

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-Dicarbonsäuresystem. — 4. Der Citronensäurecyclus. — 5. Die Flavinsysteme. — 6. Das Cdehydasesystem (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 *Liebig's* und *Schönbein's* 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 ersteren 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 Nucleoprotein als „Ferment der Atmung“ angesehen. Die mittlerweile entwickelte Enzymchemie zieht dann wieder — in der lange Zeit herrschenden *Bach'schen* 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 (1869) *Pfeffer* zu ganz ähnlichen Anschauungen für den Fall der Pflanzenatmung. Irgendeine Erweiterung im Sinne einer ausgearbeiteten Theorie der Zellatmung haben die Hypothesen *Schmiedeberg's* und *Pfeffer's* indes nicht gefunden.

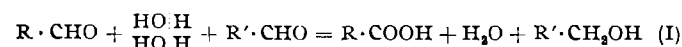
In den beiden letzten Jahren vor dem Weltkrieg werden die beiden Vorstellungen, die der Sauerstoff- und die der Substrataktivierung, zum ersten Male auf eine breite, experimentell gut untermauerte Basis gestellt. Dies geschah einerseits durch *Warburg*, der den alten Gedanken einer sauerstoffaktivierenden Wirkung von Zelleisen durch Zell- und Modellversuche belegte, andererseits durch *Wieland*, der nach ähnlichen Methoden die Vorstellung der Substrataktivierung im Sinne einer Substratwasserstoffaktivierung präziserte. Hauptargument der *Warburg'schen* Beweisführung war dabei die Vergiftbarkeit der Zellatmung durch schwermetallbindende Stoffe wie Blausäure, Schwefelwasserstoff, später auch Kohlenoxyd, Hauptstück der *Wieland'schen* 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 *Wieland'schen* 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 Häm-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 *Warburg'sche* Hämiferment 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.

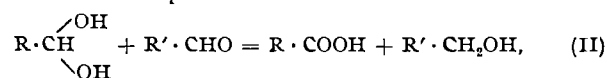
Kürzer und weniger reich an Einzelphasen als die Entwicklung unserer Kenntnisse von der Zellatmung ist diejenige der Lehre vom anaeroben Stoffumsatz in der Zelle durch Gärung verlaufen.

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-Bach'schen* 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:



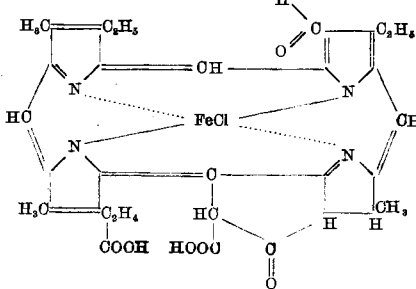
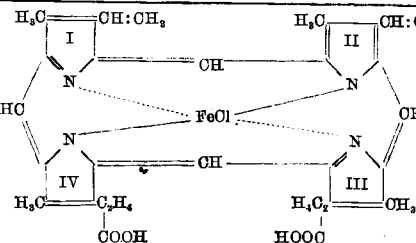
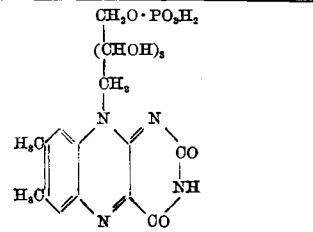
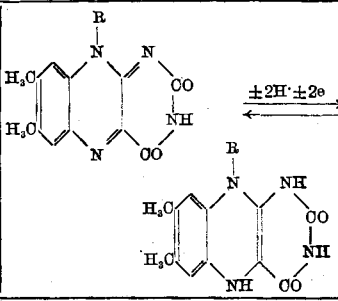
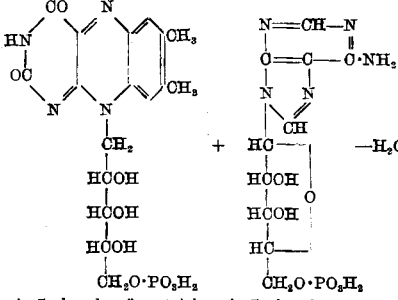
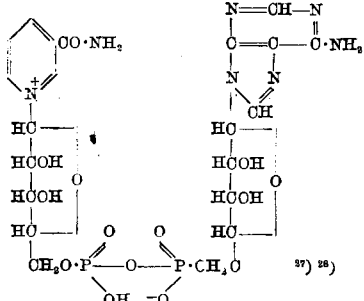
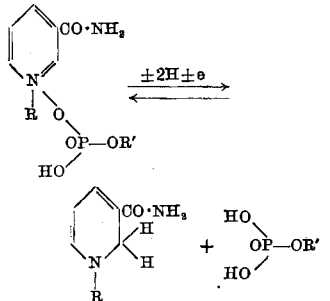
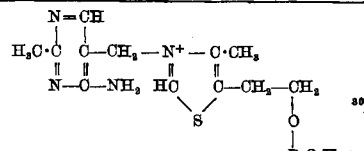
eine Auffassung, die mit der später durch Lichtabsorptionsmessungen festgestellten weitgehenden Hydratisierung von Aldehyden in wäßriger Lösung in Einklang steht.

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 *desmos*, Band, und *lysis*, Lösung), womit gesagt sein soll, daß es sich hier um die Lösung von C—C-Bindungen, also die Zer-

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

¹⁾ Ausführlichere Darstellung siehe z. B. W. Franke in a) H. v. Euler: Die Katalasen und die Enzyme der Oxydation und Reduktion, S. 78 ff. (München 1934); in b) F. F. Nord u. R. Weidenhagen: Handbuch der Enzymologie, S. 673 ff. (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 Teilsamfassungen gebracht werden können, finden sich dort in größerer Auswahl.

Tabelle 1. Prosthetische Gruppen von Desmolasen

Prosthetische Gruppe	Eingehend in	Konstitution	Wirkungsweise
Phäohämmin	Cytochromoxydase (= Indophenoloxydase = Warburgs „Atmungsferment“ ^{8) 9)})	Unbekannt; wahrscheinlich ähnlich dem Phäohämmin b  oder dem Spirographishämmin (= Protohämmin, in dem die C ₃ H ₅ -Gruppe des Pyrrolkerns I durch -O<H/O ersetzt ist) ⁸⁾	$\text{FeIII} \xrightleftharpoons{\pm H \pm e} \text{FeII} + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$
Protohämmin	Katalase ⁹⁾ Peroxydase ^{10) 11)}		Katalase: $\text{FeIII} \xrightleftharpoons{\pm H \pm e} \text{FeII} + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$ Peroxydase: Unbekannt, vielleicht ähnlich der Katalase.
Kupfer	o-Polyphenoloxydase (= Brenzcatechinoxydase) ^{12) 13)} p-Polyphenoloxydase (= Laccase) ¹⁴⁾ Monophenoloxydase (= Tyrosinase) ^{14a)}	Wahrscheinlich Cu-Ion ? ?	$\text{Cu}^{++} \xrightleftharpoons{\pm e} \text{Cu}^{\cdot}$
Zink	Kohlensäureanhydrase (= Carbonanhydrase) ¹⁵⁾	?	Unbekannt.
Alloxazin-mononucleotid (= Lactoflavinphosphat)	Flavinferment („Altes“) ^{16) 17)}	 6,7-Dimethyl-8-ribyl-alloxazin-5'-phosphorsäure	 $\xrightleftharpoons{\pm 2H \pm 2e}$
Alloxazin-adenin-dinucleotid	Aminosäuredehydrase ^{18) 19)} Diaphorase I und II ^{20) 21)} Fumarhydrase ²¹⁾ Xanthin- = Aldehyddehydrase = Schardinger-Enzym? ^{22) 23)} Glucoseoxyhydrase? ²⁴⁾	 Riboflavin-5-phosphorsäure + Adenosin-5-phosphorsäure - H ₂ O ¹⁸⁾ . Verknüpfungsstelle unbekannt.	Wie Alloxazin-mononucleotid.
Diphosphopyridin-nucleotid (= Codehydrase II = Warburgs Coferment)	Komplexe Anaerodehydrasen I ^{25) 26)}		 $\xrightleftharpoons{\pm 2H \pm e}$
Triphosphopyridin-nucleotid (= Codehydrase II = Warburgs Coferment)	Komplexe Anaerodehydrasen II ^{25) 26)}	Wie Diphosphopyridin-nucleotid + 1 Mol. Phosphorsäure (wahrscheinlich mit der Ribose der Adenylsäurekomponente verestert) ^{27) 28)}	Wie Diphosphopyridin-nucleotid.
Thiamin- (oder Aneurin- bzw. Vitamin B ₁ -) pyrophosphat (= Carboxylase)	Carboxylase ²⁹⁾ Pyruvodehydrase ³¹⁾		Unbekannt; vielleicht intermediäre Bildung einer Schiff'schen Base ³⁰⁾ , vielleicht auch Oxydationsfunktion des Thiazolrings ³²⁾ ; möglicherweise beides kombiniert ³⁴⁾ .

Noten 8) bis 34) 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 „Häminproteid“, 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 prosthetische Gruppe der Enzyme ist, während der Träger, i. allg. von Proteinatur, 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, konstitutionschemisch kaum weiter definierbar ist.

Tab. 1 bringt eine Zusammenstellung der bis jetzt in Desmolasen nachgewiesenen prosthetischen 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 ersteren 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 Cocarboxylase in gewissem Sinn gestützte Auffassung, daß die Carboxylasewirkung auf die intermediäre Bildung einer zerfallsbereiten Schiff'schen 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 Einzelfermente, die heute schon einer chemisch-konstitutiven Systematik zugänglich sind, zusammengestellt. Überraschend ist vielleicht

- ⁶⁾ Terminologie nach O. Warburg, *Ergebn. Enzymforsch.* **7**, 210 [1938].
⁷⁾ D. Keilin, *Ergebn. Enzymforsch.* **2**, 239 [1933].
⁸⁾ Näheres über Atmungskatalysatoren von Hämstruktur siehe z. B. C. Oppenheimer u. K. O. Stern: *Biological oxidation*, S. 133 ff. (Den Haag 1939).
⁹⁾ K. Zeile, *Ergebn. Enzymforsch.* **3**, 265 [1934].
¹⁰⁾ D. B. Hand, *ebenda* **2**, 272 [1933].
¹¹⁾ K. A. C. Elliot u. Keilin, *Proc. Roy. Soc. [London] Ser. B* **114**, 210 [1934]; D. Keilin u. Mann, *ebenda* **122**, 119 [1937].
¹²⁾ F. Kubowitz, *Biochem. Z.* **292**, 221; **293**, 308 [1937]; **296**, 443; **299**, 32 [1938].
¹³⁾ D. Keilin u. Mann, *Proc. Roy. Soc. [London] Ser. B* **125**, 187 [1938].
¹⁴⁾ D. Keilin u. Mann, *Nature [London]* **143**, 23 [1939]; **145**, 304 [1940].
¹⁵⁾ H. R. Dalton u. Nelson, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 3085 [1938]; **61**, 2946 [1939].
¹⁶⁾ D. Keilin u. Mann, *Nature [London]* **144**, 442 [1939].
¹⁷⁾ T. Wagner-Jauregg, *Ergebn. Enzymforsch.* **4**, 333 [1935].
¹⁸⁾ H. Theorell, *ebenda* **6**, 111 [1937].
¹⁹⁾ O. Warburg u. Christian, *Biochem. Z.* **298**, 150 [1938]; E. Negelen u. Brömel, *ebenda* **300**, 225 [1939].
^{19a)} W. Franke, *diese Ztschr.* **52**, 695 [1939].
²⁰⁾ E. Haas, *Biochem. Z.* **298**, 378 [1938].
²¹⁾ F. B. Straub, *Biochemic. J.* **33**, 787 [1939]; H. S. Corran, Green u. Straub, *ebenda* **33**, 793 [1939].
^{22a)} E. Adler, v. Euler, Günther u. Plass, *Skand. Arch. Physiol.* **82**, 61 [1939].
²³⁾ F. G. Fischer u. Eysenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **530**, 99 [1937]; F. G. Fischer, Riedig u. Rauch, *Naturwiss.* **27**, 197 [1939].
²⁴⁾ E. G. Ball, *J. biol. Chemistry* **128**, 51 [1939].
²⁵⁾ H. S. Corran, Dewar, Gordon u. Green, *Biochemic. J.* **33**, 1694 [1939].
²⁶⁾ W. Franke u. Deffner, *Liebigs Ann. Chem.* **541**, 117 [1939].
²⁷⁾ H. v. Euler, *Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol.* **38**, 1 [1936]; *diese Ztschr.* **50**, 831 [1937].
²⁸⁾ F. G. Fischer, *Ergebn. Enzymforsch.* **8**, 165 [1939].
²⁹⁾ H. v. Euler, Albers u. Schlenk, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **240**, 113 [1936]; **246**, 64 [1937].
³⁰⁾ K. Myrback, *Tabulae biol. [Den Haag]* **14**, 110 [1937].
³¹⁾ F. Schlenk, *ebenda* **14**, 186 [1937].
³²⁾ K. Lohmann u. Schuster, *Biochem. Z.* **294**, 189 [1937].
³³⁾ F. Lipmann, *Enzymologia [Den Haag]* **4**, 65 [1937]; *Nature, London* **140**, 25 [1937].
³⁴⁾ W. Langenbeck, *Ergebn. Enzymforsch.* **2**, 314 [1933]; *Chemiker-Ztg.* **60**, 953 [1936].
³⁵⁾ K. G. Stern u. Melnick, *J. biol. Chemistry* **131**, 597 [1939].
³⁶⁾ H. Weill-Malherbe, *Nature, London* **145**, 106 [1940].
^{36a)} F. Lipmann u. Perlmann, *ebenda* **138**, 1097 [1936]; *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 2574 [1938].
^{37a)} 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. dtsh. chem. Ges.* **73**, 941 [1940]) über ein reversibles Oxydationsprodukt des Aneurins.

Tabelle 2. Proteide, als prosthetische Gruppe enthaltend:

Metalle			Alloxazin-nucleotide			Pyridin-nucleotide		Thiamin-pyrophosphat
Fe	Cu	Zn	Alloxazin-mono-nucleotid (Lactoflavin-phosphat)	Alloxazin-adenin-dinucleotid	Alloxazin-nucleotid unbekannt. Konstitution	Diphosphopyridin-nucleotid (Coclehydrase I, Cozymase)	Triphosphopyridin-nucleotid (Coclehydrase II)	
Phäohäm: Cytochromoxydase („Atmungsferment“)	o-Polyphenol-oxydase	Carbon-anhydrase	Flavinferment („altes“)	(„Gelbe Fermente“)		Alkohol-D. α-Glycero-phosphat-D. Triosephosphat-D.	Ribose-5-phosphat-D. Hexose-6-phosphat-D. Phospho-hexonat-D.	Carboxylase Pyruv-D.
Protohäm: Katalase Peroxydase	p-Polyphenol-oxydase Monophenol-oxydase			Diaphorase I und II	Xanthin- (Aldehyd-) dehydrase Glucoseoxyhydrase	Glucose-D. Formico-D. Lactico-D. β-Oxybutyro-D. Malico-D. Glutamins-D. (höh. Pflanzen, tier. Gewebe) (Aldehyd-mutase) D. = Dehydrase	Glucose-D. Glutamins-D. (Hefe, B. coli, tier. Gewebe) Isocitrico-D.	

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. Eulers Bezeichnungsweise Apoferment siehe später S. 584) zu betrachten.

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

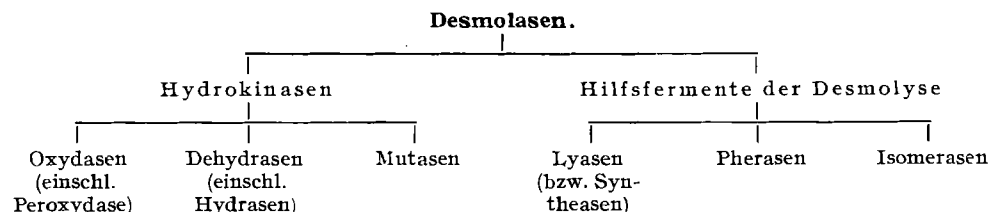
Anhangsweise sei noch der kürzlich erhobene merkwürdige Befund erwähnt, daß in die tierische Dehydrase der höheren Fettsäuren als prosthetische Gruppe keine der bisher festgestellten Verbindungen, sondern die einfache (Muskel-) Adenylsäure — also die nach der bisherigen Auffassung nicht hydrierbare Hälfte der Dinucleotide (vgl. Tab. 1) — eingeht²⁶⁾. 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 Fermentensystematik 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. **261**, 240, 249; **262**, 120, 123 [1939].
²⁷⁾ C. Oppenheimer u. R. Kulow: Die Fermente und ihre Wirkungen, S. 21 ff. (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 ersteren 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.



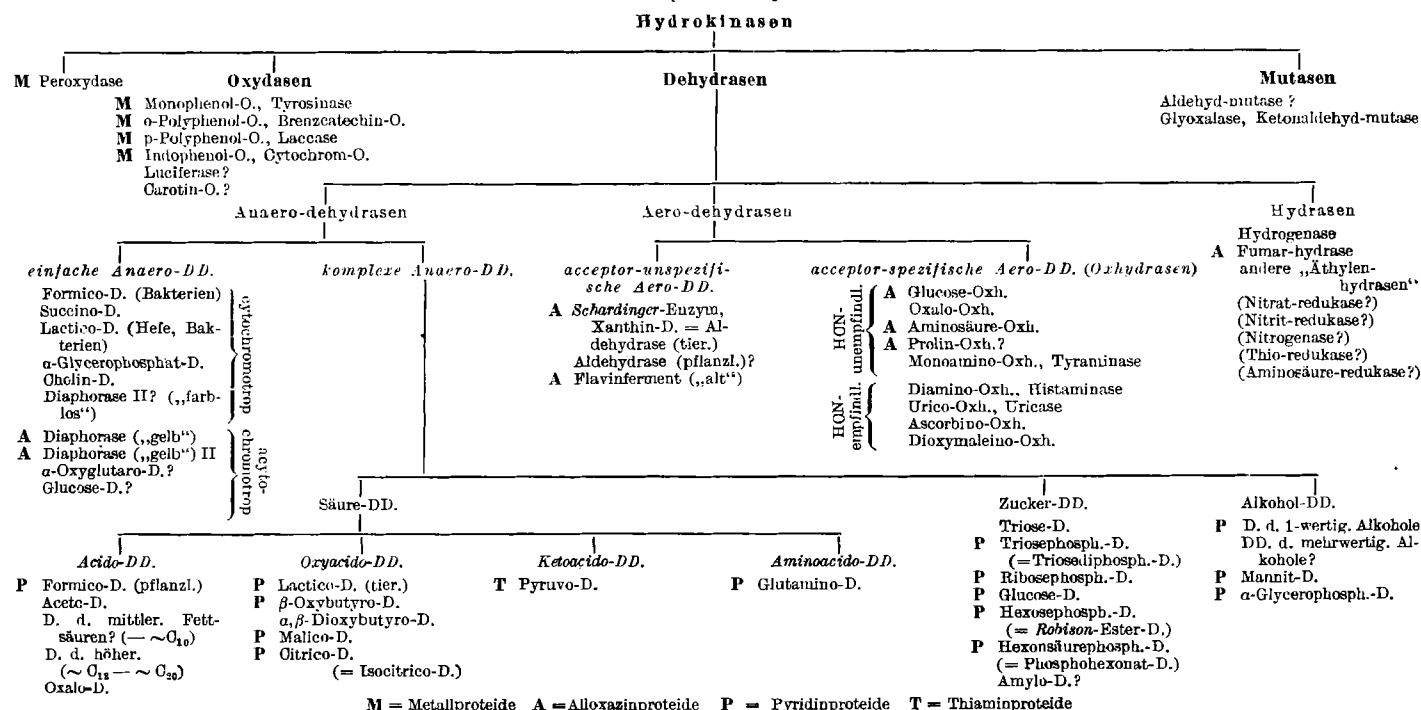
Für die **Hilfsfermente der Desmolyse** ließe sich eine weitere Unterteilung etwa in der Art vornehmen, daß man die rein (d. h. nichthydrolytisch und nichtoxydativ bzw. -oxydoreduktiv) spaltenden Lyasen (von λυειν lösen) von den lediglich umlagernden Isomerasen und den bestimmte Stoffgruppen übertragenden Pherasen (von φερειν 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 Einzellenzyme der beiden Hauptgruppen kurz charakterisiert werden, soweit dies zum Verständnis ihres Zusammenwirkens 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 Proteidklassen (Tab. 1) bekannten Fermente durch deren fettgedruckten Anfangsbuchstaben (**M**, **A**, **P**, **T**) gekennzeichnet.

²⁸⁾ H. Wieland, diese Ztschr. **44**, 579 [1931].

Tabelle 3. System der Hydrokinasen.



Unter **Oxydasen** sind die HCN-, H₂S-, NaN₃- (und teilweise auch CO-) empfindlichen Systeme der Sauerstoffaktivierung zu verstehen, die als Wirkgruppe ein autoxydables Schwermetallatom enthalten.

Dieses ist porphyringebundenes Eisen in der lange bekannten, in aeroben Zellen fast ubiquitären Indophenoloxydase — so benannt nach der von ihr katalysierten Indophenolblaubildung aus p-Phenylendiamin + Phenolen —, die Keilin vor 10 Jahren als identisch mit der Cytochromoxydase bzw. dem Warburgschen „Atmungsferment“ erkannt hat⁷⁾; es ist, wie erst in den letzten Jahren festgestellt worden ist (Lit. s. Tab. I), Kupfer — u. zw. wahrscheinlich direkt (salzartig) an Protein gebundenes — in der Monophenoloxydase oder Tyrosinase, welche allgemein Monophenole in o-Diphenole und weiterhin o-Chinone überführt^{8a)}, und in den beiden (o- und p-) Polyphenoloxydasen, 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 Protohäm-Eisen, ihre strenge Acceptorspezifität (gegenüber H₂O₂) und ihre weite Donatorspezifität den Oxydasen zwanglos an.

Die **Dehydrasen**^{3a)} 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 Lactodehydrase = Pyruvohydrese, die Malicodehydase = 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 Gesamtvorgang 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 Jol, H₂O₂, 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, H₂S u. ä.) besteht jedenfalls nicht, wenngleich einige recht bemerkenswerte Ausnahmen (z. B. Formicodehydase, Fettsäuredehydase, Ascorbinsäureoxhydase, Uricase) beobachtet sind.

^{8a)} Die Verschiedenheit der Tyrosinase von der o-Polyphenolase ist neuerdings des öfteren bezweifelt worden (vgl. z. B. L. Califano u. Kertész, *Enzymologia* [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.

^{3a)} Thunberg, *Ergebn. Enzymforsch.* **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. Wooldridge, *Biochemical J.* **22**, 689 [1928].

⁴²⁾ Thunberg, *Biochem. Z.* **258**, 48 [1933].

⁴³⁾ M. Dixon u. Zerfas, *Biochem. J.* **34**, 371 [1940].

⁴⁴⁾ A. v. Szent-Györgyi, a) *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **254**, 147 [1938]; b) *Bull. Soc. Chim. biol.* **30**, 846 [1938]; c) *Ber. dtsh. 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 Narcotica (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 namensgebende Substrat unter Abspaltung zweier Wasserstoffatome angreifen; meist besteht jedoch eine verhältnismäßig enge „Gruppenspezifität“. So dehydriert z. B. die Succinodehydase außer Bernsteinsäure noch sehr viel langsamer Methylbernsteinsäure und β -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. Panteschenko-Jurewicz⁴⁸⁾),

Proteid = prosthetische Gruppe + Protein (Warburg⁴⁹⁾)

die Formulierung

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

als gleichwertig gegenüberstellte (vgl. auch ^{25, 49)}). Sie ist heute ziemlich allgemein in Gebrauch, nur die Cambriger Schule (unter Dixon⁴³⁾) wendet sich, wie schon erwähnt, in allgemeiner 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 Anaerodehydrasen⁵⁰⁾ 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 Coenzym, 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 ersteren besitzen einige — weitaus am wichtigsten ist die Bernsteinsäure- oder Succinodehydase — die auszeichnende Fähigkeit zur direkten Reaktion mit dem zelleigenen häminhaltigen Überträgersystem Cytochrom, weshalb für diese Klasse auch die Bezeichnung cytochromotrope oder Cytochromdehydrasen vorgeschlagen worden ist^{3b, 51)}. Über die prosthetische Gruppe dieser Fermente ist in keinem Falle etwas Sicheres bekannt. Von der Succinodehydase sowohl als auch von den in der anderen Unterabteilung einstweilen vorbehaltlich untergebrachten sog. Diaphorasen — 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. 8 ff. (Berlin 1928).

⁴⁸⁾ H. Kraut u. v. Panteschenko-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.* **248**, 231 [1937].

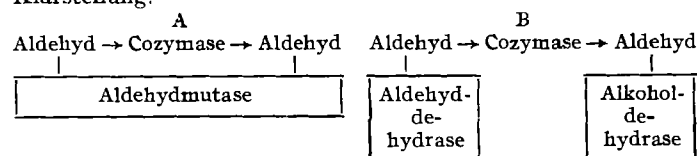
⁵¹⁾ D. E. Green u. Brosteaux, *Biochem. J.* **30**, 1489 [1936].

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 leichtdialysabler Cofermente nachgewiesen werden konnte.

Unter acceptorspezifischen Aerodehydrasen werden solche verstanden, die in gleicher Weise mit Sauerstoff wie mit anderen Acceptoren, 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 Pseudooxydasen oder Oxyhydrasen, d. h. im Effekt sauerstoffhydrierende Fermente bezeichnet, gibt es wieder HCN-empfindliche und HCN-unempfindliche. Während die HCN-unempfindlichen Oxyhydrasen zusammen mit den acceptorunspezifischen Aerodehydrasen einen „Block“ von Alloxazinproteiden bilden, spricht manches dafür, daß in die HCN-empfindlichen Oxyhydrasen ein aktives Metallatom eingeht⁵²). Auch bei experimenteller Bestätigung dieser

kommen⁵⁷). Ob nun aber die Aldehydmutase, wie Dixon⁵⁴) annimmt, ein einheitliches Enzym (A) oder eine Enzymkombination aus Alkoholdehydrase + Aldehyddehydrase (B)⁵⁸) ist, bedarf noch einer in jeder Beziehung einwandfreien Klarstellung.

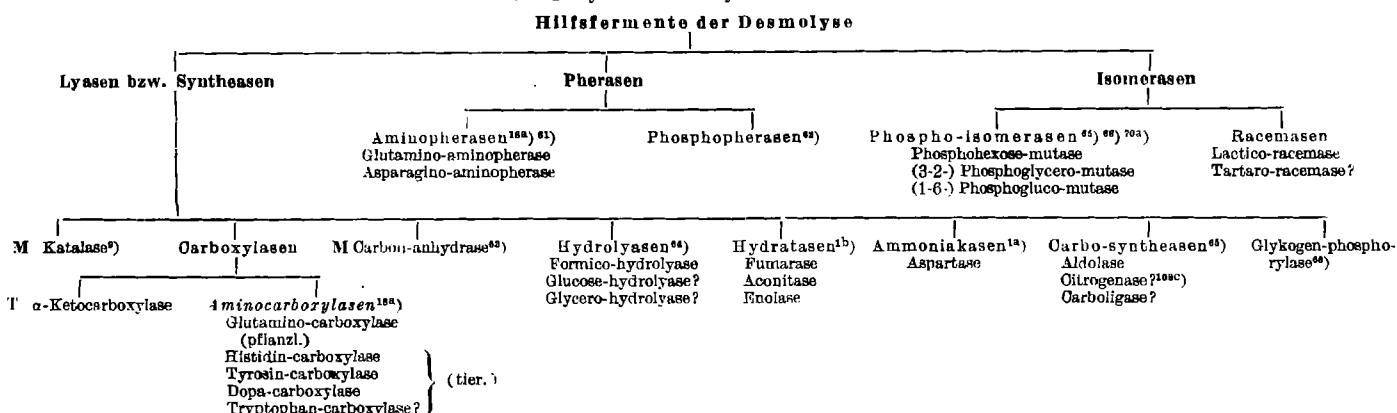


Jedenfalls benötigt das Enzym zu seiner Funktion Cozymase, was unabhängig davon, ob nun ein Ein-Enzym- oder ein Zwei-Enzym-System vorliegt, das auch hier erfüllte Prinzip der Wasserstoffwanderung beweist. Die Spezifität der Aldehydmutase erstreckt sich im wesentlichen auf niedere aliphatische Aldehyde⁵⁴). 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)⁵⁹).

Die Glyoxalase⁶⁰) 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.



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 Mikrobenzymen soll nur die Hydrogenase⁶²), die als einzige Hydrokinase freien molekularen Wasserstoff aktiviert, und die Fumarhydrase *F. G. Fischers*^{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 pflanzlicher⁶⁵) und bakterieller⁶⁶) Herkunft — im Gegensatz zur ursprünglichen Auffassung *Wielands* keine dismutierenden Fähigkeiten zu-

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^{66a}) — Wasserabspaltung und -wiederanlagerung in anderer Weise (s. S. 589) — in die dem Angriff der Dehydrase zugängliche Isocitronensäure übergeführt^{67, 68}); die Aldolase schafft aus dem nicht direkt dismutierbaren Hexose-diphosphat zwei Moleküle des oxydoreduzierbaren Triosephosphats⁶⁹); die nicht mehr dehydrierbare Fumarsäure erfährt unter dem Einfluß der Fumarase Umwandlung in die erneut dehy-

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

^{52b}) Die Ascorbino-oxyhydrase ist mittlerweile als Ou-Protein erkannt worden (P. L. Louchet-Jamison u. J. M. Nelson, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1409 [1940]). Dioxymaleino-oxyhydrase ist sehr wahrscheinlich identisch mit Peroxydase, die im Anschluß an die primäre Autoxydation eingreift (B. Svedin u. Theorell, Nature [London] **145**, 71 [1940]; J. B. Sumner u. Donnan, Science [New York] **62**, 34 [1940]).

^{52c}) M. Stephenson u. Shteklan, Biochemical J. **25**, 205, 215 [1931].

^{52d}) M. Dixon u. Lutwak-Mann, Biochemical J. **31**, 1347 [1937]; M. Dixon, Enzymologia [Den Haag] **5**, 198 [1938]; Ergebn. Enzymforsch. **8**, 217 [1939].

^{52e}) D. Michlin u. Severin, Biochem. Z. **237**, 339 [1931].

^{52f}) A. Bertho, Liebig's Ann. Chem. **474**, 1 [1929]; Ergebn. Enzymforsch. **1**, 281 [1932].

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) J. K. Parnas, ebenda **5**, 166 [1938].

⁶⁴) F. J. W. Roughton, Ergebn. Enzymforsch. **3**, 289 [1934].

⁶⁵) M. Stephenson, ebenda **6**, 139 [1937].

⁶⁶) O. Meyerhof, ebenda **4**, 208 [1935]; Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **39**, 10 [1937].
⁶⁷) J. K. Parnas, Ergebn. Enzymforsch. **6**, 57 [1937].

⁶⁸) C. Marfisi, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **247**, 104 [1937]; **257**, 29 [1938].

⁶⁹) W. A. Johnson, Biochemic. J. **33**, 1046 [1939].

drierungsfähige 1-Äpfelsäure¹⁸⁾). Manche Lyasen wiederum befreien den Organismus in kürzester Zeit von schädlichen oder wenigstens unnützen (bzw. unökonomischen) Stoffwechselprodukten, wie dies besonders an dem hydroperoxydspaltenden Hämiprotein Katalase⁹⁾ und dem (im Blut) aus H₂CO₃ Kohlendioxyd abspaltenden Zinkprotein Carbonanhydrase⁶³⁾ klar wird; u. U. gehört auch noch das α -Ketosauren 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^{18a, 69, 70)}.

Kann man — bildlich gesprochen — die Arbeitsweise der Lyasen als eine vertikal gerichtete — auf- und abbauend — charakterisieren, so ist diejenige Substrat → Dehydrase → Chinon-Diphenol → Polyphenoloxylase → Sauerstoff (III) der beiden anderen Untergruppen, der Pherasen und Isomerasen, als eine in horizontaler Richtung erfolgende anzusprechen. Die durch sie ausgelösten Reaktionen erfolgen ohne Änderung der Gesamt molekülzahl des Systems. Ähnlich wie die Hydrokinasen paarige Wasserstoffatome übertragen und darum auch „Hydrophasen“ genannt werden könnten, übertragen die Pherasen im engeren Sinne andere Atomgruppen, wobei eine Wasserstoffübertragung noch miteingeschlossen sein kann. Hierher gehören die Fermente der „Umaminierung“ von Aminosäuren und Ketosäuren, die Aminopherasen^{18a, 61, 70a)}, sowie die Fermente der „Umphosphorylierung“ 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 Phosphomutasen^{66, 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 besprochen 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 andererseits 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 neuentdeckten und größtenteils 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.

⁶⁹⁾ E. Worle u. Mitarb., Biochem. Z. **291**, 105; **296**, 315 [1937]; **299**, 420 [1939]; **304**, 201 [1940].

⁷⁰⁾ F. Holtz u. Mitarb., Klin. Wschr. **16**, 1561 [1937]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **232**, 111 [1939].

^{70a)} Ein analoger Fermenttyp ist wohl bei der neuerdings in der Niere aufgefundenen Bildung von Glykoeyamin (Guanilinoessigsäure) aus Arginin + Glykokoll, von H. Borsook u. Dubnoff (Science [New York] **61**, 551 [1940]) als „Umaminidierung“ bezeichnet, anzunehmen.

^{70b)} Über das Zusammenwirken von Phosphopherasen und Phosphomutasen beim Kohlenhydratabbau vgl. J. K. Parsons in Nord-Weidenhagen: Handbuch der Enzymologie S. 902 (Leipzig 1940).

⁷¹⁾ Lit. z. B. in S. Kostitschew: Lehrb. d. Pflanzenphysiol., S. 559 (Berlin 1926) und P. 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 ausgesprochen, 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 Phenoloxylase 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 verifiziert:

(III)

Substrat → Dehydrase → Chinon-Diphenol → Polyphenoloxylase → Sauerstoff

Gleichzeitig und etwas später hat Keilin^{7, 75)} 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 Hemmungsagentien zur Kenntnis des wichtigsten Atmungssystems, namentlich der tierischen Zelle, gelangt:

(IV)

Substrat $\xrightarrow{\text{Narkotica}}$ Dehydrase → Cytochrom → Cytochromoxylase $\xrightarrow{\text{Gifte}}$ Sauerstoff
(„Wieland-Thunberg-System“) (HCN, H₂S, NaN₃, CO)
(„Warburg-Keilin-System“)

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

(V)

Substrat → Dehydrase-Codehydrase → Flavinferment → Sauerstoff

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 C₄-Dicarbonsäuren (Oxallessigsäure — 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 -Ketoglutarat — Bernsteinsäure — Oxallessigsäure, deren Aufbau aus Oxallessigsäure und einem C₃-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 **124**, 90 [1921].

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. Martius, 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, Biochem. J. **28**, 1014 [1934].

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

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

⁸³⁾ D. E. Green u. Richter, Biochem. 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 Dehydrogenasen auf ihre

nur „scheinbare“, insofern als häufig die thermodynamischen Verhältnisse bestimmend 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 Redox-systems 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 Dehydrogenasen in Gegenwart verschiedener Überträgersysteme.

Dehydrogenase	Herkunft	Cytochrom c + Oxydase	Cytochrom a + b + Oxydase	Flavin-ferment	Flavin	Glutathion	Ascorbin-säure	Adrenalin	Pyocyanin	Methylen-blau
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	++	—	++ ++	++	+	—	—	—	++ ++
Hexosemonophosphat-Dehydrogenase	Rote Blutkörperchen	0	—	++ ++	0	+	—	—	++ ++	++ ++ ++
Hexosediphosphat-Dehydrogenase	Rote Blutkörperchen	0	—	++ ++ ++	++	++ ++	—	—	—	++ ++ ++
Glutaminsäure-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	—	—	—	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) Lactoflavins, sicherlich mit dem ziemlich niedrigeren 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 Phenoloxidasen 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-Dehydrogenase und (wahrscheinlicher) Oxydase-a-c-b-Dehydrogenase vertreten⁹³). Was die Konstitution dieser „Häminproteide“ anbetrifft, so geht in c und (das in gewissem Umfang autoxydable) b wahrscheinlich das gleiche Prothäm, in a ein mit der prosthetischen Gruppe des „Atmungsferments“ zum mindesten nahe verwandtes Phäohäm ein⁹³, ^{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 Lactico-dehydrogenase der Hefe durch Kopplung mit Cytochrom c + Oxydase zur aeroben Funktion befähigt, also gerade solche Anaero-dehydrogenasen, die nach Früherem (S. 584 u. Tab. 3) zu ihrer Wirkung keines Coenzym 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-

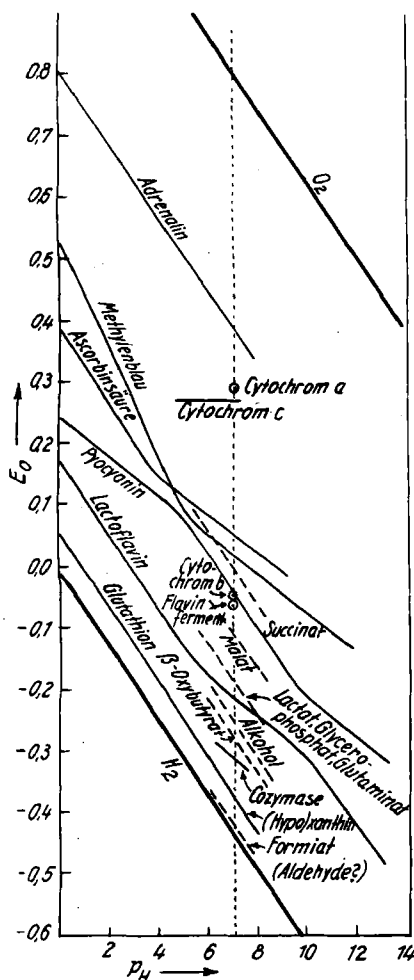


Abb. 1. Äquivalenzpotentiale (in Volt) verschiedener biologischer wichtiger Donator- (---) und Acceptor-systeme (—) in Abhängigkeit vom pH.

Sie enthält in vertikaler Anordnung die einzelnen Dehydrogenasen — mit Ausnahme der letzten drei Beispiele durchweg Anaero-dehydrogenasen (Seite 584) —, in horizontaler verschiedene autoxydable und darum grundsätzlich zur Sauerstoffübertragung geeignete enzymatische und nicht enzymatische Systeme. Soweit es sich um komplexe Dehydrogenasen (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 Dehydrogenasen durch Kopplung mit einem beliebigen Überträgersystem zur aeroben Funktion befähigt wird; vielmehr besteht eine ausgesprochene Spezifität gegenüber den zellvertrauten sauerstoffübertragenden Acceptor-systemen, während gewöhnliche chinoide Farbstoffe wie Methylenblau oder, soweit untersucht, auch Pyocyanin offenbar ziemlich unspezifisch verwertet werden können.

Zum Teil sind die beobachteten Spezifitäten allerdings

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. Coolidge, 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 **13**, 207 [1934].

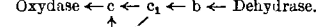
⁹⁰) W. Franke, Tabulae biol. [Den Haag] **11**, 120 [1935].

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. Enzymologie, 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:



⁹⁴) F. J. Ogston u. Green, Biochemic. J. **29**, 1983, 2005 [1935].

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

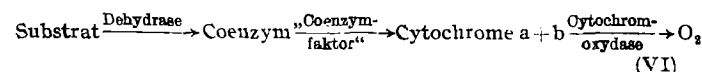
Drei Deutungsmöglichkeiten für diese offensichtlichen Widersprüche lagen zur Hand:

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 Acceptoren der ersten dienen. Diese Auffassung ist, unter Beschränkung auf das Succinodehydrasesystem, zuerst durch v. Szent-Györgyi⁴⁴⁾ 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 Flavinferments 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 Sauerstoffdrücken 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 Flavinferments die Diaphorase bzw. der Coenzymfaktor (s. unten und S. 590/591).

3. ist es durchaus denkbar, daß das komplette, 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 Green⁹⁵⁾ 1937/38 zunächst für den Fall der coenzymbedingten Dehydrierung von Triosephosphat, Milch-, Apfel-, β -Oxybutter- 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 Acceptorspezifität 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)^{18, 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**, 817 [1936].

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

^{97a)} Nach K. Okumaki 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, 92)} hat in dieser Richtung Bedenken geäußert, mit dem Hinweis u. a. darauf, daß Phenoloxidasen nur etwa in der Hälfte der Pflanzen vorkämen, 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 Phenoloxidasen 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^{102a)}.

3. Das C₄-Dicarbonsäuresystem.

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-Dicarbonsäuresystem

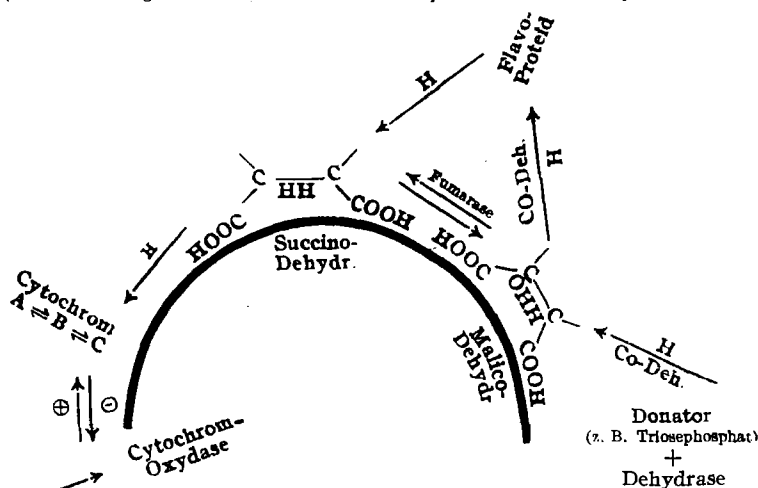


Abb. 2.
C₄-Dicarbonsäuren-Cyclus (nach v. Szent-Györgyi^{44c, 77)}).

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 dargelegt hat, die Zellatmung, es hemmt aber

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

¹⁰⁰⁾ R. Hill u. Bhagvat, 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. Schmalz u. Barthmeyer, Biochem. Z. **180**, 424 [1927].

^{102a)} Die neueren Vorstellungen der Schule v. Szent-Györgyi, in denen an die Stelle des Polyphenol- das Dioxymaleinsäure-oxydasesystem (vgl. S. 583 u. 585) getreten ist, können experimentell nicht als ausreichend gestützt angesehen werden.

^{102b)} A. v. Szent-Györgyi u. Mitarb. (Bangsa, Laki u. Straub), Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **248**, 57, 61, 183, 189, 200, 205, 209, 211 [1937].

^{102c)} A. v. Szent-Györgyi u. Mitarb., ebenda **224**, 1 [1934]; **236**, 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-

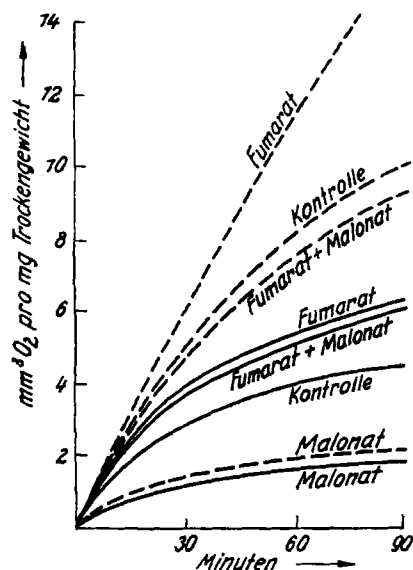


Abb. 3. Wirkung von Fumarat und Malonat (je $m/_{100}$) auf die Atmung des Taubenbrustmuskels in verschiedenen Medien.

(Nach Stare und Baumann¹⁰⁵).

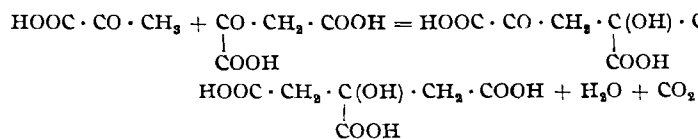
----- Ringer-Phosphatpuffer $m/_{100}$.
—— Phosphatpuffer $m/_{100}$. $T = 39^\circ$.

Was die Verbreitung der „Fumaratatmung“ anbelangt, so ist sie bisher außer in Muskel noch in Leber und Niere nachgewiesen^{102, 103, 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 Oxal-essigsäure oxydieren und letztere nicht zu reduzieren vermögen. In diesen Fällen könnte also der Wasserstofftransport höchstens noch direkt über Fumarat—Succinat erfolgen^{108a}).

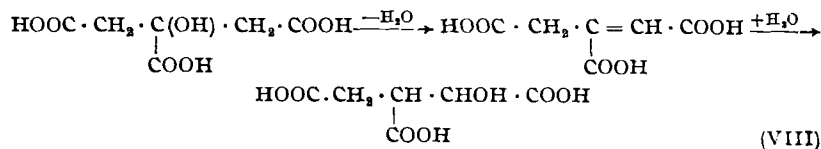
4. Der Citronensäurecyclus.

1937 haben Krebs u. Johnson⁷⁹) dem C_4 -Dicarbonsäuren-Schema v. Szent-Györgyis ihre Vorstellung von der atemungskatalytischen Funktion der Citronensäure⁷⁸) gegenübergestellt, ohne damit jedoch die integrierende Rolle des Cytochromoxydase-Succinodhydrase-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 Zelle¹⁰⁹).

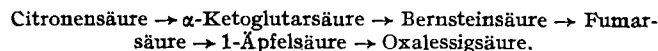
Es war diesen Autoren¹¹⁰) nämlich gelungen, in vitro unter physiologischen Bedingungen Oxal-essigsäure und Brenztraubensäure zu einem Produkt zu kondensieren, das sich durch Hydroperoxyd leicht in Citronensäure überführen ließ:



Andererseits war von Martius⁸⁷) für den Citronensäureabbau der Weg über cis-Aconitsäure-Isocitronensäure bewiesen worden (vgl. S. 585)^{110a}):

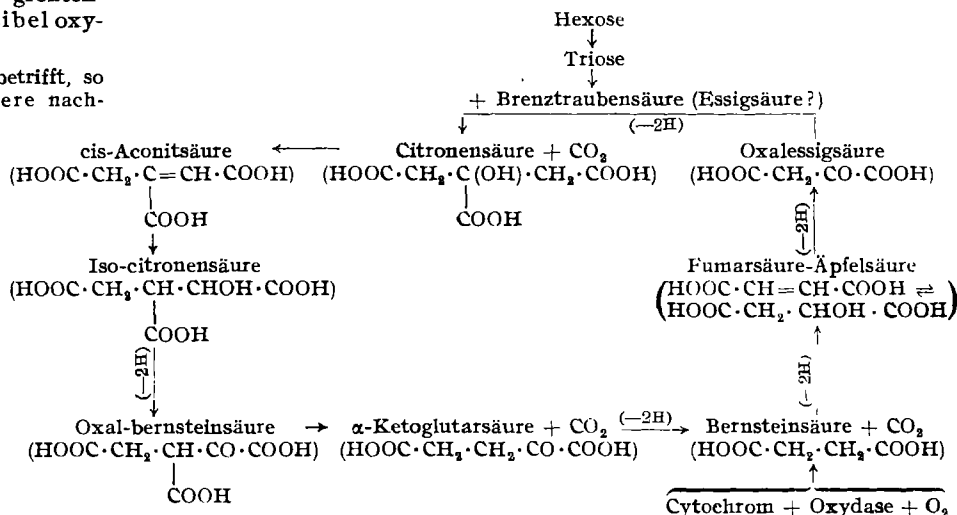


Die Hauptargumente für die Annahme eines katalytischen „Citronensäurecyclus“ sind nach Krebs⁷⁹) folgende: „1. Citrat beschleunigt katalytisch die Oxydationen im Muskelgewebe, besonders wenn Kohlenhydrate dem Gewebe zugesetzt worden sind. 2. Ähnliche katalytische Effekte werden hervorgerufen durch Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat. 3. Die Citrat-oxydation im Muskel passiert folgende Stufen:



4. Oxal-essigsäure reagiert mit einer unbekannten Substanz („Triose“) unter Citronensäurebildung. Die Synthese der Citronensäure ist ebenso wie die Oxydation der Citronensäure zu Oxal-essigsäure experimentell verwirklicht worden. Der einzige hypothetische Punkt ist die Bezeichnung „Triose“, obwohl man es als sicher betrachten muß, daß die sich mit Oxal-essigsäure kondensierende Substanz zu Kohlenhydrat in Beziehung steht.“ Später gibt Krebs¹¹¹) Brenztraubensäure als die mit Oxal-essigsäure reagierende Substanz an. Natürlich käme grundsätzlich auch ein C_3 -Körper, z. B. Essigsäure, für die Kondensation in Frage¹¹²).

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



Bei jedesmaligem Ablauf des Cyclus ist ein Molekül 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 „Abbaucyclus“ 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 -Dicarbonsäuren-System nicht aus, wohl aber umgekehrt.

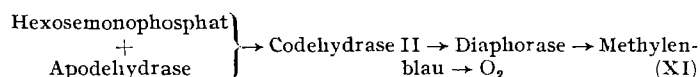
(VII)

Bis in die letzten Monate haben sowohl Krebs^{111, 113}) als auch die Schule v. Szent-Györgyis^{108c, 114, 115}) ihren Standpunkt

¹⁰⁴) G. D. Greville, Biochemic. J. **30**, 877 [1936]; **31**, 2274 [1937].
¹⁰⁵) F. 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**, 224 [1936].
¹⁰⁸) F. L. Breusch, a) Biochem. Z. **295**, 125 [1938]; b) ebenda **297**, 24 [1938]; c) Biochemic. J. **33**, 1757 [1939].
^{108a}) Nach W. Kutscher u. Sarreither, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **265**, 152 [1940], besteht die Wirkung der Zellatmung auf den Glykogenabbau (Pasteursche Reaktion) darin, daß sie das Auftreten von Milchsäure verhindert, und zwar durch die katalytische Mitwirkung der C_4 -Dicarbonsäuren. Das Zustandekommen dieser Pasteurschen 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 Glyceraldehyd-diphosphorsäure oder die Glycerinsäure-diphosphorsäure, vgl. S. 592 über das Szent-Györgyische C_4 -Dicarbonsäuren-System und über das Warburg-Kellinsche Zellhämingsystem 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 C_4 -Dicarbonsäure zum Muskelbrei aufgehoben werden.
¹⁰⁹) F. Knoop, Naturwiss. **27**, 258 [1939].
¹¹⁰) F. Knoop u. Martius, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, I [1930].
^{110a}) In Bakterien erfolgt der Citronensäureabbau abweichend über eine primäre „Desaldolisierung“ zu Oxal-essigsäure + Essigsäure (M. Deffner u. Frank, Liebigs Ann. Chem. **541**, 85 [1939]; C. R. Breuer u. Werkman, Enzymologia [Den Haag] **8**, 278 [1939]).
¹¹¹) H. A. Krebs u. Eggleston, Biochemic. J. **34**, 442, 460 [1940].
¹¹²) Vgl. die älteren Formulierungen von Virtanen u. Wieland z. B. bei R. Sanderhoff, Ergebn. Enzymforsch. **3**, 163 [1934].
¹¹³) H. A. Krebs u. Mitarb., Biochemic. J. **32**, 113, 913 [1938].
¹¹⁴) F. L. Breusch, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **250**, 263 [1937].
¹¹⁵) J. Thomas, Enzymologia [Den Haag] **7**, 291 [1939].

und Hefe ein coenzymdehydrierendes thermolabiles Agens isoliert, das erstere Diaphorase (von $\delta\iota\alpha\phi\omega\rho\alpha\iota\sigma =$ 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 Acceptoren 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 Aminosäureoxhydrase 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 Diaphorasen. Außer in diesem Punkte unterscheiden sich die Diaphorasen 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 Alloxazinmononucleotid + 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 Alloxazinmononucleotid zu dem Alloxazin-adenin-dinucleotid führte“.

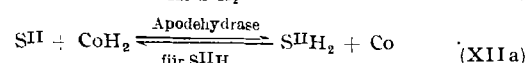
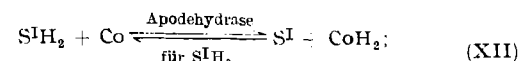
Wenn so in konstitutionschemischer Beziehung eine gewisse Klärung der Verhältnisse eingetreten ist, so steht andererseits die Frage nach der Zellbedeutung der Flavoproteine im wesentlichen immer noch auf dem gleichen Stand wie vor einigen Jahren. Die v. Eulersche Schule äußert sich darüber 1939 folgendermaßen^{20a)}: „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“ Flavinenzyms denken müssen, wonach dieses den Wasserstoff von CoH₂ I — unter Mitwirkung der Succinodehydrase — auf Fumarsäure übertragen 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 aktivierten 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, 123, 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 Apodehydrasen“¹²³⁾ — nach dem folgenden zweiphasigen Schema^{40b)}, 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 mμ 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.

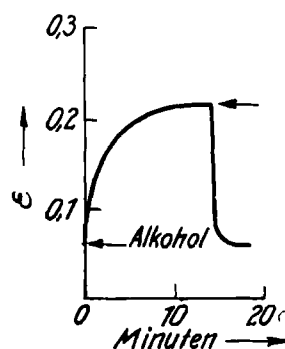


Abb. 4.
Hydrierung von Cozymase durch Alkohol und Dehydrierung durch Aldehyd auf Grund von Messungen der Extinktion ϵ .

(Nach v. Euler, Adler und Hellström¹²³⁾).

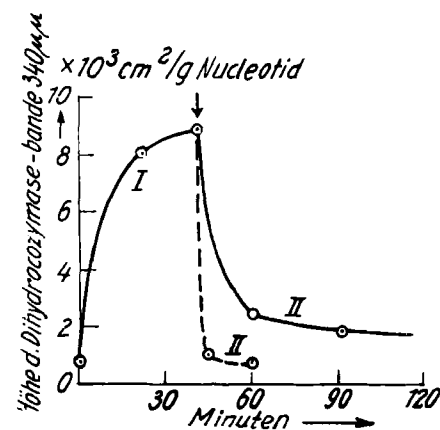
Zimmertemperatur; $\text{pH} = 7,6$.

Abb. 5.
Hydrierung von Cozymase durch Hexosephosphat (bzw. Triosephosphat) und Dehydrierung durch Brenztraubensäure oder Acetaldehyd.

(Nach Warburg und Christian¹³³⁾).

I = Hydrierungsphase.
II — = Dehydrierungsphase (Brenztraubensäure).
II — — = Dehydrierungsphase (Acetaldehyd).

Apodehydrasen aus Hefe.



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. Enzymforsch.* **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, Devan u. Leloir, *Biochem. J.* **31**, 934 [1937].

135) J. J. Devan, ebenda **32**, 1378 [1938]; **33**, 549 [1939].

126) E. Adler, v. Euler u. Günther, *Nature* [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.* **288**, 368 [1939].

130) E. Adler u. v. Euler, *Ark. Kemi Mineral. Geol. Ser. B* **12**, Nr. 36 [1937].

Tabelle 6. Durch Coenzyme gekoppelte Dehydrase-systeme.

Donatorsystem	Code- hydrase	Acceptorsystem	Literatur
Glycerophosphat-D. + α-Gly- cerophosphat.....	I	Lactico-D. + Pyruvat	(60a) (60b) (185)
Triosephosphat-D. + Triose- phosphat.....	I	Lactico-D. + Pyruvat	(60c) (185) (186)
Triosephosphat-D. + Triose- phosphat.....	I	Glycerophosphat-D. + Tri- osephosphat	(60c) (186)
Triosephosphat-D. + Triose- phosphat.....	I	Alkohol-D. + Acetaldehyd	(85) (182) (183) (187) (187)
Hexosemonophosphat-D. + Hexosemonophosphat.....	II	Glutamin-D. + Iminoglut- arat (bzw. α-Ketoglut. + NH ₃)	(188)
Alkohol-D. + Äthylalkohol...	I	Glutamin-D. + Iminoglut- arat bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	(188)
Glucose-D. + Glucose.....	I	Glutamin-D. + Iminoglut- arat (bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	(188)
β-Oxybutyro-D. + β-Oxy- butyrat.....	I	Lactico-D. + Pyruvat	(184) (184)
β-Oxybutyro-D. + β-Oxy- butyrat.....	I	Malico-D. + Oxalacetat	(184)
β-Oxybutyro-D. + β-Oxy- butyrat.....	I	Alkohol-D. + Acetaldehyd	(184)
β-Oxybutyro-D. + β-Oxy- butyrat.....	I	Glutamin-D. + Iminoglut- arat bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	(188)
Isocitrico-D. + Isocitrat.....	II	Glutamin-D. + Iminoglut- arat bzw. α-Ketoglutarat + NH ₃)	(189) (140)
Glutamin-D. + Glutaminat..	I	Lactico-D. + Pyruvat	(185)
Glutamin-D. + Glutaminat..	I	Malico-D. + Oxalacetat	(185)
β-Oxybutyro-D. + β-Oxybutyrat	I	Succino-D. + Fumarat	(184) (184)
Malico-D. + Malat.....	I	Succino-D. + Fumarat	(184) (184)

Tab. 6 bringt eine Zusammenstellung der bisher experi-
mentell verwirklichten Dehydrasekopplungen.

Schema XII u. XIIa gilt zunächst nur für das Zusammen-
wirken zweier komplexer Dehydrasen. Nach *Dewan u. Green*⁽¹²⁴⁾
kann aber als Acceptorsystem auch die nichtkomplexe
Succinodehydrase + Fumarat eintreten (vgl. die letzten beiden
Beispiele der Tabelle 6), wobei dann eine der Diaphorasen (bzw.
das Flavinferment) die Kopplung mit dem Donatorsystem über-
nehmen muß — im Einklang mit den S. 591 erwähnten Vorstellungen
v. *Eulers* und v. *Szent-Györgyis* über die Zellfunktion der Flavin-
proteide. 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 quanti-
tativen Messungen der Gleichgewichtskonstante

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

zwei Grundtypen unterscheiden: 1. Systeme, in denen das
Gleichgewicht weitgehend nach der Seite des hydrierten
Substrats (links in Gleichung XII) verschoben, K dem-
entsprechend 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 hydrier-
ten Coferments (rechts in
XII) liegt, so daß die Reak-
tionen bei einstweilen unmeßbar
kleinem K als praktisch
irreversibel gelten können:

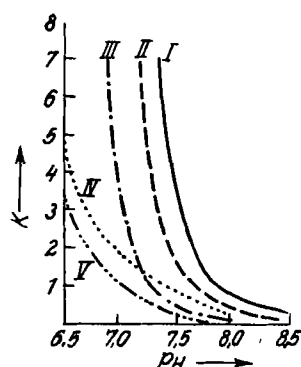
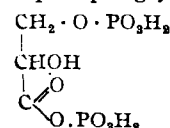


Abb. 6. Gleichgewichtskonstante
K verschiedener Holodehydrase-
systeme in Abhängigkeit vom pH.
(Nach Arbeiten von H. v. Euler und Mit-
arbeitern).

- I Malicdehydrase⁽¹⁴¹⁾
- II Lactidehydrase⁽¹⁸⁶⁾
- III β-Glycerophosphatdehydrase^(18a)
- IV Alkoholdehydrase^(182, 145)
- V Glutamindehydrase⁽¹⁸⁸⁾

Hierzu zählen die Formico-⁽¹⁴²⁾, Glucose-⁽¹⁴³⁾ und Hexosemono-
phosphatdehydrase⁽¹¹⁹⁾, die — im Gegensatz zu den Holo-
enzymen 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,
andrerseits läßt sich durch Zugabe des Reaktionsprodukts Phospho-
glycerinsäure keine rückläufige Dehydrierung von Dihydrocozymase
bewirken⁽¹⁴⁴⁾. Vollständig wird das Triosephosphat jedoch
dehydriert, wenn anorganisches Phosphat + ein Phosphat-
acceptor (z. B. Adenosindiphosphat) zugesetzt werden. Die hieraus
zunächst entwickelte Vorstellung einer Kopplung von Oxydo-
reduktion und Phosphorylierung⁽¹⁴⁷⁾ ist neuerdings durch *Warburg*
u. Mitarb.^(148, 149) widerlegt worden. Danach tritt das anorganische
Phosphat nicht erst im Verlauf der Oxydoreduktion in das Adenyl-
säuresystem, sondern schon vorher in das Triosephosphat ein;
das eigentliche Substrat der Dehydrierung ist Glycerinaldehyd-
diphosphat, das — in ausgesprochen reversibler Reaktion ent-
stehende — Produkt 1,3-Diphosphoglycerinsäure⁽¹⁴⁹⁾:



Die für diese Substanz anzunehmende Anhydrierung der
Carboxylgruppe würde die Erklärung für die ungewöhnlich leichte
Reduzierbarkeit der letzteren geben. Energetische Überschlags-
rechnungen zeigen in der Tat, daß vom Anhydrid bis zur freien
Säure noch ein beträchtliches Energiegefälle besteht (bei Essig-
säureanhydrid z. B. rd. 25 kcal/Mol an freier Energie nach *Frank*).
Die „Umphosphorylierung“ zwischen 1,3-Diphosphoglycerinsäure
und Adenosindiphosphat, die zu fast quantitativer Bildung von
3-Phosphoglycerinsäure (+ Adenosintriphosphat) führt, wird nach
Warburg u. Christian⁽¹⁴⁸⁾ 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 mit-
einander 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 elektro-
motorisch — 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 Ver-
wandlung chemischer Energie in Arbeit (*Warburg*)⁽⁹¹⁾.

Barron⁽¹⁵⁰⁾ hat unlängst in treffender Weise diese rever-
siblen 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

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

⁽¹⁴⁰⁾ T. H. Quibbel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **251**, 102 [1938].
⁽¹⁴¹⁾ E. Adler u. Günther, ebenda **253**, 143 [1938].
⁽¹⁴²⁾ O. Meyerhof, Schulz u. Schuster, Biochem. Z. **293**, 309 [1937].
⁽¹⁴³⁾ D. M. Needham u. Mitarb., Biochemic. J. **31**, 1837 [1937]; **32**, 2040 [1938].
⁽¹⁴⁴⁾ O. Meyerhof, Ohmeyer u. Möhle, Biochem. Z. **297**, 90, 113 [1938].
⁽¹⁴⁵⁾ O. Warburg u. Christian, ebenda **301**, 221 [1939]; **303**, 40 [1939].
⁽¹⁴⁶⁾ E. Negelein u. Brömel, ebenda **301**, 135 [1939]; **303**, 132 [1939].
⁽¹⁴⁷⁾ 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 Schleusenammern 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 Energieabgaben 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 Schleusanlage 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 in 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^{65, 66, 70a)} 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 -aufbaus^{133a)} 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 -Ketoglutarat-Glutaminsäure, die übrigen Aminosäuren entstehen durch eine — gleichfalls reversible — „Umaminierung“ 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, 152a)}, 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 neuerdings 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, 156)}, 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 schienen 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 Ausnützung 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. Smedley-MacLean, Ergebn. Enzymforsch. 5, 285 [1936].

^{152a)} Vgl. auch die nach dem gleichen Prinzip durchgeführte nichtenzymatische Total-synthese der Stearinsäure von R. Kuhn, Grundmann u. Trischmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 248, IV [1937].

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

¹⁵³⁾ L. Reichel u. Schmid, Biochem. Z. 300, 274 [1938]; vgl. 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. 538, 44 [1938]; 541, 85 [1939].

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

Berichtigung.

In dem Beitrag von Eichholtz „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.

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 Thieleßen, Berlin:
Stoffe, Kräfte und Gedanken als Träger chemischer Gestaltung.

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

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

RUNDSCHAU

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)