

eignet<sup>126</sup>). G. Schramm u. H. Friedrich-Freksa<sup>127</sup>) konnten eine Mutante des Tabakmosaikvirus vom ursprünglichen Tabakmosaikvirus serologisch unterscheiden!

c) **Hormone.** Es ist gelungen, für einige Proteohormone, das thyreotropie<sup>128</sup> und gonadotropie<sup>129</sup>) Hormon sowie Prostaglandin<sup>130</sup> spezifische Antihormone nachzuweisen. Die Antigenität von Insulin ist umstritten<sup>90,131</sup>). Der Nachweis der Antihormone konnte bisher nicht einwandfrei mit immunologischen Methoden (Präcipitation usw.) erbracht werden, sondern gründet sich auf biologische Inaktivierung der Hormonwirkung. In geringer Menge scheinen Antihormone auch normalerweise im Blut vorzukommen, bei langdauernden Hormongaben treten sie jedoch in größerer Menge auf, so daß die Versuchstiere u. U. gegen das Hormon refraktär werden<sup>132</sup>). Bildungsort der Antihormone ist das Reticuloendothel<sup>132</sup>), wo auch die Antikörper entstehen. Man ist geneigt, ihre Bildung als Regulationsmaßnahme des Organismus gegen ein Überangebot an tropen Hormonen anzusehen<sup>132</sup>).

Harington u. Mitarb.<sup>133</sup>) stellten fest, daß durch Kupplung von Thyroxin an Eiweiß chemospezifische Antigene erhalten werden, in denen das Thyroxin die Rolle der determinanten Gruppe spielt. Die Thyroxin-Antikörper zeigen antagonistisches Verhalten gegenüber der Stoffwechselsteigernden Wirkung des Schilddrüsenhormons. Thyroxyl-Proteine lösen also die Bildung von „Antithyroxinen“ im serologischen und physiologischen Sinne aus. In Verfolg derartiger Untersuchungen zeigten die englischen Forscher<sup>134</sup>), daß künstliche

<sup>126</sup>) Vgl. z. B. A. S. Lazarus u. K. F. Meyer, J. Bacteriol. **38**, 171 [1939]; M. D. Eaton, W. P. Martin u. M. D. Beck, J. exp. Medicine **75**, 21 [1942], u. a.

<sup>127</sup>) Privatmitteilung.

<sup>128</sup>) J. B. Collip, Lancet **1934**, 784; J. Physiology **82**, 11 [1934]; A. Loeser, Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **177**, 745, 749 [1935]; **184**, 23 [1938]; dasselbe Übersicht mit Literatur. — Vgl. aber S. C. Werner, Endocrinology **22**, 291 [1938]; W. Eickhoff u. Mitarb., Frankf. Z. Pathol. **52**, 303 [1938]; Verh. dtshs. pathol. Ges. **31**, 461 [1939].

<sup>129</sup>) B. Zondek u. F. Sulman, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **37**, 193, 198, 343 [1937]; J. W. Rowlands, Lancet **1937**, 924; Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B **124**, 503 [1938]; **126**, 76 [1938]; R. Brandt u. H. Goldammer, Klin. Wschr. **1938**, 236.

<sup>130</sup>) F. G. Young, Biochemic. J. **32**, 656 [1938]; W. J. Strangeways, J. Physiology **93**, 47 P [1938].

<sup>131</sup>) P. Wassermann, R. H. Broh-Kahn u. J. A. Mirsky, J. Immunology **38**, 213 [1940].

<sup>132</sup>) A. S. Gordon, Cold Spring Harbour Sympos. quantitat. Biol. **5**, 419 [1937]; I. c. Noten 128—130.

<sup>133</sup>) R. F. Clutton, C. R. Harington u. M. E. Yuill, Biochemic. J. **32**, 1119 [1938].

<sup>134</sup>) G. C. Butler, C. R. Harington u. M. E. Yuill, ebenda **34**, 838 [1940].

Aspiryl-Proteine sich ebenfalls als chemospezifische Antigene verhalten. Bei jungen Ratten mit experimentellem Fieber blieb nach passiver Immunisierung mit Antiaspirin-Serum vom Kaninchen die antipyretische Wirkung des Aspirins aus, die bei nicht-immunisierten Tieren regelmäßig eintritt. Neuerdings haben Went, Keszyński u. Mitarb.<sup>135</sup>) Adrenalin-azoo-proteine hergestellt und den determinierenden Einfluß des Adrenalins durch serologische Hemmungsreaktionen nachgewiesen. Die durch Injektion von Adrenalyl-azoo-proteinen entstandenen Antikörper hatten keinen Einfluß auf die Wirkung des Adrenalins am Blutdruck, an der Nickhaut von Katzen, am virginellen Katzenuterus, am Trendelenburg-Frosch und am hypodynamen Froscherzen. Lediglich gegenüber der primären Abnahme des respiratorischen Stoffwechsels weißer Ratten auf hohe Adrenalin-Dosen verhielten sich die Antikörper antagonistisch. Bei mit Adrenalyl-azoo-eiweiß immunisierten Ratten kam es statt dieser Senkung zu einer beträchtlichen Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels<sup>136</sup>).

S. B. Hooker u. W. C. Boyd<sup>137</sup>) haben versucht, Morphin und Strychnin an Proteine zu kuppeln. Die Versuche mit Morphin waren nicht erfolgreich. Dagegen konnte ein Monoaminostrychnin dargestellt und gekuppelt werden. Die Reaktion der erhaltenen Antiseren mit Strychnylproteinen wurde durch Strychnin gehemmt. Gegenüber der lethalen Strychnin-Vergiftung bei Mäusen waren die Antiseren jedoch ohne neutralisierende Wirkung.

Die Kupplung östrogener Hormone wurde von L. F. King u. W. R. Franks<sup>138</sup>) beschrieben. Über die Immunologie dieser Hormon-Proteide ist dem Vf. bisher nichts bekannt geworden.

Die serologische und physiologische Prüfung von chemospezifischen Antigenen mit bestimmten physiologischen oder pharmakologischen Wirkstoffen als determinanter Gruppe wird jedenfalls auch weiterhin theoretisch und praktisch von Interesse sein.

## Teil II folgt demnächst.

Eingeg. 11. April 1944. [A. 3.]

<sup>135</sup>) St. Went, L. Keszyński u. T. Szilagyi, Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **193**, 609 [1939]; **198**, 338 [1941]; St. Went, Klin. Wschr. **1942**, 470.

<sup>136</sup>) St. Went, L. Keszyński u. T. Szilagyi, Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **202**, 143 [1943].

<sup>137</sup>) J. Immunology **38**, 479 [1940].

<sup>138</sup>) L. F. King u. W. R. Franks, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2042 [1941].

## Über Umkehrbarkeit physiologischer Reaktionen\*)

Von Prof. Dr. F. KNOOP, Tübingen. Physiolog.-Chemisches Institut

In den letzten Jahren ist in der chemischen Literatur wiederholt auf die Bedeutung der Reversibilität physiologisch-chemischer Reaktionen hingewiesen worden<sup>1)</sup>), und zahlreiche Arbeiten aus verschiedenen Gebieten haben Belege dafür gebracht. Zweifellos finden Reaktionen wie die Verseifung der Fette, die Spaltung der Glucosid-Bindung der Kohlenhydrate und der Peptid-Bindung der Eiweiße im lebenden Organismus ebenso in umgekehrter Richtung statt, reversible Hydrolysen, die mit geringer Wärmetönung einhergehen und bei dem Umbau der körperfremden Nährstoffe zu körperadäquaten von größter Bedeutung für die Ernährung sind. Sie lassen sich in vitro in einfachen Ansätzen verfolgen, und man kann annehmen, daß sie in den Zellen ähnlich verlaufen, auch wenn hier ihre genaue Messung nur schwer möglich ist. Nach Eggert u. Hock<sup>2)</sup>) kann man solche Vorgänge als reversibel im physikalischen Sinne (also als Gleichgewichtsreaktionen) nur bezeichnen, „wenn sie ohne Veränderung ihrer Umgebung verlaufen“. Aber: Leben ist Bewegung, — und die Vorgänge in den Zellen des Gesamtorganismus verlaufen ganz sicher mit fortwährender Veränderung ihrer Umgebung.

Es seien deshalb hier einige Reaktionen zusammengestellt, die für den ganzen Zellchemismus charakteristisch sind, die aber nicht wie etwa die Umaminierung der Eiweiß-Abbauprodukte nach Braunstein u. Kritzmann oder wie die reversiblen Übergänge von Citronensäure  $\rightleftharpoons$  Aconitsäure  $\rightleftharpoons$  Isocitronensäure Gleichgewichtsreaktionen sind, sondern solche, die mit starken Energieverschiebungen in Oxydation und Reduktion einhergehen und bei denen auf dem gleichen oder aber auch auf ganz anderen Wegen dieselben Substanzen zurückgebildet werden, von denen sie ausgegangen waren — Reaktionen, bei denen wir also, lediglich am Effekt gemessen, von einer physiologischen Umkehrbarkeit sprechen müßten.

1926 haben die Kliniker Knipping u. Ponndorf<sup>3)</sup> „die Besonderheit der Einwirkung von Organischen Substanzen“ unter dem Gesichtspunkt der Reversibilität erörtert. Sie verfütteten einerseits Aceton, andererseits Isopropylalkohol und fanden im Harn stets beide — also Oxydation und Reduktion am gleichen Substrat. Die Autoren zitierten besonders die Aminosäure-Synthese des Verfassers und seine Bedeutung des Reversibilitätsprinzips im Lebensbereich auf dem Stockholmer Physiologenkongreß<sup>4)</sup>, unabhängig von der die Autoren zu ihrer Auffassung gekommen waren. Wenn nun auch in dem Nachweis der physiologischen Umkehrbarkeit des Aminosäure-Abbaus eine Analogie zu ihren Reaktionen vorliegt, da in Anwesenheit von Ammoniak Ketosäuren zu Aminosäuren hydriert werden können und dabei eine klare Umkehrung ihres Abbauweges erfolgt, so wurde doch gleichzeitig ausgeführt, daß hier keine einfache Reversibilität vorliegt. Der Befund der reduktiven physiologischen Aminierung, bei der sich in diesem Fall gleichzeitig eine Acetylierung abspielte, hatte uns schon veranlaßt, nach dem Wasserstoff-Donator zu suchen; und wir fanden 1922, daß dafür vor allem die Brenztraubensäure in Frage kam, die unter gleichzeitiger Essigsäure-Bildung den Acetyl-Rest und den Wasserstoff liefert. Hier war also eine weitere Substanz beteiligt. Und so etwa verlaufen solche Prozesse im Tierkörper meistens. Überall liegt ein buntes Gemisch verschiedenster Substanzen vor, die sich fortwährend gegenseitig beeinflussen und so in gekoppelter Reaktion die Umkehr eines Vorganges herbeiführen können, der vorher, vielleicht andernorts, in entgegengesetzter Richtung verlaufen war.

Es ist in der Tat die Umkehrbarkeit physiologischer Reaktionen für das Leben besonders charakteristisch; und es ist sehr dankenswert, daß hier auch einmal von klinischer Seite auf einen so allgemein biologischen Gesichtspunkt hingewiesen

\*) Nach einem Vortrag im chemischen Colloquium in Tübingen im November 1943.

<sup>1</sup>) Vgl. W. Franke, diese Ztschr. **52**, 696 [1939].

<sup>2</sup>) Lehrbuch d. physikal. Chemie 1941, S. 42.

<sup>3</sup>) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **160**, 25 [1926].

<sup>4</sup>) Münchener Med. Wschr. **18**, 2151 [1926]; Naturwiss. **18**, 224 [1930].

wurde, auch wenn die Verhältnisse komplizierter liegen. Denn: die eine Richtung der physiologischen Reversibilität: die des Aufbaus, ist ganz an den Begriff des Lebens gebunden und deshalb für seine Definition wesentlich.

Jede Synthese größeren Umfangs hört auf mit dem Zelltod. Wie alle potentielle Energie ständig einem Minimum zu strebt, so wird auch alle chemische Spannkraft der organischen Substanz aus dem Lebensbereich frei und geht allmählich dem anorganischen Tode entgegen, sobald die Ordnung der Einzelle und noch viel mehr die eines komplizierten Gesamtorganismus gestört ist. Dann ist der Kontinuität chemischer Bewegung, die das Leben charakterisiert und von der Urzelle an bis heute ununterbrochen fortbesteht, ein schnelles Ende gesetzt.

Zu dieser Ordnung gehört die geregelte Zu- und Abfuhr der Nährstoffe und ihrer Schacken, die Aufrechterhaltung eines bestimmten, für jede Ferment-Reaktion typischen pH, die richtige Sauerstoff-Spannung, hinreichende Zufuhr an Vitaminen und anderen Ferment-Bausteinen, eine kontinuierliche Steuerung durch Hormone und sicher noch vieles andere, wie die Kontrolle thermischer und elektrischer Potentialdifferenzen.

Alle diese Faktoren unterliegen ständigen Schwankungen. Wie wir leicht jede Verschiebung des pH oder der elektrischen Spannungsverhältnisse nach beiden Richtungen verstehen können, so sollte auch die Kontrolle der Konzentration an den wichtigsten Nährstoffen sich als von physiologisch reversiblen Gleichgewichtsreaktionen beherrscht erkennen lassen. Nur so ist verständlich, daß z. B. die Kohlenhydrat-Konzentration im Blut, grob gesehen, ziemlich konstant gehalten wird, u. zw. nicht nur auf dem einfachsten Wege des Glykogen-Auf- und -Abbaus unter hormonaler sowie zentralnervöser Steuerung, sondern auch, wenn es an Kohlenhydrat überhaupt mangelt, durch Neubildung von Zucker aus Eiweiß oder anderen Quellen, oder bei Überangebot durch ihre Überführung in Fett u. a. Daß hier die Milchsäure eine bedeutsame Rolle spielt, ist als Tatsache längst bekannt und chemisch verständlich geworden, seitdem man weiß, daß über die Brenztraubensäure die einzelnen Nährstoffgruppen ineinander übergehen können. Diese Funktion der Brenztraubensäure als der wichtigsten Brücke wurde zuerst 1922 auf der Leipziger Naturforscherversammlung<sup>5)</sup> hervorgehoben. Chemisch verständlich geworden ist der Weg aber erst viel später. Noch für den letzten internationalen Physiologenkongreß in Zürich 1938 wurde für eine Generaldiskussion die Frage aufgeworfen, ob der Organismus wirklich imstande sei, eine Carbonyl-Gruppe (wie in der Milchsäure) so zu reduzieren, daß ein Aldehyd (z. B. ein Kohlenhydrat) daraus werden könne. Das war nach rein chemischen Erfahrungen *in vitro* kaum zu verstehen, denn die Reduktion von Carboxyl zu Aldehyd ist dort nur unter schweren Bedingungen möglich. Aber noch vor Beginn des Kongresses erschienen Arbeiten, die zeigten<sup>6)</sup>, daß Milchsäure durch intramolekulare Umlagerung in Glycerinaldehyd übergehen kann<sup>7)</sup>, daß also auch diese Reaktion physiologisch reversibel ist, allerdings auf einem Wege, der der Laboratoriums-Chemie bis dahin ebenso wenig geläufig war wie der mancher anderen physiologischen Reaktionen.

Wir haben eine solche Reversibilität der Zellreaktionen schon seit 40 Jahren als besonders charakteristisch für den Chemismus des Lebendigen angesehen. Als 1904 der Kliniker Lüthje den Übergang von Alanin in Zucker nachwies, versuchten, durch diesen Nachweis angeregt, Windaus u. Knoop auf dem umgekehrten Wege Zucker mit Ammoniak in Alanin überzuführen. Es mißlang; in diesem Fall, weil *in vitro* das Zwischenprodukt Methylglyoxal unter solchen Bedingungen einen anderen Weg zu einem Imidazol ging, dessen Vorkommen sich nun im Histidin nachweisen ließ. Trotzdem konnte man annehmen, daß die Zellen so etwas doch können. Pauli fand später, daß Glyoxal mit Harnstoff Hydantoin, ein Glykokoll-Derivat, bilden kann. Und sie können es tatsächlich. Aber das wurde erst einige Jahre später erkannt, nicht bevor die Aufklärung des Abbauweges der Aminosäuren dem Gedanken an eine physiologische Reversibilität eine Grundlage gab.

Vorher konnte man an eine solche Umkehrbarkeit vielleicht für den Weg des Fettsäure-Aufbaus denken auf

Grund der Tatsache, daß in der Milch nur Fettsäuren mit gerader Kohlenstoff-Zahl vorkommen. Die einfachste Erklärung dafür war die Entstehung durch Abbau nach dem Prinzip der  $\beta$ -Oxydation. Andererseits war für eine Synthese der Fettsäuren die Annahme einer Aldol-Kondensation aus Acetaldehyd-Molekülen das wahrscheinlichste; und auf diesem Wege können ebenfalls nur Säuren mit gerader C-Atom-Zahl entstehen. Waren diese Fettsäuren der Milch also das Produkt eines unvollständigen Aufbaus oder intermediaire Abbau-stufen? Und wenn sich hier auf beiden Wegen jedenfalls die gleichen Produkte bilden müßten, lag nicht auch da eine Art Reversibilität vor? Die erste Phase einer Bildung von Buttersäure aus Acetaldehyd über Aldol ist für den Bacillus butylicus bewiesen. Auf ähnlichem Wege baut der Gesamtorganismus unter Beteiligung von Wasserstoff-Donatoren die Fettsäuren ebenfalls aus C<sub>2</sub>-Ketten auf, wie sie beim Abbau stufenweise wieder abgespalten werden.

Im Gebiet des Eiweiß-Stoffwechsels galt die Möglichkeit einer Bildung eiweiß-artiger Substanz aus stickstoff-freien Nährstoffen schon wegen des weiteren Elementes Stickstoff lange als indiskutabel. Der Eiweiß-Stoffwechsel wurde als völlig isoliert und unberührt von dem anderer Nährstoffe betrachtet. Auch die Tatsache, daß die noch 1903 von Pflüger vertretene These, Zucker könne nur aus kohlenhydratartiger Substanz entstehen, durch die Überführung von Alanin in Zucker durch Lüthje erschüttert war, konnte den Gedanken einer Umkehr nicht aufkommen lassen. Auch die mit Windaus angestellten Versuche waren ja vorerst gescheitert. Erst als der Abbau der Aminosäuren am Beispiel des Benzylalanins untersucht, sein Übergang in Benzyl-brenztraubensäure und deren Verhalten im Tierkörper aufgeklärt worden war, ergab sich an dieser dem Phenylalanin homologen Modellsubstanz die Fähigkeit des Tierkörpers, Aminosäuren aus  $\alpha$ -Ketosäuren durch die umgekehrte reduktive Aminierung aufzubauen. Dieser Nachweis war für uns der Anlaß, schon 1910 die Bedeutung der Reversibilität physiologischer Reaktionen im Gebiet der natürlichen organischen Chemie, d.h. der physiologischen Chemie, besonders zu betonen. Seither haben sich die Belege dafür ständig vermehrt.

Für die Transaminierungs-Reaktion haben Braunstein u. Kitzmann umkehrbare Reaktionen zwischen den zwei Aminodicarbonsäuren und verschiedenen  $\alpha$ -Ketosäuren nachgewiesen; dabei tauschen beide Gruppen ihre Substituenten aus: aus den Ketosäuren werden Aminosäuren und aus den Aminodicarbonsäuren Ketodicarbonsäuren. Die Frage, wie letztere entstehen, hat ein neues Gesicht bekommen, seitdem gezeigt worden ist, daß sich ebenso wie abgespaltenes NH<sub>3</sub> auch das tote Kohlendioxyd noch wieder am tierischen Chemismus beteiligen kann.

Neben der bekannten  $\alpha$ -Carboxylase, die  $\alpha$ -Ketosäuren in CO<sub>2</sub> und Aldehyde zerlegt, kennt man Fermente, die z. B. Acetessigsäure in Aceton, Oxalessigsäure in Brenztraubensäure überführen:  $\beta$ -Carboxylasen. Ihre CO<sub>2</sub> abspaltende Reaktion kann nun unter bestimmten Bedingungen auch umgekehrt geleitet werden. Die u. a. aus Oxalessigsäure entstehende Brenztraubensäure vermag ihre Kohlenstoff-Kette zu verlängern, indem sie Kohlensäure anlagert und wiederum in Oxalessigsäure übergeht<sup>8)</sup>, also eine Vorstufe für das Eiweiß-Spaltstück Asparaginsäure bildet. — Wenn Fermente von der Art der  $\alpha$ -Carboxylase ähnlich in synthetischer Richtung wirken könnten, so wären wir dem Verständnis, wie eine weitere Zahl von Aminosäuren entsteht, wesentlich näher gerückt<sup>4)</sup>. Und das ist wünschenswert, weil wir bisher viel mehr Aminosäuren als entbehrlich — also für den Tierkörper einer Synthese zugänglich — kennen, als eine Bildung der zugehörigen  $\alpha$ -Ketosäuren. Vielleicht könnten hier Versuche mit Isotopen Klärung bringen.

Die Kenntnis einer physiologischen Bildung solcher Vorstufen der Aminosäuren beschränkte sich bis vor kurzem auf Brenztraubensäure und Oxalessigsäure, die im Tierkörper beim Abbau entstehen. Untersuchungen über das Verhalten dieser  $\alpha$ -Ketosäuren zueinander und die Suche nach einer physiologischen Bildung anderer solcher Substanzen haben nun zur Auffindung einer weiteren Art von Reversibilität geführt.

Citronensäure ist eine Substanz, die überall im Tierkörper vorkommt, ohne daß man ihre Bedeutung kannte. Ihre überraschend vielseitigen Leistungen wurden erst erkennbar, nachdem Martius im Tübinger Institut Bildung und Abbau im Tierkörper aufgeklärt hatte<sup>9)</sup>. Es zeigte sich, daß aus

<sup>5)</sup> Klin. Wschr. 2, 63 [1923].

<sup>6)</sup> Biochem. J. 31, 2327 [1937]; Biochem. Z. 297, 113 [1938].

<sup>7)</sup> F. G. Hopkins bestätigte uns das mit der Bemerkung, dieses sei gerade ein besonders wertvolles Beispiel für unsere Einschätzung der Reversibilität vitaler Vorgänge.

<sup>8)</sup> Biochem. J. 34, 1383 [1940].

<sup>9)</sup> Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 242, 204 [1936], 247, 104 [1937].

ihr nach Umlagerung in die Isocitronensäure eine neue  $\alpha$ -Ketosäure: die  $\alpha$ -Keto-Glutarsäure gebildet wird, die in Glutaminsäure übergehen kann. Aus beiden Substanzen entstehen aber über Bernsteinsäure Oxalessigsäure, Brenztraubensäure und Essigsäure. Und diese können wieder zusammentreten und von neuem Citronensäure bilden — auch dieser „Citronensäure-Cyclus“ ist eine Art physiologischer Reversibilität, die vielleicht diesen Namen im strengsten Sinne nicht verdient, die wir aber trotzdem hier heranziehen möchten. Denn solche regenerierende Neubildung physiologisch wichtiger Produkte ist für den Lebenschemismus sehr charakteristisch. Die Zahl der im normalen Stoffwechsel regelmäßiger auftretenden, für seine Fermente leicht angreifbaren Zwischenstoffe ist nämlich ziemlich klein; und das wird verständlicher, wenn wir sehen, daß dieselben Substanzen immer wiederkehren, z. T., wie hier, als intermediäre Produkte zurückgebildet und aufs neue dem weiteren Abbau auf gleichem Wege zugeführt werden. So werden hier aus 2 Molekülen Citronensäure nacheinander 6 Moleküle Kohlendioxyd herausoxydiert und 1 Moleköl Citronensäure zurückgebildet<sup>10)</sup>.

Über die Citronensäure finden wir also 3 verschiedene  $\alpha$ -Ketosäuren gebildet, die, aus Eiweiß oder aus anderen Nährstoffen entstanden, wieder sowohl Eiweiß-Teile wie Zucker und Fett zurückbilden können. Damit hat die Citronensäure eine zentrale Stellung im intermediären Stoffwechsel erhalten. Als neuesten wertvollen Beleg dafür haben Breusch<sup>11)</sup> sowie Wieland u. Rosenthal<sup>12)</sup> zeigen können, daß auch die bei der  $\beta$ -Oxydation abgespaltenen C<sub>2</sub>-Reste mit Oxalessigsäure zu Citronensäure zusammentreten. Damit ist endlich bewiesen, daß Fett in Zucker übergehen kann, und die alte Forderung der Kliniker (Friedr. Müller, Thannhauser u. a.) erfüllt, den behaupteten Weg dieses Überganges nachzuweisen. Auch er geht über die Citronensäure — über die nun von allen 3 Hauptnährstoffgruppen jede einzelne zum Aufbau jeder anderen beitragen kann.

Auch für die Chemie der Muskelaktion ergibt sich so eine erweiterte Auffassung. Es wird bisher meist angenommen, daß die Energie hierbei zuletzt nur aus Kohlenhydrat freigesetzt wird nach dem bekannten Schema von Embden, Meyerhof u. a. Wäre dem so, dann müßte man annehmen, daß z. B. der Tran, die Hauptnahrung der Eskimos, denen bei ihren schweren Wanderungen kaum Kohlenhydrat zur Verfügung steht, immer erst in Zucker übergeht. Bei der Muskelaktion spielt nun der Citronensäure-Cyclus eine große Rolle nach Krebs, der dafür ebenfalls ein Zuckerderivat annimmt, wie Martius für seine Synthese mit Oxalessigsäure die Brenztraubensäure wirksam gefunden hat. Aber muß es unbedingt ein Kohlenhydrat sein? Ebenso gut könnte das calorisch so viel höherwertige Fett unmittelbar die Quelle der Kraft sein. Für eine solche Reaktion wäre in den Befunden von Breusch, Wieland u. Mitarb. die Grundlage gefunden. Dieser zweite Weg einer direkten Speisung der Muskelarbeit durch Fett scheint sehr einleuchtend und führt zu einem vielseitigeren Verständnis für diesen Hauptenergiemsatz aller Lebewesen als die bisherige Beschränkung auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel. Auch der Bauer nimmt gerne seinen Speck mit aufs Feld, besonders zur Zeit seiner schwersten Arbeit, der Ernte.

Reversibilität vermöchte auch die vielfach beschriebenen Beobachtungen zu erklären, nach denen auch bei vorsichtiger Zufuhr größerer Mengen einzelner Zwischenprodukte deren Vorstufen vermehrt faßbar werden, nicht nur bei Ketonsäuren  $\rightleftharpoons$  Oxysäuren, sondern nach Medes<sup>13)</sup> z. B. auch bei Dopa  $\rightleftharpoons$  Tyrosin, das im Harn erscheint, wenn Dopa verfüttert wird. Auch für die Blockierung von Abbaureaktionen durch Anhäufung ihrer Produkte wäre die Annahme einer Umkehrbarkeit die einfachste Erklärung.

Energiefragen bilden für diese Überlegung keine Schwierigkeiten mehr. Schon 1910 haben wir für die hier anzunehmenden Koppelungen von Oxydations- und Reduktionsreaktionen als Beispiel die damals wenig beachtete Erlenmeyer-de Jonge Reaktion einer Bildung von Acetylalanin aus 2 Molekülen Brenztraubensäure + Ammoniak angeführt. Dabei liefert die Moleköl Brenztraubensäure mit ihrem exothermen Über-

gang in Essigsäure den Wasserstoff für die Hydrierung der zweiten Moleköl einer Iminobenztraubensäure in ähnlicher Weise, wie es im Tierkörper die Zwischenacceptoren tun, z. B. Glutathion. Wir haben in vitro Ketosäuren + Ammoniak, also  $\alpha$ -Iminosäuren, schon 1925 durch Cystein zur Aminosäure hydrieren können. Und diese Reaktion ist ein Paradigma für solche Koppelungsreaktionen, die die Energiefrage für endotherme tierphysiologische Reaktionen geklärt haben.

Solche physiologisch-reversiblen Reaktionen scheinen nun für den Chemismus des Lebendigen so besonders charakteristisch, daß man versucht sein könnte, zu überlegen, ob nicht mit wenigen Ausnahmen alles chemische Geschehen in Zellverbänden nach beiden Richtungen verlaufen kann. Für den Kohlenhydrat-Stoffwechsel sind schon die meisten Reaktionen als umkehrbar erwiesen: viele Phosphorylierungen, Triose  $\rightleftharpoons$  Hexose, Ketose  $\rightleftharpoons$  Aldose, Milchsäure  $\rightleftharpoons$  Brenztraubensäure, Glycerin  $\rightleftharpoons$  Glycerose usw. Nur wenn es sich um die letzte Phase der Bildung von Schlacken handelt, die ausgeatmet oder als harnfähig ausgeschieden werden sollen, wie etwa Schwefelsäure, für deren Reduktion nur die Pflanze die nötige Energie aufbringen kann, da ist die Reversibilität begrenzt, so wie sich ja zwar das Ammoniak oder die Amide Glutamin und Asparagin, nicht aber der fertige Harnstoff an den Aminosäure-Synthesen beteiligen. Sonst gäbe es ja kaum ein Ende!

Nach der Feststellung, daß der Sauerstoff nicht den Kohlenstoff oxydiert, sondern den aktivierte Wasserstoff, der ihm in vielfach gekoppelter Reaktion erst über eine Anzahl von Zwischenacceptoren zugeführt wird, lernte man als Funktionen dieser Substanzen Reaktionen kennen, die in der Hydrolyse von Doppelbindungen zwischen C=C, C=O oder C=N oder von Dithio-Bindungen bestehen und ebenfalls alle physiologisch reversibel sind. Es sind Biokatalysatoren; und die Reaktionsreihe der Wasserstoff-Weitergabe geht ganz unabhängig von der Stufenfolge des Nährstoffabbaus einher, auf ihrem besonderen Wege nur die Energiefreisetzung bis zur Wasser-Bildung vermittelnd und verlangsamt, ohne eigene dynamische Leistung. Denn ihre Funktion erneuter Rehydrierung wird ja nur unterhalten durch den Nachschub eines zweiten Mols Substrat-Wasserstoff, der den gleichen Zustand der Transportkette wieder herstellt.

Als solche Zwischenacceptoren können aber auch einzelne Nährstoffabbauphasen fungieren und dabei selbst katalytisch wirken. Das ist nach Szent-Györgyi z. B. der Fall bei den C<sub>4</sub>-Dicarbonsäuren Fumar- und Oxalessigsäure gegenüber den Energiedienstleistungen bei der Muskelaktion und ähnliche Funktionen haben wir für die Abbauphasen auch der Aminosäuren diskutiert<sup>14)</sup>. Es kommt offenbar darauf an, mit wem sie zusammenentreffen unter den ewig wechselnden Bedingungen im Tierkörper. Es sind unendliche Möglichkeiten gegeben. Und wenn selbst die Oxydation von Brenztraubensäure zu Essigsäure, die mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in vitro fast augenblicklich quantitativ verläuft, anders und in offenbar verschiedener Form vor sich geht, z. B. nach Cannizzaro, so verlaufen vermutlich die meisten derartigen physiologischen Reaktionen gekoppelt. Und die Frage, in welcher Richtung sie verlaufen, hängt davon ab, wer dabei ihr Reaktionspartner ist.

In der Natur stehen sich die Lebensbereiche der Pflanzen und Tiere gegenüber. Der Chemismus des einen erscheint im ganzen gesehen als das Spiegelbild des anderen. Nur ist die Erkenntnis der Tierchemie der Pflanzenchemie etwas vorausgeseilt, hauptsächlich wohl, weil sich die physiologische Chemie zunächst aus der Medizin am Objekt Mensch oder am Versuchstier entwickelt hat. So ist es gekommen, daß man auch Aufbaureaktionen wie die Aminosäure-Synthese zuerst an Tieren (oder Bakterien) aufgefunden hat, obwohl sie sich quantitativ in der Pflanze in ganz anderer Größenordnung abspielen. Dort steht, das ganze Bild beherrschend, die Assimilation der Kohlensäure im Vordergrund. Sie liefert das C-Material für die gewaltigen Synthesen und die Speicherung von Nährstoffen aller Art, die die Pflanze der neuen Generation jedes Jahr mitgeben muß und von der die Tiere leben. Daneben läuft aber ständig ein ähnlicher Stoffwechsel in beiden Richtungen analog dem im Tierkörper. Abauen muß auch die Pflanze, u. zw. immer, besonders so lange ihr die Strahlungsenergie der Sonne fehlt. Unter welchen chemisch-physiologischen Bedingungen andererseits der Tierkörper aufbaut, das ist ein besonderes Gebiet unerschöpflicher Fragestellungen, die hier nicht be-

<sup>10)</sup> Ähnlich vielleicht Essigsäure, wenn von dieser nach dem Vorbild anderer Zellarten durch intermolekulare Dehydrierung aus 2 Mol. Essigsäure 1 Mol. Bernsteinsäure gebildet würde und diese nach oxydative Abspaltung von 2 Mol. Kohlendioxyd 1 neue Moleköl Essigsäure zurückbleibe.

<sup>11)</sup> Comp. rend. Soc. turque d. Sc. phys. et nat. **1943**, 55. Vgl. Enzymologia Bd. XI

<sup>12)</sup> Liebigs Ann. Chem. **554**, 241 [1943].

<sup>13)</sup> Biochem. J. **26**, 939 [1932].

<sup>14)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **148**, 302 [1925].

handelt werden sollen. Offenbar kann der Organismus bei dem ewigen Wechsel von Zufuhr und Verbrauch sein vielseitiges Ziel am besten erreichen, wenn er nicht nur den geraden Weg des Abbaus geht. So umspielt er ihn auf mancherlei Umwegen oft geringer Abart, wie im Beispiel obiger Autoren bei den Aceton-Körpern oder den Gallenfarbstoffen, oft mit größeren Ausweichungen, so wenn bei starken Muskelaktionen mehr als 70% Milchsäure wieder zu Glykogen werden, in größtem Maß-

stabe, wenn ein über großes Nährstoffangebot ihm erlaubt, zu speichern, z. B. als Fett. Wie oft ein solcher Weg der Umkehr auch in seinem Chemismus gegeben ist — u. zw. überall und in einem weitgehenden, bisher ungenügend gewürdigten Umfange — das war es, worauf hier hingewiesen werden sollte. Denn das gibt der Reversibilität physiologischer Reaktionen ihre entscheidende Bedeutung: Ohne sie ist Leben überhaupt nicht denkbar.

Eingeg. 1. Februar 1944. [A. II.]

## Zusammenhänge zwischen Konstitution der Netzmittel und ihrer Wirksamkeit

Von Dr.-Ing. ERNST GÖTTE, Dessau.

Mitteilung aus dem Forschungslaboratorium Rodleben der Henkelgruppe, Leiter Dir. Dr. W. Henrich.

Die Seifen im weitesten Sinne und damit auch die Netzmittel teilt man zweckmäßig nach folgendem Schema ein, das eine Erweiterung der von Valkó u. Chwala<sup>1)</sup> gewählten Klassifizierung darstellt:

### A. Kolloidelektrolyte.

1. Anionseifen sind dadurch gekennzeichnet, daß ihre Anionen Träger der Oberflächenaktivität sind. Zu dieser Gruppe gehören z. B. die gewöhnlichen Seifen, Türkischrotöle, alkylschwefelsaure Salze, alkylsulfonsaure Salze, gewisse Fettsäure-Kondensationsprodukte und eine große Anzahl anderer Seifen von komplizierterem Bau. Die Anionseifen besitzen den weiter unten angedeuteten schematischen Bau, wobei die Spitze des Pfeiles die hydrophile Gruppe und der Kreis die endständige CH<sub>3</sub>-Gruppe der hydrophoben Kette bedeuten sollen.

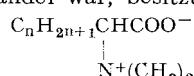
2. Kationseifen bilden oberflächenaktive Kationen. Sie zeigen viele Parallelen zu den basischen Farbstoffen. Man bezeichnete sie früher als invertierte Seifen oder ziemlich irreführend als saure Seifen<sup>2)</sup>. Beinahe mit volliger Sicherheit kann man die Kationseifen von den Anionseifen schon durch folgenden einfachen Versuch unterscheiden:

Gießt man die Lösung einer Kationseife in ein sauberes, von Wasser gut benetzbares Glasgefäß, so beobachtet man, daß das Glas, nachdem man die Lösung der Kationseife wieder ausgegossen hat, mit reinem Wasser nicht mehr benetzbar ist. Die hydrophoben Kationen werden von der negativ geladenen Glasoberfläche selektiv adsorbiert, wobei ein nicht abspülbarer wasserabweisender Film zurückbleibt. Diese Erscheinung schränkt die Verwendbarkeit der Kationseifen für Benutzungszwecke sehr stark ein, wie ja auch auf Grund der Ladungsverhältnisse die Kationseifen i. allg. keine Waschmittel sind<sup>3)</sup>.

Zur Gruppe der Kationseifen gehören u. a. die Alkylpyridinium-Salze und die Sapamine der *Chemische Industrie in Basel*<sup>2)</sup>.

3. Ampholytseifen. Hierunter sollen oberflächenaktive Derivate mit Betain-Charakter verstanden werden, die bei isoelektrischer Reaktion gleiche Mengen Fettanionen und Fettkettonen bilden.

Ein Waschmittel von *Du Pont de Nemours*, das wohl nur vorübergehend im Handel war, besitzt die Formel



Größere praktische Bedeutung hat diese Seifengruppe bisher nicht erhalten.

### B. Kolloide.

4. Nichtionogene Seifen mit Anioncharakter. Hierzu gehören alle Verbindungen, die neben der mehr oder weniger hydrophoben Kette eine Häufung hydrophiler Haftstellen aufweisen, in Form von Äther-Brücken oder zahlreichen Hydroxyl-Gruppen. Die Lösung in Wasser tritt dadurch ein, daß sich an die koordinativ ungesättigten Sauerstoff-Atome Wasser-Moleküle anlagern<sup>4)</sup>. Auf diese Weise erhält die Molekel der nicht ionogenen Seife eine über viele Molekelstellen verteilte schwache negative Ladung und verhält sich dann ähnlich wie eine Anionseife, wobei jedoch der

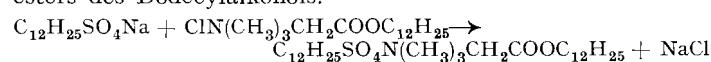
Anioncharakter von einem Teil der undissoziierten Gesamt molekel getragen wird. Z. B. gehören hierzu die Kondensate aus Äthylenoxyd mit Fettalkoholen oder mit Alkylphenolen und auch Alkylglucoside. Beim Auflösen der Äthylenoxyd-Kondensate findet keine echte Lösung statt, sondern eine Quellung, was man daran erkennt, daß bei kurzer Äthylenoxyd-Kette, also wenigen koordinativ ungesättigten Stellen sich diese Kondensate bei tiefen Temperaturen nahe 0° klar lösen und beim Erwärmen auf etwa 40° wieder ölig ausgeschieden werden.

5. Nichtionogene Seifen mit Kationencharakter sind kaum bekannt geworden, sie stellen jedoch eine logische Vervollständigung der denkbaren Bauprinzipien der Seifen dar. Bei ihnen wird die Wasserlöslichkeit durch Nebenvalenzkräfte erreicht, ausgehend von einer Häufung basischer Atomgruppen in der Molekel.

Es gehören hierzu z. B. die Kondensate aus Alkylhalogeniden mit Polyalkylenpolyaminen<sup>5)</sup> der allgemeinen Formel

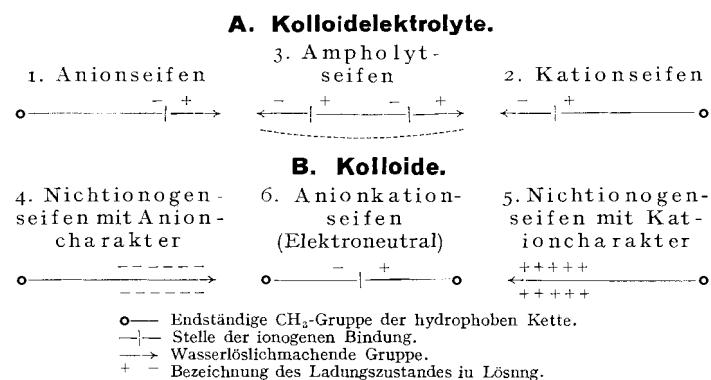


6. Anionkationenseifen (Elektroneutralseifen) bilden sich, wenn stöchiometrische Mengen Kation- und Anionseife in Wasser gelöst, gegenseitig ausgefällt werden<sup>6)</sup>. Die Fällungen sind sehr leicht aussalzbar und lassen sich stets durch Dialyse und bei chemisch einheitlichen Ausgangsprodukten auch durch Umkristallisieren reinigen. In elektrolytfreiem Zustand sind die Anionkationenseifen oft kolloid leicht löslich und besitzen in diesem Zustand durchaus Seifencharakter, während sie sich in Gegenwart von Elektrolyten wie Fette verhalten. Als Beispiel für die Bildung einer Anionkationenseife sei genannt die Fällung von Dimethylaminoessigsäuredodecylesterchloromethylat mit dem Natrium-Salz des Schwefelsäureesters des Dodecylalkohols.



Die Anionkationenseifen zeigen mancherlei Parallelen einerseits zu den Nichtionogeneseifen, andererseits zu den Ampholytseifen, da auch sie eine Art Pufferwirkung entfalten.

Das folgende Schema bringt nochmals einen Überblick über die 6 Hauptklassen.



Da es möglich ist, in die Nichtionogeneseifen salzbildende Gruppen einzuführen, können noch zahlreiche Kombinationen der 6 Hauptklassen miteinander hergestellt werden, so daß die Eigenschaften einer Nichtionogeneseife mit denjenigen einer

<sup>1)</sup> Vgl. Valkó: Kolloidchemische Grundlagen der Textilveredlung; Chwala: Textilhilfsmittel; Hefter-Schönfeld: Chemie und Technologie der Fette und Fettprodukte, Bd. IV.

<sup>2)</sup> Hartmann u. Kági; diese Ztschr. 41, 127 [1928].

<sup>3)</sup> E. Götte, Kolloid-Z. 64, 332 [1933].

<sup>4)</sup> Boedecker, ebenda 94, 161 [1941].