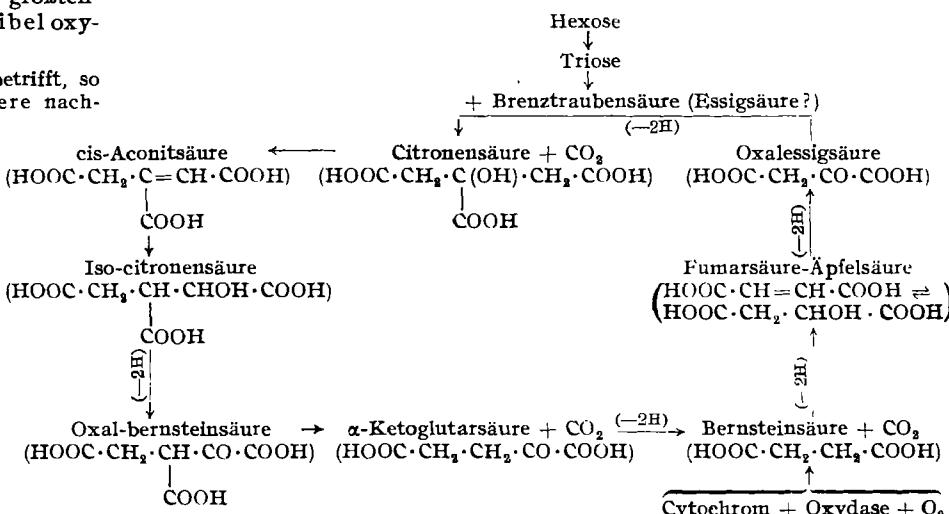


Die Hauptargumente für die Annahme eines katalytischen „Citronensäurecyclus“ sind nach Krebs⁷⁰⁾ folgende: „1. Citrat beschleunigt katalytisch die Oxydationen im Muskelgewebe, besonders wenn Kohlenhydrate dem Gewebe zugesetzt werden sind. 2. Ähnliche katalytische Effekte werden hervorgerufen durch Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat. 3. Die Citrat-oxydation im Muskel passiert folgende Stufen:

Citronensäure → α -Ketoglutsäure → Bernsteinsäure → Fumarsäure → 1-Äpfelsäure → Oxalessigsäure.

4. Oxalessigsäure reagiert mit einer unbekannten Substanz („Triose“) unter Citronensäurebildung. Die Synthese der Citronensäure ist ebenso wie die Oxydation der Citronensäure zu Oxalessigsäure experimentell verwirklicht worden. Der einzige hypothetische Punkt ist die Bezeichnung „Triose“, obwohl man es als sicher betrachten muß, daß die sich mit Oxalessigsäure kondensierende Substanz zu Kohlenhydrat in Beziehung steht.“ Später gibt Krebs¹¹⁾ Brenztraubensäure als die mit Oxalessigsäure reagierende Substanz an. Natürlich käme grundsätzlich auch ein C₂-Körper, z. B. Essigsäure, für die Kondensation in Frage¹²⁾.

Die Krebssche Vorstellung läßt sich also einstweilen — unter Verwertung der Ergebnisse von *Martius* u. *Knoop* — folgendermaßen formulieren:



Bei jedesmaligem Ablauf des Cyclus ist ein Molekùl Brenztraubensäure zu CO_2 und H_2O , „verbrannt“ worden. Über den Weg des in verschiedenen Teilphasen abgespaltenen Wasserstoffs zum Sauerstoff macht das Krebsche Schema — von der Succinatdehydrierung allenfalls abgesehen — jedoch keine Aussagen. Es stellt einen wahren „Abbaencyclus“ dar, im Gegensatz zum C_4 -Dicarbonsäuren-System und den Flavin- (bzw. Diaphorase-) Systemen, die ausgesprochene „H-Übertragungsmechanismen“ repräsentieren. Dementsprechend schließt der Citronensäurecyclus das C_4 -Dicarbonsäurensystem nicht aus, wohl aber umgekehrt.

(VII) Bis in die letzten Monate haben sowohl Krebs^{111, 113}) als auch die Schule „Szent-Györgyan“^{108c, 114, 115} ihren Standpunkt

¹⁰⁴) G. D. Greville, Biochemic. J. **30**, 877 [1936]; **31**, 2274 [1937].
¹⁰⁵) P. J. Stare u. Baumann, ebenda **30**, 2257 [1936]; Proc. Roy. Soc., London, Ser. B **121**, 338 [1936].
¹⁰⁶) M. J. Innes, Biochemic. J. **30**, 2040 [1936].
¹⁰⁷) E. u. M. E. Boyland, ebenda **30**, 2224 [1936].
¹⁰⁸) F. L. Breusch, a) Biochem. Z. **295**, 125 [1938]; b) ebenda **297**, 24 [1938]; c) Biochemie J. **33**, 1757 [1939].
^{108a}) Nach W. Kutschner u. Sarreither, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **285**, 152 [1940] besteht die Wirkung der Zollattmung auf den Glykogenabbau (*Pasteurische Reaktion*), darin, daß sie das Auftreten von Milchsäure verhindert, und zwar durch die katalytische Mitwirkung der O_2 -Dicarbonsäuren. Das Zustandekommen dieser *Pasteurischen Reaktion* denken sie sich im Muskelbrei wie im intakten Muskel so, „daß bei Gegenwart von O_2 irgendein besonders leicht oxydables Zwischenprodukt des Glykogenabbaus (z. B. die neue Glycerinaldehyd-diphosphorsäure oder die Glycerinsäure-diphosphorsäure, vgl. S. 592 über das *Szent-Györgyi*-Glyceraldehyde-System und über das *Warburg-Kellinsche* Zellhämaminsystem) dehydriert wird. Fehlt O_2 ,

so wird dieses Zwischenprodukt durch die Brenztraubensäure dehydriert, was zur Bildung von Milchsäure führt". In allen Versuchen konnte die Milchsäurebildung in O_2 durch Zusatz einer α -Dicarbonsäure zum Muskelbrei aufgehoben werden.

⁹⁾ F. Knoop, Naturwiss. 27, 258 [1939].

^{b)} F. Knoop u. Martius, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, I [1935].
 a) In Bakterien erfolgt der Citronensäureabbau abweichend über eine primäre „Desalidolierung“ zu Oxalsauresäure + Essigsäure (M. Deffner u. Franke, Liebigs Ann. Chem. **541**, 85 [1939]; C. R. Brewer u. Werkman, Enzymologia [Den Haag] **6**, 278 [1939].

¹⁾ H. A. Krebs u. Eggleston, Biochemic. J. **34**, 442, 460 [1940].
²⁾ Vgl. die älteren Formulierungen von Virtanen u. Wieland z. Ergebni. Enzymforsch. **3**, 163 [1934].

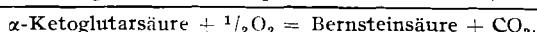
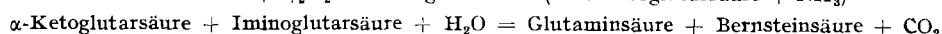
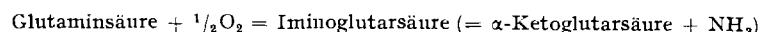
¹⁾ H. A. Krebs u. Mitarb., Biochemic. J. **32**, 113, 913
²⁾ F. L. Breusch, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **25**, 171
³⁾ T. Tietz, Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem. **17**, 291, 512 (1903).

durch zusätzliche Arbeiten weiter zu stützen versucht. Trotzdem ist noch keine grundsätzliche Klärung der Verhältnisse erfolgt. Zum Teil steht noch Angabe gegen Angabe, was damit zusammenhängt, daß das quantitative Ausmaß der Effekte, z. B. bei Citrat-, Fumarat- oder Malonatzusatz, weitgehend von den Konzentrationsverhältnissen, der Zusammensetzung des Suspensionsmilieus, ferner von Art und Zustand des verwendeten Gewebes abhängt. (Vgl. Abb. 3) Beide Vorstellungen haben ihre Vorteile und ihre schwachen Punkte.

So läßt sich nach der Theorie v. Szent-Györgyi's die eindeutig festgestellte Tatsache nicht zwangsläufig erklären, daß in Gegenwart von Malonat Muskelbrei aerob aus Oxalissigsäure wie aus Fumarsäure erhebliche Mengen Bernsteinsäure bildet, obwohl das Ausbleiben dieser Säurebildung im anaeroben Parallelversuch zeigt, daß die Succinodehydrase wirksam blockiert ist¹¹¹). Ferner tritt, worauf Martius⁷⁸) neuerdings aufmerksam gemacht hat, bei der H-Übertragung z. B. von Triosephosphat auf Oxalissigsäure und derjenigen von Äpfelsäure auf gelbes Ferment (Abb. 2) die Codehydrase zweimal im gleichen (hydrierten) Zustand auf, womit im Effekt überhaupt kein H-Transport verbunden ist. Dieser Einwand gilt natürlich nicht für die (coenzymfreie) Hydrierung des Fumarats. Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, daß bei der Aufstellung des C₄-Dicarbonsäuren-Schemas die Diaphorase (s. u.) noch nicht bekannt war, mit der sich manches einfacher erklären läßt als mit der Vorstellung v. Szent-Györgyi's. Ein Mangel der Krebs'schen Theorie ist, daß gerade im Muskel, für den sie zunächst aufgestellt ist, das nachweisbare Vermögen zur Citronensäurebildung ziemlich klein zu sein scheint^{108c}), was Krebs¹¹¹) jedoch hauptsächlich auf eine sekundäre Dehydrierung der Citronensäure mit Oxalissigsäure als Wasserstoffacceptor (nach v. Szent-Györgyi) zurückführt. Auch für den Fall der Triosephosphatdehydrierung zu Brenztraubensäure gibt Krebs¹¹¹) neuerdings den C₄-Dicarbonsäuren-Mechanismus zu, erst anschließend greift der Citratcyclus ein. Im übrigen hält er diesen einstweilen nur für Muskel, Niere und wahrscheinlich Leber erwiesen, in den beiden letzteren Organen jedoch nicht als einzigen Mechanismus^{112a}).

Auffallend ist das in letzter Zeit auch von der v. Szent-Györgyi-Schule^{108c, 116}) festgestellte sehr starke Citronensäurebildungsvermögen der Niere, also jenes Organs, das im Aminosäurestoffwechsel eine zentrale Stellung einnimmt. Von der α-Ketoglutaratsäure führt ja ein direkter Weg zur Glutaminsäure, der Schlüsselsubstanz des Aminosäureab- und -aufbaus^{108a, 108}) (S. 593), und Martius⁷⁸) neigt neuerdings der Ansicht zu, daß die eigentliche Bedeutung der Citronensäure vielleicht nicht auf dem Gebiet des Kohlenhydrat-, sondern dem des Aminosäureumsetzungen liege^{116a}).

Bei dieser Gelegenheit sei noch erwähnt, daß vor kurzem von Krebs¹¹⁷) auch eine wasserstoffübertragende Wirkung von Glutaminsäure (zunächst allerdings nur bei der Oxydation von α-Ketoglutaratsäure durch Niere und Herzmuskel) angegeben worden ist, nach:



(IX)

5. Die Flavinsysteme.

Wenn die Besprechung der wichtigsten am aeroben Stoffabbau beteiligten Zwischenkatalysatoren mit den Flavinfermenten beschlossen werden soll, so muß die Bemerkung vorausgeschickt werden, daß wir auch heute noch, trotz einer Fülle in den letzten Jahren erschienener Arbeiten, über die Zellfunktion von Flavin und Flavinproteiden recht mangelhaft unterrichtet sind. Gerade hier gilt in besonderem Maße das, was früher (S. 586) über die vielfach noch bestehende Verschiedenheit zwischen dem Verhalten eines Systems in vitro und in vivo gesagt worden ist.

Bekanntlich hat als erster Warburg⁷⁶), unter dem Eindruck der Unzulänglichkeit seiner Auffassung von der alleinigen

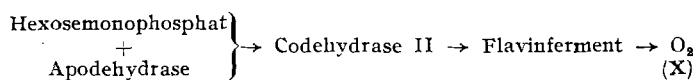
^{116a)} Nach E. A. Evans, Biochemic. J. **34**, 829 [1940] kann der Abbau der Brenztraubensäure in der Leber z. T. durch den Citronensäurecyclus, z. T. über α-Ketoglutaratsäure — durch dehydrierende Kondensation mit Essigsäure direkt gebildet — erfolgen. Bei niederen physiologischen Konzentrationen von Brenztraubensäure ist wahrscheinlich die erste Reaktionsweise der Hauptweg, bei höheren Pyruatkonzentrationen oder bei Mangel an Oxalissigsäure (z. B. in malonatvergiltem Gewebe) die letztere.

¹¹⁷⁾ Vgl. auch J. M. Orton u. Smith, J. biol. Chemistry **117**, 555 [1938], **124**, 43 [1939], **128**, 101 [1939].

^{118a)} Über die oxydoreduktive Kopplung von Citronensäure- bzw. Isocitronensäureabbau und Glutaminsäureaufbau haben H. v. Euler, Adler, Günther u. Mitarb., Biochemic. J. **33**, 1028 [1939], Enzymologia [Den Haag] **6**, 337 [1939], genaue, auf Enzymversuche geprägte Vorstellungen entwickelt (vgl. u. W. Franke, diese Ztschr. **52**, 695, 703 [1939]). — J. Martensson, Acta physiol. scand. I, Suppl. 2 [1940], bestreitet übrigens für den lebenden Organismus neuerdings wieder die bevorzugte Citronensäurebildung in der Niere, die er im wesentlichen als Abbau- und Ausscheidungsstufe für im Muskel gebildetes Citrat ansieht.

¹¹⁷⁾ H. A. Krebs u. Cohen, Nature [London] **144**, 513 [1939]; Biochemic. J. **33**, 1895 [1939].

sauerstoffübertragenden Funktion des Phäohäminferments 1931 begonnen, synthetische HCN- und CO-unempfindliche Atmungssysteme aufzubauen, in denen das aus Hefe isolierte „gelbe Oxydationsferment“ — wie er es anfangs nannte — eine integrierende Rolle spielte (Zur „Konstitution“ siehe Tab. 1). Exakt durchgearbeitet wurde zuerst der Fall der aeroben Dehydrierung von Hexosemonophosphat (Robison-Ester) zu Phosphohexonsäure, für die folgender Weg des Substratwasserstoffs zum Sauerstoff dargetan wurde^{118, 119}:



Die Analogie des aufgezeichneten Schemas zur Keilinschen Formulierung (IV) der HCN-empfindlichen Atmung über Cytochrome + Phäohäminferment (S. 586) tritt klar zutage: An die Stelle des autoxydablen Hämochromogen-Eisens im „Atmungsferment“ tritt das autoxydable Leukoflavin des „gelben Ferments“.

Im Anschluß an die Arbeiten Warburgs über das Robison-Estersystem wurde durch Untersuchungen von v. Euler u. Mitarb. sowie von Wagner-Jauregg erwiesen, daß das Flavinferment in vitro an einer ganzen Reihe von coenzymbedingten Dehydrierungen teilzunehmen vermag (Literaturzusammenstellungen siehe ^{17, 25}) und — bis in die neueste Zeit reichend —^{1b)}.

Das erste genau belegte Beispiel einer über Flavinferment gehenden Zellatmung war der Fall der Milchsäurebakterien.

Warburg^{91, 118}) konnte zeigen, daß in diesen fakultativen Anaerobiern, die keine eisenhaltigen Oxydationskatalysatoren und keine Katalase enthalten¹²⁰), der gesamte bei der Atmung verbrauchte Sauerstoff durch gelbes Ferment übertragen wird, wobei es, wie man schon vorher wußte¹²⁰), zu u. U. quantitativer Hydroperoxydbildung kommt, u. zw. in der Reoxydationsphase der Leukoform: $\text{FH}_2 + \text{O}_2 = \text{F} + \text{H}_2\text{O}_2$.

Zahlreiche weitere, teilweise schon lange bekannte Fälle giftunempfindlicher Atmungen und „Atmungsreste“ in niederen Zellen wie auch in den Geweben höherer Tiere (Literaturzusammenstellungen siehe¹) fanden in gleicher Weise ihre zwanglose — z. T. durch Flavinbestimmungen gestützte — Deutung^{16, 121, 122}).

Aber trotz des Aufbaus zahlreicher „synthetischer“ Atmungssysteme und trotz der nachgewiesenen Möglichkeit einer Beteiligung von Flavinferment an der Zellatmung war es weiterhin durchaus problematisch, ob seine wahre Zellfunktion diejenige eines Atmungskatalysators wäre. Denn die Atmung HCN-vergifteter Zellen ist ja unphysiologisch, ebenso die „Zwangsatmung“ der anaeroben Milchsäurebildner, die dementsprechend nach einiger Zeit an Hydroperoxydvergiftung eingehen.

Schon 1933 hat Warburg^{91, 118}) daher die Vermutung geäußert, daß das gelbe Ferment ein Katalysator der Oxydoreduktion, der Gärung, sei, wofür ihm der besonders hohe Flavingehalt der gerade am schwächsten atmenden Hefen und anaeroben Bakterien zu sprechen schien. Gründliche Untersuchungen v. Eulers¹²³) und später Greens¹²⁴) an isolierten Oxydoreduktionssystemen verschiedener Herkunft haben für eine obligate Beteiligung von Flavinferment indes keinerlei Anhaltspunkt ergeben.

In den beiden letzten Jahren ist nun das ganze Flavinproblem auf eine breitere Basis gestellt worden durch die Entdeckung und Isolierung weiterer „gelber Fermente“; wenn man von dem Spezialenzym Fumarhydrase²¹) (S. 585) absieht, handelt es sich einerseits um eine Gruppe von Aerodehydrasen (Schärdinger-Enzym, Aminosäure-, Glucoseoxhydrase), anderseits um die Diaphorasen (Vgl. Tab. 2). Hier, wo von den generell wichtigen Wegen des Wasserstofftransports von den Dehydrasen zum Sauerstoff die Rede ist, interessieren vor allem die letzteren.

1938 haben unabhängig voneinander H. v. Euler¹²⁵) u. Mitarbeiter, einerseits, Green u. Dewan⁹⁷) andererseits aus Muskel

¹¹⁸⁾ O. Warburg u. Christian, Biochem. Z. **268**, 377 [1933].

¹¹⁹⁾ O. Warburg, Christian u. Griese, ebenda **282**, 157 [1935].

¹²⁰⁾ A. Bertho u. Glück, Liebigs Ann. Chem. **494**, 159 [1932].

¹²¹⁾ A. Gourétsch, Bull. Soc. Chim. Biol. **19**, 527 [1937]; O. R. hebd. Séances Acad. Sci., **204**, 526 [1937].

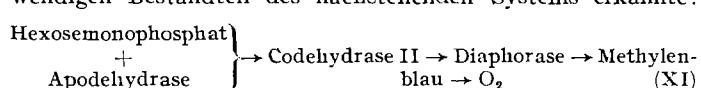
¹²²⁾ J. Groen u. Schuyl, Arch. néerl. Physiol. Homme Animaux **23**, 271 [1938].

¹²³⁾ H. v. Euler, Adler u. Hellström, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **241**, 239 [1936]; Svensk kem. Tidskr. **49**, 194 [1937].

¹²⁴⁾ D. E. Green u. Dewan, Biochemic. J. **31**, 1069, 1074 [1937].

¹²⁵⁾ H. v. Euler u. Mitarb., Naturwiss. **26**, 187, 676 [1938]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **252**, 31 [1938].

und Hefe ein coenzymdehydrierendes thermolabiles Agens isoliert, das erstere Diaphorase (von διαφορεῖν = übertragen) letztere Coenzymfaktor (S. 588) nannten. Dieses Ferment, das in tierischen und pflanzlichen Zellen aller Art weitverbreitet gefunden wurde, katalysierte nach den übereinstimmenden Angaben der Entdecker die Übertragung des Dihydrocoferment-Wasserstoffs auf Acceptorien wie Methylenblau und (bedingt) Cytochrom (vgl. S. 588), nicht hingegen direkt auf Sauerstoff. Noch im gleichen Jahr klärte Haas¹⁹⁾ die Konstitution der prosthetischen Gruppe eines ähnlichen oder vielleicht identischen Ferments aus Hefe auf, das er als notwendigen Bestandteil des nachstehenden Systems erkannte:



Sie erwies sich als ein Alloxazin-adenin-dinucleotid, identisch mit dem kurz zuvor von Warburg u. Christian¹⁸⁾ aus der Aminosäureoxydrase isolierten. Bald darauf wurde in Cambridge aus Herzmuskel ein Ferment mit ganz ähnlichen Eigenschaften und der gleichen prosthetischen Gruppe erhalten²⁰⁾.

Die lange Zeit strittige Frage der Substratspezifität ist neuerdings im v. Eulerschen Institut endgültig entschieden worden^{20a, 126, 127)}: Codehydrase I und II entsprechen zwei verschiedenen Diaphorassen. Außer in diesem Punkte unterscheiden sich die Diaphorassen vom „alten“ Flavinferment durch die fehlende Autoxydabilität der Leukoform.

Jedenfalls finden durch diese neuesten Erkenntnisse gewisse Widersprüche, die sich im Laufe der vorausgehenden Jahre hinsichtlich der Verbreitung des Flavinferments im tierischen Organismus ergeben hatten, ihre zwanglose Erklärung^{20a}). Denn noch vor 1–2 Jahren hatte man mehr oder weniger stillschweigend angenommen, daß das Flavin auch im Tierkörper als „Flavinferment“ vorliege, worunter man eben die von der Hefe her bekannte, aus Alloxazin-mononucleotid + Protein aufgebaute Aerodehydrase der beiden Dihydrocofermente verstand, und man war überrascht, daß gewisse ersichtlich sehr flavinreiche Enzymlösungen z. B. aus Leber die aerobe Dehydrierung von Dihydrocoenzym nur in sehr geringem Maße katalysierten¹²⁸⁾.

Die von Warburg u. Christian¹⁸⁾ festgestellte weite Verbreitung des Alloxazin-adenin-dinucleotids, das außer in tierischen Geweben auch in Hefe sehr reichlich vorkommt, hat die Sachlage aber auch für das „alte“ Flavinferment erheblich verändert. Nach den genannten Autoren¹²⁹⁾ kann man daran denken, „daß das alte gelbe Ferment kein Naturprodukt ist, sondern ein Abbauprodukt der Dinucleotidverbindung, entstanden durch Abspaltung von Adenylsäure im Laufe der Isolierung, etwa bei der Bereitung des Lebedew-Saftes. Dann wäre im Leben die prosthetische Gruppe der gelben Fermente nur das Alloxazin-adenin-dinucleotid und erst mit der Isolierung des Dinucleotids wäre eine Entwicklung zum Abschluß gebracht, die 1932 mit der Isolierung des einfachsten Flavins, des Luminoflavins, begann und über Riboflavin und Alloxazin-mononucleotid zu dem Alloxazin-adenin-dinucleotid führte“.

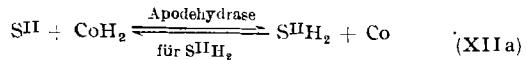
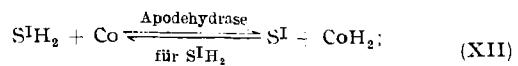
Wenn so in konstitutionschemischer Beziehung eine gewisse Klärung der Verhältnisse eingetreten ist, so steht andererseits die Frage nach der Zellbedeutung der Flavoproteine im wesentlichen immer noch auf dem gleichen Stand wie vor einigen Jahren. Die v. Eulersche Schule äußert sich darüber 1939 folgendermaßen^{20a}): „Was die physiologische Rolle der flavinhaltigen CoH₂-Dehydrase des Tierkörpers betrifft, so wird man untersuchen müssen, ob Cytochrom als Acceptor fungiert und ob das neue Enzym in der Zelle so die Übertragung des Substratwasserstoffs zum Sauerstoff vermitteln kann.“ (Vgl. hierzu S. 588.) „Ferner wird man in diesem Zusammenhang an eine früher von Adler u. v. Euler¹³⁰⁾ geäußerte Arbeitshypothese über die physiologische Rolle des „alten“ Flavinenzymes denken müssen, wonach dieses den Wasserstoff von CoH₂, I — unter Mitwirkung der Succinodehydrase — auf Fumarsäure überträgt und so ein Bindeglied zwischen dem Dehydrasesystem und dem System der C₄-Dicarbonsäuren darstellen sollte. Eine solche Aufgabe könnte wohl auch dem tierischen Flavinenzym zukommen.“ Ganz ähnliche Anschauungen sind übrigens fast gleichzeitig auch

von v. Szent-Györgyi u. Mitarb.¹⁰²⁾ geäußert worden (vgl. Abb. 2)^{130a}).

6. Das Codehydrasesystem (bei der Oxydoreduktion).

Die Frage, nach welchem feineren Mechanismus die anaerobe Wasserstoffverschiebung, die Oxydoreduktion, in der Zelle erfolgt, hat erst wesentlich später Bearbeitung gefunden als die Frage, wie der gelockerte Substratwasserstoff schließlich dem Sauerstoff zugeführt wird. Zwei Möglichkeiten sind grundsätzlich in Betracht zu ziehen^{84, 131)}: 1. Die Dehydrasen sind in der lebenden Zelle zu einem „Block“ vereinigt, so daß die aktivierte Substratmoleküle direkt miteinander reagieren können bzw. eine direkte Elektronen- und Wasserstoffübertragung erfolgen kann. 2. Die in der Zelle räumlich getrennten Dehydrasen sind verbunden durch lösliche, den Elektronen- und Wasserstoffaustausch besorgende Redoxsysteme von Farbstoffcharakter.

Seine grundsätzliche Lösung, u. zw. im Sinne der Möglichkeit 2, hat das Problem durch v. Euler und seine Schule gefunden, der sich ab 1936 in besonderem Maße dem Mechanismus der biologischen Oxydoreduktion gewidmet hat. Er konnte zeigen^{25, 128, 132)}, daß die zelleigenen „Konnektoren“ der Dehydrasen die Codehydrasen (Warburgs Phosphopyridinnucleotide)⁶⁾ sind, ein Ergebnis, das bald darauf unabhängig auch von Warburg¹³³⁾ erhalten und von Green u. Mitarb.^{124, 134, 135)} durch die Untersuchung weiterer Systeme bestätigt wurde. Allgemein verlaufen derartige Oxydoreduktionen — im Sinne eines „Pendelns“ der Codehydrase bzw. Dihydrocodehydrase zwischen den beiden Apodehydrasen¹²³⁾ — nach dem folgenden zweiphasigen Schema^{10b)}, in dem S und SH₂ bzw. Co und CoH₂ die beiden möglichen Zustände von Substrat und Codehydrase bezeichnen:



Der Verlauf der durch Dehydrierung des Substrats bedingten Hydrierung des Coferments wurde durch Extinktionsmessungen an der charakteristischen Absorptionsbande der Dihydroverbindung bei 340 m μ verfolgt. Abb. 4 zeigt die Umkehrbarkeit der Alkoholdehydrierung (entsprechend Gleichung XII), Abb. 5 die in ihre beiden Phasen (XII + XIIa) aufgeteilte Reaktion zwischen Triosephosphat und Brenztraubensäure bzw. Acetaldehyd, also die fundamentalen Oxydoreduktionen der Milchsäure- und der alkoholischen Gärung.

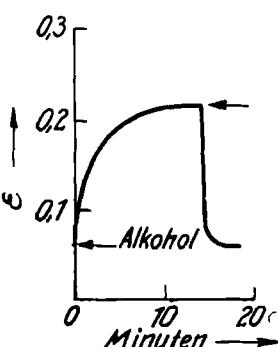


Abb. 4.
Hydrierung von Cozymase durch Hexosephosphat(bzw. Triosephosphat) und Dehydrierung durch Brenztraubensäure oder Acetaldehyd.
(Nach Warburg und Christian¹³³).
I = Hydrierungsphase.
II = Dehydrierungsphase (Brenztraubensäure).
III = Dehydrierungsphase (Acetaldehyd).
Apodehydrasen aus Hefe.

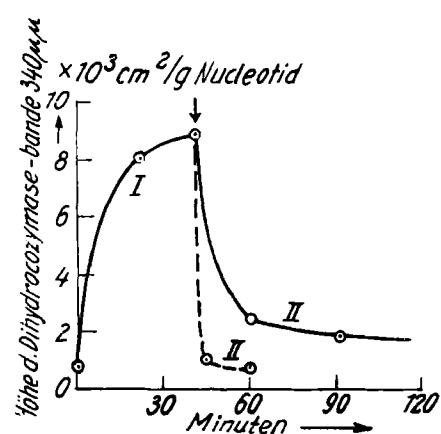


Abb. 5.
Hydrierung von Cozymase durch Alkohol und Dehydrierung durch Aldehyd auf Grund von Messungen der Extinktion ε.
(Nach v. Euler, Adler und Hellström¹²³).
Zimmertemperatur; pH = 7,6.

126) E. Adler, v. Euler u. Günther, Naturf. [London] **143**, 641 [1939].
127) E. P. Abraham u. Adler, Biochem. J. **34**, 119 [1940].
128) H. v. Euler, Adler, Günther u. Das, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **254**, 61 [1938].
129) O. Warburg u. Christian, Biochem. Z. **298**, 368 [1939].
130) E. Adler u. v. Euler, Ark. Kemi Mineral. Geol. Ser. B **12**, Nr. 36 [1937].

130a) Die ihrer Reaktionsweise und chemischen Natur nach gleichfalls hierher gehörige Fumarhydrase (S. 585) ist bisher nur in Hefe eindeutig nachgewiesen.
131) H. Borsook, Ergebn. Enzyklopädie, Enzyklopädie der Biologie, **4**, 1 [1935].
132) H. v. Euler u. Adler, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **238**, 233 [1936].
133) O. Warburg u. Christian, Biochem. Z. **287**, 291 [1936].
134) D. E. Green, Dewan u. Leloir, Biochem. J. **31**, 934 [1937].
135) J. A. Dewan, ebenso **32**, 1378 [1938]; **33**, 549 [1939].

Tabelle 6. Durch Coenzyme gekoppelte Dehydrase-systeme.

Donatorsystem	Codehydrase	Acceptorsystem	Literatur
Glycerophosphat-D. + α-Glycerophosphat	I	Lactico-D. + Pyruvat	103, 105, 106
Triosephosphat-D. + Triosephosphat	I	Lactico-D. + Pyruvat	105, 106, 107
Triosephosphat-D. + Triosephosphat	I	Glycerophosphat-D. + Triosephosphat	105, 106
Triosephosphat-D. + Triosephosphat	I	Alkohol-D. + Acetaldehyd	105, 106, 107, 108
Hexosemonophosphat-D. + Hexosemonophosphat	II	Glutamino-D. + Iminoglutarat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	108
Alkohol-D. + Äthylalkohol	I	Glutamino-D. + Iminoglutarat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	108
Glucose-D. + Glucose	I	Glutamino-D. + Iminoglutarat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	108
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Lactico-D. + Pyruvat	108, 109
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Malico-D. + Oxalacetat	108
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Alkohol-D. + Acetaldehyd	108
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Glutamino-D. + Iminoglutarat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	108
Isocitrico-D. + Isocitrat	II	Glutamino-D. + Iminoglutarat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	108, 109
Glutamino-D. + Glutaminat	I	Lactico-D. + Pyruvat	108
Glutamino-D. + Glutaminat	I	Malico-D. + Oxalacetat	108
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Succino-D. + Fumarat	108, 109
Malico-D. + Malat	I	Succino-D. + Fumarat	108, 109

Tab. 6 bringt eine Zusammenstellung der bisher experimentell verwirklichten Dehydrasekopplungen.

Schema XII u. XIIa gilt zunächst nur für das Zusammenwirken zweier komplexer Dehydrasen. Nach Dewan u. Green¹²⁴) kann aber als Acceptorsystem auch die nichtkomplexe Succinodehydrase + Fumarat eintreten (vgl. die letzten beiden Beispiele der Tabelle 6), wobei dann eine der Diaphorrasen (bzw. das Flavinferment) die Kopplung mit dem Donatorsystem übernehmen muß — im Einklang mit den S. 591 erwähnten Vorstellungen v. Eulers und v. Szent-Györgyi's über die Zelfunktion der Flavoproteide. Dagegen lassen sich nichtkomplexe Donatorsysteme (z. B. das Schardinger-Enzym) nicht über Cozymase mit komplexen Acceptorsystemen zur Reaktion bringen, und noch viel weniger gelingt diese Kopplung über die Codehydrasen, wenn beide Systeme nichtkomplex sind (z. B. Schardinger-Enzym + Succinodehydrase).

Was die Gleichgewichtslage innerhalb einzelner Holodehydrasesysteme anbetrifft, so lassen sich nach quantitativen Messungen der Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[SH_2] \cdot [Co]}{[S] \cdot [CoH_2]} \quad (\text{XIII})$$

zwei Grundtypen unterscheiden: 1. Systeme, in denen das Gleichgewicht weitgehend nach der Seite des hydrierten Substrats (links in Gleichung XII) verschoben, K dementsprechend groß ist; hierher gehören alle diejenigen (noch meßbar reversiblen) Umsetzungen an Substraten, bei denen eine CHOH- oder eine CHNH₂-Gruppe dehydriert wird (Abb. 6, vgl. auch Abb. 1); 2. Systeme, in denen das Gleichgewicht ganz auf der Seite des hydrierten Coferments (rechts in XII) liegt, so daß die Reaktionen bei einstweilen unmeßbar kleinem K als praktisch irreversibel gelten können:

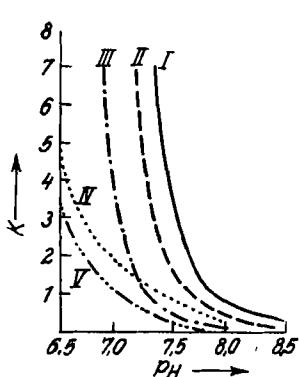


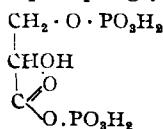
Abb. 6. Gleichgewichtskonstante K verschiedener Holodehydrase-systeme in Abhängigkeit vom pH.
(Nach Arbeiten von H. v. Euler und Mitarbeitern).

- I Malicodehydrase¹²⁵⁾
- II Lacticodehydrase¹²⁶⁾
- III β-Glycerophosphatdehydrase^{103, 105)}
- IV Alkoholdehydrase^{108, 109)}
- V Glutaminodehydrase¹⁰⁸⁾

¹²⁴⁾ H. v. Euler, Adler, Günther u. Hellström, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **245**, 217 [1937].
¹²⁵⁾ H. v. Euler, Adler, Günther u. Kyrrning, ebenda **242**, 215 [1936].
¹²⁶⁾ E. Adler, Günther u. Everett, ebenda **255**, 27 [1938].
¹²⁷⁾ E. Adler, v. Euler, Günther u. Plasse, Biochimica J. **33**, 1028 [1939].
¹²⁸⁾ H. v. Euler, Adler, Günther u. Elliot, Enzymologia [Den Haag] **6**, 337 [1939].
¹²⁹⁾ H. v. Euler, Adler, Günther, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **247**, 65 [1937].
¹³⁰⁾ E. Adler u. Sreenivasayya, ebenda **249**, 24 [1937].

Hierzu zählen die Formico¹⁴²⁾, Glucose¹⁴³⁾ und Hexosemono-phosphatdehydrase¹¹⁹⁾, die — im Gegensatz zu den Holoenzymen der Gruppe 1 — nur als Donator, nicht als Acceptorsysteme zu wirken vermögen. Dies steht mit der alten Erfahrung im Einklang, daß Carboxylgruppen im biologischen Geschehen i. allg. nicht reduziert werden.

Es gibt aber einen neuerdings sicher erkannten Ausnahmefall, nämlich die Triosephosphatdehydrierung. Diese verläuft, anders als man nach der chemischen Konstitution des Substrats erwarten sollte, nicht vollständig nach rechts im Sinne der Gleichung XII, anderseits läßt sich durch Zugabe des Reaktionsprodukts Phosphoglycerinsäure keine rückläufige Dehydrierung von Dihydrocozymase bewirken¹⁴⁴⁾. Vollständig wird das Triosephosphat jedoch dehydriert, wenn anorganisches Phosphat + ein Phosphatacceptor (z. B. Adenosindiphosphat) zugesetzt werden. Die hieraus zunächst entwickelte Vorstellung einer Kopplung von Oxydoreduktion und Phosphorylierung¹⁴⁵⁾ ist neuerdings durch Warburg u. Mitarb.^{146, 148)} widerlegt worden. Danach tritt das anorganische Phosphat nicht erst im Verlauf der Oxydoreduktion in das Adenylsäuresystem, sondern schon vorher in das Triosephosphat ein; das eigentliche Substrat der Dehydrierung ist Glyceraldehyd-diphosphat, das — in ausgesprochen reversibler Reaktion entstehende — Produkt 1,3-Diphosphoglycerinsäure¹⁴⁹⁾:



Die für diese Substanz an zunehmende Anhydrisierung der Carboxylgruppe würde die Erklärung für die ungewöhnlich leichte Reduzierbarkeit der letzteren geben. Energetische Überschlagsrechnungen zeigen in der Tat, daß vom Anhydrid bis zur freien Säure noch ein beträchtliches Energiegefälle besteht (bei Essigsäureanhydrid z. B. rd. 25 kcal/Mol an freier Energie nach Franke). Die „Umphosphorylierung“ zwischen 1,3-Diphosphoglycerinsäure und Adenosindiphosphat, die zu fast quantitativer Bildung von 3-Phosphoglycerinsäure (+ Adenosintriphosphat) führt, wird nach Warburg u. Christian¹⁴⁸⁾ durch ein besonderes Ferment bewirkt und hat mit der vorausgehenden Dehydrierungsreaktion nichts zu tun.

IV. Die Desmolyse als Energiequelle der Zelle.

Die Mechanismen, deren sich die Zelle zum Vollzug ihrer Stoff- und Energiewechselfunktionen bedient, liegen heute in den Grundzügen klar. Ebenso wenig wie bei der Atmung der Sauerstoff direkt mit der organischen Substanz reagiert, ebenso wenig reagieren bei der Gärung die Metabolite direkt miteinander. In beiden Fällen schieben sich reversibel arbeitende Wasserstoffüberträger zwischen die sich stöchiometrisch miteinander umsetzenden Systeme. In dieser formalen Einheit des Mechanismus von Atmung und Gärung sind die wichtigsten Grundgedanken der beiden langjährigen Gegner, Wieland und Warburg, zum Ausgleich gekommen: Wielands Vorstellung von der primären Aktivierung des Wasserstoffs und Warburgs Vorstellung von der Unfähigkeit des molekularen Sauerstoffs zur direkten Reaktion mit der organischen Substanz.

Das nächste große Problem ruht in der Frage nach dem Warum dieser zahlreichen, teilweise recht komplizierten Übertragungsmechanismen. Warum unterteilt die Zelle das ganze ihr beim Abbau der Metabolite zur Verfügung stehende Energiegefälle in Stufen, die großenteils — z. T. auch elektromotorisch — reversiblen Charakter zeigen? Die Richtung, in der die Antwort liegen wird, können wir heute erst ahnen. Einstweilen geht uns noch die Handhabe zur generellen experimentellen Inangriffnahme des Problems ab. Aber wahrscheinlich liegt hier der Grund, warum die Zellatmung in Wirklichkeit doch viel mehr ist als eine bloße Verbrennung, die ein ungeordnetes und darum irreversibles, im Prinzip lebensfeindliches Geschehen ist; „es liegt nahe, anzunehmen, daß die Aufteilung der Energie in kleinere Teile günstig ist für das, was die Natur mit der Atmung bezweckt: die Verwandlung chemischer Energie in Arbeit (Warburg)⁹¹⁾.

Barron¹⁵⁰⁾ hat unlängst in treffender Weise diese reversiblen Teilstufen mit den Schleusen eines Kanals verglichen, die verhindern, daß eine höher gelegene Wassermasse sich mit großer Wucht und u. U. mit verheerender Wirkung in eine

¹⁴²⁾ T. H. Quisbel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **251**, 102 [1938].

¹⁴³⁾ E. Adler u. Günther, ebenda **253**, 143 [1938].

¹⁴⁴⁾ O. Meyerhof, Schulz u. Schuster, Biochem. Z. **283**, 309 [1937].

¹⁴⁵⁾ D. M. Needham u. Mitarb., Biochim. J. **31**, 1837 [1937]; **38**, 2040 [1938].

¹⁴⁶⁾ O. Meyerhof, Ohlmeyer u. Möhle, Biochem. Z. **297**, 90, 113 [1938].

¹⁴⁷⁾ O. Warburg u. Christian, ebenda **301**, 221 [1939]; **303**, 40 [1939].

¹⁴⁸⁾ E. Negelein u. Brömel, ebenda **301**, 135 [1939]; **303**, 182 [1939].

¹⁴⁹⁾ E. S. G. Barron, Physiol. Rev. **19**, 184 [1939].

tiefer gelegene ergießt. Diese Vorstellung scheint in mehr als einer Richtung zu einem anschaulichen Bilde der Lebensvorgänge ausbaufähig zu sein. Nehmen wir an, es handle sich um zwei verschiedenen hoch gelegene Seen, die in schiffbarer Wasserverbindung stehen. Für ein talwärts fahrendes Schiff wird es von geringerer Bedeutung sein als für ein solches umgekehrter Fahrtrichtung, ob diese Fahrt auf einem natürlichen Flusslauf oder einem mit Schleusen versehenen Kanal erfolgt; für das letztere werden, wenn seine eigene motorische Kraft nicht ausreicht, um gegen die Strömung des Flusses aufzukommen, überhaupt erst die Schleusen die Möglichkeit schaffen, nach dem oberen See zu gelangen. Dabei bewirkt die potentielle Energie des von oben kommenden Wassers die stufenweise Hebung des Schiffs innerhalb der einzelnen Schleusenkammern und erspart diesem so einen großen Teil eigener motorischer Leistung. Sehen wir in der talwärts gerichteten Bewegung von Schiff und Wasser das Bild der Desmolyse, in der aufwärts gerichteten dasjenige der Stoffsynthese, dann würde dies besagen, daß die Aneinanderreihung reversibler Teilprozesse vielleicht nicht so sehr für den Stoffabbau als für den -aufbau in der Zelle wesentlich ist. Die reversiblen Teilphasen ermöglichen den letzteren Vorgang in Form kleiner Energiehübe, die zudem — mag der Vergleich hier auch etwas hinken — im wesentlichen auf Kosten begrenzter desmolytischer Energieabgabe erfolgen. Durch das Schleusensystem besitzt das Schiff aber auch die Möglichkeit einer jederzeitigen Änderung seiner Fahrtrichtung, falls plötzliche Bedürfnisse oder Notstände der an einem der beiden Seen gelegenen Siedlungen dies erfordern sollten. Ein schwachmotoriges Schiff würde die Versorgung auf einem Fluss entweder nur in einer Richtung, nämlich talwärts, besorgen können oder doch wenigstens zur Bergfahrt unverhältnismäßig mehr Zeit brauchen; die Schleusenanlage bringt die Fahrtgeschwindigkeit in beiden Richtungen in größtmäßige Übereinstimmung. Auf das Stoffwechselgeschehen übertragen, entspricht dieses Bild der im Prinzip schon vor Jahrzehnten von Knoop vertretenen, aber erst in den letzten Jahren auch enzymchemisch gesicherten Erkenntnis, daß die Synthese in der Zelle oft weitgehend den Abbauweg zurückverfolgt. Wir kennen den Umschaltmechanismus und seine Regulation im einzelnen noch nicht, aber wir wissen, daß die Umschaltung auf verschiedenen Stufen erfolgen kann, aus dem einfachen Grunde, weil Abbau und Aufbau häufig durch Gleichgewichte miteinander verbunden sind.

Am übersichtlichsten liegen die Verhältnisse in dieser Beziehung heute schon beim Kohlenhydratumsatz^{155, 156, 158} für den bekannt ist, daß vom Glykogen bis zur Brenztraubensäure bzw. Milchsäure eine ganze Kette von Gleichgewichtsreaktionen führt, deren zuletzt aufgefundene und sozusagen „kritische“ die S. 592 erwähnte, erst kürzlich richtig gedeutete Phase Triosephosphat-Phosphoglycerinsäure darstellt. Auch auf dem Gebiet des Aminosäureabbaus und -aufbaus¹⁵⁸ ist eine grundsätzliche Klarstellung erfolgt: Was bisher Stoffwechsel- und Modellversuche *in vitro* nur wahrscheinlich gemacht hatten, ist neuerdings durch Enzymversuche v. Eulers und seiner Schule zur Sicherheit geworden, daß nämlich die Aminosäuresynthese *in vivo* als „reduktive Aminierung“ von α -Ketosäuren — entsprechend deren Bildung bei der „oxydativen Desaminierung“ der Aminosäuren — verläuft. Eindeutig nachgewiesen ist die Reversibilität nur für das System α -Ketoglutaräure-Glutaminsäure, die übrigen Aminosäuren entstehen durch eine — gleichfalls reversible — „Ummaminierung“ anderer Ketosäuren mit Glutaminsäure (S. 586). Eine gewisse

Unsicherheit, doch kaum grundsätzlicher Natur, besteht lediglich noch hinsichtlich Entstehung und Umsetzung der Fettsäuren. Als so gut wie sicher kann wohl gelten, daß ihre Bildung auf dem Wege einer wiederholten Aldolkondensation erfolgt^{151, 151a}, was für Mikroorganismen gerade in letzter Zeit noch besonders belegt worden ist^{152, 153, 153a}. Für den Abbau gilt bekanntlich das schon vor 35 Jahren von Knoop aufgestellte Schema der β -Oxydation, neben der die neuendig aufgefundene ω -Oxydation wohl nur die Rolle eines Nebenwegs spielt. Stellt man dem Aufbaukörper Acetaldehyd das Abbauprodukt Essigsäure gegenüber, dann wird ersichtlich, daß man von einer Reversibilität zum mindesten nicht weit entfernt ist; dabei ist zu berücksichtigen, daß Einzelphasen sowohl der Fettsäuresynthese als auch der β -Oxydation (z. B. Bildung und Verschwinden der Essigsäure) enzymatisch z. T. noch sehr mangelhaft untersucht sind, so daß etwa bei der β -Oxydation durchaus mit unerwarteten Reaktionsphasen, z. B. mit einer anderwärts wiederholt beobachteten „Desaldolisierung“^{155, 154}, zu rechnen ist.

Innerhalb weniger Jahrzehnte ist die enzymatische Desmolyse zu einem verhältnismäßig gut durchforschten Teilgebiet der Biochemie geworden. Im ungewöhnlich raschen Tempo dieser Entwicklung schien man manchmal fast vergessen zu haben, daß der lebende Organismus ja nicht nur abbaut, sondern auch synthetisiert. So kam es, daß man in den wenigen bekannten Fällen, wo der Aufbau gleichwertig bzw. gekoppelt mit dem Abbau hervortrat, wie in der Pasteur-Meyerhof-Reaktion¹⁵⁵, beinahe etwas Ungewöhnliches und besonders Rätselhaftes sah. Rätselhaft erschien aber auch, nachdem der in seiner Problemstellung eigentlich so klare Streit zwischen Wieland und Warburg gegen Ende der 20er Jahre glücklich entschieden war, die in den Arbeiten der Folgezeit immer stärker in Erscheinung tretende Kompliziertheit der cellularen Übertragungsmechanismen. Heute glauben wir zu erkennen, daß die Natur hier sozusagen nochmals einen speziellen Hinweis auf lange Zeit vernachlässigte, heute aber allmählich zugänglich werdende Probleme der physiologischen Chemie geben wollte: die Frage nach der energetischen Ausnutzung desmolytischer Reaktionen durch die Zelle im allgemeinen und die Verwertung dieser Energie zu synthetischen Leistungen im besonderen.

Eingeg. 2. Juli 1940. [A. 74.]

¹⁵¹ Vgl. I. Snellley-McLean, Ergebn. Enzymforsch. 5, 283 [1936].

^{151a} Vgl. auch die nach dem gleichen Prinzip durchgeführte nichtenzymatische Total-synthese der Stearinäure von R. Kuhn, Grundmann u. Trischmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 248, IV [1937].

¹⁵² H. Fink, Hach u. Hoerburger, Chemiker-Ztg. 61, 680 [1937].

¹⁵³ L. Reichel u. Schmid, Biochem. Z. 300, 274 [1938]; vgl. u. a. den vorangehenden Aufsatz in diesem Heft, S. 577. ^{153a} W. Franke, Z. ges. Naturwiss. 6, 112 [1940].

¹⁵⁴ M. Deffner u. Franke, Liebigs Ann. Chem. 536, 44 [1938]; 541, 85 [1939].

¹⁵⁵ Vgl. z. B. O. Meyerhof: Die chemischen Vorgänge im Muskel (Berlin 1930); K. C. Dixon, Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. 12, 431 [1937].

Berichtigung.

In dem Beitrag von Eichholz „Die zentralen Stimulantia der Adrenalin-Ephedrin-Gruppe“ ist auf Seite 519 dieser Ztschr. die Herstellung von mit Phenylmethylaminopropan (also gleichbedeutend mit Pervitin) versetzten Pralinen als Unfug gebrandmarkt worden. Der Autor hatte sich dabei auf eine Veröffentlichung im Reichsgesundheitsblatt gestützt. Sowohl dort als auch in unserer Zeitschrift ist der Ausdruck Pervitin für Phenylmethylaminopropan gebraucht worden.

Die Temmler-Werke befürchten daher als Alleinhersteller des Pervitins, manche Leser könnten vermuten, sie seien die Hersteller der Pralinen gewesen. Demgegenüber wird ausdrücklich festgestellt, daß diese Firma mit dem Erzeuger dieser Pralinen nicht identisch ist, daß sie vielmehr ohne ihr Wissen hergestellt worden sind.

Das Präparat Pervitin wird von den Temmler-Werken nur in Tabletten- oder Ampullenform über den offiziellen pharmazeutischen Handel geliefert.

RUNDSCHEU

Das 275jährige Bestehen der Universität Kiel

wurde am 26. Oktober festlich begangen. Der Plan zur Gründung war bereits 1641 von den beiden Landesherren von Schleswig-Holstein, dem dänischen König Christian IV. und dem Herzog Friedrich III. von Gottorp, gefasst worden. 1660, nach Beendigung der Kriegshandlungen im Norden Deutschlands, begannen die Vorarbeiten für die Errichtung der Universität, am 5. Okt. 1665 wurde sie feierlich geweiht.

Im Sommer 1900 konnten 1000 Studenten immatrikuliert werden, 1911 waren es über 2000, 1914 2642 und 1929 3600 Studenten, womit die Höchstzahl erreicht war.

Die Glückwünsche der Reichsregierung übermittelte Reichsminister Dr. Rust. Er gab u. a. bekannt, daß vom April 1941 ab die Semestereinteilung wieder eingeführt werde und bezeichnete in der Folge als vordringliche Maßnahme für die Zukunft u. a. Stärkung des Besuches der höheren Schulen, Senkung der Studiengebühren sowie großzügige und bessere Ausgestaltung der Lehrstühle. (58)

VEREINE UND VERSAMMLUNGEN

Preußische Akademie der Wissenschaften

Berliner Akademievorträge 1940/1941

Aus der Vortragsfolge:

Mittwoch, den 15. Januar 1941, Prof. Fritz von Wettstein, Berlin: Hormone und Wirkstoffe der Pflanzen.

Mittwoch, den 19. Februar 1941, Prof. Peter Thießen, Berlin: Stoffe, Kräfte und Gedanken als Träger chemischer Gestaltung.

Eine Karte für die ganze Reihe kostet 5 RM., für den Einzeltvortrag 1 RM.; Stehplätze 0,50 RM.

Beginn pünktlich um 18 Uhr. — Unter den Linden 8.