

Einführung in die allgemeine Biochemie / von Carl Oppenheimer.

Contributors

Oppenheimer, Carl, 1874-1941.

Publication/Creation

Leiden : A. W. Sijthoff's uitgeversmaatschappij n. v., 1936.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/y4egn2bt>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

EINFÜHRUNG IN DIE ALLGEMEINE BIOCHEMIE

VON

PROF. CARL OPPENHEIMER

DR. PHIL. ET MED.
BERLIN

A. W. SIJTHOFF'S UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V. — LEIDEN

EX LIBRIS



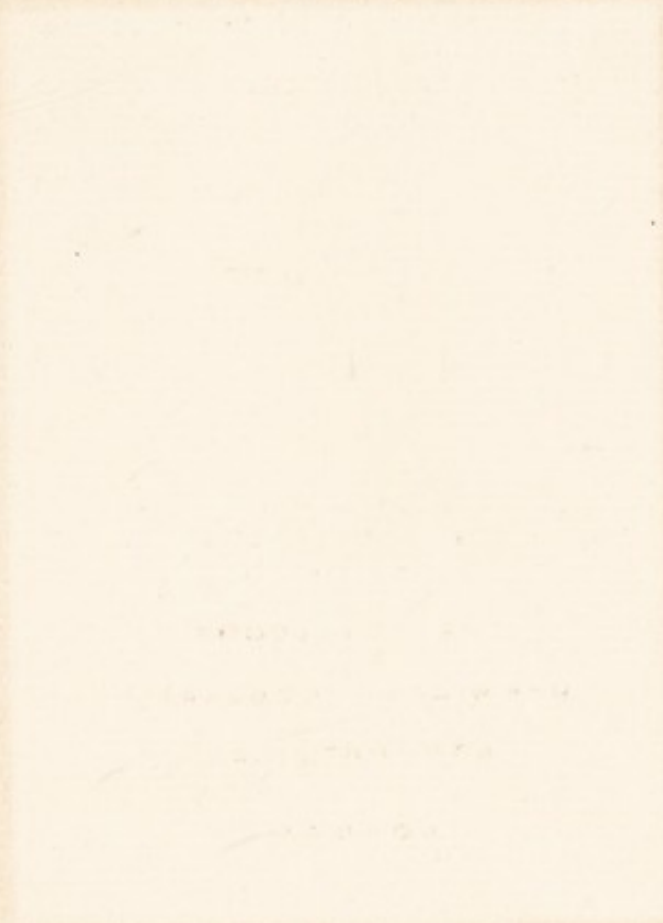
THE WELLCOME
CHEMICAL RESEARCH
LABORATORIES
LONDON



22102081279

27 JUN 1936

Med
K12415





Digitized by the Internet Archive
in 2017 with funding from
Wellcome Library

<https://archive.org/details/b29807669>

EINFÜHRUNG IN DIE ALLGEMEINE BIOCHEMIE



EINFÜHRUNG IN DIE ALLGEMEINE BIOCHEMIE

VON

PROF. CARL OPPENHEIMER

DR. PHIL. ET MED.

BERLIN



LEIDEN — 1936

A. W. SIJTHOFF'S UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V.

12 272 352

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weIMOmec
Call	
No.	00

VORWORT

Was sich seit einem Jahrhundert langsam vorbereitet hat, ist im letzten Jahrzehnt in einer gradezu stürmischen Entwicklung zur Reife gediehen. Die *Biochemie*, wie ich sie m. W. als Erster vor nunmehr 35 Jahren genannt habe, ist eine *selbständige Wissenschaft* geworden. Aus ihren Wurzeln, einerseits der Physik und Chemie, andererseits der Physiologie in ihrem weitesten Wortsinne, hat sie sich heraus entwickelt zu einem stolzen Baume eigenen Wuchses. Sie ist nicht mehr wie bisher eine bloße Hilfswissenschaft anderer biologischer Disziplinen, sondern beginnt nun ihrerseits die anderen Schwesterwissenschaften tiefgreifend zu beeinflussen. Sie strahlt aus in die eigentliche Physiologie der Tiere und Pflanzen, in die Pathologie, Mikrobiologie und Immunitätslehre, in die Hygiene, die Pharmakologie und die experimentelle Therapie, und befruchtet auch weitgehend die Technik.

Diese junge und stolze Wissenschaft hat noch kein eigenes Heim. Noch gibt es kaum einen Lehrstuhl, auf dem Biochemie schlechthin gelesen und gelehrt wird; noch gibt es weder ein Handbuch noch ein Lehrbuch, das die Biochemie als Selbstzweck entwickelt. Noch immer ist das, was zusammen die Biochemie ausmachen würde, zerstückelt in die verschiedenen Teile der Biochemie, die als dienende Schwester anderer Wissenschaften auftritt, und findet sich in den Lehrbüchern der Chemie, der Kolloidlehre, der Physiologie beider Reiche, der Pathologie und der Mikrobiologie. Wo bisher ein Versuch der Synthese gemacht worden ist, da hat er zum mindesten die Grenze respektiert, welche die großen Reiche der Lebewesen scheiden: es gibt nur Lehr- und Handbücher der tierischen, pflanzlichen und mikrobiellen Biochemie. Es dürfte wohl heute auch keinen Einzelnen mehr geben, der ein Lehrbuch der gesamten Biochemie zu schreiben im stande wäre. Was notwendig wäre, wäre einerseits ein umfassendes Handbuch, andererseits ein ausführliches Lehrbuch, unter straffer organisatorischer Leitung von einer Reihe von Spezialforschern bearbeitet.

In dem vorliegenden kleinen Buch ist ein ganz anderer sehr bescheidener Versuch gemacht worden, der Biochemie zu ihrem Rechte zu verhelfen. Ich habe versucht, die *allgemeine Biochemie* herauszuschälen, d. h. die Lehre von denjenigen Grundlagen biochemischer Betrachtungen, die nicht den Beschränkungen der Trennung nach den 3 Reichen der Lehrwelt unterliegen, sondern von jeder speciellen *physiologischen* Betrachtung frei sind. Es handelt sich also um die Fragen nach den Stoffen und den Vorgängen, die der *lebenden Substanz als solcher* zukommen, ob sie einem Tier oder einer Pflanze zugehört. Ich habe

diesen Versuch schon einmal in strengerer wissenschaftlicher Form gemacht, in meinem Buch: „Chemische Grundlagen der Lebensvorgänge“, und dieses Werk liegt in wesentlichen Teilen unter Weglassung von Specialfragen und Ergänzung durch allgemein wichtige Grundlegungen auch diesem Büchlein zu grunde.

Dieses Buch ist nicht „volkstümlich“ in einem vielfach mißbrauchten Sinne. Es redet nicht populär um die Dinge herum, es versucht vielmehr, unter Weglassung aller speciellen Nebendinge zum Wesenskern der allgemeinen Biochemie vorzudringen. Von dem Leser dieses Buches muß ich also verlangen, daß er mit den *Grundregeln* der Physik und Chemie Bekanntschaft gemacht hat, daß eine einfache chemische oder energetische Formel keine Schrecknisse für ihn birgt. Mehr braucht es nicht, ich habe mich bemüht, nur das Wesentliche zu sagen, und dies so ausführlich, daß es wirklich verständlich wird. Unverständlich wird eine Darstellung nur dann, wenn für eine übergroße Masse an Stoff das Kleid des Umfanges zu kurz wird.

Trotzdem steht Vieles, was in diesem kleinen Buch steht, in *dieser* Beleuchtung noch in keinem anderen Buch: es ist eben ein Versuch, eine skizzenhafte Darstellung der Grundlagen der bisher schwer vernachlässigten *allgemeinen* Biochemie zu schaffen. So hoffe ich, daß es neue Anregungen bei allen geben wird, die sich in ihrem Beruf irgendwie für die Biochemie interessieren. Und dieser Kreis ist heute gewaltig geweitet. Es gibt keinen Jünger irgend einer *biologischen Disziplin*, einschließlich der *Ärzte* und *Apotheker*, der die Biochemie nicht braucht; aber auch der Chemiker kann sich heute nicht mehr wie früher von der „*unexakten*“ Biochemie abkehren. Und innerhalb jedes Sonderfaches gilt dies für *Studenten* ebenso wie für Männer der Praxis und für *Lehrer* an jeglicher Art Schulen; und grade an die Lehrer wende ich mich in erster Linie. Sie werden mancherlei Anregungen aus der Darstellung dieser jungen Wissenschaft, der Wissenschaft der Zukunft, schöpfen können, die sie in ihrem Sinne gemodelt an die Jugend, die Männer der Zukunft, weitergeben können.

Berlin, im März 1936

CARL OPPENHEIMER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	I

I. DIE LEBENDE SUBSTANZ ALS CHEMISCHES SYSTEM

Allgemeines

I. DER KOLLOIDE ZUSTAND	17
II. DER AUFBAU DER LEBENDEN SUBSTANZ	30
III. DIE BIOELEMENTE	37

II. DIE BAUSTOFFE DER LEBENDEN SUBSTANZ

A. Allgemeines

I. DER AUFBAU DER KOHLENSTOFFVERBINDUNGEN	46
II. DER AUFBAU DER HOCHMOLEKULAREN NATURSTOFFE	51

B. Übersicht über die Hauptgruppen

I. FETTE UND WACHSE	58
II. DIE LIPOIDE	61
a) Phosphatide, b) Cerebroside, c) Carotinoide, d) Sterine	
III. DIE KOHLENHYDRATE	71
1) <i>Monosen und Oligosaccharide</i>	71
2) <i>Polyosen (Polysaccharide)</i>	80
IV. NUCLEINSÄUREN	86
V. DIE RESPIRATORISCHEN PYRROLFARBSTOFFE	89
1) <i>Allgemeines</i>	89
2) <i>Chemischer Bauplan, die Porphyrine</i>	90
3) <i>Die einzelnen Blutfarbstoffe</i>	93
4) <i>Zellhämine</i>	94
5) <i>Chlorophyll</i>	96
VI. DIE EIWEIßKÖRPER (PROTEINE)	98
1) <i>Allgemeines</i>	98
2) <i>Aminosäuren</i>	100
3) <i>Weitere Stufen des Aufbaus, Polypeptide</i>	103
4) <i>Die einzelnen Gruppen der Proteine</i>	105

III. AUFBAU UND ABBAU DER NÄHR- UND ZELLSTOFFE

A. Die Wege des Aufbaus

	Seite
I. ALLGEMEINES	109
II. ASSIMILATION DER KOHLENSÄURE	114
III. AUFBAU ANDERER KOHLENSTOFFKETTEN	120
IV. AUFNAHME DES STICKSTOFFS	123

B. Die Wege des Abbaus

I. ALLGEMEINES	128
1) <i>Hydrolyse</i>	128
2) <i>Desmolyse</i>	130
3) <i>Anoxybiose und Oxybiose</i>	133
II. DIE ABBAUSTUFEN DER ZELLSTOFFE	135
1) <i>Abbau der Zucker</i>	135
a) anoxybiontischer Abbau, Gärung. b) oxydativer Endabbau.	
c) der „erste Angriff“ der Hexosen.	
2) <i>Aminosäuren</i>	152
3) <i>Fette und Lipaide</i>	155
4) <i>Nucleinsäuren</i>	157

IV. DIE CHEMISCHEN MECHANISMEN DER ZELLVORGÄNGE

A. Katalyse, Fermente und Wirkstoffe 159

I. DIE KATALYSE	162
II. OXYDATIONS-KATALYSE	165
III. DIE FERMENTE	173

B. Allgemeine Bedeutung der Wirkstoffe 179

C. Specifität und Systematik der Enzyme 183

D. Die Desmolyse 186

I. DAS FERMENTSYSTEM UND SEINE WIRKUNGEN	186
II. GÄRUNG UND ATMUNG	192
III. BEDEUTUNG DER OBERFLÄCHEN	197

V. ENERGETIK DER LEBENDEN SUBSTANZ

I. EINLEITUNG	199
II. DIE ENERGIESÄTZE	201
1) <i>Der erste Hauptsatz</i>	201
2) <i>Der zweite Hauptsatz</i>	205
3) <i>Bedeutung des II. Hauptsatzes für die vitalen Vorgänge</i>	212
III. DIE LEBENDE SUBSTANZ ALS CHEMODYNAMISCHE MASCHINE	214
1) <i>Allgemeines</i>	214
2) <i>Die Arbeit der lebenden Substanz</i>	216

Einleitung.

Die Biochemie als Gesamtwissenschaft betrachtet ist die Lehre von der Chemie des Lebens. Der Name ist entstanden aus dem griechischen Worte *bios* gleich Leben in Verbindung mit dem Worte Chemie¹⁾. Die Beschäftigung mit der Biochemie ist also ein Teil des umfassenderen Problems der Beschäftigung mit dem Leben selbst. Auf dieses uferlose Problem, die Lebensprozesse an sich in die genauer bekannten Abläufe der Physik und Chemie sinngemäß einzupassen, wollen und können wir hier nicht eingehen. Es haben sich die bedeutendsten Forscher aller Zeiten mit diesen Fragen beschäftigt, ohne daß ein Abschluß in ersichtliche Nähe gerückt erscheint. Je nach dem Standpunkt, von dem man ausgeht, stellt sich das Problem völlig anders dar: man kann es philosophisch, psychologisch, physikalisch, chemisch und endlich rein beschreibend in seinen äußeren Erscheinungsformen betrachten, ohne daß es bisher möglich wäre, zwischen diesen verschiedenen Ausgängen eine gemeinsame Gedankenbrücke zu bauen. Irgend etwas in den vielverschlungenen Prozessen des Lebens spottet doch immer noch bisher jedes Erklärungsversuches sowohl der rein gedanklich wie der empirisch-experimentell arbeitenden Wissenschaften. Wir wissen zwar heute sicher, daß die alten Ideen von einer besonderen "Lebenskraft" nicht den Kern der Sache getroffen haben. Weder die chemischen Stoffe, aus denen sich die lebenden Organismen zusammensetzen, zeigen irgendwelche spezifischen geheimnisvollen Attribute des Lebenden, noch haben wir es nötig, die Vorgänge auf irgendwelche in der toten Natur, der anorganischen Welt fremde Energien zurückzuführen. Die chemischen Abläufe an den Stoffen der lebenden Welt selbst wie auch die Energieumsetzungen, die mit diesen Abläufen verbunden sind, folgen den üblichen Gesetzen der chemischen Reaktionen und den Hauptsätzen der Energielchre. Darauf kommen wir noch in unseren späteren Auseinandersetzungen zurück. Hier sei es nur deswegen vorläufig betont, um festzustellen, daß wir uns nicht mehr in dem Bannkreise einer Lebenskraft zu bewegen nötig haben.

¹⁾ Die Entstehung des Wortes "Chemie" ist lange umstritten gewesen. Heute neigt man sich fast allgemein der von E. V. LIPPMANN gegebenen Erklärung zu, nach der das Wort entstanden ist durch Umänderung des ägyptischen Wortes „Keme“. Dieses Wort bedeutet ursprünglich „schwarze Erde“ und wird auch für das Land Aegypten angewendet. Da in diesem Lande die Beschäftigung mit chemischen Dingen in Form der primitiven Alchemie besonders gepflegt wurde, so übertrug man diesen Begriff Aegypten auf die Wissenschaft selbst. Chemie bedeutet also sozusagen die „schwarze Kunst“ aus dem Lande Aegypten.

Wenn ein Zuckermolekül im Verlauf der chemischen Umsetzungen in der lebenden Substanz zu Kohlensäure und Wasser oxydiert wird, so unterscheidet sich der Vorgang in seinem Endziel und in den dabei zu messenden Energieabgaben in keiner Weise von dem ohne Anwesenheit lebender Substanz verlaufenden analogen chemischen Prozeß. Wir müssen also das, was für das Leben spezifisch ist, seine Besonderheiten gegenüber den Vorgängen der anorganischen Welt, auf einer höheren Plattform suchen. Nicht die Vorgänge und ihre energetischen Auswirkungen an sich sind different, sondern ihre eigenartigen gegenseitigen Beziehungen und Verknüpfungen. In den Verknüpfungen zwischen Form und Vorgang, zwischen Reiz und Reizbeantwortung, in der der lebenden Substanz allein eigentümlichen *Anpassung* liegen die entscheidenden Autonomien des Lebens begründet. Das große Rätsel liegt also nicht in den chemischen Vorgängen selbst, sondern in ihrer Auswirkung in Bezug auf das äußere Bild und den inneren Ablauf der Vorgänge in der lebenden Substanz. Man hat unendlich viel Versuche gemacht, diesem schillernden Problem von den verschiedensten Ausgangspunkten her näher zu kommen. Unendlich viele scharfsinnige Theorien füllen den Rahmen aus, als den sich die Wissenschaft vom Leben darstellt. Aber im Grunde sind wir noch nicht wesentlich über die feine, wenn auch sehr allgemein gehaltene Definition HERBERT SPENCER'S herausgekommen, der das Leben definiert hat als eine „*Anpassung innerer Relationen an äußere Relationen*“. Tatsächlich ist es gerade dieses Moment, die Anpassungsfähigkeit der lebenden Substanz an die Einwirkungen der Umwelt, welche das Leben gegenüber den Vorgängen der anorganischen Welt so "besonders" macht, und dieser Umstand ist und bleibt einer der wesentlichen Punkte, die bisher einer rein mechanistischen Erklärung nicht zugänglich gewesen sind.

Es gilt dies auch, wenn wir uns nunmehr wesentlich bescheiden und uns unserer engeren Problemstellung gemäß nur auf die *Chemie des Lebens* beschränken wollen. Auch hier sind die letzten Rätsel der Differenzierung zwischen chemischen Vorgängen der anorganischen Welt und den biochemischen Prozessen durchaus noch nicht gelöst; wir tapen immer noch ziemlich an der Oberfläche der Probleme herum; und wenn die Biochemie als exakte Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten in der Aufdeckung von Einzelheiten geradezu unerhörte Triumphe gefeiert hat, so muß man doch leider sagen, daß jeder dieser gewaltigen Fortschritte im Wesentlichen nur dazu beigetragen hat zu zeigen, wie ungeheuerlich kompliziert die entscheidenden biochemischen Vorgänge sind. Je mehr Einzelheiten wir kennen lernen, desto mehr sehen wir, wie primitiv unsere Kenntnisse noch vor wenigen Jahren gewesen sind.

Wir kannten zunächst von den biochemischen Prozessen nur den Anfang und das Ende. Je mehr wir dazu übergegangen sind, die *Zwischenabläufe zwischen Anfang und Ende* zu studieren, desto komplizierter erscheinen uns die Verhältnisse, und jeder Fortschritt führt uns insofern von der endgiltigen Lösung des betreffenden Problems weiter ab, als jede neue Erkenntnis sozusagen automatisch ein Dutzend neuer Probleme aufwirft. Und was das Schlimmste ist, je mehr Feinheiten wir in den rein chemischen Einzelheiten der Prozesse sicherstellen können, um so jäh

wird die Kluft, die nunmehr zwischen der gesicherten rein chemischen bzw. energetischen Erkenntnis und dem biologischen Enderfolg aufreißt. Auch hier hatte es sozusagen die primitive Erkenntnis der vorigen Generation beinahe besser als wir, da es leichter erschien, die Brücke über diese Kluft zu schlagen. So endet auch heute noch die Biochemie immer vor dem großen Fragezeichen, wie sie sich denn letzten Endes in die eigentliche Biologie, d. h. die Lehre von den Lebensprozessen selbst, einzugliedern hat.

Es sei hier nur ein einziges Beispiel genannt : kaum ein Gebiet der exakten Biochemie hat in den letzten Jahren einen so unerhörten Aufschwung genommen, wie die Untersuchung der chemischen Vorgänge bei der willkürlichen Kontraktion des Muskels. Wir kennen bis auf wenige Einzelheiten genau die Stoffe, durch deren Umsetzung die Energie für die Muskelarbeit gewonnen wird ; wir kennen die außerordentlich verwickelten Abläufe, die zwischen diesen „Brennstoffen“ und den Endprodukten Kohlensäure und Wasser liegen, und wir kennen auch fast bis in die letzten Details die Energieabgaben auf Kosten dieser Prozesse in ihrer Zuordnung zu den einzelnen Phasen der Muskelarbeit, der „Ermüdung“ und „Erholung“. Trotz dieser genialen und außerordentlich exakten Arbeiten wissen wir heute über die Ursache und das Wesen der Folgen aller dieser Abläufe, nämlich die Kontraktion der Muskelfaser selbst, weniger als je. Und ähnlich wie hier steht es auf allen anderen Gebieten der Biochemie. In erstaunlich schnellem Siegeslauf hat z.B. die Forschung der letzten Jahre die chemische Struktur der im Ablauf der Lebensprozesse so wichtigen Vitamine und Hormone aufgeklärt, und sie sogar zum Teil der Synthese des Chemikers zugänglich gemacht. Und heute mehr als je stehen wir der Frage, wie denn diese so überaus aktiven Wirkstoffe in die Funktionen der lebenden Substanz, der Organe oder des Organismus eingreifen, hilflos gegenüber.

Wir stehen also auch vom chemischen Standpunkte aus vor den letzten Rätseln des Lebens ebenso resigniert wie von allen anderen Standpunkten aus. Zwar hat die Chemie die alten Lehren von der Lebenskraft für sich radikal beseitigt. Die erste Etappe war die Vernichtung der früher als selbstverständlich geltenden Ansicht, daß die Stoffe der lebenden Welt eben nur dieser eigen sind und nur durch die Lebenskraft aufgebaut werden können. Diese Lehre hat WÖHLER im Jahre 1828 gestürzt, als es ihm gelang, einen der markantesten Stoffe der Lebewelt, den Harnstoff, durch einfache chemische Synthese aufzubauen. Heute sind Tausende von Stoffen der lebenden Welt dem Syntheserversuch des Chemikers zugänglich und niemand denkt mehr daran, ihnen besondere Eigenschaften zuzumessen. Aber auch die Umwandlungen der Stoffe in der lebenden Substanz bieten, grundsätzlich gesprochen, keine Rätsel mehr. Es ist zwar eine besondere Kraft, die in den Lebensprozessen dominiert, aber es ist durchaus keine Kraft, die den Lebensprozessen vorbehalten ist. Die Kraft, die entscheidend in alle Vorgänge in der lebenden Substanz eingreift, ist die katalytische Kraft. Die Katalyse wurde von JACOB BERZELIUS 1835 benannt und dahin definiert, daß „*Körper durch ihre bloße Gegenwart chemische Tätigkeiten hervorrufen, die ohne sie nicht stattfinden*“. Wir werden uns mit diesen katalytischen Vorgängen späterhin eingehend zu beschäftigen haben. Hier erwähnen wir die Bedeutung der Katalyse nur deswegen, um zu betonen, daß es sich um eine ganz allgemeine, nicht etwa vitale Kraft handelt, denn wir

nutzen die katalytischen Kräfte im weitesten Umfange heute auch in der chemischen Industrie.

Es sei nur an die katalytische Vereinigung von Stickstoff und Wasserstoff in der Ammoniaksynthese nach HABER-BOSCH erinnert. Nur in der weitgehenden, man möchte beinahe sagen ausschließlichen Verwendung der Katalyse für die Vorgänge in der lebenden Substanz liegt ihre eigenartige Bedeutung für das Leben. Die Reaktionsbeschleunigung und die Reaktionslenkung in bestimmter Richtung, wie sie die Katalyse zuwege bringt, ist für die lebende Substanz die einzige Möglichkeit, ihre entscheidenden chemischen Abläufe erstens überhaupt und zweitens in einem für ihre Zwecke ausreichenden Umfange zuwege zu bringen. Denn die lebende Substanz verfügt nicht über die Hilfsmittel des Chemikers im Laboratorium, der mit hohen Temperaturen, starken Agentien usw. arbeiten kann, sie ist vielmehr aufs Äußerste beschränkt durch ihren eigenen Aufbau. Die lebende Substanz verträgt weder irgendwelche extreme Temperaturschwankungen, noch den Eingriff starker Agentien, sie ist gezwungen, alle Prozesse so zu dirigieren, daß sie in einem engen Temperaturbereich und in fast neutraler wässriger Lösung vor sich gehen. So ist denn hier die Katalyse, d. h. die Reaktionsbeschleunigung und Reaktionslenkung durch bestimmte Wirkstoffe, die einzige Möglichkeit genügend ausgedehnter und zweckdienlich gerichteter chemischer Reaktionen. Daß die Katalyse in der lebenden Substanz mit ihrem besonderen Aufbau aufs Innigste zusammenhängt, werden wir später ausführlich auseinandersetzen.

Wir können also diese einleitenden Betrachtungen über die Rolle der spezifisch b i o c h e m i s c h e n Prozesse im Rahmen der allgemeinen Chemie überhaupt grundsätzlich dahingehend beschließen, daß weder in der Natur noch in den Reaktionen der chemischen Stoffe irgendwelche Besonderheiten zu finden sind, die anderwärts nicht vorkommen. Eine „vitale“ Biochemie gibt es somit nicht, weder in der Lehre vom Aufbau und den chemischen Eigentümlichkeiten der lebenden Substanz als solcher, noch in ihren spezifischen Reaktionsmechanismen, noch endlich in der Natur der diese Abläufe in der lebenden Substanz ermöglichenden und regulierenden besonderen chemischen Eigentümlichkeiten, die bedingt sind durch das Zusammenwirken dreier Stoffgruppen: der organischen K o l l o i d e, der gelösten Salze („E l e k t r o l y t e“) und der katalytischen W i r k s t o f f e, als welche wir vorläufig die drei Hauptgruppen der F e r m e n t e oder Enzyme, H o r m o n e und V i t a m i n e kennen. Um es zu wiederholen: die Schwierigkeiten, die Lebensvorgänge zu deuten, beruhen nicht auf der Erkenntnis der chemischen Prozesse selbst, sondern auf ihrer Verknüpfung mit den Lebensäußerungen als solchen; der Formgebung, der Bewegung, der Reizbarkeit und der Anpassung, — vom Psychischen ganz zu schweigen. Wir haben allen Grund anzunehmen, daß wir die chemischen Prozesse als solche in absehbarer Zeit auch bis in die feineren Einzelheiten genügend erkannt haben werden; es ist dies eine Frage in der Hauptsache des Fortschritts der chemischen Methodik, und wenn man bedenkt, in welch rasendem Tempo in den letzten Jahren diese biochemische Forschung neue Gebiete erschlossen und ausgebaut hat, wie es den modernen Chemikern gelungen ist, einen Teil der kompliziertesten und nur in äußerst geringen Mengen vorhandenen Wirkstoffe zu isolieren, ihre Struktur aufzuklären und sie zum Teil schon synthetisch herzustellen, wie diese modernen Biochemiker weiterhin auch auf die verwickeltsten Abläufe in der lebenden Substanz selbst, die Muskelarbeit, die Zellatmung usw. Licht zu werfen wußten, so wird man diese Hoffnung nicht als übertrieben betrachten.

Wollen wir also die Biochemie als Ganzes schildern, so müssen wir in d i e s e m e i n e n mehrfach betonten Punkte resignieren. Die Biochemie kann vorläufig nichts anderes als ihr eigenes Gebiet beackern. Ihre endgiltige Verknüpfung mit den Vorgängen des Lebens selbst, und damit vielleicht die endgiltige Überwindung des V i t a l i s m u s in jeglicher Form, bleibt noch der Zukunft überlassen und wird, wenn überhaupt, nur durch ein inniges Zusammenarbeiten mehrerer verwandter Forschungsrichtungen möglich sein. Aber auch unter Beschränkung auf ihr eigentliches Gebiet ist die Biochemie eine weit ausgebreitete, extensiv ebenso gewaltige Wissenschaft geworden wie intensiv. Sie geht nicht nur in die Tiefe der Erscheinungen, sondern sie umfaßt deren auch ein sehr großes äußeres Feld. Sie umfaßt die Chemie aller lebenden Wesen vom Bakterium und der Amöbe an über das ganze Reich der einzelligen Lebewesen, über alle Tiere und Pflanzen hinweg bis zur chemischen Erkenntnis der Lebensvorgänge der höchsten Säugetiere und des Menschen. Sie erstreckt ihre Wurzeln weiter hinein auch in das Gebiet des P a t h o l o g i s c h e n, denn die Erkenntnis der Veränderungen im chemischen Geschehen, welche durch Krankheiten der verschiedensten Art in das Getriebe hineingebracht werden, ist ebenso bedeutungsvoll geworden für die Weiterentwicklung der Biochemie selbst wie für die praktische Heilkunde. Für die Biochemie selbst, denn häufig finden wir erst durch die Feststellung abweichender Prozesse in krankhaften Zuständen den Schlüssel für die Erkenntnis der normalen Vorgänge, und umgekehrt hat die Erkenntnis typischer Beziehungen zwischen Krankheitsvorgängen und veränderten chemischen Abläufen häufig genug dem Arzt die Möglichkeit gegeben, zielbewußt in diese Abläufe hineinzugreifen und ihre therapeutische Beeinflussung zu erzwingen. Andererseits steht die Biochemie in nächsten nachbarlichen Beziehungen zu der Lehre von den G i f t e n und den H e i l m i t t e l n. Denn was für diejenigen Lebewesen, welche diese hochaktiven Stoffe produzieren, biochemische Erscheinungsformen sind, wenn etwa die Blätter des Fingerhutes (*Digitalis*) außerordentlich herzwirksame Giftstoffe erzeugen, das ist für den Arzt Pharmakologie, wenn er mit eben diesen Giftstoffen Krankheitszustände des Kreislaufsapparates bekämpft.

Ebenso und mit denselben Relationen grenzt die Biochemie an die I m m u n i t ä t s f o r s c h u n g; denn wieder sind diese selben Stoffe bzw. Reaktionen vom Standpunkt des Bakteriums aus Biochemie, vom Standpunkt des an Infektionskrankheiten erkrankten Tieres oder Menschen Immunitätslehre. Und endlich darf nicht vergessen werden, daß es auch eine ungeheuer wichtige a n g e w a n d t e B i o c h e m i e gibt. Zahlreiche entscheidend wichtige Industriezweige beruhen auf den verschiedenartigsten biochemischen Vorgängen. Meist sind sie zwar viel älter als die Biochemie selbst und reichen in die Anfangsgründe menschlicher Kultur zurück, aber inzwischen hat sich die biochemische Forschung ihrer angenommen, ihre rein empirische Technik wissenschaftlich veredelt und rationalisiert, wofür zum Dank ihr die Industrie nicht nur neue Probleme, sondern auch neue Methoden und Waffen der experimentellen Forschung in die Hand gegeben hat. Es ist nicht nötig, hier alle diese Zweige aufzuzählen, es sei nur erinnert an sämtliche Abarten der Lebensmittel-Industrie einschließlich der gesamten Gärungsindustrie, an die Gerberei usw.

Wenn wir uns in den folgenden Blättern mit den Grundlagen dieser Wissenschaft beschäftigen wollen, so müssen wir zu einer genaueren thematischen Beschränkung, einer Grenzsicherung gegenüber benachbarten Forschungsgebieten und einer zweckgemäßen Einteilung gelangen.

Die gesamte Biochemie gliedert sich sozusagen von selbst in zwei Teile. Der eine Teil, naturgemäß auch historisch der ältere, befaßt sich mit der rein chemischen Charakterisierung der *S t o f f e*, die wir allerorts in der lebenden Substanz aller Tiere und Pflanzen vorfinden. Es ist dies allein schon ein ungeheures Gebiet, dessen Erschließung in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts mit der Isolierung einiger Pflanzensäuren, des Harnstoffs, der näheren Untersuchung der Gärungsprodukte usw. beginnt. Als weitere Hauptetappen, die nunmehr erst im 19. Jahrhundert durchgeführt wurden, seien hier nur als die wichtigsten genannt: die Erforschung der Fette, beginnend mit CHEVREUL, der Zucker und anderer Kohlenhydrate besonders durch EMIL FISCHER, der Eiweißkörper durch denselben, sowie die systematische Erforschung der zahllosen in den Pflanzen vorkommenden Stoffe aller Art, an der sich seit den Zeiten LIEBIG's und WÖHLER's um etwa 1830 Forscher aller Länder bemüht haben. Es sind heute viele Tausende von Einzelstoffen besonders aus der Pflanzenwelt genau erkannt und zum großen Teil synthetisch hergestellt. Es ist somit eigentlich dieses ganze Gebiet ein Teilgebiet der organischen Chemie überhaupt geworden, ohne damit seinen Zusammenhang mit der Biochemie zu verlieren. Man bezeichnet dieses gesamte Gebiet der rein stofflichen Erforschung der in den Lebewesen zu findenden Produkte als deskriptive oder auch **statische Biochemie**. An sie schließt sich weiterhin mehr als Hilfswissenschaft wie als eigenes Forschungsgebiet an der qualitative Nachweis und die zahlenmäßige analytische Bestimmung der einzelnen Stoffe in den Geweben von Lebewesen. Diese *a n a l y t i s c h e B i o c h e m i e* gehört natürlich ihrer Methodik nach noch zur statischen Biochemie, denn sie erfaßt ja ruhende Zustände. Aber sie führt doch schon über zu der letzten höchsten Erfüllung biochemischer Forschung, für die beide, die rein deskriptive wie die analytische Biochemie nur die Vorbereitung sind. Beide erfassen ja, wie gesagt, nur ruhende Zustände, sie ergreifen das einmal lebend gewesene Gewebe und isolieren nach bestimmten Vorbereitungen dessen Einzelsubstanzen, sei es zum Zwecke der näheren Untersuchung dieser Substanzen selbst oder zum Zwecke des Nachweises der Mengen bestimmter Substanzen unter verschiedenen normalen oder auch pathologischen Verhältnissen.

Die **dynamische Biochemie** hat sich hingegen das Ziel gesteckt, die Vorgänge selbst aufzuklären. Sie versucht zu ergründen, was sich zwischen zwei gegebenen statischen Zuständen (die wir also für diesen Zweck als Anfangs- und Endzustand betrachten können) in der lebenden Substanz abspielt. Sie versucht nicht nur die Veränderungen eines bestimmten chemischen Körpers im Verlauf dieser Prozesse zu ergründen, sondern auch die gegenseitigen Beeinflussungen, welche durch die chemischen Veränderungen zahlreicher gleichzeitig anwesender Stoffe in der lebenden Substanz vor sich gehen. Sie versucht es, den Aufbau und Abbau der Stoffe der lebenden Substanz aufzuklären und die Mechanismen klarzustellen, die dabei wirksam sind, damit aus dem Aufbau und Abbau jenes

zweckvolle Nebeneinander und Hintereinander der Vorgänge entsteht, die wir gemeinsam als die Lebensäußerungen betrachten. Diese dynamische Biochemie hat nun aber ein doppeltes Gesicht: erstens einmal ist ihr Bestreben, rein chemisch zu kennzeichnen, was sich an stofflichen Veränderungen abspielt und welche Regulationen vorhanden sind, um Art und Maß dieser Prozesse in den Grenzen des normalen Lebens zu halten. Da aber alle Lebensäußerungen ohne jede Ausnahme zugleich mit **Änderungen des Energievorrats** der lebenden Substanz einhergehen, so gibt es eine zweite Betrachtungsform der dynamischen Biochemie, welche die Stoffe nur als Energiequelle und Energieträger betrachtet und sich bemüht, die Verschiebungen, die mit dem stofflichen Umsatz verknüpft sind, nach den Energiesätzen zu messen, und die Beziehungen dieser Energiewandlungen zu den Lebensvorgängen selbst zu deuten. Es zerfällt also die dynamische Biochemie in die chemische Lehre vom **Aufbau und Abbau der lebenden Substanz**, sowie von den **Mechanismen der Zellvorgänge**, und in die Lehre von der **Energetik der lebenden Substanz**.

Die Biochemie läßt sich aber noch in anderer Weise gliedern, in eine „allgemeine“ und eine „spezielle“ Biochemie. Die erstere umfaßt die Lehre von den Vorgängen ob chemischer oder energetischer Natur, die sich an der **lebenden Substanz als solcher** abspielen. Wenn auch gewisse Verschiedenheiten nachweisbar sind, ob wir die lebende Substanz eines Einzellers, einer Pflanze oder eines Tieres untersuchen, so sind doch die Fundamente überall dieselben und wir können somit von einer **allgemeinen Biochemie** sprechen, die ihr Forschungsgebiet im Wesentlichen auf diese allen Lebewesen gemeinsamen Grundprozesse beschränkt. Auf diesem Unterbau aber baut sich eine spezielle Biochemie der besonders organisierten lebenden Substanz auf. Es treten dann Regulationen und Korrelationen höherer Art auf, die nicht mehr auf die Grundeigenschaften der lebenden Substanz selbst zurückzuführen sind, sondern zunächst schon dadurch modifiziert werden, daß sich größere Mengen lebender Substanz zu biologisch abgegrenzten Einheiten zusammenschließen. Man pflegt im allgemeinen diese Einheiten höherer Ordnung erst mit den **Organen** der Tiere wie der Pflanzen beginnen zu lassen. Es ist dies in der Praxis zulässig, aber man muß dabei dessen eingedenk sein, daß auch schon die isoliert lebende **Zelle**, wie etwa eine Amöbe, ein Bakterium oder ein weißes Blutkörperchen, nicht mehr einfach ein Klümpchen lebende Substanz ist, sondern schon Organisationen höherer Art eben durch seine Abgrenzung als Zelle zeigt. Bei den sog. höheren Einzellern, wie etwa den Infusorien, zeigt sich diese Differenzierung schon völlig deutlich; sie haben in ihrer einzelnen Zelle sozusagen schon verschiedene „Organe“. Eine weitere Neuordnung der Dinge tritt dann natürlich ein, wenn sich nunmehr aus den verschiedenen Organen beim mehrzelligen Lebewesen, Tier oder Pflanze, ein **Organismus** aufbaut. Hier treten Regulationen und Korrelationen dritter Ordnung in Kraft, die nunmehr zum großen Teil schon nicht mehr allein biochemisch zu deuten sind, sich vielmehr in das Arbeitsgebiet der Physiologie hinüber erstrecken. Insbesondere gilt dies bei den höheren Tieren; denn hier tritt

als völlig neuartiger Faktor die Regulierung durch das N e r v e n s y s t e m hinzu, die nunmehr weit über rein biochemische Probleme hinausragt. Im höheren Organismus finden wir ein unglaublich feines und zweckmäßiges System, bei dem eine übergeordnete Zentralinstanz, das Zentralnervensystem, ein abgestimmtes Zusammenspiel zunächst einmal der einzelnen Organe herbeiführt, während in den Organen selbst die bereits erwähnten Regulationen zweiter Ordnung gegenüber der reinen Biochemie der lebenden Substanz obwalten.

Wir wollen nun ausdrücklich betonen, daß wir uns mit den Regulationen zweiter und dritter Ordnung hier nur gelegentlich und insoweit beschäftigen wollen, als wir von ihnen besondere Hinweise und Deutungsmöglichkeiten für unser eigentliches Thema erlangen können, die allgemeine Biochemie der lebenden Substanz. Nur mit diesen Grundprozessen, die dem Haupttypus nach durch die gesamte Reihe der Lebewesen hindurchgehen, haben wir uns auf den folgenden Blättern zu beschäftigen.

I. Die lebende Substanz als chemisches System.

Wenn wir ein isoliertes Teilchen lebender Substanz betrachten, also sagen wir eine Amöbe, so sehen wir neben den eigentlichen Lebensäußerungen (Bewegung, Reizbarkeit und dergl.) bei chemischer Untersuchung den Ablauf des Stoffwechsels der lebenden Substanz. Wir sehen einerseits die Aufnahme von Nährstoffen in die lebende Substanz. Wir können ferner die Aufnahme des wichtigsten aller Nährstoffe, des Sauerstoffs der Luft, messen und wir sehen andererseits die Abscheidung von abgebauten Nährstoffen, wieder in der Hauptsache des Hauptabfallstoffs jeglichen Stoffwechsels, des Kohlendioxyds, volkstümlich Kohlen- säure genannt ¹⁾. Da Sauerstoff aufgenommen und Kohlensäure abgegeben wird, so ist es ersichtlich, daß der eine Hauptprozeß des Stoffwechsels eine Oxydation des Kohlenstoffs der aufgenommenen Nährstoffe zu dieser höchsten Oxydationsstufe ist. Ein Vorgang, der völlig der Verbrennung von Kohlen an der Luft entspricht und den deshalb schon die ersten Untersucher der Stoffwechselprozesse, vor allem LAVOISIER, als „Verbrennung“ des Kohlenstoffs in der lebenden Substanz bezeichnet haben. Wir werden später sehen, daß auch dieser Ausdruck eigentlich irreleitend ist, denn von einer wirklichen, mit Auftreten schneller Wärmezeugung verbundenen, „Verbrennung“ ist in der lebenden Substanz keine Rede; wenn man dies aber einmal festgestellt hat, so ist der Ausdruck kurz und treffend und mag somit passieren. Denn immerhin in einem entscheidenden wichtigen Punkte ist die Oxydation des Kohlenstoffs genau vergleichbar mit der Verbrennung von Kohle in einem Ofen oder einer Dampfmaschine, insofern als sie auch mit einer dem Umfange der Oxydation entsprechenden Menge von Energieabgabe verbunden ist. Genau das Gleiche gilt für den zweiten hauptsächlichen Oxydationsprozeß, nämlich den des Wasserstoffs H_2 zu Wasser H_2O . Alle Nährstoffe, das will sagen alle Stoffe, die überhaupt den Kräften der lebenden Substanz zugänglich sind, enthalten neben Kohlenstoff auch Wasserstoff, und so tritt das Wasser mit völliger Gleichberechtigung als Stoffwechsel-Endprodukt neben die Kohlensäure. Auf die Oxydationsprodukte, die aus den übrigen Elementen der Nährstoffe (in der Hauptsache Stickstoff und Schwefel) im Stoffwechsel gebildet werden, gehen wir vorerst absichtlich nicht ein, um das Bild möglichst einfach zu schematisieren.

¹⁾ Wir werden im Folgenden diesen volkstümlichen Ausdruck Kohlensäure gebrauchen, obgleich er nicht richtig ist, denn das Gas, das von allen lebenden Zellen als Endprodukt der Verbrennung des Kohlenstoffs abgeschieden wird, ist Kohlendioxyd CO_2 . Die Kohlensäure hingegen besteht nur in wässriger Lösung und in ihren Salzen. Sie hat die Formel H_2CO_3 , d.h. sie entsteht aus CO_2 durch Aufnahme von Wasser H_2O . Das Kohlendioxyd ist also das Anhydrid der Kohlensäure.

Wir haben also als den gradlinigen Hauptverlauf der chemischen Lebentätigkeit jeder Art von lebender Substanz die Aufnahme solcher Stoffe, die Kohlenstoff und Wasserstoff enthalten, und die restlose Überführung der darin enthaltenen beiden Elemente in ihre höchste Oxydationsstufe. Um das Bild vorläufig abzurunden, muß noch gesagt werden, daß es für diese Betrachtung völlig gleichgültig ist, ob die Amöbe von außen her Nahrung aufnimmt oder nicht. Hält man sie ohne Nahrung, so erleiden trotzdem diese Hauptprozesse keinerlei Unterbrechung und kaum eine Abschwächung. Es werden dann die Inhaltsstoffe des Zelleibes selbst als Nährstoffe verwendet und oxydiert. Denn Nährstoffe und Zellstoffe sind absolut gleicher Natur. Es ist ja doch für jedes Lebewesen, das überhaupt die Substanz anderer Lebewesen als Nahrung verwendet, das nunmehr Nährstoff, was vorher Zellinhaltsstoff, kurz gesagt lebende Substanz eines anderen Lebewesens gewesen ist. Der Aufbau dieser komplizierten organischen Stoffe, welche den chemischen Inhalt der lebenden Substanz darstellen, geschieht nur auf einem einzigen Wege, nämlich durch die Synthese aus der Kohlensäure der Luft durch die grüne Pflanze, durch den Vorgang der Assimilation der Kohlensäure. Sind diese höheren Substanzen einmal gebildet, so können sie mehrfach ihren Sitz wechseln, indem beispielsweise erst ein Tier die Pflanzensubstanz sich einverleibt, dann ein anderes Tier dieses Tier frißt, usw., bis schließlich der große Kreislauf dadurch sein Ziel findet, daß im Stoffwechsel der Tiere und schließlich der Mikroben die gesamte organische Substanz, welche die grüne Pflanze aus anorganischer Substanz aufgebaut hat, wieder zu anorganischer Substanz zurückgeführt wird. Die Schilderung dieses gigantischen Kreislaufs der Stoffe wird einen wesentlichen Teil unserer Auseinandersetzungen bilden, hier deuten wir diese Grundtatsachen des Lebens nur deswegen an, um die Einheitlichkeit des Bildes für den Stoffwechsel in der gesamten lebenden Substanz aller Wesen klarzustellen. Denn auch die grüne Pflanze hat genau wie jedes andere Lebewesen neben diesem aufbauenden Stoffwechsel noch einen abbauenden, genau wie die Tiere, und wir können diesen mit gewissen äußerlichen Abweichungen genau so gut studieren, wenn wir ein Teilchen lebender Substanz aus einer Pflanze bei Abwesenheit des grünen Farbstoffs studieren, sagen wir etwa den Keim eines Getreidekorns.

Es ist also völlig gleichgültig, ob der Abbau durch Oxydation sich an einem von außen zugeführten, der lebenden Substanz vorübergehend einverleibten organischen Molekül vollzieht, oder an einem Molekül, das aus der Substanz der lebenden Zelle selbst entstammt. Es ist somit zweckmäßig, für unsere beschreibenden Zwecke für das Material, an dem die Stoffwechselprozesse ansetzen, einen gemeinsamen Namen zu haben, der eben ausdrückt, daß zwischen äußeren Nährstoffen und inneren Zellstoffen in dieser Hinsicht kein grundsätzlicher Unterschied besteht, und wir werden uns künftig des hierfür vorgeschlagenen Namens *Metabolite* nach THUNBERG bedienen, was nach dem griechischen Worte *metabolein* gleich Umwandeln Stoffe bedeutet, die zur chemischen Umwandlung im Stoffwechsel bestimmt sind.

Wir wiederholen also, daß der Grundzug jeglichen Stoffwechsels, d.h.

der Zusammenfassung aller Prozesse, die sich chemisch betrachtet in der lebenden Substanz und durch die ihr innewohnenden Kräfte vollziehen, ein oxydativer Abbau ist, verbunden mit der Freisetzung von Energie. Es ist somit genau derselbe Vorgang, als wenn der Mensch bewußt kohlenstoff- und wasserstoffhaltige Stoffe in einer bestimmten maschinellen Vorrichtung so der Oxydation durch Luftsauerstoff unterwirft, daß er dabei Energie, d.h. die Fähigkeit Arbeit zu leisten, gewinnen kann. Diese Vorgänge sind ja heute allgemein bekannt, wir brauchen nur an die Verbrennung von Kohle in der Dampfmaschine oder von Benzin im Explosionsmotor zu erinnern. Solche Vorrichtungen, um aus der chemischen Energie zugeführter Brennstoffe oder Treibstoffe Energie zur Leistung mechanischer oder sonstiger Arbeit (beispielsweise elektrischer) zu gewinnen, nennt man eine Kraftmaschine, im Gegensatz zu dem Begriff der Maschine überhaupt, der nur eine Vorrichtung zur Übertragung von an sich gegebener Energie bedeutet. Eine Kraftmaschine verbraucht chemische Energie und bildet eine verwertbare Energie irgendwelcher anderer Art, wobei für das Maß dieser Umsetzungen die Energiesätze entscheidend sind, die uns später beschäftigen werden.

Eine solche Kraftmaschine ist also auch die lebende Substanz. Durch diese Feststellung gewinnen wir einen vollkommen neuen Gesichtspunkt für die Beurteilung der chemischen Prozesse. Es handelt sich also nicht um sinn- und zwecklose Oxydationen, sondern um Oxydationen zu dem ganz bestimmten Zwecke, für irgendwelche Leistungen der Zelle die nötige Energie zu beschaffen. Diese Leistungen können auch schon bei Einzellern mechanische Energie der Fortbewegung und ähnlicher Bewegungen sein. Aber davon wollen wir absehen und uns auf den einfachsten Fall beschränken, daß wir nicht eine selbständige primitive Zelle untersuchen, sondern ein kleines Aggregat lebender Substanz aus einem höheren Organismus, das nach Fortfall der Organisationen zweiter Ordnung keine selbständigen mechanischen Leistungen mehr aufweist. Hier wird vielmehr die gesamte Energie dazu verbraucht, um einen gewissen Zustand der lebenden Zelle dauernd aufrecht zu erhalten. Dieser „Zustand“ ist es eigentlich, der die lebende Substanz von der soeben abgetöteten unterscheidet. Töten wir eine Einzelzelle oder sonst ein Aggregat lebender Substanz, so tritt hier, vorausgesetzt, daß man es vor groben Angriffen von fremder Seite her schützt, ein stabiler Gleichgewichtszustand ein, eine Unveränderlichkeit, die eben das Sinnbild des Todes ist. Was vorher lebende Substanz war, ist nunmehr nichts anderes als ein nur chemisch definierter Eiweißkörper, ein Fettmolekül, ein Zuckermolekül usw. Dagegen befindet sich die lebende Substanz dauernd in Unruhe: es werden ununterbrochen höchst labile Gleichgewichtszustände zwischen den verschiedenen Bestandteilen der Zelle aufgebaut und stürzen wieder ein. Der Aufbau verbraucht Energie, der Einsturz liefert solche. Aber der Aufbau braucht immer mehr als der Einsturz liefert. Infolgedessen ist eine dauernde Zufuhr neuer Energie zur Aufrechterhaltung des „Zustandes“ notwendig, den man eben als das „Leben“ bezeichnet. Es ist ja ein Grundgesetz in der Natur und nicht nur in der lebenden, daß man für jede Arbeitsschaffung,

für jeden Aufbau immer mehr Energie verbraucht, als dieses selbe Gleichgewicht beim Zusammenbruch wieder zu liefern imstande ist. Es ist dieses Grundgesetz der Natur der Inhalt des zweiten Hauptsatzes der Energiellehre. Dieser Satz besagt, daß bei jedem Vorgang der anorganischen wie der organischen Welt bei Leistung irgendwelcher Arbeit auf Kosten vorhandener Energie und beim Aufbau neuer zur Leistung von Arbeit befähigten Systeme ein unwiederbringlicher Verlust an arbeitsfähiger Energie auftritt, den wir als Abwanderung von Wärme messen können.

Es liegt hierin nicht etwa, wie man auf den ersten Blick meinen könnte, ein Widerspruch vor gegen das allgemeine Grundgesetz der Energetik, daß nämlich Energie unzerstörbar ist: die Wärme ist auch eine Energieform, aber sie unterscheidet sich grundsätzlich von allen anderen Energieformen dadurch, daß sie nicht wie diese unbeschränkt und ohne Verluste in andere arbeitsfähige Energieformen umgesetzt werden kann. Um ein alltägliches Beispiel zu nennen: wir können elektrische Energie ohne innere Verluste — von äußerlichen Verlusten durch Unvollkommenheit unserer Maschinen ist natürlich abzusehen — in jede andere Energieform und auch in Wärme überführen, aber nicht umgekehrt aus Wärme in beliebigem Umfang elektrische Energie erzeugen.

Diese Betrachtungen, die wir erst in einem späteren Kapitel ausführlicher behandeln können, müssen hier angedeutet werden, um zu einem noch so primitiven Verständnis des Stoffwechsels der lebenden Substanz zu gelangen. Denn wenn wir ein isoliertes Klümpchen lebender Substanz betrachten, das keine mechanische Arbeit leistet, so z. B. ein weißes Blutkörperchen, so ist die einzige Form der Energieabgabe, die wir an diesem Material nachweisen können, die Abgabe von Wärme. Die gesamte Energie, die durch die Oxydation der Nährstoffe entsteht, wird zwar vorübergehend zur Ausbildung anderer Energieformen benutzt, aber im letzten Schluß geht sie vollständig in Wärme über. Somit ist bei ruhender lebender Substanz die Messung der Wärmeabgabe (neben der chemischen Analyse) ein zweites Mittel, um den Umfang des Stoffwechsels zu messen, von dem in ausgiebigster Weise nicht nur bei isolierten Zellen, sondern auch bei ganzen Organen und bei ganzen Organismen Gebrauch gemacht wird.

Diese unendlich wichtige Entdeckung, die wir LAVOISIER verdanken, hat in eigenartiger Weise die Wissenschaft jahrzehntelang in einem wichtigen Punkte in die Irre geleitet. Die Tatsache, daß man bei ruhenden Tieren und Pflanzen die gesamte Energieabgabe als Wärme messen konnte, führte zu der Vorstellung, als wäre die lebende Substanz eine Wärmemaschine, vergleichbar etwa einer Dampfmaschine.

Es ist das entscheidende Merkmal einer Wärmemaschine (kalorischen Maschine), daß sie die gesamte Energie der ihr zugeführten Brennstoffe zuerst total in Wärme überführt, die z.B. bei der Dampfmaschine dazu benutzt wird, um Wasser auf über 100 Grad zu erwärmen und in Dampf überzuführen. Aus dieser aufgestapelten Wärme-Energie entnimmt dann die Dampfmaschine durch Abkühlung des Dampfes die nötige arbeitsleistende Energie, z.B. zur Hebung von Massen gegen die Schwerkraft. Diese kalorischen Maschinen unterliegen also grundsätzlich den Beschränkungen ihrer Leistung, wie sie durch den zweiten Hauptsatz gegeben sind; sie arbeiten mit einem außerordentlich schlechten „Wirkungsgrad“ (Wirkungsgrad gleich

Verhältnis geleisteter Arbeit zu verbrauchter Energie); z.B. kann eine gewöhnliche Niederdruckdampfmaschine auch theoretisch nur 18 % der Energie der verbrannten Kohle in Arbeit überführen.

Wir wissen heute sicher, daß dieses Bild für die lebende Zelle nicht zutrifft. Die lebende Substanz verfügt vielmehr über Mechanismen, die es ermöglichen, die umgesetzte chemische Energie *direkt und verlustlos* in arbeitsleistende Energie überzuführen. Was bei diesem ersten Prozeß an Wärme entsteht, ist nur Unvollkommenheiten der Umwandlung selbst zuzuschreiben. Auch für dieses Typus von Maschine haben wir bekannte Vorbilder: so gibt es bestimmte Kombinationen von elektrischen Elementen, wie z.B. das bekannte DANIELL-Element, die aus der chemischen Umwandlung von Metallen in ihre Salze die aus den Metallen herausgeholte chemische Energie hundertprozentig in elektrischen Strom überführen. Diese Feststellung, daß die lebende Substanz für ihre eigentlichen Aufgaben nicht unter dem Zwang der Beschränkungen durch den zweiten Hauptsatz steht, sondern theoretisch die von ihr verwendete chemische Energie restlos als arbeitsleistende Energie für sich verwenden kann, ermöglicht eine völlig neue und in sich geschlossene Auffassung der Energetik der lebenden Substanz. Sie ist keine kalorische Maschine, sondern wie FICK sie bereits vor mehr als 60 Jahren genannt hat, eine *chemodynamische Maschine*.

Es ist hier am Orte, eine kleine Abschweifung von unserem eigentlichen Thema einzufügen, weil hier nicht nur bei Laien die erstaunlichsten Mißverständnisse vorgekommen sind, zum Teil bedingt durch eine unklare und verworrene pseudowissenschaftliche, sich volkstümlich geberdende Literatur. Es ist nämlich häufig der Gedanke ausgesprochen worden, daß das höhere Lebewesen und vor allem also auch der Mensch, eine „Kraftmaschine“ sei. Dieser Gedanke hat nach dem, was wir bisher gesagt haben, auf den ersten Blick etwas sehr Verlockendes. Wie eine Kraftmaschine, sagen wir also ein Benzinmotor, nimmt der Mensch Nahrungsmittel als Heizstoff auf, „verbrennt“ sie, wie der Motor den Treibstoff, und erzeugt aus der chemischen Energie dieses Treibstoffes Energie, die er zum Teil in mechanische Arbeit (Gehen, Berufsarbeit usw.) umwandelt, zum Teil ständig in Wärme, die jedes Lebewesen zur Erhaltung einer bestimmten Körpertemperatur und damit der wichtigsten Funktionen produciren muß. Und trotzdem ist dieses Bild grundfalsch. Nicht der höhere Organismus ist eine Maschine an sich, sondern jede Zelle ist an sich eine Einzelmaschine, die völlig unabhängig von jeder Nachbarzelle und somit Nachbarmaschine die chemodynamische Energieumwandlung vollzieht. Nur durch das Zusammenwirken zahlloser Einzelmaschinen kommt die Gesamtfunktion zunächst des Organs und durch das Zusammenwirken der zahlreichen Organe die Gesamtfunktion des Organismus zustande. Es wäre ein grundfalsches Bild, sich vorzustellen, daß die für die Gesamtleistungen des Körpers notwendigen Energien etwa in irgend einer Zentralmaschine hergestellt werden und nun von dieser Zentralstelle aus zu allen Stellen des Körpers geschickt werden, die gerade Energie nötig haben, also so, wie etwa die elektrische Energie vom Elektrizitätswerk aus durch die Kabel zu allen Verbrauchsstellen geschickt wird. Will man diesen populären Vergleich von seinen größten Schiefheiten befreien, so könnte man allenfalls folgende Skizze entwerfen: der höhere Organismus ist vergleichbar nicht mit einer Maschine, sondern mit einem ganzen Energie erzeugenden und Energie verbrauchenden Werk. Man könnte dann mehr ins Einzelne gehen und sagen: die Werkzeuge der Nahrungsaufnahme und Verdauung sind die Stellen, wo die Rohstoffe in das Werk eingeführt, aussortiert und vorbereitet werden, ehe sie in die eigentlichen Kraftumwandlungszentren gelangen, und wobei gänzlich überflüssige und unbrauchbare Schlacken bereits

vor jeder weiteren Verwendung durch den Kot ausgeschieden werden. Die Leber wäre dann etwa das Zentrallaboratorium, in dem die schon für die nähere Verwendung hergerichteten Zwischenstoffe weiter für ihre Zwecke vorbereitet werden und gleichzeitig die nötigen Baumaterialien vorbereitet werden, um Reparaturen in dem gesamten Apparat ausführen zu können. Die Niere und der Harnapparat dienen zur Beseitigung der nach den entscheidenden Umwandlungsprozessen entstehenden Abfallprodukte, sowie gleichzeitig der durch Abnutzung der Apparates entstehenden Abfallstoffe. Die Lunge ist sozusagen der Windfangapparat: sie führt einerseits die Luft zum Zwecke der Verbrennung zu und die entstandenen Abgase (CO_2) ab. Das Herz und die Blutgefäße sind der Transportapparat, indem sie die nötigen, zur Verbrennung ebensoviel wie zur Reparatur des Apparates bestimmten veredelten Rohstoffe an die nötigen Stellen schicken. Und endlich sitzt über dem Ganzen eine Zentralkontrollinstanz, das Zentralnervensystem, das Meldungen empfängt vom Zustand aller Einzelorgane und Einzelmaschinen und umgekehrt Weisungen ausgibt, um die Einheitlichkeit und die Ordnung des Betriebes aufrecht zu erhalten. Diese Weisungen bedienen sich des Telegraphenapparates der Nervenstränge und außerdem steht der Zentralinstanz noch zur Verfügung das System der „inneren Sekretion“, welches dazu beiträgt, das ganze Getriebe in Ordnung zu halten. Es funktioniert derartig, grundsätzlich gesprochen, daß unter dem Einfluß von Nervenreizen aus den Drüsen mit innerer Sekretion (Schilddrüse, Hirnanhang, Nebenniere, Bauchspeicheldrüse und viele andere) deren bestimmte chemische Stoffe, die Hormone ausgesandt werden, um an den Zellen der Erfolgsorgane bestimmte Wirkungen zu vollziehen. Da fast alle Hormone derart gepaart sind, daß sich immer je zwei ungefähr gegenseitig in ihrer Wirkung aufheben, so kann die zentrale Leitung durch den wechselseitigen Einsatz des einen oder anderen Hormons bestimmte Prozesse verstärken oder abdämpfen und so im ganzen genommen für den erstaunlich harmonischen Ausgleich der Vorgänge im gesunden Organismus sorgen. Da die Hormone sehr wahrscheinlich direkt an der lebenden Substanz ansetzen, so werden wir ihnen späterhin gemeinsam mit einigen anderen Gruppen von Wirkstoffen ein besonderes Kapitel widmen.

Jedenfalls ist also keine Rede davon, daß etwa ein Gesamtkörper oder auch nur ein einzelnes Organ eine in sich abgeschlossene einzelne Kraftmaschine ist. Wir müssen vielmehr wie gesagt damit rechnen, daß jede uns äußerlich erkennbare geschlossene Zusammenballung von lebender Substanz eine sehr große Menge von einzelnen Kraftmaschinen mikroskopisch kleiner Ausdehnung enthält, die, um es zu wiederholen, in Bezug auf ihre Mechanismen der Energie-Erzeugung völlig selbständig sind und nur insofern einer höheren Organisation unterstehen, als diese ebensoviel eine Vergeudung von Energie wie eine ungenügende Produktion durch ausgleichende Regulationen verhindert.

Wir wollen der Bequemlichkeit halber künftig jede einzelne Zelle als eine einzige in sich geschlossene Kraftmaschine ansehen, obgleich auch dies sehr wahrscheinlich noch eine unzulässige Vereinfachung darstellt, und wir wohl damit rechnen müssen, daß auch noch in der Zelle höherer Lebewesen eine gewisse Arbeitsunterteilung insofern stattfindet, als sie wohl auch noch eine ganze Anzahl isolierter Maschinenelemente beherbergt neben anderen Anteilen, die nur zur weiteren Umwandlung und Verwendung der erzeugten Energien bestimmt sind. Aber mit diesem Vorbehalt wollen wir künftig von der selbständigen Zelle als einer einheitlichen Maschine sprechen.

Diese kleinen Maschinchen zeigen nun zwei für sie entscheidend wichtige Kennzeichen. Erstens einmal weichen sie insofern von allen uns bekannten Kraftmaschinen der technischen Welt ab, als bei ihnen Baustoffe und Betriebsstoffe zu einer grundsätzlich nicht zu trennenden Einheit zusammenwachsen. Bei allen technischen Maschinen ist dies selbstverständlich völlig getrennt. Wir haben dort einmal

den Körper der Maschine, der aus starren unverbrennlichen Werkstoffen besteht und in den die für die betreffende Maschinenart kennzeichnenden Betriebsstoffe gänzlich anderer Art eingeführt werden. Bei der Maschine Zelle ist dies durchaus nicht der Fall. Dort besteht der Körper der Maschine aus grundsätzlich genau denselben Stoffen, die an diesem Körper umgewandelt werden, um ihre Energie freizusetzen. Es lassen sich zwar Nuancen herausheben: es ist die eine Gruppe von Zellbaustoffen in der Norm hauptsächlich Betriebsstoff, eine andere hauptsächlich Baustoff, aber scharf getrennt ist auch dies niemals. Weitere Gruppen dienen in ununterscheidbarer Weise beiden Zwecken. Wir können dies ganz oberflächlich so kennzeichnen, daß wir sagen, es verzehrt sich stellenweise bei der Energieumwandlung der in Anspruch genommene Maschinenteil selbst, wird in seiner Struktur tiefgreifend verändert und dann durch rückläufige Prozesse immer wieder aufgebaut. Wir wollen hier nur vorausschauend ganz kurz bemerken, daß von den wichtigen Baustoffen der lebenden Substanz die *Kohlenhydrate* der Zelle — bei den Pflanzen vorwiegend Stärke, bei den tierischen Zellen vorwiegend Glykogen — in erster Linie als Betriebsstoffe dienen, während die Eiweißkörper vorwiegend Baustoffe sind. Aber bei den übrigen Gruppen geht das bereits alles durcheinander. Die Nukleine sind zwar rein morphologisch betrachtet die Baustoffe der Zellkerne, aber es ist nicht daran zu zweifeln, daß an ihnen auch fortwährend tiefgreifende Umwandlungen obwalten, über deren Beziehungen zu den sonstigen chemischen Abläufen der Zelle wir noch wenig unterrichtet sind, und bei der Gruppe der Fette und Lipoide können wir schon garnicht sagen, wo ihre Rolle als Baustoffe aufhört und die als Betriebsstoffe anfängt.

Die eigentlichen *Neutralfette*, d.h. die Glycerin-Ester der Fettsäuren, sind zwar wahrscheinlich reine Betriebsstoffe, aber ihre Rolle in der einzelnen Zelle ist sehr wahrscheinlich viel geringer als man früher angenommen hat. Es ist sicherlich die überwiegende Menge der Fettstoffe der Zelle kein Neutralfett, sondern ein Gemisch von *Phosphatiden*, Abkömmlingen der Fette, die anstelle einer Fettsäure einen Phosphorsäurekomplex am Glycerin tragen; und diese spielen eine genau so wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Baues der Zelle, wie im Stoffwechsel der Zelle. Und eine dritte Gruppe fettähnlicher Substanzen, die anders gebauten *Sterine*, scheinen überhaupt nicht in den Zellstoffwechsel hineingezogen zu werden, sondern ganz ausschließlich als Baustoffe zu fungieren. Wir kommen auf alle diese Dinge selbstverständlich noch im einzelnen zurück, sie werden hier nur kurz angedeutet, um den eigenartigen Zustand der Maschine Zelle zu kennzeichnen, daß hier eben in großen Zügen Baustoff = Betriebsstoff gesetzt werden kann.

Das bedingt nun zwangsläufig eine weitere Eigentümlichkeit der Maschine Zelle, durch die sich wiederum von anderen Kraftmaschinen unterscheidet. Wenn bei einer technischen Maschine durch Abnutzung des Materials Betriebsstörungen eintreten, so legt man die Maschine vorübergehend still, reinigt sie und repariert die entstandenen Schäden. Bei einer lebenden Maschine ist dies insofern nicht möglich, als *Stilllegung des Betriebes den Tod bedeutet*. Nun ist es zwar ganz sicher, daß auch die Zellenmaschinen sich allmählich so weit abnutzen, daß sie endgültig ausgeschaltet werden müssen, daß

einzelne Zellen sterben, zerfallen und ihre Baustoffe durch chemischen Abbau ausgeschieden werden. Aber es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß dies in sehr häufigem Wechsel geschieht, im allgemeinen scheinen die Zellen ziemlich langlebig zu sein.

Von Gehirnzellen z.B. wissen wir, daß sie überhaupt nicht sterben, daß vielmehr eine einmal ausgebildete Ganglienzelle bis zum Tode des Gesamtorganismus erhalten bleibt. Den Gegenpol bilden die roten Blutkörper der Säugetiere, die nur wenige Tage leben und immer wieder neu gebildet werden müssen. Aber bei diesen liegen ganz besondere Verhältnisse vor insofern, als sie gar keine voll ausgebildeten Zellen sind, da sie keinen Kern besitzen. Es sind zu ganz besonderen Zwecken, nämlich zum Transport des Sauerstoffs durch die Blutbahn ausgebildete Werkzeuge der inneren Atmung. Über die Lebensdauer der eigentlichen Organzellen wissen wir nichts Sicheres, aber wir können indirekt erschließen, daß sie ziemlich erheblich sein muß.

Jedenfalls haben wir das Recht anzunehmen, daß nicht etwa regelmäßig im Betriebe abgenutzte Maschinchen durch völlige Ausschaltung beseitigt und an ihre Stelle neu gebildete Zellen gesetzt werden, sondern daß die zweifellos während des Betriebes eintretenden Schädigungen am Apparat in der Regel durch Neuauffrischung des Materials mitten im Betriebe beseitigt werden müssen. Es werden also wahrscheinlich nur einzelne Teile des Apparats, die nicht mehr recht funktionieren wollen, ausgeschaltet und durch chemischen Abbau entfernt, während an ihre Stelle durch neue Synthese lebender Substanz ein anderes Apparateilchen tritt, aber alles dies, ohne daß der Betrieb des Maschinchens unterbrochen wird. Wir haben auf Grund von Studien an dem isolierten Muskel Grund anzunehmen, daß diese Betriebsstörungen durch Abnutzung des Materials im Hauptzuge darauf beruhen, daß die Eiweißkörper der Zellen, auf denen ja die Struktur hauptsächlich beruht, durch immer wiederholte Inanspruchnahme allmählich ihre Anpassungsfähigkeit verlieren.

Die Eiweißkörper sind typische Kolloide und zeigen die Merkmale des kolloiden Zustandes in ausgeprägtestem Maße; dies geht so weit, daß dieser kolloide Zustand der Eiweißkörper geradezu das entscheidende Prinzip der Zellstruktur ist. Es haben nun alle Kolloide die Eigentümlichkeit, allmählich zu „altern“; das will sagen, daß sie die ganz besonderen für die Kolloide charakteristischen umkehrbaren Zustandsänderungen infolge der Einwirkung gewisser chemischer Reize bei sehr häufiger Wiederholung immer träger vollziehen und schließlich unter Umständen sogar gar nicht mehr vollziehen. Solche Alterungserscheinungen gehen also auch an dem kolloiden Baugerüst der Zellmaschine vor sich, und deshalb tritt wahrscheinlich sehr häufig der Fall ein, daß ein solches nicht mehr recht funktionstüchtiges Kolloidteilchen sich automatisch selbst dadurch aus dem Getriebe ausschaltet, daß es den ständig wechselnden Anforderungen an den Betrieb nicht mehr gewachsen ist. Dann wird es von selbst vom Baustoff zum Betriebsstoff, d.h. es wird abgebaut, ausgeschieden und durch ein neu gebildetes junges Teilchen ersetzt. Es sei hier übrigens als interessanter Seitenblick kurz bemerkt, daß das natürliche Altern auch der höheren Organismen wahrscheinlich zum großen Teil auf diesem Altern der Zellkolloide beruht, das eben ein allmähliches nicht mehr umkehrbares Vermindern der Intensität aller Zellprozesse bedingt.

Jedenfalls findet also eine ständige Erneuerung des Baumaterials mitten im Betriebe statt und dies erzwingt eine ganz besondere Art des Baues

dieser Maschinchen. Dieser ganz besondere Aufbau wird nun aber noch durch einen anderen ausschlaggebenden Umstand bedingt. Wir haben bereits bemerkt, daß die lebende Maschine nicht mit einer kalorischen Maschine verglichen werden kann. Es ist entgegen einer Jahrzehnte lang gehegten Meinung gänzlich ausgeschlossen, daß die Maschine Zelle ihren Betriebsstoff erst „verbrennt“, wie es der Benzinmotor in seinen Zylindern tut. Von vielen anderen Gründen abgesehen, spricht schon der außerordentlich hohe Wirkungsgrad der Maschine Zelle dagegen. Er beträgt ungefähr 50 % und liegt somit noch über dem eines guten Benzinmotors und weit über dem einer Dampfmaschine. Da nach dem zweiten Hauptsatz der Wirkungsgrad einer kalorischen Kraftmaschine bestimmt wird durch die gegebene Temperaturdifferenz — Differenz zwischen der durch die Verbrennung der Betriebsstoffe erzeugten Temperatur und derjenigen Temperatur, bei der die Arbeit vollzogen wird —, so müßten bei der „Verbrennung“ der Betriebsstoffe in der Zelle Temperaturen von vielen 100 Grad auftreten. Dies ist aber mit dem Aufbau der Zelle aus hochempfindlichen Kolloiden gänzlich unvereinbar, da diese bereits unterhalb der Siedetemperatur des Wassers in nicht mehr umkehrbarer Weise verändert und im biologischen Sinne zerstört werden. Die Maschine Zelle muss also über Vorrichtungen verfügen, die es gestatten, daß die chemische Energie der Nährstoffe ohne Erzeugung heißer Wärme direkt und mit einem sehr hohen Wirkungsgrad in arbeitsfähige Energie übergeführt wird. Das bekannteste Modell solcher „chemodynamischer“ Maschinen ist die galvanische Batterie; wir haben aber keinen Anhaltspunkt dafür, anzunehmen, daß etwa die Arbeitsleistungen der Zelle über die primäre Erzeugung von elektrischem Strom verlaufen.

Es gibt nur ein einziges chemodynamisches Maschinensystem, das unter den Bedingungen der lebenden Substanz in Frage kommt: dies sind die Vorgänge an Membranen und zwar an den sog. „halb-durchlässigen“ Membranen, die für bestimmte Stoffe durchgängig sind, für andere nicht. An solchen Membranen treten unter dem Einfluß von Elektrolyten Energiespannungen (Potentiale) auf, aus denen Arbeit mit hohem Wirkungsgrad gewonnen werden kann. Wir müssen also damit rechnen, daß die Arbeitsleistungen der Zelle ganz überwiegend durch solche chemischen Umsetzungen an Membranen stattfinden, und damit stoßen wir auf ein zweites einschneidend wichtiges Bauprinzip der Zelle, nämlich die Ausbildung von Oberflächen, die aus derartigen Membranen bestehen. Nach diesen Vorbereitungen wollen wir nun versuchen, uns ein genaueres Bild vom Aufbau der Zelle als eines chemischen Systems zu machen.

I. Der kolloide Zustand.

Da die Eigentümlichkeit des Aufbaues der lebenden Zelle in erster Linie auf denjenigen Eigenschaften der den Zelleib zusammensetzenden Stoffe beruht, die man als den kolloiden Zustand bezeichnet, vor allem auf den Wechselwirkungen dieser kolloiden organischen Stoffe mit den

Elektrolyten, so ist ein Verständnis dieser Erscheinungen nicht möglich ohne einen Einblick in das Wesen des kolloiden Zustandes selbst. Als vor vielen Jahren GRAHAM beobachten konnte, daß Leim im Gegensatz zu den Lösungen einfacherer Stoffe wie Salz oder Zucker nicht oder schwer durch Membranen¹⁾ hindurchgeht, und darauf eine Trennung der Stoffe in „kristalloide“ und „kolloide“ Stoffe schuf, abgeleitet von dem griechischen Wort „kolla“ = Leim, da ahnte er nicht, daß er eine ganz neue Welt von Erscheinungen damit erschlossen hatte, die später WOLFGANG OSTWALD als „die Welt der vernachlässigten Dimensionen“ mit einem glücklichen Schlagworte treffend bezeichnet hat. Es hat sich nämlich bei dem bald darauf einsetzenden intensiven Studium der kolloidalen Erscheinungen herausgestellt, daß es sich nicht um die Trennung zwischen zwei prinzipiell verschiedenen Stoffklassen handelt; daß vielmehr der kolloide Zustand nicht — oder in der Hauptsache nicht — an die molekulare Struktur der Stoffe geknüpft ist, sondern an ihren Verteilungszustand. Es ist in der Tat eine Welt besonderer und früher vernachlässigter Dimensionen, jener Dimensionen, die zwischen dem grob nachweisbaren festen Körper und der echten Lösung liegen, also etwa zwischen einem Zuckerkristall und seiner Lösung in Wasser. Unter gewissen Voraussetzungen lassen sich auch ganz einfache Körper wie Metalle und anorganische Salze in den kolloiden Zustand hineinbringen, wenn man es eben erreichen kann, sie aus dem grob nachweisbaren Kristallzustand heraus in eine so feine Aufteilung hineinzuzwingen, daß diese charakteristischen Merkmale hervortreten. Diese sind also im Wesentlichen an eine bestimmte Teilchengröße gebunden, und somit gibt es kolloide Stoffe an sich nur insoweit, als es eben Moleküle von solcher Größe gibt, daß sie selbst bei feinstmöglicher Verteilung („molekularer Dispersion“) in einem flüssigen Mittel immer noch so groß sind, daß eben an ihren Einzelmolekülen kolloidale Erscheinungen nachzuweisen sind. Dieser Rest der alten GRAHAM'schen kolloiden Stoffe sind die eigentlichen hochmolekularen Stoffe, wie Eiweißkörper, Stärke, Kautschuk, einige Harze, sowie eine Reihe synthetisch herzustellender Stoffe, die außer im festen Zustande eben nur in einem kolloiden Zustand bekannt sind, und die man deshalb als Eukolloide oder nach STAUDINGER als Molekülkolloide bezeichnet.

Aber wie gesagt ist der kolloide Zustand nicht auf solche Riesenmoleküle beschränkt. Einfachere kleinere Moleküle treten dann im kolloiden Zustande auf, wenn sie bei der sog. Auflösung nicht völlig in ihre Einzelmoleküle zerfallen, zerstreut werden, „dispargiert“, um gleich den Fachausdruck einzuführen; sondern wenn von diesen Molekülen kleinere oder größere Pakete aneinandergeheftet bleiben, weil die diese Anhäufungen zusammenhaltenden Kräfte noch größer sind als die verteilenden Kräfte des Lösungsmittels. Eine solche Anhäufung einzelner Moleküle nennt man nach NAEGELI ein Micell. Es sei gleich hier bemerkt, weil es

¹⁾ Als solche Membranen dienen z.B. Schweinsblasen, Darm, Pergamentpapier, Kollodiumhäutchen u.a.

für unsere späteren Betrachtungen über das Wesen der hochmolekularen Naturstoffe von größter Wichtigkeit ist, daß auch sehr große Moleküle, die an sich schon Kolloide sind, ihrerseits noch wieder zu solchen Micellen zusammentreten können, wodurch die Eigenschaften ihrer kolloidalen Lösungen wesentliche Änderungen erfahren können.

Es kann sich also der kolloide Zustand von zwei Seiten her ausbilden: entweder können chemisch molekular gelöste, wie man sagt „echte“ gelöste Stoffe durch chemische Vorgänge sich zu Micellen zusammenschließen; oder man kann umgekehrt von wahrhaft festen Stoffen ausgehen und diese durch Anwendung besonderer Verteilungskräfte so stark dispergieren, daß eine kolloidale Lösung entsteht. Dies gilt z.B. für Metalle. Man kann nach verschiedenen Methoden Gold, Silber, etc., ebenso aber auch Metallsulfide und viele andere in Wasser an sich völlig unlösliche Stoffe in die kolloidale Lösung hineinzwingen.

Der kolloidale Zustand ist also kein ganz in sich geschlossenes einheitliches Bild; er umfaßt vielmehr in zahllosen unscharf getrennten Stufen alle Übergänge von den echten „molekulardispersen“ Lösungen einerseits bis zu der einfachen **A u f s c h w e m m u n g** („**S u s p e n s i o n**“) feiner Partikeln in einer Flüssigkeit andererseits. Sobald in einer Suspension die Partikeln so fein werden, daß sie sich nicht in kurzer Zeit zu Boden setzen, so ist aus der einfachen Suspension die „kolloidale Lösung“, das **Sol** geworden. In Wirklichkeit ist aber auch dies ein sog. **h e t e r o g e n e s S y s t e m**, weil in ihm zwei verschiedene Phasen nachweisbar sind, eine feste Phase, die disperse (verteilte) Phase, oder das **D i s p e r s o i d**, in der flüssigen Phase, dem **D i s p e r s i o n s m i t t e l**. Bei Änderung der Bedingungen tritt eine Aufhebung dieser feinen Verteilung ein; dann trennt sich die disperse Phase vom Dispersionsmittel, es tritt eine **Z u s t a n d s ä n d e r u n g** der Kolloide ein, bei der sie sich in fester Form abscheiden, das Kolloid geht aus dem Solzustand in das **Gel** (Näh. S. 27) über. Dieses kann mehr oder weniger wasserfrei erhalten werden, oder mit einem reichlichen Wassergehalt, der ziemlich fest gebunden bleibt, als **G a l l e r t e**, wie sie von der Gelatine her allgemein bekannt ist. Diese Ausscheidung kann durch mechanische und elektrische Wirkungen erfolgen, ferner durch die besonders bei einigen Proteinen wichtige **Wärmekoagulation**.

Daß in den Solen wirklich feste Partikeln vorhanden sind, läßt sich durch die **o p t i s c h e I n h o m o g e n i t ä t** nachweisen. Während durch echte Lösungen der Lichtstrahl unzerstreut hindurchgeht, wird er in Solen durch Beugungserscheinungen zerstreut. Es ist dies das sog. **T y n d a l l p h ä n o m e n**, das sich darin ausdrückt, daß Licht beim Durchgang durch solche Lösungen einen sichtbaren Lichtkegel bildet, der sich bei seitlicher Beobachtung als polarisiert erweist. Diese Erscheinung dokumentiert ein Erhaltensein kleiner Partikeln in der Lösungsflüssigkeit, an denen Beugungserscheinungen des Lichtes auftreten. Noch weiter führt die Untersuchung im **U l t r a m i k r o s k o p**, die es erlaubt, die einzelnen Partikeln direkt zu sehen und zu messen. Auch durch sehr starkes Zentrifugieren oder Filtration durch dichte Gallertfilter (**U l t r a f i l t r a t i o n**, **B E C H H O L D**) kann man die feinen Teilchen vom Lösungsmittel trennen.

Dabei hat sich ergeben, daß die **T e i l c h e n g r ö ß e** sehr erheblich schwanken kann, und damit verschieben sich auch die Eigenschaften der

Sole. Sind die Teilchen sehr grob, so haben sie Eigenschaften sehr ähnlich denen einfacher Suspensionen; werden die Teilchen sehr klein, so verliert sich z.B. auch die ultramikroskopische Sichtbarkeit, und das Tyndallphänomen ist nur noch schwach angedeutet: solche „optisch leeren“ Sole zeigen schon fast ganz die Eigenschaften echter Lösungen. Die mehr oder minder feine Verteilung der Korpuskeln bezeichnet man als den „Dispersitätsgrad“.

Man kann sagen, daß kolloide Zustand sich dann einstellt, wenn die Teilchengröße schwankt zwischen der untersten Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit ($0,1 \mu$)¹⁾ bis etwas unter die unterste Grenze der ultramikroskopischen Sichtbarkeit ($0,001 \mu = 1 \times 10^{-7} \text{ cm}$). Geht die Teilchengröße darüber hinaus, so haben wir einfache Suspensionen, sinkt sie darunter, so kommen wir in das Bereich der Molekulargrößen und damit der echten Lösungen. Die Größe der Körperchen in Solen wäre danach mit etwa $0,1 \mu$ bis $0,001 \mu$ gegeben. Haben wir nun Stoffe, deren Moleküle an sich diese Größe erreichen, oder die stets als zusammengeballte größere Gebilde („Aggregate“) auftreten; oder bei denen endlich beides der Fall ist, daß sich Riesenmoleküle noch weiter aggregieren, wie z.B. Stärke, Proteine,²⁾ so sind eben deren Lösungen selbst in — in diesem Sinne — molekularer Dispersion noch kolloidal. Das sind also die „kolloiden Stoffe“, im alten Sinne, deren Lösungen eben stets Sole sind; erst beim Zerfall der sehr großen Moleküle resp. Aggregate, also beim Abbau durch Säuren oder Fermente treten allmählich höher disperse Stoffe auf (Dextrine, Peptone), und die kolloidalen Eigenschaften verschwinden. In den Solen finden sich gewöhnlich Teilchen recht verschiedener Größe gemeinsam. Das liegt aber nicht an der Größe der eigentlichen letzten Teilchen (Primärteilchen), sondern daran, daß diese in willkürlicher Packung sich zu größeren losen Gebilden zusammenschließen, den Sekundärteilchen. Diese Vorgänge sind für die Ausbildung von biologischen Strukturen von großer Bedeutung.

Von den zahlreichen Erscheinungen, welche sich dem physikalischen Chemiker als Charakteristika des Kolloidzustandes darbieten, ist wohl keine von so fundamentaler Bedeutung wie die Ausbildung außerordentlich großer Oberflächen als Folge der feinen Verteilung der festen Stoffe. Jedes der unzähligen kleinen Teilchen hat im heterogenen System seine eigene Oberfläche; und mit der fortschreitenden Kleinheit infolge immer weitergehender Verteilung, immer stärkerer Dispersität, nimmt die Oberfläche im ganzen, die spezifische Oberfläche, schnell zu. Denkt man sich z.B. einen Goldwürfel von 1 cm Seitenlänge so verteilt, wie es einer feinen kolloidalen Lösung entspricht, also in Teilchen von $0,01 \mu$, so zeigen diese nunmehr 10^{18} (etwa 1 Trillion) Würfelchen Oberflächen von 600 qm .

Da nun schon an gewöhnlichen Oberflächen grobsinnlich fester Körper

¹⁾ $\mu = \text{Mikrometer} = 1/1000 \text{ mm} = 10^{-4} \text{ cm}$.

²⁾ Ob bei diesen kolloiden Naturstoffen das Eine oder Andere der Fall ist, ist bei einigen noch umstritten, wir kommen darauf zurück.

sich ganz eigenartige und in eigenartiger Weise vertiefte chemische Reaktionen abspielen, so kann man sich denken, wie ungeheuer alle diese spezifischen Oberflächen die chemischen Vorgänge verstärken und welche Bedeutung sie somit für die lebende Substanz gewinnen. Man sagt nicht zu viel, wenn man feststellt, daß die chemischen Reaktionen, die sich in einem solchen kolloiden System mit feinsten Verteilung winziger Einzeloberflächen an einem mikroheterogenen System abspielen, das ganze Gebiet der Vorgänge in der lebenden Substanz beherrschen.

Die Oberflächen sind Sitz einer besonderen Energieform. Sie ist bedingt durch eine Kraft, die man als die *O b e r f l ä c h e n s p a n n u n g* (OFS) (σ) bezeichnet, eine Kraft, die bei Flüssigkeiten das Bestreben ausdrückt, ihre Oberfläche dadurch zu verkleinern, daß diese Oberfläche von der inneren Masse der Flüssigkeit angezogen wird.

Multipliziert man diese Kraft mit der Ausdehnung der Oberfläche (reduziert auf eine Kugelform = ω), so erhalten wir die *O b e r f l ä c h e n e n e r g i e*, definiert als die Arbeit, die an einer Kugel geleistet werden muß, um ihre Oberfläche gegen die nach innen gerichtete Kraft zu vergrößern, gleich $\sigma \times \omega$.

Diese OFS bewirkt nun z. B. von einfacheren Prozessen, daß in irgendeiner Lösung befindliche Stoffe, welche die OFS verkleinern, sich im Zuge dieser Kraft an die Oberfläche herandrängen und sich demzufolge an diesen Oberflächen anreichern. Sind also in einem feinen mikroheterogenen System, wie es das Protoplasma ist, derartige Stoffe in der dispersen Phase vorhanden, so drängen sie sich an die Oberflächen heran und lösen dort bestimmte Wirkungen aus. Diese sind besonders markant bei den an sich körperfremden besonders stark „oberflächenaktiven“ Stoffen, z.B. Alkoholen und sonstigen narkotisch wirkenden Stoffen, weil diese sich an die Zelloberflächen herandrängen und dadurch das normale Getriebe stören, also als *G i f t e* wirken.

Diesen mehr physikalisch zu deutenden Oberflächenwirkungen schließen sich nunmehr Vorgänge von unermeßlicher Wichtigkeit an, deren Ursachen auf der Grenze zwischen physikalischer und chemischer Deutung liegen, nämlich die Vorgänge der **Adsorption**¹⁾. Daß infolge von Adsorption auch schon durch einfache makroskopische Oberflächen chemische Vorgänge stark beschleunigt und vertieft werden können, ist eine Erfahrung des täglichen Lebens. Es ist bekannt, daß fast alle festen Körper, auch Metalle, an ihren Oberflächen Gase verdichten, d. h. aufnehmen und in einer zwischen physikalischer Festhaltung und chemischer Verbindung stehenden Form binden.

Ebenso wirkt z.B. Tierkohle, die sowohl aus Flüssigkeiten allerlei feste Stoffe aufnimmt und zu diesem Zweck technisch vielfach Verwendung findet (z.B. zum Entfärben und Klären von Zuckersäften), wie auch Gase abzufangen und festzuhalten vermag. Es ist bekannt, daß die Herstellung einer zu diesem Zweck besonders geeigneten *A d s o r p t i o n s k o h l e* (A-Kohle) heute eine große Industrie geworden ist, zu dem Zweck, industrielle Gase zu reinigen, resp. noch wertvolle fremde Bestandteile daraus zu entnehmen und zu retten. So wird heute der größte Teil des Benzols

¹⁾ Von lat. *sorbere*, schlürfen, aufnehmen.

aus den Kokereigasen und dergl. durch A-Kohle herausgefangen. Auch kolloide Kiesel säure u.a. werden technisch verwendet.

Eine volle Theorie der Adsorptionsvorgänge existiert heute noch nicht, aber man ist doch schon recht weit in ihre Geheimnisse eingedrungen. Die Adsorptionsvorgänge, als Gesamtheit betrachtet, erstrecken sich über das gesamte Feld physikalischer und chemischer Vorgänge. Sie nähern sich einerseits einer reinen sozusagen mechanischen Festhaltung des adsorbierten Stoffes an den adsorbierenden („A d s o r b a t“ an „A d s o r b e n s“). Aber ob dieser Grenzfall *r e i n e r* physikalischer Vorgänge jemals erreicht wird, ist unsicher und nicht recht wahrscheinlich. Der andere Grenzfall wäre eine rein chemische durch *n o r m a l e* Valenzen zwischen Atomen ausgeübte Bindung. Auch dieser Grenzfall wird vermutlich niemals ganz rein erreicht. Das große Gebiet der Adsorption wird vielmehr hauptsächlich erschlossen durch die Lehre von den **Nebenvalenzbindungen**, den chemischen Wirkungen höherer Ordnung, die sich nicht zwischen den Atomen als solchen, sondern zwischen elektrischen Kräften der Moleküle unter sich abspielen. Daß elektrische Kräfte bei der Adsorption mitwirken, kann keinem Zweifel unterliegen und geht schon aus der ganz primitiven Tatsache hervor, daß negativ geladene adsorbierende Stoffe eine Vorliebe für positive zwecks Adsorption haben und umgekehrt. So adsorbiert der saure Kaolin besser basische, die basische Tonerde besser saure Stoffe, usw. In anderen Fällen ist die Adsorption ein insofern etwas komplizierterer Prozeß, als zuerst durch mehr physikalische Kräfte eine Anhäufung und Richtung der Moleküle an den Oberflächen erfolgt, eine Anordnung bestimmter Art, die es ermöglicht, daß die Reaktionsteilnehmer in höherer Konzentration aufeinander treffen können.

Um nur ein Beispiel zu nennen: wenn man eine wasserunlösliche Fettsäure auf die Oberfläche einer wässerigen Lösung bringt, so ordnen sich die langen Kettenmoleküle der Fettsäuren derartig, daß sie wie ein Regiment Soldaten ausgerichtet nebeneinander auf der Oberfläche der Flüssigkeit stehen und zwar dermaßen, daß ihre reaktionsfähige Säuregruppe, das Carboxyl COOH , dem Inneren der Flüssigkeit zugekehrt ist. Es ist ersichtlich, daß dadurch alle Reaktionen enorm beschleunigt werden müssen, die sich etwa zwischen diesen in die Flüssigkeit hineinragenden Säuregruppen und etwaigen damit reagierenden Stoffen der Lösung abspielen wollen, gegenüber einem völlig ungeordneten Zustand der Fettsäuren, wie er etwa in einem festen Stück Stearinsäure vorherrscht, in dem die langen Kristallite nach allen Richtungen hin durcheinander gewirrt sind.

Es ist für unsere Zwecke nicht notwendig, auf die in den Einzelheiten überaus schwierigen und auch noch nicht einhellig angenommenen theoretischen Vorstellungen über das Wesen der Adsorption näher einzugehen. Es sollte nur der Versuch gemacht werden, ein ungefähres Bild davon zu geben, wie sich diese Kräfte auswirken. Die Hauptsache für uns ist, daß wir den Gedanken festhalten, daß durch die adsorptiven Kräfte an den Oberflächen zunächst einmal diejenigen Stoffe, die miteinander reagieren sollen, in einer sehr feinen Verteilung einander nahegebracht werden. Dadurch erhalten sie eine unendlich vergrößerte Möglichkeit, miteinander in Berührung zu treten, was ja die selbstverständliche Voraussetzung für jede chemische Reaktion ist. Es treten dann aber sehr häufig noch elektri-

sche Erscheinungen zwischen den entgegengesetzten Polen der beispielsweise negativ geladenen Moleküle mit der positiv geladenen Oberfläche auf, die wiederum Gelegenheit für neuartige oder zum mindesten beschleunigte Reaktionen geben. Wenn die an die Oberfläche drängenden umgebenden Flüssigkeiten ionisierte Salze enthalten, so ist dieses Phänomen relativ sehr einfach: die Oberflächen halten dann entgegengesetzte Ionen fest und erzeugen dadurch Verschiebungen im System der Ionen-Gleichgewichte, die unter Umständen sehr wichtig sein können. Aber auch Moleküle können durch solche elektrische Kräfte beeinflusst werden. Es gibt auch unter den organischen scheinbar trägen und gesättigten Stoffen sehr wenige, die wirklich elektrisch vollkommen neutral sind und somit gar keine Anziehungskräfte oder Abstoßungskräfte elektrischer Art über den eigenen Bereich des Moleküls hin auswirken lassen. Die allermeisten Kohlenstoffverbindungen sind nicht so völlig elektrisch neutral, es lassen sich in ihren Molekülen noch positive und negative Pole auffinden, so daß sie, umgekehrt gesprochen, auch gegen äußere elektrische Kräfte empfindlich sind. Es sind dies die **polaren Moleküle**. Geraten solche Moleküle in den Bereich adsorbierender Kräfte, so treten Verzerrungen und Auflockerungen ein, die sie wiederum zu Reaktionen in bestimmter Richtung oder zum mindesten zur Vollziehung beschleunigter Reaktionen fähig machen.

So ist denn die adsorbierende Oberfläche der Sitz der verschiedenartigsten Kräfte, die alle in ihrer Gesamtheit charakteristisch sind für alle kolloiden, also zur Ausbildung enormer Oberflächen neigenden Stoffe, und dadurch wieder für die lebende Substanz. Es seien hier nur zwei der Kernprobleme angedeutet, auf die wir im einzelnen noch zurückkommen werden: das eine ist die seit Jahrzehnten bearbeitete und immer noch nicht zur Zufriedenheit gelöste Frage, wie denn die Nährstoffe in die Zelle hinein und die Abfallstoffe herauskommen, das ungeheure Gebiet der „**Permeabilität**“¹⁾ der lebenden Substanz, und zwar nicht nur der Zellen als isoliertes Etwas gedacht, sondern auch der aus Zellen aufgebauten Membranen, wie z.B. der der Innenfläche des Darms, die zur Aufnahme der verdauten Nahrung bestimmt ist.

Es zeigen sich hier ganz erstaunliche Besonderheiten, es werden in scheinbar physikalisch-chemisch nicht erklärbarer Weise nur solche Stoffe aufgenommen, welche die Zelle wirklich braucht, ganz ähnliche nicht; große Moleküle unter Umständen leichter als kleine, usw. Von solchen anscheinend paradoxen Erscheinungen seien hier nur des Beispiels halber einige wenige erwähnt: der gesunde Darm nimmt auf („resorbiert“) von allen Schwermetallen ganz ausschließlich das Eisen, das der Körper dringend nötig braucht, schon das nahe verwandte Mangan kaum. Viele Zellen, so die roten Blutkörper und die Pflanzenzellen, halten die an sich so leicht durch gewöhnliche Membranen diffundierenden Kaliumsalze in erstaunlich hoher Konzentration gegenüber der umgebenden Flüssigkeit fest. Solche Beispiele lassen sich häufen. Wenn auch nun noch nicht alles erklärt ist, so nähern wir uns doch durch die systematische Anwendung der uns bekannten Gesetze der physikalischen Chemie weitgehend einer Auflösung dieser anscheinend rein „vitalen“ Vorgänge, und dabei spielt wieder die Adsorption eine erhebliche Rolle.

¹⁾ Per = hindurch, meare = gehen.

Das zweite Hauptgebiet der Adsorption an diesen Oberflächen ist ihre Bedeutung für die bereits erwähnte spezifische Beschleunigung der Vorgänge, die **Katalyse**. Die Katalyse an den winzigen Einzeloberflächen der Kolloide, näher zu bezeichnen als die „**Katalyse im mikroheterogenen System**“, beherrscht die gesamten Lebensvorgänge, und ihr Werkzeug sind die **Fermente**, die selbst Kolloide sind. Es sind kolloide Stoffe mit gewaltigen Oberflächen, auf denen die eigentliche wirksame Katalysator-Substanz ausgebreitet ist. Die chemisch zu verarbeitenden Stoffe werden zunächst an diese Oberflächen adsorbiert, geraten so mit der wirksamen Katalysator-Substanz in engste Berührung, und das Endresultat ist ihre schleunige Umsetzung. Wir finden auch hier im Grunde nichts anderes als in besonderer Art abgewandelte bekannte Vorgänge der chemischen Technik. Die biologische Oxydation z. B. entspricht genau der seit einem Jahrhundert bekannten katalytischen Oxydation des Wasserstoffs an fein verteilten Schwermetallen, insbesondere Platin; und in grundsätzlich derselben Art werden katalytische Reaktionen an Oberflächen in unzähligen Varianten heute in der Industrie verwendet, so in der Herstellung von künstlichem Stickstoff, in der Kohlenhydrierung nach BERGIUS, usw. Wir stellen dies hier nur den eingehenderen Darlegungen über Katalyse und Fermente voraussetzend fest, um die Bedeutung der Adsorptionsvorgänge an Kolloiden ins rechte Licht zu rücken.

Wir können hier natürlich nicht daran denken, alle Erscheinungsformen des kolloiden Zustandes auch nur in ihren primitivsten Grundlagen zu schildern; die Kolloidchemie ist ja eine Wissenschaft für sich geworden, die ihre Wurzeln in die verschiedensten Zweige der Physik und Chemie hinein erstreckt. Wir können hier nur einige wenige Dinge außer den soeben beschriebenen heranziehen, die wir für unsere späteren Schilderungen des Aufbaus der lebenden Substanz und der in ihr verlaufenden Vorgänge gebrauchen. So ist es für uns noch wichtig zu wissen, daß man die kolloiden Stoffe im Groben einteilt in zwei Gruppen, die allerdings nicht streng von einander getrennt sind, sondern Übergänge zeigen. Diese Gruppen sind die Suspensionskolloide oder **Suspensioide**, und die Emulsionskolloide oder **Emulsoide** (besser lyophile resp. bei Wasser als Dispersionsmittel *hydrophile Kolloide*¹⁾ genannt). Die Suspensioide sind, wie der Name ausdrückt, nichts anderes als eben ganz feine Suspensionen, bei denen die einzelnen Teilchen in Wirklichkeit ungelöst sind, d.h. gar keine Beziehungen zum Dispersionsmittel (für unsere Betrachtungen stets Wasser) aufweisen.

Nehmen wir z.B. als Typus eines Suspensoides die kolloidale Goldlösung, so besteht diese im allgemeinen aus relativ groben im Ultramikroskop auflösbaren Partikeln. Freilich lassen sich durch besondere Methoden die Partikeln so fein machen, daß das Tyndallphänomen fast vollständig verschwindet, und daß die Teilchen die sonst für die Einzelmoleküle charakteristische BROWN'sche Bewegung aufweisen. Aber selbst wenn man sich die Verteilung immer feiner dächte, würde sich daran nichts ändern. Selbst die einzelnen Goldmoleküle sind in Wirklichkeit in Wasser unlöslich, haben gar keine

¹⁾ *Lúein*, lösen, *hýdor*, wasser, *philós*, befreundet.

Beziehungen zum Lösungsmittel. Auch die kolloiden Goldteilchen sind nach DEBYE noch Krystalle, also massiv gefüllt, enthalten kein Wasser. Der Charakter eines Suspensoides bliebe auch bei feinsten, selbst bei molekularer Dispersion erhalten.

Im Gegensatz dazu bestehen bei den lyophilen Kolloiden, zu denen alle biologisch wichtigen Kolloide, vor allem die Eiweißkörper und die Fermente gehören, Beziehungen zwischen den einzelnen Molekülen und dem Lösungsmittel. Hier ist jedes Teilchen fest mit einem Teil Wasser verbunden, ist also „hydratisiert“, und zwar scheint bei konzentrierten Eiweißlösungen ein sehr erheblicher Teil des Wassers in Hydratform gebunden zu sein (mehr als die Hälfte!). Dieser feste Zusammenhang mit einem Teil des Wassers beruht auf der Ausbildung von Eiweißionen, die wie alle Ionen als Hydrate vorhanden sind; tatsächlich sind alle typischen Emulsoide ionisiert. Die Emulsoide sind anscheinend stets echte Lösungen in dem Sinne, daß beide Phasen ineinander löslich sind, also bei Proteinen ebensowohl diese in Wasser, wie Wasser in den Proteinen. Die beiden Phasen bestehen also aus viel Protein + wenig Wasser (disperse Phase) und wenig Protein in viel Wasser (Dispersionsmittel). Es sind also beide Phasen bereits gemischte Systeme, Dispersoide; die Emulsoide sind nach WO. OSTWALD „Kolloide höherer Ordnung“. Nach STAUDINGER lassen sich die beiden Hauptklassen der Kolloide in einfacherer Weise trennen durch rein chemische Merkmale, nämlich die Gestalt ihrer Einzelteilchen. Alle Kolloide, deren einzelne dispergierte Teilchen nach allen Seiten eine etwa gleiche Ausdehnung haben, also (idealisiert) Kugelgestalt haben, haben die Eigenschaften der Suspensioide resp. lyophoben Kolloide. Alle Emulsoide dagegen sind dadurch charakterisiert, daß ihre Teilchen eine langgestreckte Fadenform haben, weil sie eben aus langen Ketten bestehen. Dafür ist es gleichgültig, ob in diesen Stoffen die Moleküle an sich solche langen Ketten sind, wie bei einigen hochmolekularen Naturstoffen, oder ob die Ketten durch Aneinanderlagerung („Association“) relativ kleiner Gebilde entstanden sind wie bei den Seifen. Diese neuen Anschauungen sind deswegen so wichtig, weil sie endlich dem Ziele näher führen, die Erscheinungen des kolloiden Zustandes, die bisher sozusagen ein Sonderdasein führten, in die allgemeine Lehre von den Abhängigkeiten der Eigenschaften der Stoffe von ihrer chemischen Struktur zurückzuführen. Auf Einzelheiten kommen wir bei der Besprechung der hochmolekularen Naturstoffe zurück.

Auf diesem Wesensunterschiede beruhen äußerlich nachweisbare Differenzen. Da die Suspensioide praktisch auf das Lösungsmittel ohne Einfluß sind, so verändern sie auch seine Eigenschaften nicht: sowohl die Oberflächenspannung als auch die innere Reibung ist praktisch gleich der des reinen Dispersionsmittels (Wasser). Im Gegensatz dazu verändern die Emulsoide diese Eigenschaften: die Oberflächenspannung ist verringert, die innere Reibung erhöht, oft so stark, daß zähe (viscöse) Lösungen entstehen (Eiweißlösungen). Diese Schwerbeweglichkeit liegt an der Ausbildung der sehr großen hydratisierten Komplexe, die sich sozusagen aneinander vorbeidrücken müssen.

Der auffallendste Unterschied aber liegt im Verhalten bei der Ausflockung,

vor allem durch Elektrolyte. Da diese Elektrolytwirkungen nun aber gerade für den Zellbetrieb das Allerwichtigste sind, müssen wir von diesen recht verwickelten Erscheinungen wenigstens das Grundprinzip andeuten.

Wie erwähnt, haben die Suspensoide gar keine Beziehungen zum Lösungsmittel. Die Aufrechterhaltung der feinen Verteilung ist ausschließlich ein Werk der elektrischen Ladungen der Teilchen, die es auf verschiedenen Wegen bewirkt, daß die Teilchen dauernd durch einander wirbeln, ohne sich endgültig abzusetzen. Dies ändert sich aber in dem Augenblick, wo man Elektrolyte, d.h. verschiedene Ionen in das System einführt. Die entgegengesetzt geladenen Ionen nehmen dann dem Suspensoid seine Ladung weg, und dann überwiegen die kristallbildenden Kräfte, die sog. Gitterkräfte mit der Folge, daß die kolloidale Lösung einen Bodensatz von kristallisiertem Material bildet und dadurch zerstört wird. Diesen Vorgang nennt man Ausflockung; er ist nicht umkehrbar, d.h. das einmal ausgeflockte Suspensoid ist entweder gar nicht oder wieder nur durch dieselben Maßnahmen in kolloidale Verteilung zu bringen, wie sie überhaupt bei der Überführung fester Körper in eine solche angewandt werden. Ganz anders verhalten sich die Emulsoide. Da sie ihrer Natur nach in einem festen chemischen Zusammenhang mit dem Lösungsmittel stehen, so ist eine typische totale Ausflockung durch geringe Mengen von Salzen bei ihnen nicht zu erzielen. Sind also die Suspensoide labile Kolloide, so sind die Emulsoide stabile Kolloide. Es ist ersichtlich, daß man aus derart empfindlichen Stoffen, wie es die wahrhaften Suspensoide sind, kein dynamisches System der lebenden Substanz aufbauen könnte, denn ein solches System würde ja bei der ersten Berührung mit Elektrolyten sozusagen zusammenstürzen und nicht wieder aufbaufähig sein. In der Tat bestehen die kolloiden Anteile der lebenden Substanz beinahe ausschließlich aus hydrophilen Kolloiden, vor allem den Eiweißkörpern. Wo Kolloide mit den Suspensoiden angenäherten Eigenschaften dabei mitwirken — wie z. B. das Cholesterin — da haben sie in diesem dynamischen System ihre ganz besondere Funktion. Die Hauptsache ist jedenfalls, daß die Wechselwirkung zwischen Emulsoiden und Elektrolyten eine gänzlich andere, eine anpassungsfähigere und vor allem in vollem Umfange umkehrbare Verschiebung der dynamischen Verhältnisse des Systems ist.

Wenn man der wässerigen Lösung eines Emulsoids geringe Mengen von Elektrolyten zuführt, so geschieht zunächst gar nichts; nur durch relativ sehr große Salzmengen erfolgt schließlich eine Trennung der festen und flüssigen Phase. Diesen Vorgang benutzt auch die Technik in großem Maßstab, um z. B. Kernseifen aus ihrer Lösung durch Zusatz von Kochsalz abzuscheiden: man nennt ihn deswegen „Aussalzung“. Es ist dies im Grunde nichts anderes als eine Wasserentziehung durch Bindung an das Salz, so daß schließlich das Kolloid nicht mehr genügend Lösungsmittel vorfindet und sich in fester Form abscheidet. Das Hauptcharakteristikum dieser Aussalzung ist aber, daß nicht wie bei den Suspensoiden eine völlige Scheidung zwischen dem Dispersoid und dem Dispersionsmittel eintritt. Es wird ja bei der Aussalzung der festen Phase nur ein Teil des Wassers entzogen, und so können wir feststellen, daß auch diese sozusagen feste Phase noch große Mengen von Wasser enthält. Es tritt also eine Schei-

dung nur insofern ein, als sich zwei nur zahlenmäßig nach ihrem Wassergehalt verschiedene Phasen ausbilden: eine sozusagen feste, die wenig Wasser und viel kolloide Substanz enthält, und eine flüssige, die aber auch nicht aus reinem Wasser besteht, sondern nach wie vor den kolloiden Stoff in Lösung erhält. Man nennt infolgedessen diese sog. feste Phase mit ihrem reichlichen Wassergehalt noch mit dem besonderen Namen *Gel*, während man die flüssige Phase als *Sol* bezeichnet¹⁾. Die Gele, die man im praktischen Leben auch *Gallerten* nennt, sind im allgemeinen weiche Massen von geringer Formbeständigkeit, wie sie ja jedem Laien als Gelatine und dergl. bekannt sind.

Wichtig ist, daß diese Vorgänge vollkommen und ohne weiteres umkehrbar sind. Man kann ein Gel durch erneuten Zusatz von Wasser in ein Sol umwandeln, ebenso wie man ja auch z. B. trockene Gelatine durch Zusatz von Wasser erst in eine Gallerte, ein Gel, verwandeln und schließlich in Lösung bringen kann.

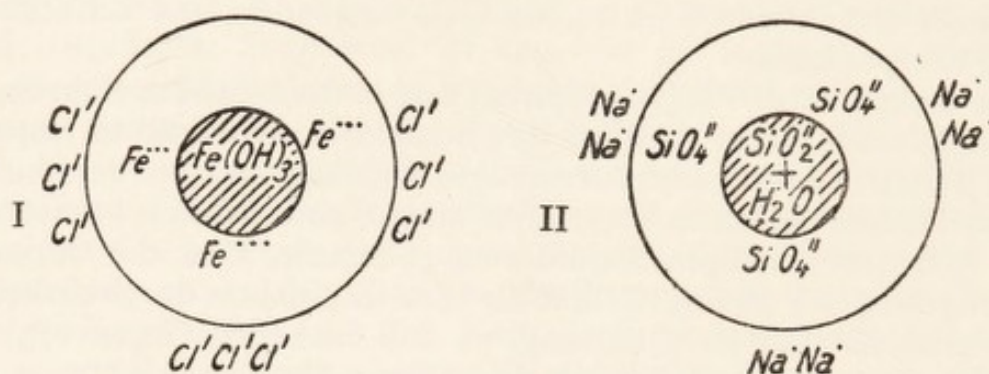
Diese umkehrbaren Vorgänge spielen nun in der lebenden Substanz eine ausschlaggebende Rolle, da diese ihre Struktur fortdauernd in Anpassung an ihre Berührung mit verschiedenartigen Elektrolyten resp. verschiedenen Konzentrationen derselben Elektrolyte ändert und dadurch immer wieder erneut sich den jeweiligen Anforderungen anpaßt. Den der Aussalzung entgegengesetzten Vorgang, nämlich die Wasseraufnahme durch ein kolloides Gel, bezeichnet man als **Quellung**, so daß man den Gegenvorgang der Entziehung von Wasser außer mit dem Worte Aussalzung auch als *Entquellung* bezeichnet. Quellung und Entquellung an den Kolloiden der lebenden Substanz sind also nur zwei Richtungen eines völlig umkehrbaren Prozesses. Es bilden sich dabei ständig Gleichgewichte aus, die von den verschiedensten biologischen Faktoren abhängig sind, so z. B. von der Art des Kolloids selbst, von der Reaktion der umgebenden Flüssigkeit, also der Wasserstoffzahl, der Temperatur und schließlich der Art und Konzentration der Elektrolyte; und mit diesen Gleichgewichten ändern sich dauernd die Prozesse an der lebenden Substanz eben in Anpassung an diese äußeren Verhältnisse. Es sind also wieder diese verschiedenen Quellungszustände einer der entscheidenden Faktoren für das Funktionieren der Zellkräfte in Bezug auf die Adsorption und die Permeabilität.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist dabei noch die Tatsache, daß die Quellung ein freiwillig verlaufender Vorgang ist, mit dem eine relativ große *Arbeitsleistung* verbunden ist. Der Versuch, daß man durch Aufschütten von Wasser in einen geschlossenen Topf voller Erbsen den Topf zersprengen kann, ist ja allgemein bekannt. Es ist zweifellos, daß diese relativ große Ausbeute an arbeitsfähiger Energie eine wesentliche Rolle bei den Vorgängen der Arbeitsgewinnung aus chemischer Energie an Membranen spielt, die wir oben als wahrscheinliches Kennzeichen der chemodynamischen Maschine lebende Substanz erwähnt haben.

Neben diesen Quellungserscheinungen spielen weiter *elektrische Kräfte* an den Kolloiden eine sehr erhebliche Rolle. Sie ist verschieden,

¹⁾ Die Namen sind bequeme Abkürzungen für die Begriffe Festwerden von *gelare* = gefrieren, und *solvere* = lösen.

je nachdem es sich um Suspensioide oder Emulsoide handelt; hier interessieren uns natürlich nur die für die Zellphysiologie wichtigen Erscheinungen an den Emulsoiden. Die Grundlage aller dieser Erscheinungen ist die Tatsache, daß alle in einer Flüssigkeit suspendierten Teilchen elektrische Ladungen aufweisen. Die Flüssigkeit selbst nimmt dann die entgegengesetzte Ladung an. Diese Ladungen sind nach PAULI so verteilt, daß stets ein relativ großer ungeladener Komplex einige wenige Ionen durch Adsorption an die Oberfläche bindet, so daß die entgegengesetzten Ionen abdissoziieren und sich so eine „elektrische Doppelschicht“ ausbildet. Diese großen Gebilde nennt MICHAELIS Acidoide resp. Basisoide. Man kann z. B. kolloides Eisenhydroxydsol (das stets Spuren von Anionen enthält) etwa wie folgt veranschaulichen (I), und Kieselsäuresol dementsprechend (II).



Die elektrische Ladung der kleinen Teilchen hängt mit ihrer chemischen Natur zusammen; die basischen Stoffe, wie z. B. alle Metallhydroxyde, ferner einige kolloide organische Farbstoffe sind positiv geladen, die sauren, z. B. Kieselsäure, Sulfide, Eosin, die Metallsole, sind negativ geladen. Die Proteine endlich zeigen je nach den Umständen wechselnde Ladung. Sie treten als Eiweiß-Ionen auf, und haben wie alle Ionen die Eigenschaft, im elektrischen Strom in bestimmter Weise zu wandern.

Sendet man durch eine kolloidale Lösung einen elektrischen Strom, so wandern die Partikeln mit dem Strom, und zwar gehen die negativ geladenen Partikeln zur Anode, die positiv geladenen zur Kathode, so daß man sie demgemäß auch als anodische resp. kathodische Kolloide bezeichnet. Die Erscheinung selbst nennt man *Kataphorese*; sie ist dadurch bedingt, daß das elektrische Feld an den adsorbierten Ionen ansetzt, diese zur Anode resp. Kathode zieht und dadurch das ganze Teilchen in Bewegung setzt.

Die elektrischen Ladungen tragen, wie oben erwähnt, zur Aufrechterhaltung der kolloidalen Lösung bei, dadurch, daß sie die Zusammenballung zu größeren Komplexen verhindern helfen. Infolgedessen steht mit ihnen eine der wichtigsten Erscheinungen an kolloidalen Lösungen in Zusammenhang, nämlich die *Ausfällung durch Elektrolyte*. Da dies in reiner Form aber hauptsächlich an Suspensoiden zu beobachten ist, so wollen wir darauf nicht weiter eingehen. Denn bei den Eiweißkörpern, als den Hauptbestandteilen biologischer Kolloidsysteme, werden die Verhält-

nisse dadurch tiefgreifend geändert, daß sie mit dem Lösungsmittel selbst in Beziehungen stehen, und das hängt wieder damit zusammen, daß sie als Elektrolyte, und zwar als amphotere Elektrolyte (I o n p r o t e i n e) aufzufassen sind.

Unter amphoteren Elektrolyten oder Ampholyten (A) verstehen wir solche Stoffe, die sowohl als S ä u r e wie als B a s e fungieren können, d. h. mit anderen Worten, die sowohl Anionen als auch Kationen bilden können; vielfach als Z w i t t e r i o n e n bezeichnet. Schematisch kann man ihnen die Formel $+HAOH^-$ zuschreiben, die sie in ungeladenem Zustande besitzen, während sie je nach der Ladung das Kation AH^+ , oder das Anion $A OH^-$ abdissoziieren können. Wenn man z. B. neutrales Albumin in HCl bringt, so bildet sich ein „Albuminiumchlorid“ (Säureeweiß), das in ein Kation $[AlbH]^+$ und das Anion Cl^- dissoziiert; umgekehrt würde in Natronlauge ein albuminsäures Natrium (Alkalieweiß) entstehen, das in das Anion $[AlbOH]^-$ und das Kation Na^+ dissoziiert.

Das Kation wird, wenn wir das Protein schematisch als Aminosäure resp. Polypeptid betrachten, von dem positiven Ende des Dipolgebildes $+NH_3-R-COO^-$ gebildet, das Anion vom negativen. Wenn wir also R durch „Alb.“ ersetzen, so haben wir für Säureeweiß $Cl^- + [NH_3 Alb COOH]$ und für Alkalieweiß $[HO NH_3 Alb COO]^- Na^+$, wobei natürlich die Dissoziation am einen oder anderen Ende entscheidend von der Reaktion des Mediums abhängt.

In einer (praktisch nicht existierenden) Lösung, die von den Ionen des Wassers nur H-Ionen, keine OH-Ionen enthielte, würde der Ampholyt nur als positiv geladenes Kation AH^+ auftreten, in einer Lösung mit nur OH nur als negativ geladenes Anion AOH^- . In den praktisch allein vorhandenen Lösungen, die sowohl H als OH enthalten, wird der Ampholyt also sowohl Kationen wie Anionen bilden. Immerhin werden in stark sauren Lösungen mit großem Überschuß an H^+ die Kationen des Ampholyten weit überwiegen, das Protein wird vorwiegend als Base auftreten; und umgekehrt als Säure in stark alkalischen Lösungen. Je geringer aber der Überschuß von H^+ resp. OH^- , um so geringer wird auch der Überschuß an der einen Art von Eiweißionen, und gleichzeitig sinkt der Gehalt an Ionen überhaupt, je weniger sauer, resp. alkalisch das Medium wird.

Bei einer bestimmten H-Ionenkonzentration („Wasserstoffzahl“ h) und gleichem Salzgehalt des Milieus tritt nun ein wichtiger Zustand ein, bei dem gleichviel Eiweißkationen und Eiweißanionen gebildet werden, und von beiden überhaupt nur verschwindend wenig, so daß das Eiweiß praktisch ungeladen, neutral ist. Früher nahm man an, daß dieser Neutralpunkt mit der Neutralität des Mediums, wo also $[H^+] = [OH^-]$ ist, zusammenfällt, nach neueren Feststellungen liegt dieser sog. **isoelektrische Punkt** bei einer schwach aber deutlich sauren Reaktion, also bei einem Überschuss an H^+ -Ionen, der für jede Eiweißart verschieden ist. Da bei diesem Punkt sich die Eigenschaften des Proteins tiefgreifend ändern, indem es kurz ausgedrückt Eigenschaften eines Suspensoids annimmt, andererseits die Annäherung an diesen Wendepunkt von der Wasserstoffzahl abhängt, so würde eine Annäherung an den isoelektrischen Punkt starke Verschiebungen im dynamischen Gleichgewicht bedeuten, und deshalb ist in der lebenden Substanz für ausgezeichnet wirkende Regulationen gesorgt, welche die Wasserstoffzahl immer möglichst weit von diesem gefährlichen Punkte fernhalten.

Dagegen haben diese elektrischen Erscheinungen auch im lebenden System indirekt eine sehr große Bedeutung, weil sie mit der Beeinflussung des kolloiden Zustandes durch Elektrolyte zusammenhängen. Wir haben

oben die Entquellung durch Elektrolyte nur als generelle Erscheinung geschildert; in Wirklichkeit wirken aber die physiologisch in Betracht kommenden Ionen vollkommen verschieden; und damit ist wiederum ein Mittel gegeben, um die für das Funktionieren des Zellapparates so wichtigen Gleichgewichte zu garantieren. Die entquellende, also ausfällende Wirkung der Salze ist nach ihrer Stärke in Reihen zu ordnen, eine für Anionen und eine für Kationen, die man nach ihrem Entdecker als die HOFMEISTER'schen Reihen (oder auch als lyotrope = löslichkeitsbeeinflussende Reihen) bezeichnet. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Kationen fällend wirken, die Anionen quellend. Und so entstehen durch die Kombination verschiedenartiger Ionenpaare je nachdem quellende oder entquellende Wirkungen. Neben der chemischen Natur ist auch die Konzentration maßgebend; so wirkt der wichtigste aller biologischen Elektrolyte, das Kochsalz (NaCl), je nach der Konzentration quellend oder entquellend.

Es sei hier noch eines Vorgangs kurz gedacht, der zwar experimentell in der Hauptsache durch das Studium abnormer Vergiftungsvorgänge untersucht worden ist, der aber wahrscheinlich auch im normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge an den Zellen vorkommt, nämlich die Wirkung oberflächenaktiver Stoffe auf die Kolloide. Wenn man solche Stoffe, wie z. B. Alkohol, Chloroform usw. auf die geladenen Kolloide einwirken läßt, so reichern sie sich, wie oben geschildert, unter Adsorption an den Oberflächen an. Dadurch besetzen sie diese Oberflächen, verdrängen die für das dynamische Gleichgewicht entscheidenden Ionen und machen dadurch den Zellapparat funktionsuntüchtig, was eben als Vergiftung, als **Narkose** der Zelle erscheint. Wie alles im biologischen Geschehen, ist auch dies kein reiner Vorgang insofern, als eben die Zelloberflächen nicht nur aus Eiweiß bestehen, sondern auch, wie wir später sehen werden, aus Kolloiden von fettähnlicher Natur; und da zu diesen fettähnlichen Substanzen die narkotischen Mittel eine besondere Verwandtschaft haben und sich reichlich in ihnen auflösen, so tritt diese Lipoidlöslichkeit der Narkotika als zweite Ursache für die Vergiftung hinzu. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich solche oberflächenaktiven Stoffe in sehr geringfügiger Konzentration auch in der Norm im Körper bilden und durch die beiden eben genannten Erscheinungen die dynamischen Gleichgewichte an den Zellen regulieren helfen. Denn „Vergiftung“ ist ja immer nur ein Ausdruck für eine die Norm überschreitende Verlagerung biologischer Gleichgewichte.

II. Der Aufbau der lebenden Substanz.

Nach diesen Vorbemerkungen über die Gesetze des kolloiden Zustandes und seiner Wechselwirkung mit den Elektrolyten können wir nun daran gehen, uns ein Bild davon zu machen, wie, morphologisch und chemisch gesprochen, sich die lebende Substanz aufbaut, um ihren Zwecken als sich selbst regulierende Maschine nachkommen zu können. Man hat sich früher vorgestellt, die lebende Substanz, das **Protoplasma**, sei eine ganz besondere Gruppe von Stoffen mit ungeheuer großen Molekülen, die, in ihrem inneren Bau fest und unerschütterlich, sozusagen in ihren Außenbezirken sehr empfindliche reaktionsfähige Gruppen besitzen sollten, die im Rahmen der Lebensvorgänge sich chemisch verändern. Diese Vorstellung besonderer „Riesenmoleküle“ haben wir heute nicht mehr nötig. Wir wissen, daß es keine chemische Substanz Protoplasma gibt, sondern daß die lebende Substanz aufgebaut ist aus den-

selben Stoffen, die wir auch einzeln als chemische Körper kennen, aus Eiweißkörpern, fettartigen Substanzen, Kohlenhydraten und anorganischen Salzen. Da wir also heute mit dem Worte Protoplasma keinen besonderen Struktursinn mehr verbinden, so können wir nun dieses Wort ohne weiteres mit dem bisher gebrauchten Begriffe „lebende Substanz“ gleichsetzen und uns seiner als bequeme Abkürzung bedienen. Das Protoplasma ist also keine Einzelsubstanz, sondern ein zweckvoll aufgebautes Gemisch. Seine organischen Kerne bilden die Gerüstkolloide, als welche in der Hauptsache wohl die Eiweißkörper anzusehen sind. Mit diesen gemischt sind die weiteren Stoffe des Protoplasmas, in der Hauptsache eben die fettartigen Stoffe (*Lipide*) und die Salze, alles durchtränkt selbstverständlich mit Wasser in halb freiem, halb gebundenem Zustande, wie dies eben bei hydrophilen Kolloiden stets der Fall ist.

Wir wollen uns damit begnügen, darauf hinzuweisen, daß das Wort „Gemisch“ hier einen besonderen Sinn annimmt. Es ist nicht ein bloßes mechanisches Gemisch, wie wenn man etwa Kohlenpulver und Sand durcheinander schüttelt, sondern alle die Stoffe, welche dieses sozusagen Gemisch bilden, stehen auch miteinander in näheren Beziehungen *chemischer* Natur. Es sind nur nicht die einfachsten chemischen Bindungen atomistischer Art, wie sie etwa im Wasser zwischen Wasserstoff und Sauerstoff herrschen, nicht „Hauptvalenzbindungen“, sondern es sind Kräfte höherer Art zwischen den Molekülen, gleichgültig ob man sie Nebenvalenzkräfte, Molekular-Kräfte oder schließlich Adsorptionskräfte nennen will. Die unendlichen Diskussionen früherer Tage, ob im Protoplasma eine wirkliche Verbindung etwa zwischen Lecithin und Eiweiß, ein „*Lecithalbumin*“ existiert oder nicht, sind heute wesenlos geworden: bei dieser „Verbindung“ zwischen Lecithin und Eiweiß handelt es sich ebenso wenig um eine einfache mechanische Vermischung, wie es sich um eine streng zahlenmäßige echte chemische Verbindung handelt; und man kann ebenso gut sagen, daß Eiweiß und Lecithin durch Nebenvalenzkräfte aneinander gebunden sind, wie daß Lecithin an Eiweiß adsorbiert ist. WILLSTÄTTER bezeichnet deshalb diese Verbindungen besonderer Art zwischen hochmolekularen Stoffen mit dem neuen Kennwort „*Symplexe*“ (s. u.).

Die Hauptsache ist, daß sich aus diesem Zustand gegenseitiger zweifellos noch chemischer Bindungen ein Gerüstwerk bestimmter Art aus allen diesen Stoffen aufbaut. Man hat viel darüber diskutiert, welchem mechanischen Modell der Aufbau des Protoplasmas gleichzusetzen ist, ob es mehr eine Schaumstruktur oder eine Wabenstruktur hat, oder ob es endlich mehr einer Membran mit eingefügten feinen Löchern oder Kanälchen, kurz gesagt einem Sieb ähnelt. Vermutlich sind alle diese Erklärungen gleich richtig und gleich falsch. Es ist jedenfalls sicher nachgewiesen, daß die Oberflächen des Protoplasmas tatsächlich Poren enthalten, daß aber durch dieses Sieb nicht wie bei einem gewöhnlichen Sieb jede flüssige Substanz hin und her passieren kann, sondern daß hier als Wächter der Durchfahrt starke elektrische Kräfte walten. Diese können ganz direkt in Erscheinung treten, indem sie z.B. entgegengesetzt geladenen Ionen durch ihre Festhaltung den Durchgang sperren, sie können aber auch als chemische Kräfte auftreten, die wiederum durch sagen wir nun adsorptive Festhaltung der Stoffe sie mehr oder minder leicht hindurchpassieren lassen. Wir können uns jedenfalls ganz generell die lebende Substanz aufgebaut denken aus einem *lockeren Gerüst-*

werk organischer Stoffe mit Löchern und Poren, alles dieses durchtränkt mit wässrigen Lösungen der überall vorhandenen Elektrolyte. Diese organischen Stoffe stehen auch ihrerseits miteinander in chemischen Beziehungen, aber die Festigkeit dieses Aneinandergebundenseins wechselt mit dem Zustande des Protoplasmas selbst und durchläuft alle Stadien von dem einfachen Nebeneinanderruhen bis zu ziemlich festen Bindungsformen.

Es gibt da unendlich feine Nuancen, wie sie kürzlich insbesondere für den Zustand der Fermente in den Zellen RICHARD WILLSTÄTTER untersucht hat. Zum Teil sind die Fermente in frei gelöstem Zustande vorhanden (L y o - E n z y m e), zum Teil mehr oder weniger fest an das ganze Kolloidsystem der Zelle verankert (D e s m o - E n z y m e). Ganz ähnlich verhält sich das Reserve-Kohlenhydrat der tierischen Substanz, das Glykogen, das ebenfalls alle Stadien von freier Ablagerung bis zu fester Bindung durchläuft, und nicht viel anders steht es bei einigen der heute im Mittelpunkt des Interesses stehenden Wirkstoffe, der Hormone und Vitamine, von denen ebenfalls einige ihre Wirksamkeit nur in Verbindung mit einem „kolloiden Träger“ entfalten. Es scheint sich also um ein durchgehendes Gesetz zu handeln, daß die Wirksamkeit vieler Zellstoffe sowohl in aktivem Sinne (als Katalysatoren), wie im passivem Sinne (als Abbaumaterial) durch diese Verankerung an den kolloiden Oberflächen auf das Vielfache gesteigert wird, wie dies den Adsorptionsgesetzen entspricht. WILLSTÄTTER schlägt vor, diese lockeren, auf Nebervalenzbindungen beruhenden Aggregate von kolloiden Trägern und definierten chemischen Stoffen als „Symplexe“ zu bezeichnen ¹⁾.

Nun müssen wir uns nur noch vor dem Fehler hüten, daß wir a l l e s, was wir bei der analytischen Untersuchung einer Zelle darin an chemischen Stoffen nachweisen können, ohne weiteres als Protoplasma bezeichnen.

Insbesondere bei den Pflanzenzellen führt der Mangel an Ausscheidungsmöglichkeiten für abgenutzte Stoffe dazu, daß sich in den Zellen allerlei Ballastmaterial ablagert, das gar nichts mit der eigentlichen lebenden Substanz zu tun hat. Aber sehen wir selbst von diesen reinen Ballaststoffen ab, so ist es immer noch sehr schwierig zu sagen, was von den Zellstoffen lebende Substanz ist und was nur sehr indirekt zur Unterstützung der Lebensprozesse ihr zugeordnet ist. Wir können bei den organischen Substanzen nicht sagen, welche von ihnen und welcher Anteil von ihnen zum lebenden System gehören, welcher Anteil sekundären Hilfsstoffen, wie etwa zellulären Nahrungsdepots, zellulären Stützsubstanzen („Membranstoffen“ im weitesten Sinne des Wortes u. dgl.) zukommt; wir können bei den anorganischen Stoffen nicht sagen, welche Art und welcher Anteil unmittelbar zur lebenden Substanz gehörig ist, welche nicht unmittelbar dazugehörige, sondern nur nach physiko-chemischen Gesetzen aufgenommene und v o r h a n d e n e Stoffe sind. So ist es zu verstehen, wenn wir heute noch nicht wissen, ob die so häufig gefundenen geringen Mengen von Brom, von Silicium, Aluminium, Arsen zum lebenden System gehören oder zufällige Bestandteile sind; wenn wir nicht sagen können, wieviel der an sich notwendigen Ionen, wie Na, Ca, $[PO_4]$, Systembestandteile oder Begleitstoffe sind.

Noch viel mehr gilt dies für die organische Materie, aus der die Zelle als analytisches

¹⁾ WILLSTÄTTER wählt diesen neuen Ausdruck, um eine Trennungslinie zu schaffen gegenüber den bisher schon bekannten K o m p l e x -verbindungen im Sinne A. WERNERS. Diese sind ebenfalls durch Nebervalenzkräfte zusammengehaltene chemische Verbindungen höherer Ordnung, aber im Gegensatz zu den Symplexen nach zahlenmäßig strengen Regeln, so daß man ihnen wahrhafte chemische Formeln zuschreiben kann. Ihre wichtigsten Beispiele finden sich in der anorganischen Chemie bei den komplexen Salzen und Säuren; jedoch kennen wir auch in der organischen Chemie zahlreiche solche Verbindungen.

Material sich zusammensetzt. Wir können nur sehr grob in dem Sinne aufteilen, daß das Zellmaterial Proteine enthält, Kohlenhydrate, Phosphatide, Cholesterin, Nucleoproteide und allerlei anderes. Aber was davon — qualitativ und quantitativ — nun zum eigentlichen System gehört, ist weder prinzipiell noch tatsächlich irgendwie exakt festzulegen. Die lebende Substanz hat z. B. sicherlich in sich selbst Energiereserven an Fett und Glykogen; sind diese nun integrierende Bestandteile des Systems oder stehen sie nur, funktionell getrennt, zu seiner Verfügung? Gibt es außer dem Proteinanteil, der zur eigentlichen lebenden Substanz gehört, noch einen anderen, der nur Baumaterial-Reserve ist¹⁾? Soll man die auf dem Wege der Synthese durch die Aufbaukräfte der Zelle befindlichen Vorstufen von Sekreten oder von interzellulären Stützsubstanzen zum lebenden System rechnen? Gehören die Mengen an Regulationsstoffen, die wir im Zellmaterial, und sogar, wie oben bemerkt, an Proteine verankert finden, die Hormone, Vitamine und Enzyme, zum System oder nicht? Das sind Fragen, die sich kaum beantworten lassen.

Nur durch gewisse mehr traditionelle Beschränkungen kann man den entscheidenden Begriff einengen. So werden z. B. die Bestandteile des Zellsaftes in den Vakuolen ganz allgemein, die scharf abgegrenzten Körnchen (*Mikrosomen*) meist nicht zum eigentlichen System gerechnet, sondern als Hilfsstoffe betrachtet (paraplasmatische, ergastische Substanzen). Nicht zum System gehören ferner die Stoffe, die reine Schutz- oder Trennungsfunktionen vollziehen, wie die Membranstoffe, oder noch nicht ausgeschiedene Umwandlungs- und Abbaustoffe darstellen; solche sind gewöhnlich ohne weiteres mikroskopisch-topographisch von der lebenden Substanz abtrennbar. Vor allem bei der Pflanze muß z. T. wenigstens die Zelle selbst als Ablagerungsstelle für allerlei nicht mehr gebrauchte Abbaustoffe dienen, indem diese in eine irgendwie nicht mehr störende Umbauform verwandelt und abgelagert werden. Nur zum Teil können solche Stoffwechselschlacken in sich ablösende Gewebe abgeschoben werden (Borke u. dgl.); zum Teil bleiben sie innerhalb des Pflanzenkörpers in und zwischen den Zellen liegen und machen in ihrer Gesamtheit die chemisch so überaus mannigfaltige Zusammensetzung der pflanzlichen Substanz aus.

Aus alledem geht hervor, daß wir das chemische System der lebenden Substanz nicht exakt beschreiben können. Aber das ist im großen betrachtet kein solcher Mangel, daß eine biologische Würdigung daran scheitern könnte. Es ist gar nicht so wichtig, daß wir nicht mit voller Exaktheit die einzelnen Bestandteile bezeichnen und messen können. Wir können trotzdem mit dem mehr konventionellen und zahlenmäßig nicht fest umrissenen Begriff alle Prüfungen vornehmen, alle Ableitungen machen, zu denen uns unsere Kenntnisse bisher überhaupt befähigen. Wir können uns also von diesen Skrupeln praktisch freimachen. Zum mindesten, wenn wir die ganz zweifellos abtrennbaren einfachen Zelleinschlußsubstanzen bei Seite stellen, und für die einfacheren Verhältnisse der Tierzellen können wir für die biologische Betrachtung ein genügend fundiertes Bild des chemischen Systems geben, wobei dann nur noch für die einzelnen *Abschensbestandteile* die mehr praktische und experimentell prüfbare Frage erwächst, ob der analytische Befund neben den Hauptstoffen und wesentlichen Nebensstoffen noch zufällige Beimengungen zeigt, die weder zum System noch zu den biologisch wichtigen Zelleinschlußstoffen gehören.

Wir haben bereits im vorangegangenen Kapitel auseinandergesetzt, daß die Maschine lebende Zelle sich dadurch von allen anderen Maschinen unterscheidet, daß bei ihr im Großen und Ganzen der Leib der Maschine aus denselben Baustoffen errichtet ist, wie sie andererseits als Betriebsstoffe

¹⁾ Von den Reserveorganen der Pflanzen ist hierbei abgesehen.

dienen. Dieser von allen anderen Maschinen völlig abweichende Bauplan ist nur dadurch durchführbar gewesen, daß hier eben Baustoffe ganz besonderer Art verwendet worden sind. Die Stoffe müssen die beiden zunächst schwer miteinander zu vereinbarenden Eigenschaften haben; die notwendige elastische Stabilität, um als Baustoffe dienen zu können, und die nötige Angreifbarkeit gegen abbauende chemische Kräfte, um als Energiematerial nutzbar zu sein. Dieser Rolle können nur die dazu vorherbestimmten Stoffe dienen, nämlich einige hochmolekulare Kohlenstoffverbindungen im kolloiden Zustand. Sie sind an sich stabil und elastisch, können im Aufbau bestimmte Strukturen bilden, gestatten eine Architektonik der Zelle, Bewegungserscheinungen, Reizbeantwortungen und alles das, was zum Bereich der Biologie der Zelle gehört. Sie sind aber bei alledem chemisch empfindliche Stoffe, die bei Anwesenheit der an sie spezifisch angepaßten Reaktionsbeschleuniger, der Fermente, zunächst hydrolytisch leicht in chemisch hoch reaktionsfähige Stoffe gespalten werden, die nun wieder den Angriffen weiterer abbauender Kräfte, insbesondere der Oxydation (durch Wegnahme von Wasserstoff, Ddehydrierung, und das Eingreifen freien Sauerstoffes) leicht zugänglich sind. So wird unter dem Einfluß der Enzyme aus dem Baumaterial das Betriebsmaterial; aus der Stabilität wird eine Aktivität; das ist die eine Bedeutung des enzymatischen Geschehens, auf die wir zurückkommen. Hier ist es nur erwähnt, um zu zeigen, daß die Enzyme zum Bauplan der lebenden Zelle, als integrierende Bestandteile des chemischen Systems Protoplasma, gehören. Unmittelbar an die Enzyme anschließend, von ihnen nur definitionsgemäß als nicht kolloide Stoffe abgetrennt, finden wir noch andere Katalysatoren, die sog. Zwischenkatalysatoren als ebenfalls zum System gehörig, z.B. chinoide Farbstoffe, Vitamin C (Ascorbinsäure), Hormone, schwefelhaltige Stoffe usw.

Das Protoplasma besteht also zunächst betrachtet aus einem System organischer Kolloide: Proteine, Phosphatide, Carotinoide, Sterine, in zweiter Linie Kohlenhydrate, und Wasser. Wäre nun aber ein solches kolloides System physiko-chemisch unbeweglich, so könnte es wieder seinen Dienst nicht erfüllen. Wohl könnte es die rein architektonischen Anforderungen des Zellaufbaues in bezug auf Oberflächenbildung, Herichtung von Trennungswänden für die einzelnen Zellreaktionen, Porenbildung usw. erfüllen. Aber das ganze System wäre ein völlig starres, für den Zellbetrieb mit den außerordentlichen Anforderungen an „Beweglichkeit“ in jedem Sinne, an Anpassungen aller Art, völlig ungeeignetes Substrat. Es müssen Vorkehrungen getroffen sein, um aus diesem an sich statisch starren Kolloidgerüst des Protoplasmas ein anpassungsfähiges dynamisches Gebilde zu machen, und dies ist allgemein gesagt die Rolle der Elektrolyte im System Protoplasma.

Das gesamte so unerhört komplizierte physiko-chemische Gehaben des chemischen Systems Protoplasma ist vorwiegend durch den wechsellvollen Einfluß der Elektrolyte bedingt. Die Oberflächenspannung, die Diffusion und Osmose, die Quellung und Entquellung, die Ultrafiltration, das Entstehen elektrischer Potentialdifferenzen mit ihren Folgen für Kataphorese und elektrische Ströme, die Adsorptionserscheinungen und damit die Per-

meabilität und die gesamte Strukturkatalyse an den Zelloberflächen; alle diese Erscheinungen sind durch Elektrolyte bedingt; sie bilden ein ganz eigenes großes Kapitel der Biologie des lebenden Systems. Nicht nur, daß jedes gegebene System von Elektrolyten das chemische System an sich besonders beeinflußt, und die Elektrolyte in ihren Wechselbeziehungen, z. B. durch Gegenspiel verschiedener Elektrolyte (Ionenantagonismus), höchst verwickelte Bilder aufweisen; sie wirken auch auf die verschiedenen Anteile des Protoplasma ganz verschieden, anders auf die Proteine, anders auf die Phosphatide, anders auf die Sterine. Je nach den Elektrolytbedingungen kann, um hier nur eines zu betonen, das Oberflächensystem so beschaffen sein, daß in einem Protein-sol als Dispersionsmittel sich Phosphatide als disperse Phase befinden, und umgekehrt. So ist das ursprüngliche Bild vom „Protoplasma“ als einer organisch hochkomplexen Verbindung schon in dieser Hinsicht vollkommen veraltet, weil viel zu primitiv. In das Bild des Protoplasma gehören die verschiedenen Elektrolyte mit absoluter Notwendigkeit hinein.

Ebenso unentbehrlich für den geregelten Betrieb in dem System „Lebende Substanz“ wie die Elektrolyte sind aber eine Reihe organischer Substanzen, die man ganz allgemein als Wirkstoffe oder Regulationsstoffe zu bezeichnen pflegt. Ob man sie alle oder nur einen Teil von ihnen als unmittelbar zum System lebende Substanz gehörend ansehen will, ist z. T. bisher nicht klar zu stellen, weil unsere Kenntnisse über den Mechanismus ihrer Wirkung noch zu lückenhaft sind, z. T. eine reine Definitionsfrage.

Man kann z. B. sagen, daß alle derartige Substanzen, die an den Zellprozessen als wahrhafte Katalysatoren beteiligt sind, zum System an sich gehören. Dann aber richtet sich die Entscheidung eben wieder nach der Frage, wie man Katalyse zu definieren hat, und grade in dieser Beziehung stehen wir mitten in einer neuartigen Entwicklung (die freilich, wie dies so häufig der Fall ist, auf die älteste Definition der Katalyse von BERZELIUS 1837 zurückgeht). Nimmt man die seit einem Menschenalter bevorzugte Definition an, daß Katalyse nichts anderes ist, als eine Beschleunigung an sich vonstatten gehender Vorgänge, so engt man den Begriff der Katalysatoren in der lebenden Substanz ein auf die Fermente und die ihnen in der Wirkung nahe verwandten nicht kolloiden Reaktionsbeschleuniger, die bereits erwähnten Zwischenkatalysatoren. Auch dann gehören mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bereits einige der Hormone und Vitamine zu den Katalysatoren und damit zum engeren System, da sie eben wie das Vitamin B₂ und C, andererseits vielleicht Adrenalin und Insulin, direkt die oxydativen Abbaureaktionen beschleunigen.

Legt man aber der Katalyse die Definition zugrunde, daß sie nicht nur in ihrer Richtung und ihrem Wesen festliegende chemische Prozesse beschleunigen kann, sondern daß der Katalysator durch seine besonderen Kräfte auch die Prozesse ändern, d. h. in bestimmte Richtungen der Reaktion zwingen kann, so erfährt der Begriff eine grundsätzliche Erweiterung von ungemeiner Tragweite; und nach den Erfahrungen der katalytischen Technik scheint diese Umformung des Begriffes unvermeidlich zu sein (Näh. bei Katalyse). Dann müssen wir nämlich grundsätzlich alle

Hormone und Vitamine, daneben noch zahlreiche weitere Wirk- und Regulationsstoffe zu den Katalysatoren rechnen, wenn sie eben die bestimmten Richtungen aller Zellprozesse, wie sie für ein Organ oder einen Organismus charakteristisch sind, herbeiführen helfen. Dies gilt ganz grundsätzlich auch dann, wenn wir die Einzelheiten dieser Beeinflussungen noch nicht kennen, wie dies leider noch bei den meisten Wirkstoffen der Fall ist. Sie sind aber eben sicher in diesem Sinne Katalysatoren und würden also definitionsgemäß zum System lebende Substanz gehören. Hormone und Vitamine darf man in dieser Hinsicht nicht mehr trennen, wie denn überhaupt die ganze Einteilung sich als ziemlich wesenlos herausgestellt hat; und daran schließen sich noch weitere z. T. ungemein wichtige Regulationsstoffe, die man bisher weder zu den Hormonen noch zu den Vitaminen im engeren Sinne gerechnet hat, so die verschiedenen Wachstumsstoffe (Auxine, Bios), die organbildenden Stoffe und endlich die spezifischen Stoffe der Vererbung (s. u.). Alle diese Stoffe bilden biologisch eine Einheit, man kann sie allgemein als Wirkstoffe bezeichnen; und wenn man die neue Definition annimmt, auch als Katalysatoren.

Mit dieser Dreieit: organische Bau- und Betriebsstoffe, Elektrolyte und Katalysatoren im erweiterten Sinne, ist der chemische Bauplan des Protoplasma in der Hauptsache umrissen.

Was es sonst noch gibt, sind Dinge, die unklar an den Grenzen stehen. Es können wesenswichtige Bestandteile des Systems sein, es können reine Betriebsstoffe, Aufbau-Zwischenstoffe und Abfallstoffe sein, sowie endlich Regulationsstoffe, welche die Zelle, sei es selbst bildet, sei es aus dem allgemeinen Versorgungssystem nur zum Zwecke der Vollziehung bestimmter Anpassungen entnimmt; darunter vielleicht auch einige Vitamine und Hormone. Das ist nicht klar abzugrenzen und auch nicht wichtig.

Es gibt sogar noch eine ganz besonders wichtige Gruppe chemischer Stoffe, die aber trotzdem nicht sicher zum eigentlichen System gehören: die Chromatine der Zellkerne, deren Bedeutung — außer für Fortpflanzung und Vererbung — für den Lebenshaushalt der Zelle trotz allen Bemühens noch viele dunkle Punkte darbietet.

Diese Schwierigkeit ist nur ein Teil der allgemeinen Komplizierung des chemischen Problems „lebende Substanz“. Bisher haben wir nur von der chemischen Struktur der Zelle überhaupt gesprochen und vorläufig „lebende Substanz“ gleich Protoplasma gesetzt. Aber der letztere Begriff wird auch vielfach in eingeschränktem Sinne benutzt, nämlich gleich Cytoplasma, also im Gegensatz zum Kern. Dieser hat nun zweifellos überhaupt einen ganz anderen chemischen Aufbau; nicht nur in dem Sinne, daß er sehr wenig Phosphatide, aber die für ihn charakteristischen „Nucleoproteide“ enthält, die wahrscheinlich nichts anderes sind als salzartige Symplexe des sauren Kolloids Nucleinsäure mit Proteinen. Auch diese scheinen wenigstens teilweise ganz anderer Art zu sein, als die eigentlichen Proteine des Cytoplasmas. Im Cytoplasma scheinen Proteine globulinähnlicher Natur mit Neigung zu Gerinnungserscheinungen wie beim ebenfalls den Globulinen zuzurechnenden Fibrinogen des Blutplasmas vorzuherrschen, wohl wieder im Interesse der Oberflächenarchitektonik. Außerdem befinden sich dort unlösliche Proteine, eine Art Gerüsteiweiß, die sog. Plastine, über deren Natur viel gestritten wird. Im Kern finden wir vielfach basische Proteine, wie die Histone, bei den Fischen die stark basischen sehr einfachen, an sich nicht mehr kolloiden Protamine. Im übrigen sind weder die Proteine des Cytoplasma noch die des Kerns genauer erforscht.

Der Kern enthält aber außer den Eiweißstoffen noch Substanzen, die wir chemisch noch nicht kennen, denen aber wohl zweifellos eine ganz unermesslich große Bedeutung zukommt. Es herrscht heute eine ziemlich einhellige Meinung darüber, daß die „Gene“, die Träger der Erbsubstanzen, nichts anderes sind als Katalysatoren ganz besonderer Art. In ihnen liegen die Eigenschaften verborgen, nach erfolgter Befruchtung die Entwicklung des Eies in jene ganz singuläre bestimmte Richtung zu lenken, die es bewirkt, daß das junge Lebewesen in allen entscheidenden Eigenschaften den elterlichen Individuen sich angleicht. Es sind also Katalysatoren im soeben erwähnten Sinne, welche die Fähigkeit haben, Reaktionen zu lenken. Wir werden uns mit dem zunächst abenteuerlich erscheinenden Gedanken vertraut machen müssen, daß wahrscheinlich auch das vitalste aller vitalen Probleme, nämlich die Vererbung, im Grunde auf einfachste chemische Prinzipien, wenn auch in unerhörter Verfeinerung zurückzuführen ist.

Ob der Kern außer diesem speziellen Dienste für Befruchtung und Vererbung noch besondere Aufgaben im Stoffwechsel hat, davon wissen wir noch sehr wenig; jedenfalls vollziehen sich die für uns hier wesentlichen Vorgänge an den Oberflächen des Cytoplasmas, sowohl der eigentlichen äußeren Grenzfläche gegen die Umwelt der Zelle, wie an den teilenden inneren Grenzflächen, die wir nicht als ein für allemal vorhanden, sondern als jeweilig sich bildend und wieder verschwindend anzunehmen haben. Ob in diesen Prozessen nun die Grenzfläche Cytoplasma-Kern besondere Funktionen hat, ist bisher kaum zu entscheiden. Jedenfalls müssen wir hier bei dieser allgemeinen Einführung davon absehen, und beschreiben das chemische System der lebenden Substanz ohne diesen Vorbehalt.

III. Die Bioelemente.

Als Bioelemente bezeichnet man alle chemischen Grundstoffe, die irgendwie mit dem Bau oder dem Betriebe der lebenden Substanz zu tun haben. Man kann sie grob unterteilen in folgende Gruppen: die erste wird repräsentiert durch die in großen Mengen vorhandenen eigentlichen Bauelemente. Da Baustoffe und Betriebsstoffe, wie mehrfach betont, dem Wesen nach identisch sind, so stellen diese Elemente gleichzeitig auch das Material für die in der lebenden Substanz abgebauten und Energie abgebenden Substanzen dar. Die zweite Gruppe sind die ebenfalls in großen Mengen vorhandenen, nur dem Betriebe dienenden, aber nicht im Bau selbst verankerten Elemente, also die in den Zellflüssigkeiten gelösten Salze. Die dritte Gruppe sind die Elemente, die zwar nicht die lebende Substanz als solche zusammensetzen, aber für den Aufbau, sei es der Zelle selbst, sei es des Gesamtorganismus wichtig sind, weil sie die Form erhalten, also die Zellwandstoffe für jede einzelne Zelle, besonders für die Pflanzenzelle, und die Gerüstsubstanzen, welche die verschiedenen Formen von Bindegewebe, Haut und Hautanhänge, Skelette usw. aufbauen. Zu diesen zahlenmäßig fast 100 % der gesamten Masse lebender Organismen ausmachenden Bioelementen treten nun eine große Reihe solcher, die nur in

sehr geringer Menge vorkommen, und deren Bedeutung oder Gleichgültigkeit noch in vielen Fällen unklar ist.

Es braucht nicht gesagt zu werden, daß diese schematisierte Unterteilung eine sehr unvollkommene ist. Nimmt man die einzelnen Elemente heran, so sieht man sofort, daß sich diese Gruppen vielfach überschneiden. Einige Elemente sind wesenswichtige Baustoffe und Betriebsstoffe der lebenden Substanz und in anderer Form Bestandteile der zum Betriebe nötigen Elektrolyte, in wieder anderer Form Bestandteile der Hilfsaufbauten außerhalb der lebenden Substanz in Zellwänden, Gerüsten und dergl. Trotzdem mag bei aller Unvollkommenheit diese schematische Scheidung doch zur ersten Orientierung zweckmäßig sein.

Die überwiegende Menge der eigentlichen lebenden Substanz besteht aus organischen Stoffen, d. h. chemischen Substanzen, als deren Bauprinzip die Zusammensetzung aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff anzusehen ist. Diese drei sind also die Bioelemente erster Ordnung. Es treten aber weiterhin mit großer Bedeutung Schwefel und Phosphor hinzu. Schwefel ist in organischer Bindung an eine Aminosäure als Cystin ein notwendiger Bestandteil sämtlicher eigentlichen Eiweißkörper, mithin also auch im Bau der lebenden Substanz selbst vertreten. Schwefelhaltige Ketten, die diese Aminosäuren noch gebunden enthalten, spielen fernerhin noch als Betriebsstoffe regulierender Art eine erhebliche Rolle, nämlich als das Glutathion aller Zellen, im Insulin, dem Wirkstoff der Bauchspeicheldrüse, und in anderen Hormonen. Wir treffen also schon hier sogleich auf die Zweifelt der Verwendungsform, indem der Schwefel ebenso wichtig als reiner Baustoff ist wie als Betriebsstoff. Noch viel mehr gilt dies vom Phosphor. Phosphor findet sich zwar in allen lebenden Organismen ganz ausschließlich in einer einzigen Form, nämlich in seiner höchsten Oxydationsstufe als Phosphorsäure, hat aber in dieser eine erstaunliche Wandlungsfähigkeit und ist eine der wichtigsten Lebenssubstanzen überhaupt. Phosphor als Baustoff finden wir innerhalb der eigentlichen lebenden Substanz in den fettähnlichen Substanzen der Zelle, den Phosphatiden, und den Nukleinen der Zellkerne. Ferner finden wir Phosphorsäure massenhaft abgelagert, an Kalk gebunden, in den Knochen der höheren Tiere, deren Skelett auf Trockensubstanz berechnet fast ausschließlich daraus besteht.

Als Betriebsstoff finden wir Phosphorsäure zunächst eingelagert in das Kasein der Milch, einen Eiweißkörper ganz besonderer Struktur, der niemals als Baustoff lebender Substanz benutzt wird, sondern sich eben nur in der Milch findet und als Betriebsmaterial zur Ernährung der jungen Säugetiere dient. Ähnliche phosphorhaltige Eiweißkörper finden sich in den Eiern der Vögel und der Fische, ebenfalls als Betriebsstoff für den Embryo bestimmt. Eine weitere Rolle als Betriebsstoff spielt die Phosphorsäure beim Umsatz der Kohlenhydrate. Schon in den Ablagerungen der Reservekohlenhydrate selbst ist sie vorhanden, beim Tier im Glykogen, bei der Pflanze in der Stärke; und wahrscheinlich ist auch schon diese Bindungsform für die Verwertung dieser Reserven wichtig. Aber noch wesentlicher ist, daß fast der gesamte Abbau der Kohlenhydrate, durch Gärung oder durch den damit fast identischen Spaltstoffwechsel tierischer

Gewebe, sich der Vermittlung der Phosphorsäure bedient, die an die Zucker angelagert und bei ihrem Abbau wieder abgestoßen wird. Wir kommen auf diese Dinge natürlich noch eingehend zurück und so seien sie hier nur angedeutet, ebenso wie die Tatsache, daß noch weitere Verbindungen der Phosphorsäure im katalytischen Betriebe der Zelle eine wesentliche Rolle spielen, so insbesondere im Muskel (die Phosphogene) und in der biologischen Oxydation in jeder Zelle, in Form des „zweiten Atmungsferments“. So steht die Phosphorsäure geradezu im Mittelpunkt der verschiedensten Lebensvorgänge.

Eine weitere Reihe von Stoffen dienen nun ganz ausschließlich der Aufrechterhaltung des Betriebes. Hierzu gehört als der wichtigste aller Betriebsstoffe der Sauerstoff, der zur Oxydation der Nährstoffe dauernd zugeführt werden muß und den wir außerdem an Wasserstoff gebunden im Wasser wiederfinden, dessen Anwesenheit selbstverständlich für jede Lebensäußerung überhaupt notwendig ist. Die eigentlichen Betriebsstoffe sind die gelösten Salze, die aus Anionen und Kationen bestehen. Von Anionen spielt die überragende Rolle das Chlor, von Kationen das Natrium, die beide zusammen in Form des Kochsalzes in allen biologischen Flüssigkeiten an Zahl weitaus alle Übrigen zusammen überwiegen. Die weiteren wichtigsten Anionen sind die bereits genannte Phosphorsäure, die außer ihren vielen schon erwähnten Funktionen in organischer Bindung auch noch in reiner Salzform für die Aufrechterhaltung des Betriebes überall wichtig ist, und endlich noch das Anion der Kohlensäure, das sich ebenfalls in allen biologischen Flüssigkeiten in Form von doppeltkohlensaurem Natrium NaHCO_3 findet.

Ob die übrigen Elemente, die sich ionisiert mit in den Flüssigkeiten vorfinden, eine physiologische Bedeutung haben oder eben nur zufällig mit der Nahrung und dem Trinkwasser aufgenommen sind, ist zweifelhaft. Hier ist vor allen Dingen das Brom zu nennen, das ein ständiger Begleitstoff des Chlors in allen Gewässern ist, mithin auch in den Geweben stets zu finden ist. Man hat neuerdings behauptet, daß Brom in der Hypophyse gespeichert wird, und daß diese ein bromreiches Sekret abgeben soll, das mit dem Schlaf in Beziehung steht (Brom hat ja bekanntlich eine starke nervenberuhigende Wirkung). Indessen sind diese Angaben zweifelhaft.

Von Kationen stellen die 4 Elemente Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium fast den gesamten Inhalt des anorganischen Teils in den Organen von Lebewesen dar, wobei wiederum das Calcium eine Doppelrolle spielt, indem es nicht nur gelöst in den Elektrolyten, sondern massenhaft in allerlei unlöslichen Ablagerungen vorkommt, gebunden an Kohlensäure oder Phosphorsäure. Erinnert sei nur nochmals an das Calciumphosphat der Knochen und hinzugefügt, daß die Schalen der Schnecken und Muscheln und kleinerer Seetiere (Kreidetierchen) aus fast reinem kohlensauren Kalk bestehen.

Die bisher genannten Elemente stellen bei der analytischen Untersuchung praktisch gesprochen die gesamte Masse dar; und auch unter ihnen spielen die anorganischen Elemente eine nur unbedeutende zahlenmäßige Rolle gegenüber dem organischen Gerüst. So enthält die frische Substanz lebender Zellen in Prozenten im Mittel von Calcium nur etwa 1,4 %, von Phosphor und Schwefel etwas über 0,6 %, von Natrium und Kalium etwas

über 0,2 %, Chlor etwas weniger, und Magnesium 0,04 %. Trotzdem sind diese Zahlen noch riesengroß gegenüber den sozusagen Spuren anderer Elemente, die man überall, wenn auch gelegentlich mit verschiedener Verteilung, bei der Analyse von Lebewesen auffindet. Es sind im ganzen außer Kohlenstoff bisher 40 von den 92 überhaupt existierenden Elementen in Organismen gefunden worden, und es ist bei vielen von ihnen noch durchaus zweifelhaft, ob sie eine biologische Bedeutung haben oder Zufallsbefunde darstellen. Es nimmt ja die Pflanze zweifellos aus dem Boden zugleich mit ihren eigentlichen Nährsalzen allerlei Stoffe auf, und die Entscheidung, ob ein so in dem Pflanzengewebe nachgewiesenes Element für eben diese Pflanze wichtig oder wesensloser Ballast ist, gehört grundsätzlich zu den schwierigsten Entscheidungen biochemischer Forschung. Wir können zwar vorläufig mit sozusagen Sicherheit behaupten, daß Spuren seltener Elemente, namentlich wenn sie nicht regelmäßig vorkommen, unwesentlich sind, wie z. B. Blei, Gold, Quecksilber u. a. Bei manchen anderen aber haben Forschungen der neuesten Zeit mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit eine unerwartete biologische Bedeutung festgestellt und bei anderen wissen wir auch heute noch kein Urteil zu fällen.

Es sei nunmehr in aller Kürze das wiedergegeben, was wir mit Sicherheit oder halber Sicherheit von der Bedeutung der nur in sehr geringen Mengen vorkommenden Elemente wissen.

Von den H a l o g e n e n haben wir die Bedeutung von Chlor und die fragliche von Brom bereits mitgeteilt. Nun findet sich aber überall auch das Element F l u o r in geringer Menge, 1—3 mg je kg in der frischen Substanz, nur bei Seetieren etwas mehr. Dagegen findet sich eine auffallende Anreicherung dieses Elements in Form des unlöslichen Fluor-Calciums in Knochen und Zähnen.

Man hat früher geglaubt, daß diesem Flußspatgehalt des Skeletts irgend eine Bedeutung zukommt, es ist indessen durchaus unwahrscheinlich, daß dies so ist. Wahrscheinlich ist diese Ablagerung des Fluors in der unschädlichen unlöslichen Form nichts anderes als eine Abwehrreaktion des tierischen Organismus, um sich dieses Elements, das in Form seiner löslichen Verbindungen ein ungewöhnlich starkes Zellgift ist, zu entledigen. Bisher wenigstens sind alle Versuche, ihm eine biologische Funktion zuzuschreiben, zu keinem sicheren Ergebnis gelangt.

Dagegen hat der lange Streit über die biochemische Notwendigkeit des J o d s in neuerer Zeit seine endgiltige Erledigung gefunden, nachdem KENDALL ein definiertes jodhaltiges Produkt, das T h y r o x i n, aus der Schilddrüse isoliert hat, das nach HARRINGTON ein jodiertes Tyrosinderivat ist. Damit ist die Beziehung zu dem schon länger bekannten einfacheren Dijodtyrosin, der J o d g o r g o s ä u r e aus Korallen, hergestellt, das ebenfalls in der Schilddrüse vorkommt und wohl auch eine biochemische Bedeutung besitzt. (Tyrosin ist ein wichtiges Abbauprodukt aller Eiweißkörper, eine Aminosäure). Die beiden Stoffe Thyroxin und Dijodtyrosin kann man wohl beide als spezifische Produkte der Schilddrüse, als H o r m o n e, ansehen, und zwar wirken sie beide in abgestuftem Maße gegeneinander, wodurch eine feine Regulation der Hormonwirkung in dem gesamten Körper möglich ist. Jod gehört also zu den absolut unentbehrlichen Aufbaustoffen des Körpers, zum mindesten bei Tieren. Ob die in jedem Pflanzen-

körper vorkommenden Mengen, die sich durch Düngung des Bodens mit Jodsalzen anreichern lassen, dort ebenfalls eine Bedeutung für Wachstum und Blütenansatz besitzen, ist noch nicht restlos geklärt.

Es ist merkwürdig, daß diese ganz eminente biologische Bedeutung des Jods, trotzdem sie vor fast 80 Jahren bereits von dem französischen Arzte CHATIN betont worden ist, trotzdem die Asche jodhaltiger Schwämme und Seetange seit Jahrtausenden als innerliches Heilmittel benutzt worden ist, wieder völlig in Vergessenheit gesunken war. Auch die Entdeckung des Jods in der tierischen Schilddrüse durch BAUMANN 1895 hat seltsamerweise daran kaum etwas geändert. Erst als kurz nach dem Weltkriege einige Schweizer Ärzte mit großer Energie die These verfochten, daß Jodmangel in der Nahrung und im Trinkwasser eine wesentliche Ursache der so weitverbreiteten *Kropfkrankheit* ist, trat plötzlich das Jod in den Brennpunkt des Interesses. Seine Vernachlässigung ist nur dadurch zu erklären, daß es überall nur in sehr geringer Menge vorkommt, und daß auch der Bedarf der Tiere sehr klein ist: man kann ihn für den Menschen auf rund 0,1 mg je Tag schätzen, aber diese winzige Menge ist eben unbedingt notwendig. Es wurden dann zum Zwecke dieser Untersuchungen außerordentlich feine Präzisionsmethoden der Analyse ausgearbeitet, mit deren Hilfe es sich dann zahlenmäßig nachweisen ließ, daß sich Jod in der gesamten Umwelt von Tieren und Menschen findet und somit mit allen Nahrungsmitteln, auch mit der Atemluft aufgenommen wird. Die Hauptquellen des Jods in der Natur sind die Meere, von denen es durch die Luft als elementares Jod verbreitet und aus Wasser und Boden durch die Pflanzen aufgenommen wird. Eine weniger reich fließende Quelle sind die verwitterten Urgesteine des Bodens. Das aufgenommene Jod wird dann bei Säugetieren fast vollständig in der Schilddrüse gespeichert. Bei Fischen findet die Speicherung in der Leber statt, und zwar durch direkte chemische Bindung an die ungesättigten Fettsäuren der Fette resp. Phosphatide. Der hohe Jodgehalt des Lebertran (100 mal so hoch als der der Fette von Säugetieren) ist seit langem bekannt und hat nicht zum wenigsten instinktiv zur Hochschätzung des Lebertrans als Heilmittel beigetragen, als man von dem reichen Vitamingehalt dieses hochbedeutsamen Naturprodukts noch nichts wußte.

Von anderen Nichtmetallen kommt *Kieselsäure* beinahe überall in tierischen und pflanzlichen Geweben vor. Bei vielen Lebewesen erfüllt sie eine außerordentlich wichtige Funktion in den Stützgeweben, sowohl in den Stengeln von Pflanzen (besonders reichlich bei Gräsern und Schachtelhalmen) wie auch in den Schalen niederer Tiere; einige niederste Lebewesen wie Infusorien und Schwämme haben sich geradezu anstatt der eigentlichen Skelette höherer Tiere Skelette aus Kieselsäure zugelegt.

Aber auch in den Geweben selbst bis zu den höchsten Tieren findet sich überall Kieselsäure, ungefähr 0,1 g je Kilo Trockensubstanz, besonders reichlich im Bindegewebe der Außenhaut und der Hautanhänge, z. B. in Vogelfedern. Wenn wir also nur die Funktion der Festigung und Stützung betrachten, so ist Kieselsäure zweifellos ein für die Lebensprozesse wichtiges Element. Dagegen ist die alte Frage noch immer ungelöst, ob die Kieselsäure nur einfach so, wie sie aufgenommen wird, irgendwo deponiert wird, oder ob sie etwa als Bestandteil der lebenden Substanz in die Stoffwechselprozesse mit hineinbezogen wird, also durch Bindung an organische Stoffe. Es wird z. B. behauptet, daß die Reservekohlenhydrate, besonders einige Stärkesorten, Kieselsäure in organischer Bindung ähnlich wie die Phosphorsäure enthalten; jedoch sind alle diesbezüglichen Fragen noch umstritten.

Eine ganz unerwartete Bedeutung hat in jüngster Zeit das überall im Boden in geringer Menge vorhandene Element *Bor* gewonnen. Man hielt es eigentlich allgemein für eine völlig gleichgültige, von den Pflanzen zufällig mitaufgenommene Substanz, indessen haben systematische Versuche ergeben, daß Bor für das Wachstum und den Fruchtansatz ein wahrscheinlich unentbehrliches Element ist. Da sich Bor im Chile-

salpeter angereichert vorfindet, so ist diese Beobachtung möglicherweise von praktischem ackerbaulichen Interesse. Es sei kurz erwähnt, daß sich das auf der Grenze zwischen Metallen und Nichtmetallen stehende Element M o l y b d ä n ähnlich verhält; auch T i t a n i u m scheint bei Pflanzen eine anregende Rolle zu spielen.

Vollkommen unklar ist die Frage, ob A r s e n ein Bioelement ist. Sicher ist nur, daß es nach den Forschungen von BERTRAND überall, auch in Wirbellosen vorkommt, auch in Harn, Milch, Schweiß übergeht. In den Organen von Säugetieren kommt es in der Größenordnung von 0,03 mg je Kilo frische Substanz vor. Auch Vogeleier enthalten es in erheblicher Menge (0,02 mg in 1 Hühnerei).

Wenn As ein Bioelement ist, könnte man ihm nach Analogie seiner pharmakologischen Wirkung eine gewisse Bedeutung als Katalysator im Stoffwechsel zumessen.

Betrachten wir nun die Metalle, so heben sich aus der großen Zahl von im Körper gefundenen Metallen zunächst zwei als unzweifelhafte und hochwichtige Bioelemente heraus.

Daß E i s e n ein lebenswichtiges Element ist, hat man eigentlich von jeher angenommen, aber seine wirklich universelle Bedeutung ist doch erst in jüngster Zeit, insbesondere durch die klassischen Arbeiten OTTO WARBURG's bekannt geworden. Wir kommen auf die Rolle der eisenhaltigen Atmungsfermente im einzelnen noch im Kapitel Mechanismus der Zellvorgänge zurück, hier nur wenige Vorbemerkungen über das Eisen selbst als Bioelement.

Der menschliche Körper enthält circa 3,2 g Eisen, dies als Beispiel der Verteilung in einem höheren Organismus. Bei den Pflanzen finden sich wechselnde Mengen, da sie hier hauptsächlich von der Aufnahme abhängig sind und nur ein geringer Anteil wirklicher Bestandteil der lebenden Substanz ist. Im tierischen Körper können wir roh dreierlei Arten von Eisen unterscheiden. Erstens finden sich hauptsächlich in Milz und Leber einfachere Eisenverbindungen, vermutlich Salze irgendwelcher Art. Sie dienen wohl hauptsächlich als Speicher, als Vorratseisen für den Aufbau der eigentlichen biologisch wichtigen Systeme.

Die eigentlichen biologischen Eisenverbindungen sind sämtlich dadurch charakterisiert, daß in ihnen das Eisen in einer sog. inneren Komplexbindung (d. h. fest und nicht ionisiert) gebunden ist, und zwar an den Stickstoff eines besonderen mehrkernigen Ringsystems, das sich vom Pyrrol ableitet: es sind Eisensalze gewisser P o r p h y r i n e. Durch die Einführung dieses Eisens in den Komplex der Porphyrine entstehen Stoffe, die man generell als H ä m i n e bezeichnet. Hämine sind also im jetzigen Sprachgebrauch Eisensalze der Porphyrine überhaupt, während nach der historischen Entwicklung das Wort „Hämin“ ursprünglich nur den Farbstoffanteil des roten Blutfarbstoffs allein (des Hämoglobins) bedeutete.

Der Aufbau dieser Stoffe ist in der Tierreihe verschiedene Wege gegangen. Einerseits bildete sich bei höheren Tieren, beginnend mit einigen schon hoch organisierten Würmern, der eigentliche Blutfarbstoff aus. In diesem ist ein ganz bestimmtes Hämin, das P r o t o h ä m i n verankert an einen Eiweißkörper, und je nach der Art dieses Eiweißkörpers haben sich etwas verschiedene rote Blutfarbstoffe ausgebildet, von denen der wichtigste bei allen höheren Tieren vorkommende das Hämoglobin ist. Diesem Blutfarbstoff ist nun eine ganz besondere Funktion zugeordnet. In dem Maße, wie die Tiere einerseits größer wurden, andererseits ihre Organisation sich verwickelte, reichten die primitiven Mechanismen nicht mehr aus, welche den

lebenerhaltenden Sauerstoff bei niederen Tieren direkt an die Zellen heranbringen. Es mußte eine Transportvorrichtung für den Sauerstoff geschaffen werden. Dieser Transport geht sozusagen zu Schiff vor sich. In der Blutflüssigkeit, die bei höheren Tieren durch das Herz bewegt alle Zellen umspült, befinden sich kleine Nachen, die roten Blutkörper, benannt eben nach ihrem Gehalt an dem roten Blutfarbstoff. Dieser hat nun die ganz eigentümliche Aufgabe, den Sauerstoff an sich zu binden, ihn in der Blutbahn zu transportieren und an die sauerstoffhungrigen Zellen wieder abzuliefern. Dieser reinen Transportfunktion wird der rote Blutfarbstoff dadurch gerecht, daß er den Sauerstoff sozusagen nur aufladet, d. h. ihn in einer ganz lockeren Verbindung an das Eisen des Protohämins kuppelt; so locker, daß schon ein Absinken der Sauerstoffspannung, wie sie eben in den an Sauerstoff verarmten Gewebszellen herrscht, genügend ist, damit der Sauerstoff wieder frei wird und nunmehr von den Zellen aufgenommen werden kann. Bei dieser reinen Transportfunktion findet also kein Oxydationsprozeß im eigentlichen Sinne statt. Zu dem Zwecke der biologischen Oxydation findet sich vielmehr in der gesamten Reihe der Organismen mit ganz geringen Ausnahmen bei einigen Bakterien ein ganz anderer Mechanismus, das eigentliche Atmungsferment WARBURG's. Auch dieses enthält ein Hämin, aber von etwas anderer Struktur, das Fermenthämin. Es unterscheidet sich vom Protohämin durch sein Spektrum, das auf einen höheren Sauerstoffgehalt hinweist. Am nächsten steht ihm der Blutfarbstoff einiger Würmer, vielleicht sind sogar beide Hämine identisch; dies würde interessante Schlüsse darauf zulassen, daß bei niederen Tieren die scharfe Trennung im Aufbau von Blutfarbstoff und Fermenthämin noch nicht eingetreten ist. In diesem Atmungsferment hat nun das Eisen eine ganz andere biologische Funktion. Es bindet den Sauerstoff nicht locker und nur zum Transport, sondern es bindet ihn in einer solchen Form, daß nunmehr mit seiner Hilfe eine wahre Oxydation der Zellstoffe erfolgen kann. Man nennt diesen Vorgang nach dem Enderfolg eine Aktivierung des Sauerstoffs, was eben bedeuten soll, daß mit Hilfe des Atmungsfermentes dem gasförmigen Sauerstoff der Luft, der an sich die Zellstoffe nicht angreift, eine größere Stoßkraft verliehen wird, die ihn nunmehr zum Angriff auf die Zellstoffe befähigt. Die Aufklärung des näheren Mechanismus, die ungeheure Schwierigkeiten gemacht hat, wird uns erst später beschäftigen. Hier sei nur vorausgeschickt, daß mit größter Wahrscheinlichkeit der Hauptzug darin beruht, daß das im Atmungsferment gebundene dreiwertige Eisen die Zellstoffe angreift, sich dabei zu zweiwertigem Eisen reduziert und dann durch den Sauerstoff wieder zu angriffsfähigem dreiwertigen Eisen oxydiert wird.

Bei diesem Prozeß der biologischen Oxydation sind noch verschiedene andere eisenhaltige Katalysatoren als Beihilfen beteiligt, Peroxydase, Katalase und Cytochrom, die sämtlich ebenfalls Hämine in besonderer Bindung enthalten.

Es sei hier noch ganz kurz angedeutet, weil die näheren Umstände noch nicht geklärt sind, daß eisenhaltige komplexe Stoffe auch mit anderen entscheidend wichtigen Naturvorgängen in enger Beziehung stehen. Dies gilt für die Gärungsvorgänge, bei denen anscheinend Eisen, aber nicht in Häminbindung, bedeutsam ist, und es gilt auch für den wichtigsten aller biologischen Vorgänge, nämlich den Aufbau von Kohlenhydraten aus der Kohlensäure der Luft durch die grüne Pflanze. Wir können

wohl ohne Einschränkung sagen, daß das Eisen für alle mit Aufbau und Abbau lebender Substanz zusammenhängende Vorgänge das entscheidende Bioelement ist.

Neben dieser beherrschenden Stellung des Eisens spielen nun andere Metalle eine bescheidenere Rolle. Sicher gestellt als Bioelement ist durch neuere Arbeiten das Kupfer. Vor diesem war nur bekannt, daß es in einigen Blutfarbstoffen höherer Wirbelloser (Hämocyane) anstelle von Eisen gebunden ist. Bei höheren Tieren ist es gesichert, daß Kupfer für den Aufbau des roten Blutfarbstoffs unentbehrlich ist, obgleich dieser selbst kein Kupfer enthält. Kupfermangel in der Nahrung führt zu Störungen im Blutaufbau, die durch Zulage minimalster Mengen von Kupfer heilbar sind. Auch die Milch enthält ständig Kupfer, und besonders interessant ist, daß junge Tiere von ihrer Mutter ein reichliches Kupferdepot mit auf den Lebensweg bekommen, das zum Aufbau des Blutfarbstoffs ausreicht, bis das junge Tier in der Lage ist, reichlich Kupfer aus der Außenwelt aufzunehmen.

Im übrigen scheint die Blutbildung nicht die einzige Domäne des Kupfers zu sein, denn es findet sich auch überall bei Tieren ohne Blutfarbstoff, bei Wirbellosen, wo es besonders in der Leber und in Eiern gespeichert ist, und es ist allem Anschein nach auch für das Wachstum der Pflanzen unentbehrlich. Einerseits hat man eine direkte Wirkung auf die Pflanzenzelle selbst, nämlich eine auffallende Verstärkung der Protoplasma-Strömung beobachtet, andererseits führt man eine auf frisch angebauten Moorböden auftretende Krankheit der angebauten Pflanzen, die sog. „Urbarmachungs-Krankheit“ auf Kupfermangel im Boden zurück. Tiere, welche dieses Heu fressen, erkranken an einer eigenartigen, mit körperlichem Verfall und Freßunlust einhergehenden Krankheit, der Lecksucht, deren Ursachen nach Jahrzehnte langem In-die-Irre-Gehen vor kurzen SJOLLEMA auf Kupfermangel zurückgeführt und durch Kupferzufuhr geheilt hat.

Neben diesen beiden Hauptelementen treten alle übrigen völlig in den Hintergrund. Wir können sogar noch nicht einmal sagen, inwieweit sie überhaupt lebenswichtig sind. So sei denn nur ein ganz flüchtiger Überblick gegeben: Mangan soll unentbehrlich sein und in seiner Wirkung ungefähr dem Eisen als Katalysator der Oxydation wie auch dem Kupfer bei der Blutbildung entsprechen; ferner soll es irgendwie bei den Geschlechtsfunktionen eine Rolle spielen. Pflanzen werden bei völligem Manganmangel „chlorotisch“, d. h. arm an Chlorophyll. BERTRAND hält auch Zinn, Kobalt und Nickel für Bioelemente, die irgendwie im Stoffwechsel wichtig sind. Zink findet sich regelmäßig in den tätigsten Organen des Tierkörpers, während die mehr passiven, wie Muskel, Knochen und Fettgewebe es praktisch nicht enthalten. Diese Verteilung, ebenso wie die Tatsache, daß das neugeborene Tier auch einen Zinkvorrat mit auf die Welt bekommt, spricht allerdings für eine biologische Funktion, die BERTRAND bei den Geschlechtsvorgängen sucht, bei Pflanzen in einem Zusammenhang mit der Bildung des grünen Blattfarbstoffes. Aluminium endlich findet sich in großer Menge in allen Pflanzen und soll dort eine biologische Funktion haben. Mit der pflanzlichen Nahrung, sowie bei der Benutzung von Aluminiumgefäßen gehen ziemlich erhebliche Mengen von Aluminium auch in tierische Gewebe über. Es ist zwar in den letzten Jahren unendlich viel über eine etwaige Giftwirkung in den Körper aufgenommener Aluminiummengen diskutiert worden, aber für eine biologische Bedeutung des Aluminiums im Tierkörper liegen keinerlei Anhaltspunkte vor.

II. Die Baustoffe der lebenden Substanz.

A. Allgemeines

Unter den Baustoffen der lebenden Substanz müssen wir mehrere Gruppen unterscheiden, wie wir dies andeutungsweise bereits in der Einleitung ausgeführt haben. Die erste Hauptgruppe sind die eigentlichen auch schon morphologisch erkennbaren wirklichen Struktur-Elemente; dies sind die Kolloide, von denen alle wesentlichen Erscheinungen des Zellstoffwechsels abhängig sind. Zu ihnen gehören in erster Linie die Proteine (Eiweißkörper), ferner die z. T. als Baumaterial, z. T. als Reservestoffe anzusehenden höheren Kohlenhydrate, bei den Pflanzen Stärke, Reservecellulose und die sog. Hemicellulosen, welche letztere bereits den Übergang bilden zu den nicht mehr der eigentlichen lebenden Substanz angehörigen Stütz- und Gerüststoffen, unter denen die wichtigsten bei den Pflanzen die echten Cellulosen und die Holzstoffe (Lignine), bei den Tieren das Chitin und einige besonders umgeformte unlösliche Proteine sind, wie z. B. der Hornstoff (Keratin).

Zu diesen kolloiden eigentlichen Baustoffen gesellen sich nun eine große Anzahl von Stoffen mit kleineren Molekülen, von denen wir aussondern können diejenigen Stoffe, die wir als Stufen des Aufbaues und Abbaues betrachten können, ferner eine Reihe von Stoffen, die in den Prozessen der Regulation nötig sind, wie einige Hormone und Vitamine, die Sterine, einfachere Phosphatide und dergl. Außerdem aber finden sich, seltener in Tierzellen, sehr häufig in Pflanzenzellen, eine Unmenge anderer chemischer Stoffe, deren biologische Bedeutung schwer einzuschätzen ist. Wir können sie aber, insbesondere bei den Pflanzen, ohne einen wesentlichen Fehler zu begehen, als bedeutungslos für die eigentliche lebende Substanz ansehen.

Es sind Schlacken des Stoffwechsels, Substanzen, die ihre Rolle ausgespielt haben und die nur deswegen irgendwohin aus dem engeren Bereich der lebenden Substanz weg abgeschoben werden, weil die Pflanze über keine Ausscheidungswege entsprechend der Niere der Tiere verfügt. Die Sache wird nur dadurch kompliziert, daß die Pflanze häufig sozusagen aus der Not eine Tugend macht, indem sie diesen Stoffen wenigstens teilweise eine sekundäre physiologische Rolle zuweist. Dies ist z. B. der Fall, wenn sie gewisse Benzolderivate zu Farbstoffen oder Gerbstoffen ausbaut, wenn sie Rindenstoffe durch Kondensation dieser Gerbstoffe bildet, wenn sie Duftstoffe irgendwelcher Art erzeugt, usw. Häufig können wir diese Rolle nicht im einzelnen sicherstellen; wir wissen z. B. heute noch nicht, ob die zahllosen in Pflanzen gebildeten Alkaloide nur wesenlose Ausscheidungsprodukte sind, oder ob ihnen doch eine sekundäre physiologische Rolle zusteht; man hat z. B. daran gedacht, daß die giftigen Stoffe als Schutzstoffe gegen Insektenfraß dienen sollen. Ähnlich steht es bei den unendlich mannigfachen Stoffen, die einen Zucker enthalten, aber in eigenartiger Bindung an irgendwelche nicht zuckerartige Stoffe wie Phenole, sterinartige Körper usw. Auch über diese z. T. außerordentlich giftigen Stoffe weiß man bezüglich ihrer Funktion nichts Sicheres; immerhin ist hier die Annahme, daß es sich um Reserven des Zuckerstoffwechsels handelt, nicht unwahrscheinlich. Andererseits ist neuerdings die Vermutung in gewissem Maße plausibel gemacht worden, daß sehr viele dieser zahllosen Pflan-

zenstoffe mit unbekannter biologischer Funktion überhaupt keine solche haben; man neigt sich der Ansicht zu, daß sie weder ausscheidungsreife Stoffwechselprodukte, noch zweckvoll zu besonderen Funktionen aufgebaute Stoffe sind, sondern reine *Zufallsprodukte*. Man stellt sich vor, daß die Pflanzenzelle sozusagen ein Reagiergefäß im Kleinen ist, in dem irgendwelche Stoffe mit hoher Reaktionsbereitschaft zusammentreffen und sich irgendwie miteinander vereinigen, so daß je nach den Umständen die verschiedenartigsten Endprodukte entstehen können.

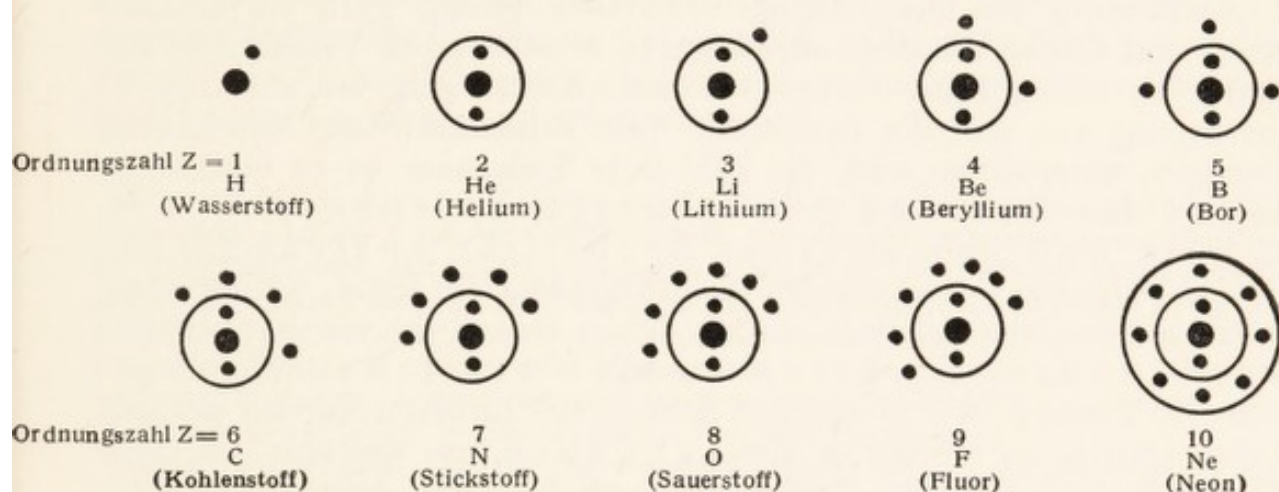
Wie dem nun auch sei, wenn man einen Überblick über die chemischen Körper geben will, die in lebendigen Organismen vorkommen, so kann man nicht gänzlich an allen diesen Dingen vorbeigehen und sich etwa ganz allein auf die eigentlichen Baustoffe der lebenden Substanz selbst beschränken. Wir stehen somit in der deskriptiven Biochemie vor einer unendlichen Flut von verschiedenen chemischen Erscheinungsformen, und so bildet diese einen wichtigen Unterteil der organischen Chemie überhaupt. Beim Tier gilt dies weniger als bei der Pflanze: hier finden wir eigentlich nur wenige Körperklassen und von diesen auch immer nur wenige Vertreter, weil eben, wie gesagt, das Tier in der Lage ist, sein Operationsfeld rein zu erhalten durch seine Ausscheidungsmechanismen. Die deskriptive Chemie der Tiere ist also, was die Anzahl der Körperklassen anlangt, in wenigen Kapiteln unterzubringen. Wir wollen auch hier die zahllosen Erscheinungsformen der pflanzlichen Stoffe nur andeutungsweise berühren und im Wesentlichen nur einen Überblick über diejenigen Körperklassen geben, die beiden Reichen gemeinsam sind und die wir somit als die eigentlichen Baustoffe der lebenden Zelle, wenn auch nicht unbedingt der lebenden Substanz, betrachten können.

I. Der Aufbau der Kohlenstoffverbindungen.

Ein Verständnis der verwickelten Erscheinungen, die sich an den konstituierenden Stoffen der lebenden Substanz abspielen, ist nicht möglich ohne ein kurzes Eingehen auf den Aufbau der Kohlenstoffverbindungen an sich. Denn bei aller Wichtigkeit anderer Elemente für Bau und Betrieb sind es doch gerade die Eigentümlichkeiten des Kohlenstoffatoms mit seiner besonderen Neigung zum Aufbau verwickelter chemischer Gebilde, die allein die Entstehung der zahlreichen biochemischen Stoffe erklären können. Sie finden ihren prägnantesten Ausdruck in dem Aufbau der *hochmolekularen Naturstoffe*, wenn wir versuchen wollen, ihre kolloiden Eigenschaften auch strukturchemisch zu erfassen, was heute dank einer Reihe von wirklich großartigen Arbeiten auf dem Wege ist.

Wie jede chemische Verwandtschaft geht auch die des Kohlenstoffs auf den Aufbau des Atoms und die besondere Stellung seiner Elektronen zurück. Es darf wohl heute als bekannt vorausgesetzt werden, daß sich jedes Atom aufbaut aus einem relativ sehr kleinen Kern und einer diesen Kern umgebenden Schar von Elektronen. Der *Kern* ist einerseits der Träger praktisch der gesamten Masse (da wir die Elektronen für unsere primitive Übersicht als gewichtslos ansehen dürfen), und außerdem ist er der Träger einer bestimmten Anzahl von positiven elektrischen Ladungen. Jeder dieser Ladungen entspricht ein negativ geladenes Elektron in der Außenhülle, so daß im Endeffekt das ganze Atom elektrisch ausgeglichen, *neutral*

ist. Vom Bau dieser äußeren Elektronenhülle hängt nun einzig und allein das chemische Verhalten des betreffenden Atoms und damit die Reaktionsfähigkeit des Elementes überhaupt ab. Es hat sich ergeben, daß zunächst jedenfalls bei den leichteren Elementen das Bestreben vorherrscht, daß sich die Elektronen in stabilen Formationen, sog. „S c h a l e n“ anordnen. Diese Stabilität der Hülle wird bei den beiden allerleichtesten Elementen, Wasserstoff und Helium (Ordnungszahl nach der Anzahl der Elektronen 1 und 2) schon bei 2 Elektronen erreicht; bei den darauf folgenden leichteren Elementen bilden sich diese stabilen Schalen dann aus, wenn sie 8 Elektronen enthalten. Bei den schwereren Elementen treten kompliziertere Gleichgewichtsverhältnisse auf, von denen wir hier um so eher absehen können, weil die sämtlichen Konstituenten der lebenden Substanz (mit Ausnahme des Eisens) zu der Gruppe der leichteren Elemente gehören, die diesen einfacheren Symmetriegesetzen folgen. Wir haben also als erstes stabiles Atom das des Heliums mit einer Schale von 2 Elektronen. Dann folgen die 8 nächsten Elemente (Ordnungszahlen 3—10). Bei diesen tritt mit zunehmender Ordnungszahl immer je ein neues Elektron außerhalb der stabilen Zweierschale auf, bis mit der Ausbildung der ersten Achterschale bei der Ordnungszahl 10 wieder eine Stabilität erreicht ist. Es sei dies in Folgendem schematisch wiedergegeben:



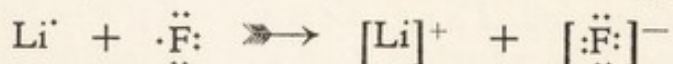
Genau dasselbe vollzieht sich dann bei den Ordnungszahlen 11—18.

Wir sehen aus dieser schematischen Wiedergabe, daß die stabilen Atome mit geschlossenen Schalen die Atome der E d e l g a s e sind, die sich tatsächlich dadurch auszeichnen, daß sie überhaupt nicht in chemische Reaktionen einzubeziehen sind. Ihre Atome sind völlig stabil, in einem ruhenden Gleichgewicht, und die Anziehungskräfte irgendwelcher anderer Atome sind nicht imstande, dieses Gleichgewicht zu stören.

Es folgt aus diesen grundlegenden Betrachtungen, daß alle Elektronen auch bei den schwereren Elementen für die chemische Ausdrucksfähigkeit des Elements völlig ohne Belang sind, die sich i n n e r h a l b einer Achterschale befinden. Nur diejenigen Elektronen sind Träger der chemischen Kräfte, die sich a u ß e r h a l b der letzten geschlossenen S c h a l e befinden, gleichgültig ob dies wie in dem obigen Schema die erste Zweierschale ist, oder bei schwereren Elementen die beiden Schalen aus 2 plus 8 oder noch kompliziertere Schalen. Diese a u ß e n s t e h e n

den, um es grobsinnlich auszudrücken, frei beweglichen Elektronen allein sind es, von denen die chemische Verwandtschaft abhängig ist: es sind die **Valenzelektronen**. Nur indirekt wird die Art und Weise des Reagierens auch durch das gesamte Atom beeinflusst. Da nun das obige Schema erkennen läßt, daß die Zahl der Valenzelektronen von 1 bis 8 zunimmt, bis sie sich wieder in einer neuen stabilen Schale bergen, so ist damit ein einfacher Ausdruck gegeben für das seit dem Anfang der atomistischen Chemie bekannte, aber niemals zu deutende Phänomen der verschiedenen Wertigkeit der Elemente. Jedes Valenzelektron bedeutet einen Grad der Wertigkeit, wobei wir als Maßstab das leichteste Element, den Wasserstoff, = 1 annehmen. Es läßt sich aus diesen schematischen Darstellungen der Valenzelektronen ohne weiteres ablesen, daß z. B. Lithium einwertig, Beryllium 2-wertig, Kohlenstoff 4-wertig ist. Aber mit diesem einfachsten ersten Schema ist es nicht getan. Es gibt grundsätzlich zwei Arten der Wertigkeit: eine gegen den positiven Wasserstoff, bei der also das bindende andere Atom negativ geladen sein muß, und eine gegen Sauerstoff, bei der das bindende Atom, angesichts der negativen Ladung des Sauerstoffs, positiv aufgeladen sein muß.

Die grundsätzliche Deutung dieser Wertigkeitsverhältnisse und ihre Zurückführung auf die Ladungsverhältnisse gelang 1916 W. KOSSEL, gerade auf Grund der oben angedeuteten schematischen Verhältnisse des Auftretens immer neuer Valenzelektronen. KOSSEL ging von der Grundanschauung aus, daß alle Atome, die freie Valenzelektronen haben, dem Bestreben unterworfen sind, die Zahl ihrer Elektronen so zu verändern, daß sie dem Zustand einer geschlossenen äußeren Schale und damit einer Stabilität zustreben. Hat also ein Element, wie in unserem obigen Schema das Fluor, 7 Elektronen außerhalb der letzten Schale, so hat es das Bestreben, von irgendwoher noch ein achttes Elektron an sich zu ziehen. Hat umgekehrt ein Element, wie in unserem Schema das Lithium, nur ein einziges Außenelektron, so möchte es dieses abgeben, um wiederum zu einer Achterschale zu gelangen. Treffen sich zwei Atome in diesem Bestreben, von denen das eine Elektronen aufnehmen, das andere abgeben will, so reagieren eben diese beiden Atome miteinander, wie dies etwa zwischen Lithium und Fluor nach folgendem Schema der Fall ist (die beiden innersten Elektronen der „Heliumschale“ läßt man dabei weg);



Hierbei tritt nun aber ersichtlich bei den beiden reagierenden Atomen eine Änderung des elektrischen Zustandes ein. Wenn das vorher elektrisch neutrale Fluor-Atom ein negatives Elektron an sich zieht, so wird dadurch das ganze Atom negativ geladen, und wenn umgekehrt das Lithium-Atom ein Elektron abstößt, so wird es positiv geladen. Positiv oder negativ geladene Atome aber nennt man **Ionen**; und so kommen wir zu dem Grundgesetz der modernen Valenzlehre, daß nur Ionen überhaupt reagieren können. Die Wertigkeit des Elements hängt dann ersichtlich davon ab, wie viel Elektronen es, sei es aufzunehmen,

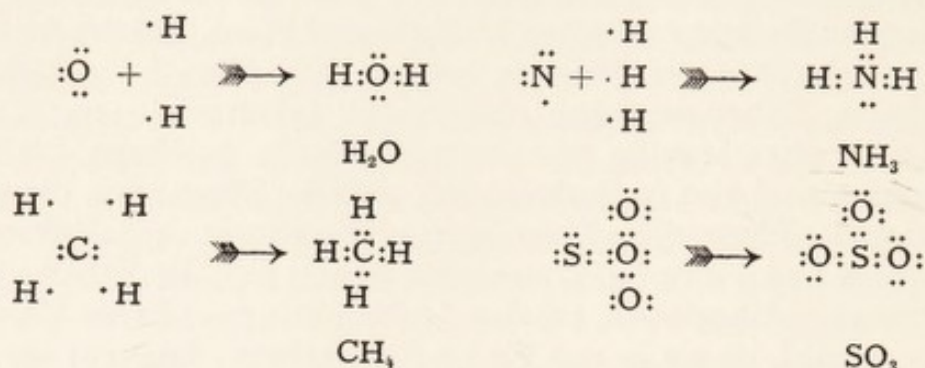
sei es abzugeben bereit ist; und für diese Eigenschaft ist wieder seine Stellung im periodischen System der Elemente zwischen je 2 Edelgasen entscheidend, wie sich nun in folgender Weise aus dem oben gegebenen Schema der Beladung mit freien Elektronen entwickeln läßt.

Lassen wir zunächst das Element mit vier Valenzelektronen, den Kohlenstoff, bei Seite, bei dem die Dinge besonders liegen, weil er genau in der Mitte zwischen 2 Edelgasen steht, so ergibt sich aus dem Schema und der angedeuteten Reaktion zwischen Lithium und Fluor, daß die Atome mit 1—3 freien Elektronen die Neigung haben, eben diese 1—3 Elektronen abzugeben. Dabei entstehen also positiv geladene Ionen, Kationen, und zwar eben jeweilig mit einem, 2 oder 3 positiven Ladungen. Diese Elemente sind also in Reaktion mit anderen Elementen, die geneigt sind, wie oben das Fluor, diese Elektronen aufzunehmen, je nachdem einwertig bis dreiwertig. Umgekehrt richtet sich die Fähigkeit, eben diese Elektronen aufzunehmen, bei den Atomen mit 5—7 freien Elektronen nach dieser Anzahl, da sie ja nur bis zu 8 aufnehmen können; sie bilden also jeweilig negative Ionen, Anionen, mit 1, 2 oder 3 Ladungen; d. h. diese Elemente sind je nachdem in Reaktion mit den Elementen, die Kationen bilden, 1-, 2- oder dreiwertig. In unserem Schema sind demnach einwertig Li und F, zweiwertig Be und O, dreiwertig B und N. Bei den Elementen mit 1—3 freien Elektronen gibt es keine andere Wertigkeit; dagegen können die Atome mit 5—7 unter anderen Bedingungen auch geneigt sein, ihre Elektronen abzugeben, sie treten dann eben als fünfwertig, sechs- und siebenwertig auf.

Um den Anschluß an die üblichen Darstellungen in den Lehrbüchern zu finden, sei noch gesagt, daß die erste Art der Wertigkeit, also Abgabe bis zu drei, und Aufnahme bei 5—7 Elektronen, die „Wertigkeit gegen Wasserstoff“ ist, die vom Li bis zum C von 1—4 zunimmt, dann bis zu F wieder bis zu 1 ab. Dagegen ist die andere Form der Wertigkeit durch Abgabe von 1—7 Elektronen die „Wertigkeit gegen Sauerstoff“, die in den Reihen des Periodischen Systems von 1—7 zunimmt. So ist z. B. N gegen Sauerstoff fünfwertig, Fluor siebenwertig und der (dem Sauerstoff in der Stellung zum Edelgas entsprechende) Schwefel gegen Sauerstoff sechswertig.

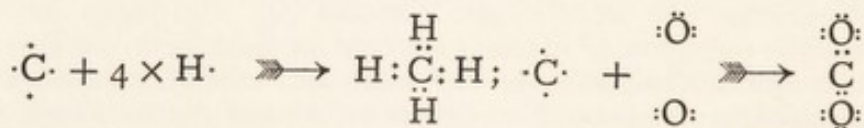
Diese erste Theorie KOSSELS hat ungemein fruchtbringend gewirkt, obgleich sie noch viele Mängel hatte. Das je nachdem „Aufnehmen“ oder „Abgeben“ von Elektronen macht gedankliche Schwierigkeiten, und außerdem erwies sich dieser erste Ansatz als viel zu eng, da er ja eigentlich nur das Auftreten von ganz freien Ionen, nicht aber die Fülle von Verbindungen erklären konnte, in denen die einzelnen Atome noch zu einem Molekül geschlossen zusammen bleiben. Sie ist dann in mannigfacher Weise ausgebaut worden. Schließlich fand sie ihren Ausdruck in der Oktetttheorie von LEWIS, die ebensowohl ein theoretisch sicheres Fundament, wie eine sehr einfache und plastische Schreibform darbietet. Sie verzichtet im allgemeinen auf das Aufnehmen und Abgeben, was ja wie gesagt etwas gedankliche Schwierigkeiten bietet, und spricht nur allgemeiner von Beziehungen zwischen den Elektronen des einen und anderen mit einander reagierenden Atoms. LEWIS hat die Grundidee, daß jede chemische Verbindung zwischen 2 Elementen das Bestreben hat, eine stabile Achterschale von Elektronen auszubilden, systematisch ausgebaut auf Grund der Annahme, daß 2 miteinander reagierende Elektronen zusammen ein stabiles Magnetpaar bilden, bei dem sich jeweils ein Südpol und ein Nordpol gegenüberliegen, ebenso wie man dies mit wirklichen Magneten durchführen kann. Er gelangt auf diese Weise zu einer neuen Schreibform der chemischen Reaktionen, indem er unter Weglassung der inneren Elektronen nur die äußeren Valenzelektronen jeweils durch einen Punkt bezeichnet und die normalen Reaktionen dadurch wiedergibt, daß sich eben die um das Symbol

herum gruppierten Punkte immer zu einem Achtergebilde, eben einem „Oktett“ vereinigen müssen. Entsprechend der Tatsache, daß der Wasserstoff nur bestrebt ist, dem Heliumzustand mit einer stabilen Zweierschale zuzustreben, genügen bei Verbindungen mit Wasserstoff anstelle der Oktette bereits Kombinationen von 2 Elektronen, um ein stabiles Gebilde zu erzielen. So kann man z.B. die einfachsten Verbindungen von Sauerstoff, Stickstoff und Kohlenstoff mit Wasserstoff oder beispielsweise von Schwefel mit Sauerstoff durch folgende Symbole wiedergeben :



Es sei hier nur bemerkt, daß es sich hier mit größter Wahrscheinlichkeit nicht um ein Spiel mit papierenen Symbolen in Form der Pünktchen handelt; es hat vielmehr gerade die allerneueste Entwicklung der Quantenmechanik gezeigt, daß hier mit großer Wahrscheinlichkeit durchaus reelle physikalische Vorgänge eines Ausgleichs der Kräfte in diesen Magnetpaaren vorliegen. Die Oktett-Theorie erleichtert das Verständnis auch komplizierterer Reaktionen außerordentlich, und hat auch gerade für die Entwicklungen auf dem Gebiete der organischen Chemie große Bedeutung.

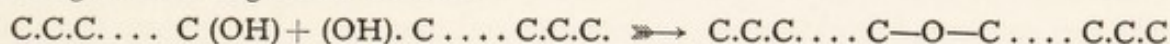
Denn das **Kohlenstoff-Atom** zeigt Eigenschaften, wie sie keinem anderen Atom in dieser Ausbildung zukommen. Es steht ja mit seinen 4 Valenzelektronen genau in der Mitte zwischen zwei stabilen Edelgas-Zuständen, es kann also, auch schon nach der ersten KOSSEL'schen Annahme betrachtet, ebensowohl 4 weitere Elektronen zur Erreichung der Stabilität aufnehmen, sich also negativ aufladen, wie es umgekehrt 4 Elektronen abgeben, d.h. sich positiv aufladen kann. In jedem dieser sozusagen ionisierten Zustände ist es somit vierwertig und unterscheidet sich eben dadurch von fast allen anderen Elementen, bei denen die negative Wertigkeit nach dem oben Gesagten immer verschieden sein muß von der positiven. Um nur ein Beispiel zu nennen : der Schwefel mit 6 Valenzelektronen ist demzufolge positiv 6-wertig, wie in der Verbindung SO_3 , negativ 2-wertig, wie in der Verbindung H_2S . Kohlenstoff hingegen bildet mit gleicher Leichtigkeit die Verbindung CH_4 , Methan, wie CO_2 , Kohlendioxyd. Nach der Oktett-Theorie geschrieben sehen diese beiden Reaktionen wie folgt aus:



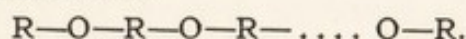
Die Eigentümlichkeit der Kohlenstoffverbindungen beruht aber vor allen Dingen auf der Tatsache, daß nun auch die Kohlenstoff-Atome selbst sich aneinander binden können. Es wird dabei immer das eine positiv, das andere negativ aufgeladen, so daß sie ihre Valenzelektronen

miteinander austauschen, resp. zu einem Oktett vervollständigen können. Diese gegenseitige Bindung ist nicht etwa auf 2 Kohlenstoffe beschränkt; es können sich vielmehr *l a n g e K e t t e n* ausbilden, die bei einigen Naturstoffen, wie z. B. dem Kautschuk, Hunderte von Gliedern enthalten. Diese Kohlenstoffketten bilden das Gerüst der komplizierteren organischen Verbindungen, indem sich nun die verschiedenen Kettenglieder ihrerseits mit verschiedenen anderen Atomen binden können.

So entsteht an sich schon eine sehr große Mannigfaltigkeit, die aber dadurch noch weiter ins Unermeßliche gesteigert wird, daß nunmehr auch Ketten entstehen können, die in sich selbst zurücklaufen: *R i n g e* bilden, deren Gliederzahl zwischen 4 und ca. 20 liegt, wovon allerdings die Ringe mit 5 und 6 Gliedern durch ihre größere Stabilität wesentlich bevorzugt sind. Hier treten noch unendlich viele weitere Möglichkeiten dadurch ein, daß nunmehr mehrere solcher Ringe aneinander geheftet sein können (wie z. B. beim Naphtalin) und daß auch andere Atome als Kohlenstoffe, meist Stickstoff oder Sauerstoff, in diesen Ringketten auftreten. Eine weitere Vermehrung der Möglichkeiten tritt dadurch ein, daß sich nunmehr sehr häufig Ketten ausbilden, in denen die einförmigen Reihen aneinander gehefteter Kohlenstoffe durch andere Atome unterbrochen sind. Hier spielt eine besondere Rolle der Sauerstoff. Wenn ein relativ einfacher chemischer Körper an seinem Ende eine Hydroxylgruppe trägt (OH), so können sich zwei solcher Endgruppen unter Austritt von Wasser durch Anhydridbildung vereinigen nach folgendem Schema:



Dies kann sich nun immer wiederholen, und so bilden sich unter Umständen sehr lange Ketten aus, bei denen immer kurze Ketten von Kohlenstoffverbindungen vereinigt sind durch Sauerstoff. Diese sehen, wenn wir die Kohlenstoffketten einfach als R bezeichnen, folgendermaßen aus:



Aus solchen Ketten bestehen die höheren Zucker und vor Allem die höheren Kohlenhydrate, bei denen sich solche Anhydridketten von einer Ausdehnung von über 100 Gliedern in der Natur vorfinden. In ähnlicher Weise kann auch Stickstoff als Bindeglied zwischen Kohlenstoffketten auftreten; und dies ist der Fall bei den ebenfalls außerordentlich langen Ketten von einzelnen Aminosäuren, wie sie in den Eiweißkörpern vorliegen.

Es beruhen also die unermeßlichen Mannigfaltigkeiten der Stoffe in der organischen Chemie und damit auch der Naturstoffe auf diesen einzig dastehenden Eigenschaften des Kohlenstoff-Atoms, nämlich daß es

1) mit gleicher Leichtigkeit durch Ausbildung positiver oder negativer 4-Wertigkeit die verschiedenartigsten anderen Atome oder Atomgruppen an sich bindet,

2) daß es die Fähigkeit hat, Kohlenstoffketten in langer offener Form oder in Ringen auszubilden, und

3) daß sich weitere Kettenbildungen vollziehen, indem zwischen einzelne kürzere Kohlenstoffketten sich Sauerstoff- oder Stickstoff-Atome als Bindeglieder einschalten. Diese letzteren Bindungen sind es vor allem, die entscheidend sind für den Aufbau der wichtigsten Konstituenten der lebenden Substanz, nämlich der hochmolekularen Naturstoffe.

II. Der Aufbau der hochmolekularen Naturstoffe.

Der größte Teil der chemischen Stoffe der organischen Chemie ist aus echten **Molekülen** aufgebaut. Das Molekül ist im klassischen Sinne

seit AVOGADRO dadurch definiert, daß es die kleinste noch im freien Zustand bewegliche Einheit eines chemischen Stoffes ist. Es treten in den Molekülen mehrere Atome zusammen, z. B. im Alkohol-Molekül 2 C, 6 H und 1 O, und bilden durch die verschiedenen Bindungsformen der Atome unter einander ein relativ stabiles Gebilde, in dem sich die elektrischen Anziehungskräfte der einzelnen Atome, vermittelt durch die Elektronen, ungefähr ausgleichen. Es muß gleich hier betont werden, daß diese elektrische Ausglei chung nur in ganz wenigen Fällen eine vollständige ist. Nur bei Stoffen, die ganz ausgefüllte Oktette um die Atome herum bilden, finden wir diese völlige elektrische Neutralität, so etwa beim Grubengas CH_4 oder dem Kohlendioxyd nach den oben wiedergegebenen Oktettformeln. Bei den allermeisten organischen Verbindungen finden sich irgendwo und zwar meist an den Sauerstoffen, noch Elektronen vor, die nicht in Bindung mit den entsprechenden Elektronen eines anderen Atoms stehen, vielmehr, wie man sie kurz und bezeichnend nennt, *e i n s a m e E l e k t r o n e n* sind. Hier sind also noch freie Ladungen, und aus diesen und aus anderen hier nicht im einzelnen zu verfolgenden Gründen haben die meisten organischen Moleküle noch nach außen hin sich erstreckende elektrische Kräfte, d. h. noch chemische Affinitäten. Man kann dies direkt messen: man kann nachweisen, daß bei solchen Molekülen die positiven und negativen Ladungen, die man sich in einzelne „*e l e k t r i s c h e S c h w e r p u n k t e*“, in *P o l e* konzentriert denken kann, nicht völlig an einem Punkte zusammenfallen, daß die Moleküle vielmehr auseinander gerückte positive und negative Pole aufweisen. Sie haben, wie man kurz sagt, *D i p o l - M o m e n t e* (Dipol, d. h. einen positiven und einen negativen Pol) und heißen somit nach DEBYE „*p o l a r e M o l e k ü l e*“.

Diese von den nicht abgesättigten elektrischen Ladungen ausgehenden Kräfte erstrecken sich mithin über die Moleküle hinaus, es machen sich chemische Anziehungskräfte nicht nur innerhalb des Moleküls zwischen den einzelnen Atomen dieses Moleküls geltend, sondern auch zwischen den Molekülen. Da es sich hier um größere Entfernungen handelt, als innerhalb des Moleküls, so sind demgemäß nach den Gesetzen der elektrischen Anziehung die Kräfte geringer, aber in vielen Fällen zahlenmäßig meßbar. Um hier Begriffe zu fixieren, bezeichnet man die innerhalb des Moleküls herrschenden stärkeren Kräfte als „*H a u p t v a l e n z - K r ä f t e*“, die zwischen den Molekülen herrschenden als „*N e b e n v a l e n z - K r ä f t e*“, wobei sich unter diesem Oberbegriff noch verschiedene Unterarten befinden. Wir haben bereits gesehen, daß auch die für die Biochemie wie für die Technik so überaus wichtigen *A d s o r p t i o n s k r ä f t e* sich nicht grundsätzlich von diesen zwischen den Molekülen herrschenden Nebenvalenz-Kräften unterscheiden.

Diese zwischen den Molekülen herrschenden *i n t e r m o l e k u l a r e n* Kräfte verschiedener Art spielen nun eine erhebliche Rolle beim Aufbau der lebenden Substanz, insbesondere aber beim Aufbau ihrer hauptsächlichsten Baustoffe, der Kolloide. Über die Hauptgrundzüge des kolloiden Zustandes an sich haben wir uns oben informiert; wir müssen hier nun aber noch einen Überblick darüber geben, in welchen Zusammenhängen der chemische Aufbau der kolloiden Naturstoffe mit eben diesen kolloiden Eigen-

schaften steht. Denn das ist eben für die hier zu betrachtenden Naturstoffe das Charakteristikum: sie können nicht nur wie andere Stoffe unter bestimmten Bedingungen als Kolloide auftreten, sondern sie sind stets und unter allen Umständen Kolloide; es sind die „kolloiden Stoffe“ an sich, Eukolloide, wie sie Wo. OSTWALD benannt hat. Es müssen hier also Bedingungen besonderer Art gegeben sein, die es veranlassen, daß selbst bei der feinstmöglichen Verteilung dieser Stoffe in Wasser immer noch so relativ grobe Teilchen zurückbleiben, daß die „Lösung“ eben tatsächlich keine echte Lösung ist, sondern alle Kriterien eines Sols mit seinen optischen und elektrischen Erscheinungen und seinen Fällungsbedingungen der gelösten Teilchen aufweist. Andere solche Naturstoffe sind überhaupt in Wasser unlöslich, wie die Cellulose, und zeigen im festen Zustande eine ausgesprochene Faserstruktur, die wieder mit ihrem chemischen Bauplan zusammenhängt.

Dieser Frage hat sich die modernste Chemie mit großer Energie angenommen und hat zu ihrer Klärung nicht nur die rein chemisch-analytische und synthetische Forschungsmethode, sondern auch allerlei physiko-chemische Methoden und die direkte Strukturuntersuchung mit Hilfe der Röntgendiagramme in ausgiebigstem Maße herangezogen. Man ist dabei auf Verhältnisse von ungemeiner Kompliziertheit gestoßen, und die Ansichten sind noch nicht einhellig geklärt, wenn auch die allergrößten Schwierigkeiten überwunden sind. Diese Forschungen haben sich so weit in das Theoretische gedehnt, daß sie eigentlich drei Grundprobleme auf einmal zu bearbeiten gezwungen sind, nämlich die Struktur der Naturstoffe an sich, die Einordnung der Kolloide in das System der Strukturchemie und endlich eine neue Klärung und Präzisierung des klassischen Molekülbegriffs. Es sei versucht, in Kürze auseinanderzusetzen, worum es sich bei diesen auch für die Physiologie so überaus wichtigen Bestrebungen handelt.

Es ist seit langem bekannt, daß die typischen hochmolekularen Naturstoffe durch relativ milde Eingriffe in einfachere Stoffe zu zerlegen sind. So kann durch Einführung von Wasser eine **Hydrolyse**, eine Zerlegung der höheren Kohlenhydrate in einfache Zucker, der Eiweißkörper in Aminosäuren bewirkt werden. Diese Hydrolyse wird vollzogen durch Erhitzen mit verdünnten Säuren oder (bei den dem Stoffwechsel zugänglichen Stoffen) durch spezifische Fermente. Da es sich hier in jedem Falle um relativ milde Eingriffe in den großen Komplex der Naturstoffe handelt, so war man schon längst überzeugt, daß hier keine gewaltsame Zertrümmerung fest in sich geschlossener Gebilde stattfindet, sondern eine durch Lösung gewisser nicht allzu fester Bindungen bewirkte Ausschälung solcher chemischer Gruppierungen, die in ungefähr gleicher Struktur bereits in dem Komplexbau des Naturstoffes vorhanden gewesen sind. Da man diese Zucker bzw. Aminosäuren — in einer anhydri-schen Form, da sie ja durch Aufnahme von Wasser entstehen — also als bereits vorhanden in dem Aufbau der höheren Kohlenhydrate bzw. Proteine ansah, so benannte man diese durch Spaltung erhaltenen Stoffe die **Bausteine** der hochmolekularen Stoffe. Diese Grundansicht fand eine sehr gewichtige Stütze, als man endgültig erkannte, daß auch die aufbauenden Kräfte nicht nur der Pflanze, sondern auch des Tieres ausreichen, um tatsächlich aus diesen Bausteinen ein

Gebäude zu errichten ; mit anderen Worten, daß die Zelle ohne photochemische Energiezufuhr tatsächlich imstande ist, aus Traubenzucker Stärke und aus Aminosäuren Eiweiß aufzubauen. Mit diesen Befunden war also das eine Fundament absolut gesichert: daß die durch Hydrolyse erhaltenen Produkte nicht gewaltsam aus dem großen Molekül des Naturstoffes herausgeschlagen, sondern nur durch Lösung relativ leichter Bindungen daraus dargestellt worden sind.

Damit war es nun möglich, den bisher etwas vagen *Definitionsmomenten* der hochmolekularen Verbindungen sozusagen den Schlußstein einzufügen, um den Kreis dieser Stoffe abzugrenzen, und zwar durch folgende Eigenschaften: es sind *unlösliche* Stoffe, die niemals in echte, nur z. T. in Wasser in *kolloidale Lösung* übergehen. Sie sind auch sonst nicht aus dem festen Zustande herauszubekommen, weder durch Schmelzen, noch durch Verdampfen; bei jeder solchen Maßnahme zersetzen sie sich. Im festen Zustande sind sie aber auch nicht in ausgebildeten Kristallen zu erhalten, es sind *deformierbare*, scheinbar amorphe Stoffe ; nur die Röntgendiagramme zeigen, daß sie *mikrokristallin* gebaut sind, ganz oder durchsetzt mit amorphen Anteilen. Sie zeigen also gemeinsame *physikalische Eigenschaften*, die mit den aufgeführten Grundeigenschaften zusammenhängen, so Quellung, Dispergierung, Viskosität, Plastizität, Elastizität. Außerdem haben aber diese Stoffe noch eine ganz eigenartige Eigentümlichkeit der chemischen Zusammensetzung: in ihren sozusagen Molekülen (der Ausdruck paßt hier nicht mehr vollständig, worauf wir noch mit einigen Worten zurückkommen werden) kehren immer wieder in periodischer Folge dieselben Baugruppen wieder. Da bei dieser Zusammenfügung der kleineren Bausteine zu langen Ketten jedesmal zwischen zwei solcher Bausteine ein Molekül Wasser austritt, so sind diese Bausteine nicht mehr komplett; man spricht vielmehr von „**Baugruppen-Rümpfen**“, aus denen diese langen Ketten in periodischer Folge zusammengeheftet sind. Daraus folgt die moderne Definition der hochpolymeren Substanzen wie folgt: Die Hochpolymeren sind unlösliche, leicht deformierbare, periodisch aufgebaute Festkörper, deren Dampfspannung unmeßbar klein ist, und die nicht als Einzelkristalle auftreten.

Damit war der erste Teil des Problems gelöst, und es entstand nun die zweite Frage, in welcher Weise diese einzelnen Bausteine nun ihrerseits zu dem Naturkomplex zusammengekittet sind. Die erste und einfachste Ansicht nahm hierbei ganz normale Strukturbindungen an; nehmen wir das Beispiel der Stärke, so wissen wir, daß sie durch Säurespaltung nichts anderes ergibt als Glucose $C_6H_{12}O_6$. Wendet man aber statt dessen das Ferment Amylase an, so erhält man nicht einfache Glucose, sondern ein aus zwei Glucosen minus ein H_2O bestehendes Gebilde, den Doppelzucker Maltose $C_{12}H_{22}O_{11}$. Es lag also sehr nahe, die Stärke so aufzufassen, daß eine bestimmte, zwar nicht bekannte, jedenfalls aber große Reihe von Glucosemolekülen in Maltosebindung unter jeweiligem Wasseraustritt sich zu einer Kette zusammenfügt, die bei Abschluß dieses zahlenmäßig bestimmten Verknüpfungsvorganges nunmehr das Molekül Stärke darstellt.

Da jedesmal zwischen zwei Zuckern ein H_2O austritt und aus der Formel verschwindet, so war bei Annahme einer genügend langen Kettenbildung auch die empirische Formel der Stärke, nämlich $(C_6H_{10}O_5)_x$ berechtigt, da die einzigen nach dieser Formel überschießenden H_2O an den beiden Enden der Kette bei genügender Zahl der Glieder analytisch verschwinden müssen. Es gab aber noch eine andere Möglichkeit, diese Stoffe chemisch zu deuten. Man konnte nämlich annehmen, daß es sich hier nicht um lange rein struktur-chemisch zu betrachtende Ketten handelt, sondern daß die einzelnen Bausteine, oder ganz kurze Ketten von wenigen Gliedern, nicht mehr durch Hauptvalenzen, sondern durch *zwischen* den Molekülen herrschende Nebenvalezen zu den großen Gebilden zusammengefügt sind, die man dann sinngemäß nicht mehr als Moleküle bezeichnen durfte, sondern die man nunmehr „*Aggragate*“ oder auch „*Associate*“ benannte. In der Tat ist auch diese Anschauung eine Zeitlang eifrig verfochten worden, z. B. bei den höheren Kohlenhydraten, in dem Sinne, daß sie struktur-chemisch betrachtet aus *Anhydriden* von einfachen oder Doppelzuckern bestehen, die durch ungewöhnlich starke Nebenvalezenkräfte so innig aneinander gebunden sind, daß sie durch die zerteilenden Kräfte des Wassers nicht mehr auseinander gesprengt (dispergiert) werden können.

Indessen haben sich alle die Gründe, die man für diese Ansicht ins Feld führte, bisher als Scheingründe herausgestellt, und heute steht mit verschwindenden Ausnahmen die Meinung der Forscher dahin, daß es sich bei diesen *Naturgebilden* in der Tat um *sehr lange Ketten* von Baugruppen-Rümpfen handelt. Man verdankt insbesondere den großartigen Arbeiten STAUDINGER's diese Erkenntnis. Es liegen also tatsächlich sehr lange kettenartige „Moleküle“ vor, in denen die einzelnen Gruppen durch Hauptvalenzen gebunden sind. Durch diese einseitige Erstreckung in einer Richtung nehmen die Moleküle ganz besondere äußere Formen an: sie werden zu fast eindimensionalen *Fadenmolekülen*, wodurch auch ihre äußeren Besonderheiten eine wenigstens grundsätzliche Erklärung finden, z. B. die Fasereigentümlichkeiten der Cellulose (Baumwolle, Kunstseide), der Wollfaser, usw.

Ein strittiger Punkt ist eigentlich nur noch die *Länge* dieser Ketten, und im Zusammenhang damit die allerdings theoretisch wie praktisch außerordentlich wichtige Frage, ob diese Ketten *so lang* sind, daß durch ihre Bildung *allein* die Stoffe in das Bereich der kolloidalen Dimensionen hineingehen; oder ob die Ketten an sich noch nicht zu kolloidalen Gebilden führen. In diesem Falle muß man annehmen, daß nun die Ketten sich ihrerseits wieder durch intermolekulare Kräfte, die zwischen den Ketten herrschen, aufbauen zu mehrdimensionalen Gebilden, zu Flächen oder Bündeln, von deren Ausbildung nun erst die kolloidale Struktur abhängt. Solche übermolekulare, durch besondere Kräfte zusammengehaltene Gebilde nennt man mit einem alten heute wieder gebräuchlich gewordenen Namen ein *Micell*.

Dieser Streit ist heute noch nicht entschieden, seine Lösung hängt in der Hauptsache davon ab, daß die von beiden Parteien verwendete Methodik der Untersuchung sich in der einen oder anderen Richtung als zweifelsfrei erweist. STAUDINGER kam aus seinen Studien über künstlich aufgebaute Riesenketten zunächst für den Kautschuk, dann aber auch für einige Kohlenhydrate, zu der Überzeugung, daß sie aus so langen Ketten bestehen, daß sie dadurch allein zu Kolloiden werden. Er nimmt z. B. für die Cellulose Fadenmoleküle von etwa 750—1000 Traubenzuckerresten an. Seine Theorie basiert in der Hauptsache auf seinen Messungen der Zähigkeit (*Viskosität*) dieser Stoffe in ihren Lösungen, da nach seiner Meinung ein bestimmtes Gesetz die Zunahme dieser Zähigkeit mit dem wahren Molekulargewicht zwangsläufig verbindet. Demgegenüber steht die Meinung einer Reihe anderer Forscher, die diese Gesetzmäßigkeit anzweifeln und auf Grund zahlreicher anderer Untersuchungsmethoden sich folgende Vorstellung von dem Bau, sagen wir der Cellulose machen: es treten zunächst eine immerhin schon recht erhebliche Zahl von Glucosen (etwa 60—100) zu einer Kette zusammen, die also

auch schon recht hochmolekular ist. Aber zum vollen Kolloid, zum Micell, wird diese Kette erst dadurch, daß nun mehrere, ungefähr 50, zu Bündeln zusammentreten, unter anderen Bedingungen vielleicht auch zu Blättchen mit der Dicke von nur ein oder zwei solchen Fadenmoleküle. Von den verschiedenen Gründen, die man für diese Ansicht ins Feld führt, seien nur zwei kurz angedeutet. K. H. MEYER und H. MARK haben im Röntgenspektrum der Cellulose einerseits die Atomabstände innerhalb der Kette gemessen und andererseits die Abstände der entsprechenden Atome von Kette zu Kette. Die Atomabstände innerhalb der Kette sind durch die Hauptvalenzen festgelegt, während die schwächeren, d. h. in größerer Entfernung wirkenden Kräfte zwischen den Ketten nicht so eindeutig bestimmt sind. Aus diesen Diagrammen kommen eben MEYER und MARK zu dem erwähnten Bilde der Cellulose. Zu etwa demselben Resultat gelangt HAWORTH mit einer rein chemischen Methode. Die Ketten bestehen wie gesagt aus Zuckeranhydriden. Wo aber die Ketten zu Ende sind, da muß eine andere chemische, nicht anhydriche Gruppe stehen (nämlich die normale Endgruppe des Zuckers CH_2OH). HAWORTH gelang es nun durch eine rein chemisch-analytische Methode, die Zahl dieser freien Endgruppen in einer bestimmten Menge Cellulose zu messen. Er gelangt dadurch zu einer Kettenlänge von 100—200, also in der Größenordnung zu ähnlichen Werten wie MEYER und MARK. Dagegen kommt er bei der Stärke zu dem auffallenden Ergebnis, daß sie nur etwas über 20 Glucosegruppen enthält, gewisse Stärkeformen sogar noch weniger. Es erscheint dies auffallend insofern, als man dann zweifellos sehr starke intermolekulare Kräfte bei der Bildung des Stärkemicells annehmen müßte, um aus diesen relativ kleinen Molekülen ein Kolloid zu formen. Allerdings ist es zweifellos, daß die ja immerhin in Wasser noch relativ leicht kolloidal lösliche Stärke weniger hochkolloid ist, als die völlig unlösliche natürliche Cellulose. Auch STAUDINGER nimmt für die Stärke kürzere Ketten und Micellbildung an. Im einzelnen sind alle diese Dinge noch nicht geklärt, und insbesondere der Aufbau der Stärke bietet noch viele Rätsel.

Es sei hier noch, nur um der grundsätzlichen Wichtigkeit halber, kurz angedeutet, daß diese Forschungen weitgehenden Einfluß haben auf die Ausdeutung des Begriffs „Molekül“. Wie eingangs erwähnt, ist das Molekül im klassischen Sinne das kleinste frei bewegliche und in einem gewissen Gleichgewicht befindliche Teilchen eines Stoffes. Frei beweglich, d. h. es muß im Gaszustand oder in echter Lösung vorhanden sein. Diese Vorstellung findet hier ihre Grenze, da diese Riesenmoleküle nicht vergasbar sind. Der klassische Molekülbegriff muß also hier beiseite gestellt werden.

Das wäre nun an sich nicht weiter bedenklich, da die moderne Forschung ohnehin bereits an vielen Stellen Umwandlungen dieses Begriffes für nötig erachtet und begründet hat. Dies gilt insbesondere für den Molekülbegriff in Kristallen. Hier kann man von der Löslichkeit und Vergasbarkeit absehen und aus der reinen „Gitterstruktur“ der Kristalle neue klar definierte Begriffe ableiten. Aber auch diese Definition des Moleküls kann man bei diesen Stoffen nicht anwenden. Die neuen Definitionen gelten nur für solche Kristalle, die aus räumlich allseitig begrenzten Teilchen, Mikrobausteinen, bestehen; nicht aber für solche, die räumlich in einer oder mehreren Richtungen unbegrenzte (Ketten-, Netz- oder Gitter-) Bausteine enthalten, wie dies hier zweifellos der Fall ist, indem bei z. B. der Cellulose eine Schraubenachse auftritt, an der sich die Identitätsperiode von $2 \times \text{C}_6$ immer wieder ohne notwendige Begrenzung wiederholt. Es entsteht hier also eine besondere Art von sozusagen „Molekülen“, eben die „Makromoleküle“ STAUDINGER'S. Um nun den Molekülbegriff zu halten, verläßt STAUDINGER bewußt die klassische Grundlage, daß nämlich das Molekül die letzte kinetische, d. h. frei bewegliche (oder beweglich gedachte) Einheit ist; er gibt eine rein chemisch strukturbedingte Definition. Für ihn ist ein Molekül jeder organisch-chemische Stoff, der nur „normale Covalenzen“ enthält, d. h. nur Hauptvalenzen, weder heteropolare Ionenbindungen noch Valenzen höherer Ordnung (Nebenvalenzen).

Der Begriff „normale Covalenz“ ist aber nicht scharf definierbar, da zwischen Hauptvalenzen und Nebenvalezen keine Kluft aufspringt; sie sind vielmehr dem Grunde nach dasselbe, und nur durch Zahlengrößen ihrer Energien verschieden, und gerade bei den Hochpolymeren treten nach K. H. MEYER Bindungsenergien aller Größen auf. Gerade deswegen haben MEYER und MARK als einengendes Moment die geometrische Größe der Entfernung zweier Atome eingeführt und nur solche als Hauptvalenzen definiert, bei denen diese Entfernung der in normalen Molekülen entspricht, also weniger als 1,6 Å. STAUDINGERS Definition ist also nicht absolut scharf zu präzisieren. Aber sie hat noch das weitere Bedenken gegen sich, daß sie etwas nicht enthält, was nun einmal zur Idee des Moleküls gehört: die Einheitlichkeit. MEYER und MARK betonen, daß man nicht darauf verzichten kann, als Moleküle nur unter sich streng identische Teilchen zu bezeichnen.

Aus diesem Grunde und weil (nach ihrer Auffassung) auch diese Ketten nicht frei existenzfähig sind, sprechen MEYER und MARK diesen Micellen die Qualität eines Moleküls ab. Es ist nicht eine Kette von 100 einer von 50 echt „polymer“, weil sie eben beide nichts anderes sind als „Cellulose“; der Hauptzug eines echten Moleküls, die äußeren Eigenschaften zu bestimmen, fehlt. MEYER und MARK bezeichnen diesen Kristallbautypus auch nicht als Molekülgitter, sondern als „Hauptvalenz-Kettengitter“. Eine endgültige Verständigung der maßgebenden Forscher über diese so wichtigen Fragen steht also noch aus.

B. Übersicht über die Hauptgruppen.

Wie aus den allgemeinen Erörterungen hervorgeht, liegt es nicht im Plan dieses Büchleins, auch nur andeutungsweise alle die Substanzgruppen zu schildern, die wir überhaupt in Lebewesen vorfinden. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß insbesondere in Pflanzenzellen sich eine außerordentlich große Zahl chemischer Stoffe aus allen möglichen Reihen der organischen Chemie vorfinden. Aber diese sind nicht als eigentliche Bestandteile der lebenden Substanz zu betrachten, sondern verdanken ihre Entstehung den verschiedenartigsten sekundären Reaktionen. Aus dieser ungeheuren Zahl von Substanzen sondern wir hier vielmehr nur einige wenige Gruppen aus, von denen wir mit mehr oder minder großer Sicherheit wissen, daß sie nicht nur sekundäre Produkte des Abbaues, wenn nicht gar überhaupt Zufallsprodukte chemischer Reaktionen sind, sondern wirklich Bestandteile der lebenden Substanz als Baustoffe oder Betriebsstoffe.

Die eigentlich konstituierenden chemischen Gruppen des Protoplasmas umfassen vier Körperklassen: die Fette, die Kohlenhydrate, die Eiweißkörper und die Sterine. An diese vier Hauptgruppen schließen sich noch mit immerhin erheblicher Wichtigkeit eine Reihe von Nebengruppen: Erstens die Phosphatide, die chemisch als Derivate der Fettsäuren zu betrachten und auch physiologisch eng in den Stoffwechsel der Fette verflochten sind. Sie bilden mit den Sterinen zusammen das Lipoidsystem der Zelle, zu dem noch eine dritte Gruppe gehört, die der Carotinoide, früher Lipochrome genannt. Zweitens eine Reihe heterocyclischer Stoffe, die an sich oder in chemischen Verbindungen mit Eiweißkörpern besondere Mandate im Organismus zu erfüllen haben, und von denen als die wichtigsten die Pyrrolkörper in den Farbstoffen der Blutkörper und Chloroplasten und den Zellhäminen, und die Nucleinsäuren als spezifische Substanzen der Zellkerne zu erwähnen sind. Alle übrigen sonst noch im Getriebe des Organismus vorkommenden Stoffe

sind entweder Abbauprodukte dieser Hauptgruppen, die wir auf dem Wege zur endgültigen Ausscheidung oder Oxydation vorfinden, oder weiter umgewandelte solche Stoffe, die noch speziellen Zwecken dienen, wie dies etwa die Vitamine und Hormone, die Gallensäuren und wahrscheinlich auch die Enzyme sind. So wird durch alle diese Nebenzweige die Zahl der chemischen Stoffe immerhin eine recht erhebliche, so daß die Mannigfaltigkeit der chemischen Substanzen schon in den tierischen Zellen und Flüssigkeiten sehr groß ist, und noch viel größer in den Pflanzen. Besonders charakteristisch ist aber die Tatsache, daß die Bestandteile der eigentlichen lebenden Substanz sich auf ganz wenige Körperklassen beschränken und auch von diesen immer nur wenige Vertreter sich finden.

I. Fette und Wachse.

Eine scheinbare Ausnahme von dieser Regel machen eigentlich nur die *Fettsäuren*, die als Aufbaustoffe der Fette und Wachse in der Natur vorkommen. Es sind zwar alle eigentlichen Fette einheitlich zusammengesetzt als Glycerinester der Fettsäuren, aber schon die Fette selbst zeigen eine große Mannigfaltigkeit dadurch, daß eine ganze Reihe solcher Fettsäuren in dieser Bindung vorkommen. Dazu kommen aber noch andere fettsäurehaltige Stoffe. So die *Wachse*, die in der ganzen Tierwelt wie auch bei Pflanzen weit verbreitet sind und aus Estern einwertiger höherer Alkohole mit Fettsäuren bestehen. Freilich sind die eigentlichen Wachse niemals Bestandteile des Protoplasmas als solchem, sondern finden sich nur in Sekreten und dienen grundsätzlich nicht Stoffwechselzwecken, sondern den Zwecken der äußeren Bedeckung: der Geschmeidigmachung der Haut und dem Schutze vor der Einwirkung des Wassers.

Auch die *Neutralfette* sind nur zum kleinen Teil eigentliche Plasmastoffe. Sie werden in der Hauptsache ebenfalls neben dem Protoplasma abgelagert, und zwar überwiegend als *Depotfett* in besonders dazu bestimmten Geweben. Die eigentlichen Plasmasubstanzen enthalten neben wenig Neutralfett Fettsäuren in anderen Bindungen, nämlich als Phosphatide, Cerebroside und Ester des Cholesterins.

Die feinere Struktur der Neutralfette hat sich als anders herausgestellt als man früher annahm. Die Lehre, daß sie ganz oder überwiegend Gemische von *einheitlichen Triglyceriden* der einzelnen Fettsäuren seien, also von *Tristearin* $C_3H_5(O \cdot OC \cdot C_{17}H_{35})_3$, *Tripalmitin*, *Triolein* usw., ist irrig. Im Gegenteil bestehen sie hauptsächlich aus *gemischten Glyceriden* der verschiedensten Art, beispielsweise Stearo-palmito-olein usw. Deswegen und wegen der großen Zahl der in Frage kommenden gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit Kohlenstoffzahlen von C_8 bis etwa C_{26} sind die Fette höchst verwickelt zusammengesetzte Gemische.

Die komplizierte Zusammensetzung der eigentlichen Fette hat ihre Ursache darin, daß wir in den Tierfetten und noch mehr in den Pflanzenfetten die Produkte eines systematischen Abbaues der höheren Fettsäuren zu niederen finden. Wir können mit einem gewissen notwendigen Maß

von Schematisierung sagen, daß die Hauptfettsäuren der höheren Lebewesen nur drei sind. Zwei davon sind normale gesättigte Säuren, nämlich Stearinsäure $C_{17}H_{35}COOH$ und Palmitinsäure $C_{15}H_{31}COOH$, ferner tritt noch ständig auf die ungesättigte, um zwei Wasserstoffe ärmere Ölsäure $C_{17}H_{33}COOH$ (mit einer Doppelbindung zwischen dem 9. und 10. Kohlenstoff). Untersuchen wir die eigentlichen Depotfette der höheren Tiere, d. h. also die aus dem Stoffwechsel heraus zu Ernährungszwecken abgelagerten Reservefette, so finden wir vielfach, daß tatsächlich diese drei Säuren den ganz überwiegenden Hauptteil dieser Fette ausmachen. Die verschiedenen Eigenschaften dieser entscheidend wichtigen Fette sind meist nur durch die verschiedene Mischung verschiedener Glyceride dieser drei Hauptbestandteile bedingt. Insbesondere hängt Konsistenz und Schmelzpunkt von diesem Mischungsverhältnis ab, da die gesättigten Säuren feste und hochschmelzende, Ölsäure bei gewöhnlicher Temperatur flüssige Fette ergeben. Ölsäurereiche Fette wie die des Schweins und der Gans sowie die meisten Pflanzenfette sind also weich oder halbflüssig, während der an gesättigten Fettsäuren reichere Rinder- und Hammeltalg fest und hart ist. Aber auch schon in diesen Fetten finden wir immerhin geringere Mengen niederer und stärker ungesättigter Fettsäuren, und dieses Verhältnis verschiebt sich immer mehr zugunsten der ungesättigten und der niederen Fettsäuren, wenn wir Fette untersuchen, die nicht eigentliche Depotablagerungen sind, sondern mehr oder weniger direkt dem Stoffwechsel entstammen. Wir bekommen dann sozusagen Querschnitte durch jene Vorgänge des Fettabbaues, wie sie im Stoffwechsel vor sich gehen und die wir in großen Zügen danach erkennen können, wenn auch die Einzelheiten noch sehr zweifelhaft sind. Der eine grundsätzliche Vorgang ist die Verkürzung der Ketten. Wir finden dann neben den Säuren der Reihen C_{18} und C_{16} auch die niederen Glieder, so z. B. in der Milch sämtliche normalen Fettsäuren von C_{18} herunter bis zu C_4 . Daß hier nur Fettsäuren mit einer geraden Kohlenstoffzahl vorkommen, ist ein fast durchgehendes, biologisches Gesetz. Wir finden schon in den Pflanzen nur selten Fettsäuren mit ungeraden Kohlenstoffzahlen und bei Tieren kaum je. Scheinbare Ausnahmen, z. B. die ungeradzahligen Fettsäuren des Bienenwachses (C_{31} u. a.) sind auf Gemische geradzahliger Säuren zu beziehen.

Auch dieser auf den ersten Blick so seltsam anmutende Umstand hängt mit dem Abbau zusammen. Ein wichtiger Modus des Abbaues ist nämlich die sog. β -Oxydation, bei der unter Abspaltung von Essigsäure sich die Kette um jeweilig zwei Kohlenstoffe verkürzt. (S. 156).

Aber auch von einem anderen Vorgang finden wir die Spuren. Dieser zweite Modus des Abbaues beginnt nämlich mit einer Abspaltung von Wasserstoff in den Ketten, einer Dehydrierung, was sich ausdrückt im Auftreten ungesättigter Säuren.

Es gibt für die Ungesättigtheit der Fettsäuren eine ganz bestimmte chemische Reaktion, nämlich das Anlagern von Jod an diese Doppelbindungen, das man zahlenmäßig durch die „Jodzahl“ mißt; und aus dieser Jodzahl folgt die Anzahl der Doppelbindungen direkt, und durch Anwendung einiger weiterer besonderer Reaktionen kann auch die Art und der Sitz dieser Doppelbindungen bestimmt werden. Wir finden nun bei der Untersuchung der Organfette, insbesondere des Leberfettes, Jodzahlen von erstaunlicher Höhe. Würden wir annehmen, daß das gesamte Nahrungsfett aus reiner

ungesättigter Ölsäure bestünde, so würde die Jodzahl des Leberfettes noch die dieser reinen Ölsäure übertreffen; mit anderen Worten: es müssen Säuren in der Leber vorhanden sein, die noch stärker ungesättigt sind, als die Säure selbst. In der Tat hat man solche Säuren mit mehreren Doppelbindungen in den Organfetten gefunden, z. B. die *Linolsäure* mit 2, die *Linolensäure* mit 3 und die *Arachidonsäure* mit 4 Doppelbindungen. Freilich kommen diese Säuren nicht frei, resp. nur an Glycerin gebunden, als echte Fette vor, sondern finden sich nur in den Phosphatiden. Wir werden aber später sehen, daß diese Phosphatide überall auf das Engste mit dem Fettstoffwechsel verknüpft sind und daß mithin das Auftreten dieser stark ungesättigten Säuren und die Ausbildung der eigenartigen Phosphatidbindung Erscheinungsformen desselben Prozesses sind, nämlich des Abbaues der Fette in der lebenden Zelle, eines Prozesses, den wir bisher nur in Umrissen kennen; auch die Frage, ob diese Dehydrierung eine wesentliche Vorstufe des weiteren Abbaues ist, ist umstritten.

Sehen wir zunächst davon ab, so können wir, wie gesagt, annehmen, daß die normale Länge der Kette in den Fettsäuren wahrscheinlich nur C_{18} ist, wie wir sie in der Stearin- und Ölsäure als den Hauptbestandteilen aller Fette, vorfinden. Da alle Fette irgendwie aus Zuckern entstanden sind, so liegt die Beziehung klar zutage, daß die Kette C_{18} sich aus 3 Zuckermolekülen von je 6 Kohlenstoffen gebildet hat. Daneben finden wir ebenfalls weit verbreitet, aber in viel geringerer Menge die Kette C_{24} in der *Lignocerinssäure*. Auch hier ist natürlich die Entstehung aus 4 Zuckern mit je 6 C ohne weiteres erkenntlich. Noch höhere Fettsäuren, wahrscheinlich bis zu C_{36} , finden sich nicht mehr in Fetten, wohl aber in Wachsen der Bienen und anderer Insekten.

Treffen wir nun auf Fettsäuren mit kleinerer Kette als C_{18} oder auf Zwischenstufen zwischen C_{18} und C_{24} , so können wir mit Sicherheit annehmen, daß diese Fette bereits auf dem Abba Wege begriffen sind. Wie oben bereits erwähnt, vollzieht sich der Hauptweg des Abbaues in der Art, daß durch oxydative Kräfte jeweilig 2 Kohlenstoffe abgespalten werden.

Um nur ein besonders charakteristisches Beispiel zu erwähnen: im Fett der *Milch* finden sich sämtliche Fettsäuren mit grader Kohlenstoffkette von C_{18} herunter bis zu C_4 . In demselben Sinne, nämlich als auf dem Abba Wege befindliche Fettsäuren, sind wohl auch die unzähligen mehr oder minder stark ungesättigten Säuren zu deuten, die wir in den Fischtranen einerseits, in den Pflanzenölen andererseits vorfinden, die beide durch ihre Mannigfaltigkeit einen starken biologischen Gegensatz bilden zu der ziemlich einförmigen Zusammensetzung der Depotfette der höheren Tiere. Die Organfette der höheren Tiere können wir in diesen Vergleich nicht einziehen, weil sie in der Hauptsache gar keine echten Fette sind, sondern Phosphatide. Die Fischtrane zeigen auch sonst ein Übergangsbild, indem sie sich zum Teil stark den Wachsen annähern, indem sie Ester von Fettsäuren mit höheren Alkoholen bilden, teils einfachen Alkoholen, teils Äthern des Glycerins. Echte **Wachse** enthalten meist Säure und Alkohol mit gleicher Kohlenstoffzahl aneinander gebunden; man nimmt an, daß als Zwischenstufe ihrer Bildung aus Kohlenhydraten sich zunächst der beiden gemeinsame Aldehyd ausgebildet hat, aus dem dann durch die charakteristische Verschiebung von Wasserstoff und Sauerstoff, wie sie bei Aldehyden so häufig auftritt, Alkohol und Säure derselben Kohlenstoffzahl entstanden ist. Wachse finden sich vorwiegend als Produkte tierischer Zellen. Am bekanntesten ist das *Walrat*, das den Ester von Säure und Alkohol C_{16} (Palmitinsäure-Cetylester) enthält; andere höhere Wachse finden sich im Hauttalg, im Bürzeldrüsensekret der Wasservögel und in den Wachsen vieler Insekten. Technisch verwendet werden vor allem das Bienenwachs und das Wachs zahlreicher insbesondere tropischer Blatt- und Schildläuse. In Pflanzen kommen echte Wachse seltener vor.

II. Die Lipide.

Diese Gruppe von Stoffen trägt ihren Namen, der nichts anderes bedeutet als fettähnliche Stoffe, daher, daß sie einerseits in ihren äußeren Eigenschaften den Fetten ähnlich sind, andererseits mit ihnen zusammen eben das „Lipoidsystem“ der Zelloberflächen bilden, das in Wechselwirkung mit den eigentlichen Zellkolloiden entscheidend ist für die Funktionen des Protoplasmas. Andererseits spielen sie z. T. wenigstens eine sehr wichtige Rolle als Zwischenglieder in dem Aufbau, dem Transport und dem Abbau der echten Fette. Die Gruppe ist chemisch durchaus uneinheitlich: sie enthält Vertreter mehrerer chemisch gänzlich verschiedener Körperklassen; sie ist aber auch biologisch nicht einheitlich insofern, als die einzelnen Gruppen bei dem komplizierten Wechselspiel zwischen den Bestandteilen der Zelloberflächen bald gleichgerichtete, bald entgegengesetzte Funktionen haben. Aber als Ganzes genommen sind sie insofern biologisch einheitlich, als eben die ganze Gruppe durch ihre bald parallel geschalteten, bald sich gegenseitig ausgleichenden Funktionen in allen lebenswichtigen Prozessen mitwirkt, wie dies insbesondere bei der Assimilation der Kohlensäure, der inneren Sekretion, den Geschlechtsfunktionen usw. hervortritt. In einigen Fällen hat sich die Bedeutung der Lipide durch chemische Umwandlung einiger ihrer Vertreter in ganz scharf charakterisierbare Formen spezialisiert; so bilden einige von ihnen wichtigste Hormone und Vitamine.

Chemisch sind die Grenzen des Begriffes Lipide schwer zu ziehen, weil die Gruppe einerseits strukturell ganz verschiedene Körperklassen umfaßt, andererseits ganz betont physikalisch-chemisch definiert ist. Es sind alle die Stoffe, die durch ihre Wasserunlöslichkeit einerseits, ihre Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln andererseits für bestimmte Vorgänge oder Vorgangshemmungen geeignet sind. Man kann also nicht sehr viel weiter in der Definition kommen, als die einfachste der üblichen führt. Nach dieser sind die Lipide so zu definieren, daß die Gruppe alle ätherlöslichen Bestandteile der Zelle umfaßt.

Natürlich ist diese Definition nicht scharf. Einerseits umfaßt sie naturgemäß auch die einfachen Fette und Fettsäuren, die man im allgemeinen nicht zu den Lipiden rechnet, und andererseits sind die Lipide zwar als chemisch definierte Körper in diesen durch das Wort „Äther“ schematisierten, organischen Lösungsmitteln löslich, aber durchaus nicht immer, wenn sie in dem Zustande vorliegen, wie sie die Zelloberfläche enthält. Denn hier sind sie vielfach in irgendwelchen Nebenvaleanzbindungen, die als solche in den organischen Lösungsmitteln unlöslich sind. Eine Löslichkeit tritt sehr häufig erst dann auf, wenn man diese Symplexe durch Koagulation zerstört, wie dies z. B. seit langer Zeit vom Lecithin der Zelle bekannt ist, das aus seinen Adsorptionsverbindungen mit Eiweiß, den *Lecithalbuminen*, eben durch Behandlung mit das Eiweiß ausflockenden Mitteln, namentlich Alkohol, befreit werden kann.

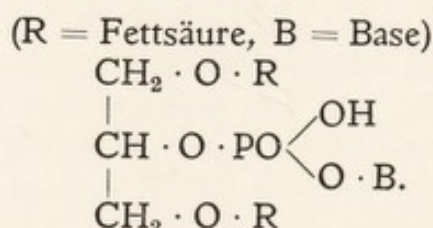
Es kommt auch der umgekehrte Fall vor, daß lipoide Stoffe im System der Zelle in Äther löslich sind, rein isoliert nicht. Es kann also diese Definition der Lipide nur als allgemein gültig, aber nicht als scharfe Umgrenzung des Begriffs hingestellt werden. Immerhin genügt sie für die erste Orientierung, da man doch ziemlich genau weiß, was nunmehr unter Lipoi-

den zu verstehen ist, und die anderen wichtigen Zellstoffe so weit davon abweichen, daß Begriffsverwirrungen kaum vorliegen können.

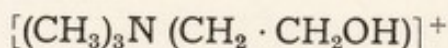
Chemisch sind bisher vier Gruppen von Lipoiden bekannt: Phosphatide, Cerebroside, Carotinoide und Sterine. Zu den Carotinoiden gehört Vitamin A, den Sterinen verwandt sind Vitamin D und die Sexualhormone.

a) Phosphatide.

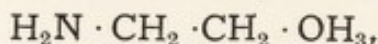
Die Phosphatide tragen ihren Namen deswegen, weil sie Phosphorsäure enthalten. Ihre wichtigsten Gruppen sind dadurch charakterisiert, daß zwei Fettsäurereste durch Vermittlung des Glycerins einerseits an Phosphorsäure als Ester einer Glycerinphosphorsäure $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ gebunden sind, andererseits aber noch ein basischer Stoff im Komplex enthalten ist, wiederum an die Phosphorsäure gebunden, so daß das Schema der Phosphatide im einfachsten Falle ist:



Die Base ist bei den wichtigsten Phosphatiden entweder Cholin, eine komplexe Ammoniumbase



in den Lecithinen, oder Aminoäthylalkohol (Colamin),



als Base mit Komplexform zu schreiben, $[(\text{H})_3\text{N}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH})]^+$, in den Kephalin. Daneben kommen noch andere Basen vor, so in dem auch sonst anders gebauten Sphingomycin das Sphingosin (s. u.). Die Fettsäurereste sind sehr verschieden; neben den üblichen Säuren der Fette finden wir in den Zellphosphatiden auch ungesättigte Säuren, wie Ölsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Clupanodonsäure u. a. Genauer kennen wir beinahe nur sozusagen ideale Phosphatide, nämlich solche, die nur völlig hydrierte, normale Ketten enthalten, wie etwa Stearinsäure, und sowohl aus den natürlichen durch katalytische Hydrierung zugänglich sind, wie auch durch Vollsynthese aus den Bestandteilen. Die natürlichen Phosphatide scheinen meist je eine gesättigte und eine ungesättigte Säure zu enthalten.

Im großen und ganzen wird man also damit zu rechnen haben, daß es nur drei Typen von Phosphatiden gibt. Wie wir bereits oben angedeutet haben, sind die Lecithine charakterisiert durch ihren Gehalt an Cholin, die sonst gleich gebauten Kephaline dagegen durch Colamin.

Die dritte Gruppe, die Sphingomycine, weichen von diesem Bauplan ab: sie enthalten auf 1 Phosphorsäure 2 N, nämlich neben Cholin noch die Base Sphingosin $\text{C}_{18}\text{H}_{35}(\text{OH})_2\text{NH}_2$, dagegen kein Glycerin, und als Fettsäure neben Stearinsäure nur Säuren C_{24} , Lignocerin- säure und die ungesättigte Nervonsäure.

Alle drei Gruppen unter sich haben also denselben Bauplan. Wenn also trotzdem die Organphosphatide anscheinend so verschieden sind, so kann dies nur daran liegen, daß sie eben je nach dem Zustande ihres Abbaues gänzlich verschiedene Fettsäuren in verschiedenartigen Relationen enthalten und somit gänzlich verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften zeigen können. Denn auf diese kommt es im wesentlichen an. Die Phosphatide spielen ja außer ihrer oben angedeuteten Rolle im Fettstoffwechsel in der Hauptsache mit bei den physikalisch-chemischen Reaktionen der Zelloberflächen und sind mit führend bei den Problemen der Permeabilität.

b) *Cerebroside.*

Die *Cerebroside* sind eine Gruppe, deren physiologische Bedeutung noch durchaus unbekannt ist. Sie müssen aber eine solche haben, da sie gerade in den wichtigsten Organen, nämlich der Substanz des Nervensystems, besonders reichlich vorkommen, ohne daß sie in anderen Zellen fehlen. Bei einigen seltenen Erkrankungen treten sie massenweise in Milz und Leber auf.

Diese Stoffe sind dadurch charakterisiert, daß sie Kohlenhydrat enthalten, und zwar merkwürdigerweise einen Zucker, der sonst im Stoffwechsel eine überaus geringfügige Rolle spielt, nämlich *Galactose*. Es sind Glykoside dieses Zuckers, mit der bereits oben erwähnten Base *Sphingosin* gebunden, die also hier ebenso wie im *Sphingomyelin* eine biologische Wichtigkeit haben muß. Andererseits bindet diese Base eine höhere Fettsäure, und zwar wieder dieselben langkettigen Fettsäurereste, die auch im *Sphingomyelin* vorkommen: *Lignocerinsäure* mit 24 Kohlenstoffen und drei davon abgeleitete ebenfalls 24 C enthaltende Säuren, eine ungesättigte *Nervonsäure* und zwei Oxysäuren, *Cerebronsäure* und *Oxynerbonsäure*. Demnach scheint es auch nur vier *Cerebroside* zu geben, die sich nur nach der Natur der Säure unterscheiden, nämlich *Cerebrin* (*Cerebronsäure*), *Kerasin* (*Lignocerinsäure*), *Nervon*, *Oxynervon*. Alle übrigen, früher zahlreich hergestellten und benannten Substanzen sind undefinierbare Gemische.

c) *Carotinoide.*

Zu dem Lipoidsystem der Zelle gehört noch eine weitere Gruppe chemischer Stoffe, die trotz ihrer allgemeinen Verbreitung bis vor kurzem sowohl chemisch wie biologisch ziemlich rätselhaft war. Es sind fettlösliche, gelbe bis rote Farbstoffe, die man bisher allgemein als *Lipochrome* bezeichnet hat. Sie finden sich von den niedersten Lebewesen an in den Zellen, bei den höheren Pflanzen sind sie ständige Begleiter des Chlorophylls, einige (die uns hier nicht weiter interessieren) haben sich zu chemisch schärfer abweichenden Farbstoffen differenziert, die dadurch charakterisiert sind, daß sie an dem einen Ende der Kette eine *Säuregruppe* tragen. Solche Farbstoffe finden sich in vielen Pflanzen, so im Orlean, im Safran etc., aber auch der rote Farbstoff der Hummerschale, und ein Farbstoff der Lachsmuskeln gehört in diese Reihe.

Zu den eigentlichen allgemein verbreiteten, den Zellipoiden zuzurechnenden Farbstoffen dieser Art gehören zwei Gruppen, die man früher als zwei einheitliche Körper angesehen hat, nämlich das zuerst von WACKENRODER 1837 in Möhren aufgefundene *Carotin* (jetzt richtiger als *Caroten* bezeichnet), und den gelben von BERZELIUS isolierten Begleiter des Chlorophylls, das *Xanthophyll*.

Von diesen ist das Caroten, oder richtiger gesagt, sind die Carotene, denn es gibt deren mindestens 3 Isomere, von einer außerordentlichen Wichtigkeit dadurch geworden, daß man sie als die Muttersubstanzen eines der unentbehrlichen Vitamine, nämlich des Vitamin A (Epithelschutz-Vitamin), erkannt hat. Dagegen ist über die Bedeutung der Xanthophylle, von denen es ebenfalls mehrere Isomere gibt, bisher nichts bekannt.

Die Carotene sind ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{40}H_{58}$, während die Xanthophylle zweiwertige Alkohole dieser Kohlenwasserstoffe sind und demgemäß die Formel $C_{40}H_{56}(OH)_2$ haben. In den Blättern wird der gelbe Farbstoff hauptsächlich durch ein rechtsdrehendes Xanthophyll repräsentiert, das man nunmehr Lutein nennt, ein anderes linksdrehendes, das Zeaxanthin, findet sich z.B. im Maissamen. Außer diesem zweiwertigen Alkohol finden sich noch eine ganze Reihe mehrwertiger Alkohole von sonst derselben Struktur; man bezeichnet neuerdings alle diese alkoholischen Abkömmlinge der Carotene als Phyto xanthine, was ganz allgemein „gelbe Pflanzenfarbstoffe“ bedeutet. Diese Stoffe sind ungemein weit in der Pflanzenwelt verbreitet und finden sich sehr häufig gebunden an Fettsäuren, besonders Palmitinsäure, zu Wachsen, die man demgemäß als Farbwachse bezeichnet.

Sie gehen mit der Nahrung unverändert in den Tierkörper über und werden dort gerade in den wichtigsten Organen, so im Eierstock und den Eiern abgelagert, insbesondere ist der Eidotter reich an Xanthophyll. Indessen ist, wie gesagt, über die biologische Bedeutung dieser Stoffe für den Tierkörper nichts bekannt, mit Ausnahme der Carotene selbst, aus denen sich durch Oxydation, hauptsächlich in der Leber, das lebenswichtige Vitamin A bildet. Man kann demgemäß Caroten (als Sammelbegriff) als das Provitamin A bezeichnen.

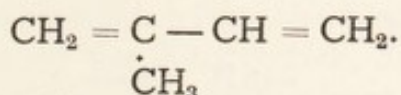
Diese Stoffe haben eine sehr merkwürdige Struktur. Es handelt sich um sehr lange offene Ketten mit zahlreichen Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffen, sog. Polyene („... en“ bedeutet in der chemischen Benennung jeweils eine Doppelbindung, Polyene sind also Stoffe mit vielen Doppelbindungen). Diese Doppelbindungen sind in einer ganz bestimmten Regelmäßigkeit derart angeordnet, daß immer eine einfache und eine Doppelbindung abgewechselt ist. Diese Anordnung bezeichnet man als „conjugiert“, und solchen Stoffen mit conjugierten Doppelbindungen kommen bestimmte chemische Reaktionsfähigkeiten, insbesondere das Auftreten von Färbung allgemein zu.

Trotz gleicher Anzahl der Kohlenstoffe, nämlich 40, ist die Zahl der Doppelbindungen verschieden, weil sich nämlich an den Enden der Ketten Ringe von 6 Kohlenstoffen ausbilden können; und je nachdem die Stoffe gar keinen Ring, einen oder zwei enthalten, sind ihre Eigenschaften verschieden. Insbesondere hängt ihre biologisch wichtigste Eigenschaft, die als Provitamin, von dieser Struktur ab. Denn das Vitamin A muß einen Ring enthalten, und da es durch hälftige Teilung der Kette in 2 Ketten zu je 20 Kohlenstoffen entsteht, so bilden die Carotene ohne Ring überhaupt kein Vitamin, und die mit einem Ring nur halb so viel als die mit 2 Ringen.

Trotz dieser scheinbar so komplizierten Struktur der langen Ketten mit Doppelbindungen stehen diese Stoffe in der Natur nicht isoliert da. Sie

sind vielmehr nach einem bestimmten Prinzip aufgebaut, das sich in der Pflanzenwelt sehr häufig vorfindet.

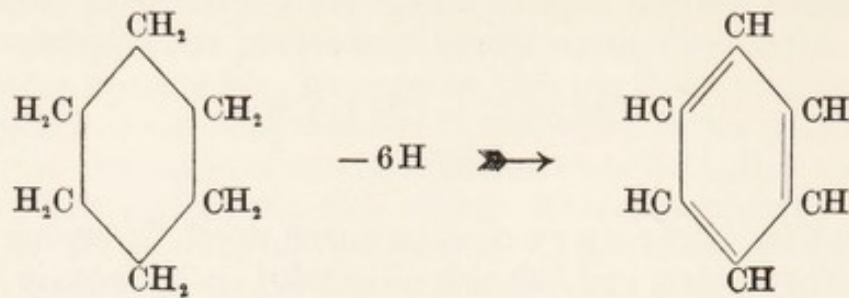
Allen diesen Gebilden zugrunde liegt ein ungesättigter Kohlenwasserstoff C_5H_8 , mit 2 conjugirten Doppelbindungen, von folgender Struktur:



Dieser Stoff ist das *I s o p r e n*; es ist zuerst durch Zerlegung des Kautschuks erhalten worden, und läßt sich umgekehrt auch wieder in Kautschuk überführen. Es sei am Rande bemerkt, daß auf der künstlichen Herstellung des Isoprens (oder sehr ähnlicher Stoffe) aus leicht zugänglichen Rohstoffen die noch im Werden begriffene Industrie des synthetischen Kautschuks beruht. Wo solche Doppelbindungen vorhanden sind, haften an ihnen noch starke chemische Kräfte; solche Körper nennt man eben „ungesättigte“ Stoffe. Es lassen sich mit Leichtigkeit alle möglichen Anlagerungsreaktionen an diesen Doppelbindungen nachweisen. Wenn man sie aber sich selbst überläßt, so wirken sich diese chemischen Kräfte durch gegenseitige Anziehung der Ketten aus; mit anderen Worten, diese Isoprenreste neigen sehr stark dazu, sich selbst aneinander zu binden und derart längere Ketten zu bilden, bei denen also immer das Verhältnis von Kohlenstoff zu Wasserstoff wie 5 zu 8 bleibt, nur eben mit irgend einer kleineren oder größeren Zahl multipliziert. Bei Kautschuk ist dieser Faktor ungemein groß: der *N a t u r k a u t s c h u k* selbst hat nach STAUDINGER wohl an die 1000 Isopren-Gruppen und gehört somit zu den kolloiden hochmolekularen Stoffen, wie wir sie oben allgemein geschildert haben. Auf diesem Wege zwischen dem einfach molekularen Isopren C_5H_8 und den ungeheuren Ketten des Naturkautschuks liegen nun aber eine große Zahl von Übergangsstufen, die sich ebenfalls in der Pflanzenwelt häufig vorfinden. Es ist, um es kurz zu sagen, das *I s o p r e n - S c h e m a* ein *A u f b a u p r i n z i p*, das sich mit annähernd gleicher Wichtigkeit neben die Aufbauprinzipien der Fette, der Kohlenhydrate, der Aminosäuren usw. stellt. Gilt dieses zunächst also für die Pflanzenwelt, so erstreckt sich indirekt dieses Aufbauprinzip auch auf die tierischen Stoffe hinüber.

Als erste Stufe dieses Aufbaues finden wir zahlreiche Stoffe mit C_{10} und C_{15} , die man als *T e r p e n e* bezeichnet. Es sind eine große Reihe sehr charakteristischer Stoffe, die selbst oder in Derivaten mit zu den wichtigsten Riechstoffen der Pflanze gehören, indem sie Bestandteile der ätherischen Öle sind. Zu den sauerstoffhaltigen Abkömmlingen gehören z. B. der Kampfer und das Menthol. Diese Stoffe bestehen auch bereits zum Teil aus offenen Ketten, zum Teil aus Ringen von je 6 Kohlenstoffen. Geht die Kettenbildung weiter bis zu C_{20} oder C_{30} , so kommen wir über die sog. höheren Terpene in das Bereich der *H a r z e* und harzähnlichen Stoffe in den Pflanzen, bei denen wir wiederum einfach molekulare Stoffe und aus ihnen durch weitere Association gebildete hochmolekulare Kolloide unterscheiden können. Indessen ist damit die Wichtigkeit dieses Isopren-Schemas noch nicht erschöpft. Wir haben gute Gründe, anzunehmen, daß aus den zunächst entstandenen Ringen mit 6 Kohlenstoffen und voller Sättigung mit Wasserstoff, die sich also vom *C y c l o h e x a n* C_6H_{12} ableiten, in zweiter Linie die so ungemein häufigen und wichtigen Pflanzenstoffe entstehen, die sich vom *B e n z o l* C_6H_6 ableiten, wie die zahlreichen Phenole und Phenol-Derivate, die wir in Pflanzen finden, von denen hier nur etwa das Vanillin genannt sei. Dieser Prozeß

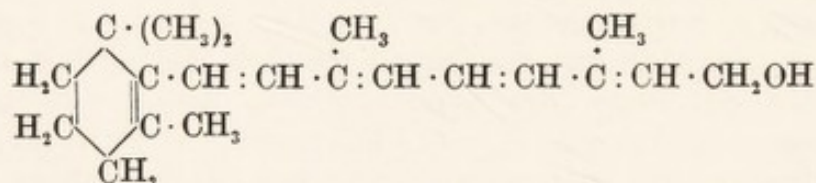
geht durch oxydierende Kräfte vor sich, die aus dem völlig gesättigten Cyclohexanring Wasserstoffe abspalten, so daß der ungesättigte Benzolring entsteht, nach folgendem Schema:



Da bei diesem Prozeß nur Wasserstoffe entfernt werden, sonst keine Umwandlung eintritt, so bezeichnet man diesen Typus chemischer Reaktionen neuerdings nicht mehr als Oxydation, sondern als **Dehydrierung** (Entziehung von Wasserstoff). Es sei hier nur noch angedeutet, daß auf demselben Wege in den Pflanzen auch die höheren ungesättigten Ringe, wie Naphtalin und Anthracen, sowie auch stickstoffhaltige Ringe, wie Pyridin und Chinolin entstehen, die alle wieder die Grundstoffe unzähliger Naturprodukte sind, so vieler Farbstoffe (z. B. Alizarin) und der für die Heilkunde so wichtigen Alkaloide.

Andrerseits können wir mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß durch innere Umwandlungsprozesse ohne durchgreifende Dehydrierung aus den höheren Terpenen auch jene komplizierten Ringsysteme entstehen, die wir in den *Sterinen*, den ihnen nahe verwandten Sexualhormonen und Gallensäuren, sowie in einer großen Zahl von außerordentlich giftigen und heilkräftigen Stoffen verwandter Struktur wiederfinden, bei denen diese komplizierten Gebilde an Zucker (zu Glykosiden) gebunden sind, wie die Gifte des Fingerhuts, des Maiglöckchens, u.v.a.

Zu diesen Stoffen gehört nun also auch das *Vitamin A*, das wie erwähnt, durch eine oxydative Aufspaltung in der Mitte der Kette entsteht. Es hat somit folgende Formel:



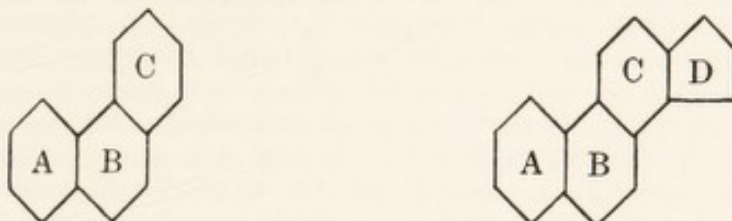
Auf seine allgemeine Bedeutung kommen wir an anderer Stelle zurück; leider ist der Zusammenhang zwischen seiner chemischen Struktur und seiner biologischen Rolle noch unbekannt. Wahrscheinlich aber spielen diese langen ungesättigten Ketten durch ihre Neigung, Sauerstoff aufzunehmen und wieder abzugeben, eine direkte Rolle im Oxydations-Stoffwechsel der Zelle (v. EULER, FRANKE).

d) *Sterine*.

Auch diese für den Zellaufbau überaus wichtige Gruppe darf man ihrer Struktur nach mit großer Wahrscheinlichkeit auf den „Isopren-Typus“ zurückführen, so daß hier nicht nur ein biologischer, sondern wahrscheinlich auch ein chemischer Zusammenhang mit den Carotinoiden besteht. Zum mindesten können wir sagen, daß zwischen den ringförmig geschlossenen einfacheren Isopren-Abkömmlingen, den Terpenen usw., die verschiedenartigsten Übergänge zu der Gruppe der Sterine bestehen, wie

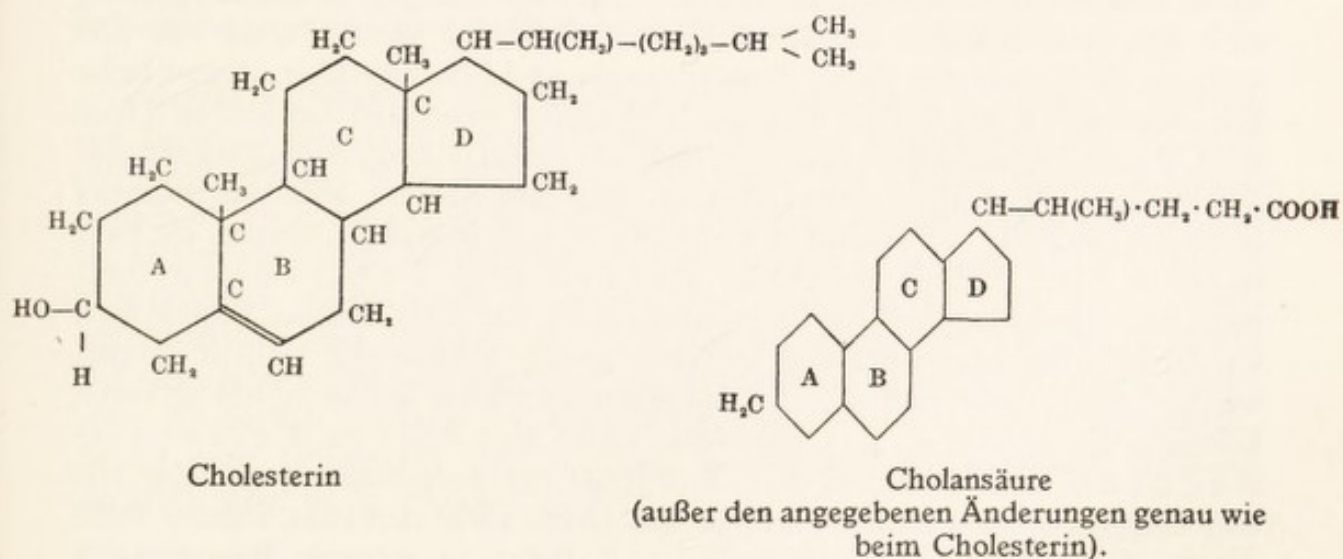
denn andererseits auch weitere ähnlich verwickelt gebaute Gebilde in der Pflanzen- und Tierwelt vorkommen, denen keine Eigenschaft als konstituierender Bestandteil der lebenden Substanz zukommt, die vielmehr ausgesprochene Gifte resp. Wirkstoffe sind.

Alle diese Stoffe, also ziemlich zahlreiche Sterine selbst, die ihnen sehr nahe verwandten Wirkstoffe der Keimdrüsen, die Gallensäuren der Tiere und die herzwirksamen Glykoside verschiedener Pflanzen, haben alle dasselbe Kerngerüst. Es besteht aus 3 aneinandergehefteten, „kondensierten“ Sechs-Ringen, an die sich in bestimmter Stellung noch ein Fünfring anschließt. Die Sechs-Ringe haben den Bau des *Phenanthrens*, wie er auch einigen Alkaloiden, so dem Morphin zugrunde liegt, so daß das ganze Gebilde folgende Form besitzt:



Der chemische Unterschied in den verschiedenen Stoffen beruht darauf, daß erstens sich in diesen Ringen eine oder mehrere Doppelbindungen an verschiedenen Stellen ausbilden können, und zweitens, daß sich an einer Stelle des Fünfringes eine offene Seitenkette anfügt, die wieder verschiedener Natur sein kann. Fügen wir noch hinzu, daß der räumliche Bau des Ringskeletts noch die Möglichkeiten verschiedener sterischer Isomeren bietet, so ersehen wir die Möglichkeit trotz gleichbleibenden Ringskeletts einer großen Anzahl verschiedener Stoffe, von denen bisher nur einige wenige sichergestellt sind.

Wir geben hier nur des Beispiels wegen 2 Formeln, nämlich die des Grundtypus der Gallensäuren, der Cholansäure, und die nunmehr nach unendlichen Mühen von A. WINDAUS und H. WIELAND sichergestellte Formel des Cholesterins, des wichtigsten aller Sterine.



In der Gruppe der Sterine sind bereits ungefähr ein Dutzend einzelner Vertreter bekannt, die sich in sehr eigenartiger Weise in zwei biologisch

anscheinend scharf getrennte Gruppen sondern. Die Bakterien enthalten überhaupt keine Sterine. Die übrige Lebewelt teilt sich fast geschlossen in 2 Gruppen: die höheren Pflanzen enthalten eine Reihe von *Phytosterinen*, die anderen Lebewesen fremd sind. Diese, also die niederen Pflanzen, wie Pilze und Hefen, sowie sämtliche Tiere, enthalten ganz andere Sterine, von denen die wichtigsten Vertreter **Cholesterin** und **Ergosterin** sind; letzteres besonders wichtig als Vorstufe des Vitamin D, auf das wir gesondert zurückkommen.

Man hat lange Zeit angenommen, daß das Cholesterin der tierischen Gewebe aus den mit der Nahrung aufgenommenen Pflanzensterinen umgebildet wird. Es ist aber heute sicher festgestellt, daß dies erstens nicht möglich ist, weil die Pflanzensterine der Nahrung überhaupt vom Darm her nicht aufgenommen werden, und zweitens, daß der tierische Organismus die Fähigkeit hat, Cholesterin selbst rein synthetisch aufzubauen; leider wissen wir noch nicht woraus, denn die eigentlichen Vorstufen vom Isopren-Typus, wie sie die Synthese in der Pflanze vermitteln, kommen in der tierischen Zelle nicht vor. So bleibt nur der Aufbau entweder aus Fettsäuren oder aus Kohlenhydraten, jedoch wissen wir darüber noch nichts. Auch das Ergosterin wird anscheinend im Tierkörper synthetisch gebildet und zwar wahrscheinlich aus dem Cholesterin selbst durch Abspaltung von Wasserstoff (Dehydrierung). Indessen liegen hier die Verhältnisse noch nicht klar, denn wenn auch das höhere Tier über unbeschränkte Fähigkeiten des Aufbaues von Ergosterin und damit von Vitamin D verfügte, so wäre der Vitaminhunger der Tiere und ihr Angewiesensein auf ergosterinhaltige Nahrung nicht zu verstehen. Wahrscheinlich wird also doch das Ergosterin hauptsächlich mit der Pflanzennahrung aufgenommen, wofür die Tatsache besonders wichtig ist, daß gerade das Ergosterin das einzige Sterin ist, das sich als Begleitstoff in geringen Mengen in allen Sterinen, auch der Pflanzen, nachweisen läßt.

Welche Bedeutung die Sterine für die *Pflanzenzelle* haben, ist im einzelnen noch nicht erforscht. Wir können aber vorläufig annehmen, daß sie dort dieselbe physikalisch-chemische Rolle spielen, wie das Cholesterin in der tierischen Zelle, nämlich als absolut notwendiger Bestandteil des kolloiden Baugerüsts der Zelle, notwendig besonders für die Ausbildung der Oberflächen. Das Cholesterin ist ein Kolloid besonderer Art insofern, als es seinen Eigenschaften nach, z.B. durch die mangelnde Quellfähigkeit, sich den Suspensoiden annähert. Es bildet infolge seiner Natur mit den anderen Kolloiden der Zelle, den Proteinen und Phosphatiden, dynamische Gleichgewichte, wie wir sie eingangs geschildert haben. Es handelt sich hier bald um gleichgeschaltete Prozesse, bald um Ausgleichung entgegengesetzter Wirkungen, was alles dazu beiträgt, daß die Sterine eben unentbehrliche Bestandteile der lebenden Substanz sind. Diese Rolle spielen sie bald in reiner Form, bald in Form von *Estern mit Fettsäuren*, und zwischen diesen beiden Erscheinungsformen des Cholesterins bilden sich wiederum Gleichgewichte aus, die von großer Bedeutung auch im Stoffwechsel sind, ohne daß wir die Einzelheiten bisher schon sicher erfassen können. So spielen z. B. Cholesterin-Ester eine Rolle im *Fettstoffwechsel*, und zwar bei dem Transport der aufgenommenen oder aus den Depots entnommenen Fette zu den Orten ihres Abbaues. Ferner steht dieses Gleichgewicht Cholesterin $\rightleftharpoons$ -Ester in engsten Beziehungen zu den wichtigsten Vorgängen der inneren Sekretion, besonders der Nebennieren-Rinde und der Keimdrüsen.

Bei dieser außerordentlichen Bedeutung des Cholesterins für die tierische Zelle und den tierischen Stoffwechsel ist es nun sehr merkwürdig, daß es einen eigentlichen **Cholesterin-Stoffwechsel** im üblichen Sinne nicht gibt. Ein chemischer Abbau des Kerns, wie bei anderen Zellstoffen bis zu Kohlensäure und Wasser existiert nicht; die Ausscheidung des überschüssigen Cholesterins erfolgt vielmehr in unveränderter Form durch Wiederabscheidung in den Darm. Das Cholesterin unterscheidet sich also dadurch von allen anderen lebenswichtigen Stoffen, daß es sozusagen nur durch seine Anwesenheit wirkt, d. h. wie eben gesagt, rein physikalisch-chemisch oder auf Grund einfachster Gleichgewichtsreaktionen, während es als Energiequelle überhaupt nicht in Betracht kommt.

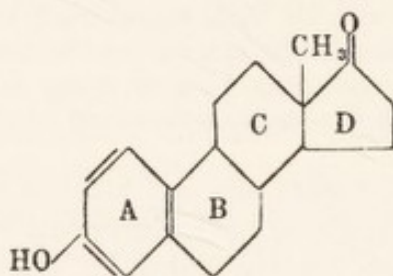
Man hat früher angenommen, daß die in der Galle von Säugetieren und Vögeln vorhandenen **Gallensäuren** im Tierkörper durch chemischen Abbau des Cholesterins gebildet werden, ein Abbau, der im Wesentlichen aus einer oxydativen Verkürzung der Seitenkette besteht (vgl. die obigen Formeln), und der auch rein chemisch durchgeführt werden kann. Es ist dies aber unwahrscheinlich, denn die Gallensäuren haben eigenartigerweise bei gleicher Struktur des Kerns einen anderen räumlichen Bau, und da erfahrungsgemäß bei biologischen Prozessen nur sehr selten eine Umkehrung der sterischen „Konfiguration“ eintritt, so hält man es heute nicht mehr für wahrscheinlich, daß die Gallensäuren durch Abbau aus dem Cholesterin entstehen, nimmt vielmehr eine eigene Synthese im Tierkörper parallel mit der Synthese des Cholesterins selbst an. Die Gallensäuren sind für die **Aufnahme und Verdauung der Fette** sehr wichtige Hilfsstoffe, indem sie mit den Fettsäuren Komplex-Verbindungen geben, die in den Darmsäften kolloidal löslich sind und von der Darmwand aufgenommen werden können. Eben durch ihre starke Affinität zu fettartigen Stoffen wirken sie im freien Zustande giftig. Es gibt eine ganze Reihe von Gallensäuren bei den verschiedenen Tieren, die alle sehr nahe verwandt sind. Sie lassen sich alle auf die Cholsäure (vgl. Formel oben) zurückführen und unterscheiden sich von diesem Grundkörper nur durch das Eintreten einer oder mehrerer OH-Gruppen an verschiedenen Stellen. Den Gallensäuren ähnliche starke Giftstoffe finden sich vielfach in Tieren: die sog. **Sapotoxine** der Gifte von Schlangen, Kröten, Käfern, Bienen und dergl. stehen ihnen chemisch nahe und leiten ihrerseits wieder über zu den mehrfach erwähnten Giftstoffen ähnlichen Baues, wie sie vielfach in Pflanzen vorkommen. (*Digitalis*, *Strophantus*, Meerzwiebel u. v. a.). Am nächsten stehen ihnen, wie es scheint, die weitverbreiteten **Saponine**, die ihren alten Namen daher tragen, daß sie als **Seifenersatz** technisch benutzt werden können, weil eben diese Saponine durch ihre Verwandtschaft zu den Fetten die Eigenschaft haben, bei der Wäsche fettlösend zu wirken, wie die Seife (*sapo*) auch. Es sei nur an die Verwendung von Seifenkraut, Quillajarinde und dergl. erinnert. Wegen ihrer starken Oberflächen-Aktivität bilden sie auch in wässriger Lösung leicht Schäume und werden, soweit sie ungiftig sind, als Zusatz zu Brauselimonaden und dergl. verwendet.

Von den sonstigen Abkömmlingen der Sterine sind 2 Gruppen wichtig, die beide zu den als Wirkstoffe zu bezeichnenden Hilfsmitteln des Zellstoffwechsels gehören. Die eine ist ein Vitamin, die andere sind Hormone; jedoch ist heute eine scharfe Trennung zwischen diesen beiden mehr durch die Geschichte ihrer Entdeckung als durch innere Ursachen unterschiedenen Stoffgruppen nicht mehr zulässig. Das **Vitamin D**, das die Rachitis verhindernde und somit in der Nahrung unentbehrliche Vitamin, entsteht aus dem Ergosterin; die Struktur des Ergosterins ist heute ebenfalls aufgeklärt. Es enthält eine um 1 C längere Seitenkette und 3 Doppelbindungen. Wenn man Ergosterin der Wirkung bestimmter ultravioletter Strahlen aussetzt, geht es in Vitamin D über.

Diese Umwandlung erfolgt nicht direkt, sondern über eine Reihe von Zwischenstufen bis zum Vitamin D; und wenn man die Bestrahlung fortsetzt, wird auch dies wieder umgewandelt und geht in nicht mehr antirachitisch wirkende giftige Stoffe

über, so daß man bei der ja nun dank den Arbeiten von WINDAUS möglichen technischen Herstellung von Vitamin D (V i g a n t o l) genau achtgeben muß, um ein möglichst wirksames und noch von den giftigen Umwandlungsprodukten freies Vitamin zu erhalten. Eigenartigerweise tritt bei all diesen Prozessen irgend eine tiefgreifendere chemische Umwandlung nicht ein. Die Strahlenwirkung bewirkt nichts anderes als ein Verschieben der Doppelbindungen, vielleicht noch verbunden mit Änderungen der räumlichen Konfiguration. Mit anderen Worten: Vitamin D hat fast genau dieselbe Strukturformel wie seine Muttersubstanz. Es ist dieser Fall, bei dem durch eine einfache Verschiebung von Doppelbindungen aus dem völlig inaktiven Ergosterin das so überaus wirksame Vitamin D entsteht, einer der schönsten und eindrucksvollsten Belege, wie überaus fein die Empfindlichkeit der lebenden Substanz auf chemische Strukturen reagieren kann. Hier können wir einmal genau feststellen, welche minimale Veränderungen an der Struktur eines chemischen Stoffes genügen, um seine biologische Wirkung völlig umzugestalten. Wir können dies als ein Modell für die zahllosen anderen Fälle ansehen, bei denen wir die Einzelheiten noch nicht durchschauen können.

Abkömmlinge der Sterine sind endlich auch die sog. **Keimdrüsen-Hormone**. Der Name ist nicht voll korrekt, denn zum mindesten das weibliche Keimdrüsen-Hormon wird zweifellos auch in Pflanzen gebildet und steht auch hier mit den geschlechtlichen Vorgängen, insbesondere bei der Bildung von Blüte und Frucht, in Beziehungen. Jedoch wollen wir es dabei bewenden lassen, da immerhin die Bildung dieser Stoffe in den tierischen Geschlechtsorganen viel eindrucksvoller und wichtiger ist. Wir kennen bisher 3 solcher Hormone, oder besser 3 Gruppen, da sich in jeder anscheinend noch mehrere physiologisch wirksame und chemisch sehr nahe verwandte Stoffe befinden. Ihre chemische Struktur ist in der Hauptsache durch BUTENANDT geklärt; danach sind alle 3 Gruppen nahe verwandt und leiten sich von den Sterinen hauptsächlich dadurch ab, daß die lange offene Seitenkette völlig abgebaut ist, während das Kerngerüst erhalten geblieben ist. Es sind danach also die Sexualhormone wohl zweifellos durch oxydativen Abbau der Sterine entstanden. So hat z. B. das **Follikelhormon** folgende Struktur, die anderen sind ganz ähnlich gebaut.



Follikelhormon

Diese 3 sind das männliche Sexualhormon **A n d r o s t e r o n**, das in den Hoden gebildet wird, und 2 weibliche, von denen das eine in den normalen Zellen des Eierstocks gebildet wird, das **Folliculin**, während das andere in den sog. „gelben Körpern“, dem „Corpus luteum“ entsteht und als „**P r o g e s t e r o n**“ bezeichnet wird. Die beiden ersten Hormone, das männliche und weibliche Keimdrüsen-Hormon, bewirken die Ausbildung der Geschlechtsreife in körperlicher und geistiger Beziehung, während das Gelbkörper-Hormon nur den einzigen Zweck hat, die Festsetzung eines befruchteten Eis im Uterus vorzubereiten; man kann es mithin direkt als „**Schwangerschaftshormon**“ bezeichnen.

III. Die Kohlenhydrate.

1. Monosen und Oligosaccharide.

Trotz der, rein chemisch betrachtet, außerordentlichen Wandlungsfähigkeit dieser Körperklasse ist das Schema der wirklich entscheidend wichtigen biologischen Vertreter überaus einfach. Was man außerdem noch findet, sind entweder durch besondere präparative Maßnahmen festgelegte Abbaustufen der eigentlich biologischen KH, oder es handelt sich um relativ bedeutungslose Nebenreaktionen, wie etwa die Bildung von *Glucuronsäure* im Tierkörper, oder einiger Pentosen.

Das Schema der biologischen Zucker ist folgendes: es sind entweder einfache Zucker (*Monosen*) mit 6 Kohlenstoffatomen, oder es sind Kombinationen von 2 oder 3 solcher einfacher Zucker zu Doppelzuckern (*Biosen*) und Dreifachzuckern.

Die Grundlagen bilden also stets die einfachen *Hexosen* $C_6H_{12}O_6$. Sie haben eine offene Kette von 6 miteinander verbundenen Kohlenstoffen, von denen 5 je eine Alkoholgruppe (OH) tragen, während an dem sechsten Kohlenstoffatom sich eine Aldehydgruppe, d.h. eine um 2 Wasserstoffe ärmere Alkoholgruppe $\left(\cdot \cdot C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix} \right)$ befindet. Diese Aldehydgruppe ist entscheidend für die wichtigsten Reaktionen der Zucker, und deswegen fängt man auch bei dieser Gruppe an mit 1 zu zählen. Diese Gruppe von Zuckern mit der Aldehydgruppe bezeichnet man deshalb als *Aldosen*. Neben ihnen gibt es eine der Zahl nach kleinere Gruppe, bei der nicht an C_1 die Aldehydgruppe steht; diese wird vielmehr vertreten durch eine an C_2 stehende Ketongruppe. Diese Zucker bezeichnet man als *Ketosen*. Die Grundformeln dieser beiden einfachsten Zuckerarten sehen also folgendermaßen aus:

1. Aldosen: $HO \cdot \underset{6}{CH_2} \cdot \underset{5}{CHOH} \cdot \underset{4}{CHOH} \cdot \underset{3}{CHOH} \cdot \underset{2}{CHOH} \cdot \underset{1}{CHO}$
2. Ketosen: $HO \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CO \cdot CH_2OH$

Von biologisch bedeutungsvollen Zuckern gehören zur Reihe 1: Glucose (Traubenzucker), Mannose und Galactose; zur Reihe 2: Fructose (Fruchtzucker). Wie man sieht, haben alle die 3 genannten Aldosen dieselbe Strukturformel. Sie unterscheiden sich nur untereinander und von den weiteren nicht natürlich vorkommenden Aldosen durch Ausbildung von Verschiedenheiten im *räumlichen* Aufbau. Die Zucker bilden ja den Schulfall der **Stereo-isomerien**. Wir können hier selbstverständlich auf diese recht komplizierte Lehre nicht eingehen, aber bei der sehr großen Wichtigkeit dieser Dinge gerade für die biologischen Vorgänge muß doch wenigstens das Prinzip erwähnt werden. Die chemischen Formeln, mit denen wir gewöhnt sind, die Substanzen zu schreiben, geben nicht ihren wirklichen Aufbau wieder; denn es sind ja körperliche, also dreidimensional gebaute Moleküle; wir können bei der Schreibung auf der Ebene des Papiers also nur eine *Projektion* dieses räumlichen Baues wiedergeben, und bei diesen Projektionsformeln verschwinden eben gewisse Feinheiten der Struk-

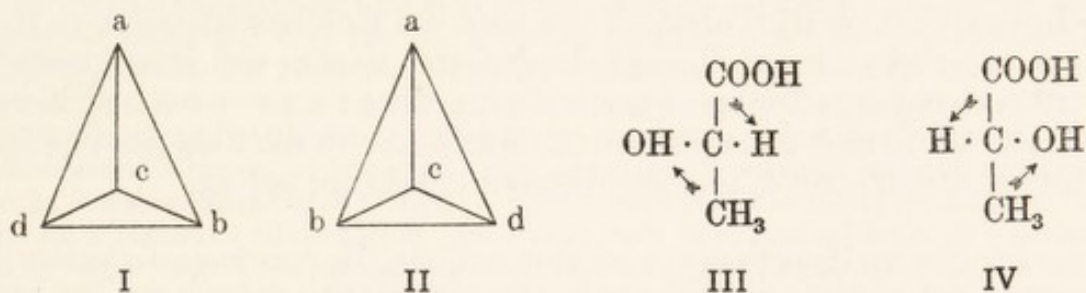
tur. Den ersten Anstoß zur Aufdeckung der im räumlichen Bau liegenden Besonderheiten gab die Erscheinung der „optischen Aktivität“ gewisser Stoffe. Sie wurde zuerst an Kristallen beobachtet und drückt aus, daß gewisse Stoffe, wenn man polarisiertes Licht ¹⁾ durch sie hindurchschickt, die Fähigkeit haben, die Ebene dieses polarisierten Lichtes zu drehen. Es zeigte sich, daß manche Kristalle so wachsen, daß sie sich wie ein rechter und linker Handschuh verhalten, daß sie also asymmetrisch wachsen, und von diesen beiden entgegengesetzten Kristallbildungen dreht die eine die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts, die andere um genau den gleichen Betrag nach links. Solche Stoffe nennt man optische Antipoden. Was man an Kristallen noch allenfalls durch einfaches asymmetrisches Wachstum erklären konnte, wurde zu einem ganz großen Problem, als PASTEUR die Entdeckung machte, daß es Stoffe gibt, sonst völlig gleicher Art, welche dieses Phänomen der verschieden gerichteten, aber zahlenmäßig gleichen optischen Aktivität auch in Lösung zeigen.

Sein klassisches Beispiel waren die beiden Weinsäuren, die er als Rechts- und Links-Weinsäure zu unterscheiden lehrte, und die beide zusammen zu gleichen Teilen gemischt optisch inaktiv sind und auch in optisch inaktiven Mischkristallen erhalten werden können. Diese Abart nennt man Traubensäure, und nach ihrem Namen *Acidum racemicum* haben seither alle diese durch Mischung inaktiv gewordenen Stoffe den Namen racemische Körper erhalten. Im übrigen sei gleich erwähnt, daß man die „Rechts“-Stoffe mit d- (von lateinisch *dexter*), die Linkskörper als l- (von lateinisch *laevus*) bezeichnet, die racemischen Mischungen bezeichnet man als d, l-. PASTEUR selbst konnte noch die d- und die l-Weinsäure dadurch trennen, daß er die asymmetrisch gebildeten Kristalle aussonderte; seither gibt es eine Reihe von Methoden zur Aufteilung racemischer Stoffe in die beiden optischen Antipoden.

Dieses Auffinden verschiedener Stoffe von nachweislich gleicher Strukturformel bedeutete eine volle Revolution in der Chemie, und auch als etwa 20 Jahre später VAN 'T HOFF seine klassische Theorie der „Chemie im Raum“ entwickelte, stieß er zunächst auf hartnäckigen Widerstand, bis es schließlich gerade die Durchforschung der Zuckergruppe durch EMIL FISCHER war, die der neu entdeckten Stereo-Chemie den Sieg bereitete. Es zeigte sich, daß das Auftreten optischer Aktivität nur ein allerdings besonders bemerkenswerter Sonderfall ist. Stereo-isomerie tritt überall da auf, wo sich im räumlichen Bau des Moleküls irgendwelche Asymmetrien ausbilden, die sich bei der Projektion der räumlichen Formel auf die Ebene des Papiers nicht ausdrücken lassen, die man aber sofort vor Augen führen kann, wenn man Raummodelle konstruiert. Nach der VAN 'T HOFF'schen Theorie erstrecken sich die 4 Valenzen des Kohlenstoffatoms gleichmäßig nach 4 Richtun-

¹⁾ Polarisiertes Licht, d. h. in aller Kürze folgendes: bei gewöhnlichem Licht schwingen die Wellen in allen nur erdenklichen Ebenen zur Fortpflanzungsrichtung des Strahles. Es gelingt aber durch gewisse optische Vorkehrungen (am bekanntesten ist Durchleitung durch ein Kalkspatprisma), die Schwingungen in allen diesen unendlich vielen Ebenen auszulöschen, bis auf eine einzige. Dieses Licht, das also vollständig homogen in einer einzigen Ebene zur Fortpflanzungsrichtung schwingt, nennt man polarisiertes Licht, und diese Ebene die Polarisationssebene. Diese kann nun, wie oben gesagt, um die Fortpflanzungsachse des Strahles nach rechts oder links gedreht werden.

gen des Raumes, man kann sie also wiedergeben durch das geometrische Gebilde eines regelmäßigen Tetraeders. Diese **Tetraeder-Theorie** beherrscht auch heute noch mit geringfügigen Erweiterungen die gesamte Strukturaufklärung in der organischen Chemie. Wenn man sich nun räumlich ein Bild davon macht, wie sich ein Kohlenstoffatom verhält, wenn es mit 4 verschiedenen Atomen oder Atomgruppen verbunden ist, so kann man leicht ersehen, daß es zwei solcher Formen gibt, die sich wie rechter und linker Handschuh verhalten, d.h. eine bleibende, im Molekül selbst haftende Asymmetrie aufweisen (Abb. I, II). Solche Stoffe sind optisch aktiv und existieren somit in zwei Formen völlig gleicher Struktur, die in diesem einfachsten Fall auch chemisch sich gleich verhalten und sich eben durch nichts anderes unterscheiden, als daß die eine Form die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht, die andere um denselben Betrag nach links. Man kann dies sogar noch halbwegs in der ebenen Projektionsformel versinnbildlichen, wenn man diese perspektivisch ansieht; so seien hier als eines der einfachsten Beispiele die beiden optisch aktiven **Milchsäuren** niedergeschrieben: (III, IV).



Man sieht, daß die Richtung des Weges z. B. vom OH zum H bei beiden Formeln die umgekehrte ist: es sind Spiegelbilder.

Die Theorie von VAN'T HOFF ging aber über die Existenz dieses einen Asymmetriezentrums und seine Wirkung hinaus. Stoffe, die mehr als ein „**asymmetrisches Kohlenstoffatom**“ enthalten, treten in weiteren stereomeren Formen auf, die sich nunmehr außer durch die verschieden gerichtete zahlengleiche Aktivität auch rein chemisch unterscheiden. Man spricht dann von verschiedener **Konfiguration** bei gleicher **Struktur**.

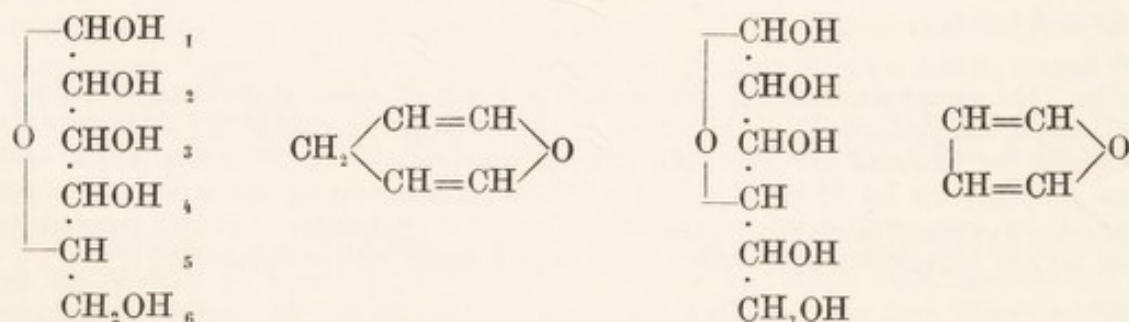
Die Zahl dieser Stereomeren ergibt sich aus der Zahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, im einfachsten Falle ist sie $= 2^n$, wenn n die Anzahl der asymmetrischen C-Atome im Molekül ist. Die Zahl kann geringer werden als 2^n , wenn durch sekundäre Symmetrien im Molekül sich die Möglichkeiten verringern, indem dann einige theoretisch vorauszusagende stereomere Formen miteinander identisch werden; auch dies ist zu berechnen, wir wollen aber darauf nicht weiter eingehen.

Bei den **Zuckern** liegt jedenfalls der theoretisch einfachste Fall vor: sie enthalten 4 asymmetrische C-Atome, da alle inneren C von 2—5 asymmetrisch sind; somit gibt es 2^4 gleich 16 stereomere Aldosen; und da immer je 2 ein optisches Paar bilden, die sich nur durch die Richtung der optischen Drehung unterscheiden, so gibt es 8 solcher Paare, die sämtlich durch

Synthese bekannt sind. In der Natur kommen aber, wie gesagt, nur im ganzen 3 von diesen 16 vor, nämlich die d-Formen der Glucose, Mannose und Galactose.

Es ist also die Strukturchemie der einfachen Zucker schon reichlich kompliziert, wenn wir die oben wiedergegebenen Formeln 1 und 2 zugrunde legen. Aber diese Formeln drücken noch nicht die eigentliche Struktur der Zucker aus. Die Aldehyd- resp. Keton-Formeln sind zwar sicherlich hin und wieder vorhanden, wie sich aus chemischen Reaktionen einwandfrei erkennen läßt, aber in den kristallisierten oder in Wasser gelösten freien Zuckern sind sie nicht vorhanden. Hier tritt vielmehr eine eigenartige Verschiebung eines Wasserstoffatoms von C_5 nach C_1 ein, so daß sich eine Sauerstoffbrücke ausbildet, wie sie in der Formel 1 wiedergegeben ist. Diese Zucker sind also eigentlich Ringe von 5 Kohlenstoffen und 1 Sauerstoff, wie sie auch sonst in Naturstoffen vorkommen, abgeleitet von einem Grundkörper, den man als **Pyran** bezeichnet (2). Demgemäß werden heute vielfach die Zucker auch mit dieser Pyranformel geschrieben, wovon wir unten einige Beispiele geben werden. Diese Ringbildung hat nun den Effekt, eine weitere Komplikation in die Zuckerchemie hineinzubringen: es wird nämlich nun auch das Kohlenstoffatom 1 zu einem asymmetrischen C, und damit treten wieder von jedem einzelnen der 16 vorhandenen Zucker zwei neue Stereoisomere auf, die man nunmehr als α und β bezeichnet. Es wächst damit die Zahl der biologisch wichtigen Aldosen auf 6, und der Aldosen überhaupt auf 32.

Aber damit ist die Komplikation noch nicht zu Ende. Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß es noch weitere Zuckerformen gibt, die sich dadurch von den beständigen freien Zuckern unterscheiden, daß bei ihnen die Sauerstoffbrücke sich nicht von 1 nach 5, sondern von 1 nach 4 erstreckt. Diese Zucker sind in freiem Zustande nicht beständig, wohl aber spielen sie in vielen Naturstoffen und auch beim Abbau der Zucker eine wichtige Rolle, für die sie eben gerade wegen ihrer übergroßen Reaktionsfähigkeit geeignet sind. Sie haben demnach die Formel 3. Sie sind wiederum Abkömmlinge eines längst bekannten Ringgebildes, des **Furans** (4) und werden auch demgemäß geschrieben. Um sie auch in der Benennung scharf zu trennen, hat der Erforscher dieser abweichenden Strukturen, HAWORTH, die 1, 5-Zucker als „**Pyranosen**“, die 1, 4-Zucker als „**Furanosen**“ bezeichnet, so daß man nun in die Lage versetzt ist, in einem Wort die gesamte Struktur eines Zuckers zu kennzeichnen; so ist z. B. die Bezeichnung d- α -Glucopyranose völlig eindeutig.



1) Aldose mit Pyranring (Pyranose)

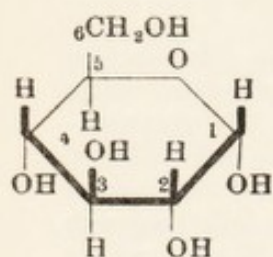
2) Pyran

3) Aldose mit Furanring (Furanose)

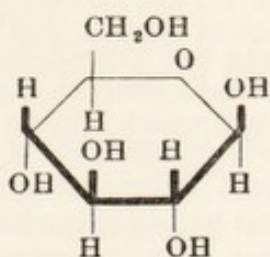
4) Furan

Bei **Ketos**en erstreckt sich der Pyranring von 2 nach 6, der Furanring von 2 nach 5.

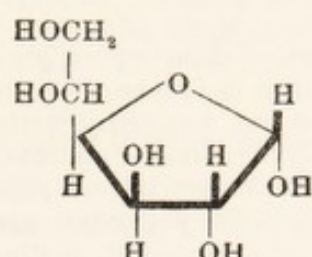
HAWORTH hat weiterhin eine Formelschreibung vorgeschlagen, aus der die ganze Struktur und Konfiguration für jede Zuckerart sofort ersichtlich ist, indem er die eigentlich als Raumformeln gedachten Bilder perspektivisch auf die Ebene des Papiers projiziert. Es seien davon einige Beispiele (5—8) wiedergegeben. Die Formeln sind so zu betrachten, daß die fetten Striche „vorn“ resp. „oben“ bedeuten.



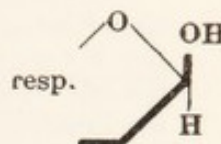
5) α -d-Glucopyranose



6) β -d-Glucopyranose



7) α -d-Glucofuranose



8) β -d-Glucofuranose

unterschieden nur durch die Konfiguration an C_1 .

Von diesen verschiedenen Formen der Zucker sind frei kristallisiert oder in Lösung nur die Pyranosen beständig und zwar in bestimmten Gleichgewichten der α - und β -Formen. Dasselbe gilt auch für alle natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten Ketosen und Pentosen. Sämtliche Furanosen sind frei nicht beständig und lagern sich bei ihrer Darstellung sofort in Pyranosen um; es liegt dies an dem Bau der Sauerstoffbrücke selbst, da der 1, 4-Ring in den Zuckern stark aus den Valenzrichtungen des Kohlenstoffs hinaus verbogen ist, eine „Spannung“ aufweist und geneigt ist, von selbst in den spannungsfreien 6-Ring (1, 5) überzugehen. Man nennt deshalb die Furanosen nach NEUBERG alloiomorphe (am-) oder nach SCHLUBACH Hetero (h-) Zucker ¹⁾. Gerade wegen ihrer Labilität und ihrer demgemäß großen Reaktionsfähigkeit spielen diese Zuckerformen eine sehr große Rolle. Sie sind enthalten in einigen natürlichen Kohlenhydraten, so ist zweifellos die Fructose im Rohrzucker eine h-Fructose. Wahrscheinlich sind aber auch die Zuckergruppen, die in der Stärke gebunden sind, zum Teil solche h-Zucker, wenn auch über ihre feinere Struktur noch nichts Endgültiges gesagt werden kann. Jedenfalls entstehen beim Abbau der Stärke zunächst irgendwelche labilen Formen, was für ihren physiologischen Abbau wahrscheinlich entscheidend wichtig ist. Denn wir können als ziemlich gesichert annehmen, daß wenn wir Glucose dem physiologischen Abbau unterwerfen, auch dann zunächst jedenfalls irgend eine labile Form entsteht. Es läßt sich dies neben anderen Gründen vor allem daraus erschließen, daß sich in den Abbau der Zucker Ester mit Phosphorsäure einschalten, die Furanosen enthalten. Darauf werden wir beim Abbau der Zucker zurückkommen.

Wir haben gesehen, daß durch die Feinheiten der Struktur schon die einfachen Zucker in einer großen Anzahl verschiedener Strukturformen bestehen können. Es gibt von jeder Hexose zum mindesten 5 Formen, die offene, und α - und β - zweier Ringformen, so daß wir bei 4 biologischen Hexosen schon mit 20 Grundstoffen zu rechnen hätten.

Diese scheinbar unübersehbare Mannigfaltigkeit wird nun aber dadurch eingeschränkt, daß die beherrschende Stellung im biologischen Geschehen einzig und allein den verschiedenen Formen des Traubenzuckers, der d-Glucose, zukommt. Er bildet das Zentrum und Kerngerüst des Kohlenhydratstoffwechsels. Sowohl die Stärke, wie das ihr chemisch

¹⁾ *Alloíós*, verwandlungsfähig; *heterós*, anders.

überaus nabestehende Glykogen sind aus Glucoseresten aufgebaut, und ebenfalls die Cellulose, der wichtigste Zellwandstoff der Pflanzen. Alle die mit diesen Polyosen in Beziehung stehenden Stoffwechselprozesse im Aufbau und Abbau gehen also über die verschiedenen Formen der d-Glucose.

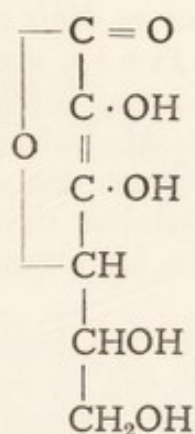
Allerdings erleidet diese souveräne Stellung des Traubenzuckers im Stoffwechsel eine Einschränkung. Bei seinem Abbau in der Zelle schieben sich Phosphorsäure-Ester der Fructose ein, von denen bisher 3 bekannt sind, und die stets in Gleichgewichten mit Glucose-Phosphorsäure auftreten. Es liegt dies vermutlich daran, daß während des „ersten Angriffs“ der Glucose sich eine sog. „Enolform“ ausbildet, die für Glucose und Fructose (auch für Mannose) gemeinsam ist und somit leicht den Übergang von Glucose zu Fructose vermittelt, wie im übrigen auch den umgekehrten Weg, denn als Nährstoff aufgenommene Fructose, hauptsächlich im Rohrzucker, wird zweifellos im Stoffwechsel in Glucose umgewandelt, da sie wie diese durch Aufbau zu Glykogen im Tierkörper gespeichert wird. Rohrzucker enthält, wie erwähnt, Hetero-Fructose; daneben spielt normale Fructose als Nährstoff eine geringe Rolle, da sie nur in einigen Früchten enthalten ist.

Die anderen einfachen Zucker spielen eine noch geringere Rolle. Mannose findet sich in der Natur ausschließlich in einigen Zellwandstoffen, den sog. „Hemi-Cellulosen“ in Form eines unlöslichen, der Stärke vergleichbaren Kohlenhydrates Mannan. Bei der Aufnahme in den Tierkörper wird sie durch die oben erwähnte Umlagerung genau so verwertet wie Glucose. Eine etwas stärker abweichende Konfiguration hat die Galactose. Sie findet sich in Pflanzen in den Galactanen, ebenfalls einem Anteil der Hemi-Cellulosen, spielt aber auch im Tierkörper eine Rolle. Bei Schnecken findet sich ein dem Glykogen analog gebautes höheres Kohlenhydrat, das ausschließlich aus Galactose besteht, das Galactogen. Bei höheren Tieren findet sich im Blut der sog. Eiweißzucker, ein kompliziert gebautes stickstoffhaltiges System, das Galactose enthält, ferner enthalten die Cerebroside Galactose; und endlich ist Galactose enthalten in dem ausschließlich von Säugetieren in der Milchdrüse gebildeten Milchzucker (Lactose).

Neben Hexosen finden sich noch Pentosen und Heptosen. Letztere kommen in einigen Formen in Pflanzen vor. Pentosen sind in Pflanzen weit verbreitet, sowohl in freiem Zustande, resp. in Glykosiden, wie auch reichlich als Polyosen, Pentosane; vor allem Xylose und Arabinose. Letztere findet sich fast nur als l-Arabinose, sie entsteht wahrscheinlich aus der Galacturonsäure, dem Aufbaustoff der Pektine, durch CO_2 -Abspaltung, damit wäre auch die Entstehung der Arabane geklärt. Im Tierkörper ist eine Pentose ein normaler Bestandteil der Nucleoside, der Spaltprodukte der sog. „Hefennucleinsäure“, die aber auch im Tierkörper vorkommt, sowie der frei im Tierkörper vorhandenen einfachen Nucleinsäuren, besser Mononucleotide, nämlich der Adenylsäuren und der Guanylsäure; und zwar ist diese Pentose d-Ribose. Von dieser kommen mehrere verschiedene Phosphorsäureester vor. Arabinose kommt normalerweise im Tierkörper nicht vor; wohl aber erscheint sie bei einer an sich völlig harmlosen Anomalie des Stoffwechsels im Harn; sie entsteht vielleicht aus Galactose. Außerdem scheint noch d-Xylose bei dieser Pentosurie vorzukommen; deren Bildung wäre durch CO_2 -Abspaltung aus Glucuronsäure, die sehr häufig im Stoffwechsel gebildet wird, viel leichter zu deuten als die der anderen Pentosen; auch eine Xyloketose kommt im Harn vor.

Auch die Xylose der Pflanzen, vor allem in den Xylanen des Holzes, entsteht wohl auf diesem Wege. Zugeführte Pentosen werden zum erheblichen Teil im tierischen Organismus oxydiert, besonders bei Pflanzenfressern, die ja in ihrer Nahrung große Mengen in Form von Pentosanen aufnehmen; jedoch werden sie nur weiter abgebaut, sind keine Glykogenbildner, sie bilden übrigens auch in der Pflanze keine Stärke. Ein Fünfzucker ganz besonderer Art ist nach LEVENE das Spaltprodukt der tierischen Thymonucleinsäure, die Thyminose; nämlich eine Desoxyribose (Ribodesose) (S. 87). Weiter finden sich zahlreiche Methylpentosen u.a. kompliziertere Zucker in Pflanzen, z. B. Rhamnose, Digitoxose.

Vitamin C, Ascorbinsäure. Eine große Überraschung der jüngsten Zeit war die Entdeckung, daß das bisher so geheimnisvolle Vitamin C, dessen Mangel in der Nahrung die Ursache des Skorbuts ist, den einfachen Kohlenhydraten sehr nahe steht und wahrscheinlich in der Pflanze, und auch von einigen an sich skorbutfesten Tieren, aus Zuckern gebildet werden kann. Es war schon seit einiger Zeit bekannt, daß Präparate, welche das Vitamin C angereichert enthalten, z. B. aus Zitronensaft, eine ungewöhnlich starke Reduktionsfähigkeit entfalten, so daß man sie daran erkennen und messen konnte. Es gelang dann dem ungarischen Forscher v. SZENT-GYÖRGYI, diesen stark reduzierenden Stoff in reiner Form zu isolieren, den er als Ascorbinsäure bezeichnet hat. In überraschend kurzer Zeit gelang es dann deutschen und englischen Forschern, seine Struktur aufzuklären; heute wird bereits Vitamin C fabrikmäßig hergestellt und therapeutisch verwendet, insbesondere bei dem ziemlich häufigen leichten Skorbut kleiner Kinder, der hauptsächlich gegen Ende des Winters auftritt, wenn die Kuhmilch infolge der Trockennahrung an Vitamin C verarmt ist. Die beifolgende Formel der Ascorbinsäure zeigt, daß sie 2 benachbarte ungesättigte Alkoholgruppen (Enolgruppen) enthält, die ihre starke Reduktionskraft erklären, indem sie leicht in Ketongruppen übergehen.



Vitamin C
(l-Ascorbinsäure)

Da die oxydierte Form der Ascorbinsäure ebenso leicht auch wieder reduziert werden kann, so haben wir in ihr eines der einfachsten Beispiele der „reversiblen Red-o x-S y s t e m e“ zu erblicken, die in dem Ablauf der Zellprozesse eine ständig wachsende Rolle spielen, indem sie im oxydierten Zustande Wasserstoff aus den Zellstoffen aufnehmen, diese dadurch „oxydieren“ und dann den Wasserstoff weiterleiten, bis er schließlich durch Sauerstoff zu Wasser oxydiert wird. Diese Dinge werden uns später noch ausführlicher beschäftigen.

Oligosaccharide. Treten mehrere Zucker zusammen, so entstehen unter Wasserabspaltung, Ätherbildung an je einem Hydroxyl, höhere Gebilde. Soweit sie kristallisiert und wasserlöslich sind, nennt man sie Oligosaccharide und unterscheidet je nach der Zahl Bienen bis Tetraosen; einige Gebilde mit 6 Zuckern bilden den Übergang zu noch

höheren Gebilden mit langen Ketten, die schließlich zu den wasserunlöslichen, kolloiden hochmolekularen Gebilden führen, die man als *P o l y o s e n* (*P o l y s a c c h a r i d e*) bezeichnet.

Nach den bereits früher bekannten Äthern der Zucker, den natürlich vorkommenden Glykosiden der Pflanzen, hat EMIL FISCHER zunächst die von ihm synthetisch hergestellten Äther ebenfalls *G l y k o s i d e* genannt, und diesen Namen, sowie die Ableitung „glykosidische Bindung“ auf die Oligosaccharide übertragen, und sie danach im einzelnen benannt als Glucoside, Fructoside, Galactoside usw.

Im Gegensatz zu diesen nur aus Zuckern aufgebauten Glykosiden gibt es zahlreiche natürliche und synthetische Glykoside, die nur aus *e i n e m* Zucker und einer anderen Komponente bestehen: Alkoholen, Phenolen usw. Phenolglykoside sind ungemein häufig in Pflanzen, wie Salicin, Phlorizin, ebenso solche von Aldehyden (Amygdalin), Flavanolen (Anthoxanthine, Anthocyane), Oxyanthrachinonen (Emodine) usw. Es gibt also Glykoside der verschiedensten Art, und so ist es zweckmäßig, hier neu zu teilen. Kürzlich machte die internationale Nomenklaturkommission den Vorschlag, die Glykoside, bei denen beide Komponenten der Ätherbindung *Z u c k e r* sind (Biosen usw.), als *H o l o s i d e*, die Äther der Zucker mit anderen Stoffen (*A g l u k o n e n*), also die natürlichen Glykoside im älteren Sinne und die synthetischen mit einfachen Alkoholen (Methylglykoside usw.) als *H e t e r o s i d e* zu bezeichnen.

Uns interessieren hier nur die *H o l o s i d e*. Die Heteroside kommen für die höheren Tiere weder als Nährstoffe noch als Stoffwechselprodukte in Frage, mit einziger Ausnahme der Gruppe von Heterosiden der Galactose in den Cerebrosiden und der d-Ribose resp. Thyminose mit einigen Purinen und Pyrimidinen, die in den Nucleosiden gegeben sind.

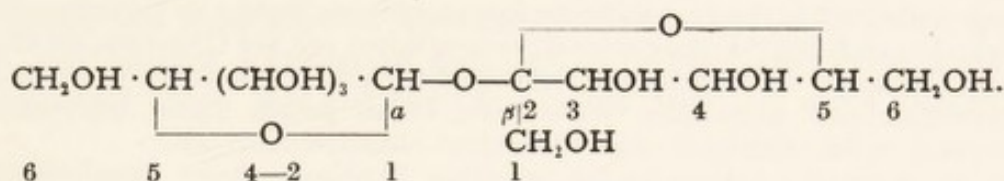
Und auch von den eigentlichen Äthern der Zucker interessieren uns nur wenige: einige *Hexose-Holoside*, *Biosen*, die als Nährstoffe und Stoffwechselprodukte wichtig sind. Vor allem sind es drei: ein aus zwei Molekülen Glucose aufgebautes Disaccharid *M a l t o s e*, eines aus je einem Mol. Glucose und Galactose, die *L a c t o s e*, und endlich eine Biose aus Glucose und Fructose, die *S a c c h a r o s e*. Als Substrat des Zellstoffwechsels kommt noch die *C e l l o b i o s e* in Frage, die aus ebenfalls zwei Glucosen besteht, und beim Abbau der Cellulose durch Enzyme wirbelloser Tiere (Schnecken) oder Bakterien, also im Darmkanal, als primäres Produkt entsteht.

Die *c h e m i s c h e S t r u k t u r* ist erst in den letzten Jahren, besonders durch HAWORTH, ZEMPLÉN, HELFERICH geklärt worden. Sie ist sehr kompliziert, weil nicht bloß die Struktur der zugrunde liegenden Hexosen, nämlich ob normale oder alloiomorphe Formen, verschieden sein kann, sondern auch die Art der *B i n d u n g*, mit anderen Worten, wo die entscheidende Anhydrierung, die Sauerstoffbrückenbindung erfolgt.

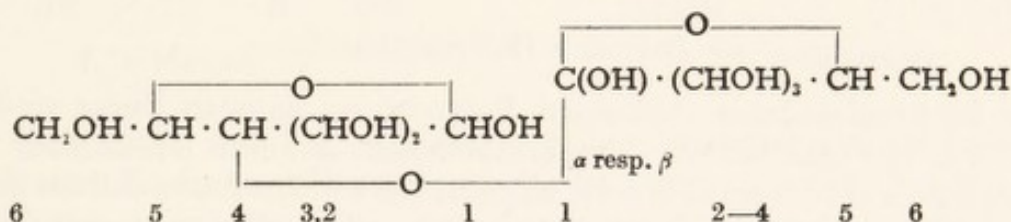
So haben sich drei Typen bei den natürlich vorkommenden Biosen herausgestellt. Bei allen Gruppen vollzieht sich die Bindung des *e i n e n* Zuckers an der (nach der Ringformel) sekundären Alkoholgruppe in Position 1. Dadurch verschwindet bei dieser einen Komponente die „Aldehydgruppe“ der offenen Formel, d. h. die Oxydierbar-

keit zur Carbonsäure, mit anderen Worten die reduzierende Wirkung. Aber die Anheftung kann beim *anderen* Zucker an drei verschiedenen Stellen erfolgen: in 4 oder 6, also an einem normalen Hydroxyl, oder aber an der entscheidenden Stelle, wo beim anderen Zucker die „Aldehydgruppe“ bzw. „Ketongruppe“ sitzt, also bei Aldosen ebenfalls 1, bei Ketosen 2.

Bei solcher Art Bindung sind also *beide* reduzierenden Gruppen gebunden: diese Biosen reduzieren überhaupt nicht mehr. Bei den anderen aber ist die eine Aldehydgruppe erhalten, sie reduzieren. Dadurch kann man diese Gruppen ohne weiteres unterscheiden. Man hat sie auch verschieden benannt, indem man die in 1 besetzte nicht mehr reduzierende Monose als „... osido ...“ einführt; ist also noch eine reduzierende Monose vorhanden, so nennt man die Biose z. B. *Glucosido-Glucose*, sind beide Gruppen gebunden, so nennt man sie ... *osid*, also z. B. *Glucosido-Fructosid*. Diesen letzteren Typus repräsentiert die *Saccharose*. Dabei ist schließlich noch anzugeben, ob die gebundenen Zucker als Pyranosen oder Furanosen, sowie in α - oder β -Form vorliegen. Saccharose ist nun dadurch charakterisiert, daß sie keine *n*-Fructose, sondern eine β -*h*-Fructose enthält und hat die Formel



So ergibt sich als ganz genaue Bezeichnung der Saccharose: α , 1-Glucosido- $\langle 1,5 \rangle$ - β fructosid $\langle 2,5 \rangle$. Die zweite Gruppe hat die Glykosidbindung der zweiten Monose in 4, sie umfaßt die drei wichtigen, nur stereochemisch verschiedenen Biosen *Maltose*, *Cellobiose* und *Lactose*:



Maltose ist demzufolge α , 1, Glucosido $\langle 1,5 \rangle$ -4 Glucose $\langle 1,5 \rangle$, *Cellobiose* genau dasselbe, nur β , *Laktose* ist die entsprechende β -Galactosido-4-glucose. In 1- und 6-Stellung gebunden sind die hier nicht weiter interessierenden Biosen *Gentiobiose* und *Melibiose*.

Die physiologische Bedeutung der drei wichtigsten Biosen ist verschieden. *Saccharose* ist an sich ein wichtiger *Nährstoff*: es ist der *Rohrzucker*, wie er großtechnisch aus Rüben und Zuckerrohr hergestellt wird; ferner ist er in vielen anderen Pflanzen enthalten.

Maltose, *Malzzucker*, ist das Spaltprodukt der *Stärke* und des *Glykogens* durch Enzymwirkung. Sie ist demzufolge das *Hauptsubstrat* der alkoholischen Gärung in der Brauerei und Brennerei, findet sich aber auch regelmäßig in tierischen Säften.

Lactose dagegen ist ein rein tierisches Produkt; sie findet sich niemals im Pflanzenreich, auch nicht bei irgendwelchen niederen Tieren. Sie ist vielmehr als *Milchzucker* ein ganz spezifisches Produkt der Milchdrüse der Säugetiere.

Die Bildung und Verwendung gerade dieses Milchzuckers ist eines der seltsamsten Probleme der tierischen Physiologie. Zunächst ist seine Entstehung an sich noch ziemlich rätselhaft; man hat viel daran herumgeraten und nimmt heute als das Wahrscheinlichste an, daß die sterische Umlagerung, die nötig ist, um aus Glucose die Galactose zu bilden, über einen Phosphorsäure-Ester erfolgt. Aber das größte Rätsel ist, warum überhaupt der Milchzucker ausgerechnet Galactose enthält. Da die Milch für das junge Tier die einzige Nahrung ist, so sollte man glauben, daß die Natur dafür gesorgt hätte, gerade dieses Nahrungsmittel besonders zweckvoll, d. h. leicht zugänglich für Verdauung und Stoffwechsel zu machen. Auf den ersten Anschein ist hier das Gegenteil der Fall. Der Milchzucker an sich ist den Kräften der Verdauung und Resorption im Darm viel schwerer, bei Erwachsenen meist überhaupt nicht zugänglich, und nimmt man selbst seine Spaltung im Darm und die Aufnahme seiner beiden Komponenten als gegeben an, so stehen wir wieder vor der Tatsache, daß Galactose den abbauenden Kräften viel schwerer zugänglich ist, als Glucose und Fructose. Z. B. greifen normale Hefen Galactose überhaupt kaum an, tierische Zellen viel langsamer. Führt man Galactose unter Umgehung der Verdauung direkt in die Blutbahn ein, so wird sie zum größten Teil prompt wieder im Harn ausgeschieden, und Ratten sollen sogar angeblich schnell am Hungertode sterben, wenn man ihnen keinen anderen Zucker als Galactose zuführt. Im übrigen hat auch der Säugling seine Schwierigkeiten mit der Galactose, sie erscheint bei allerlei Störungen der Gesundheit teilweise im Harn. Wie stehen also vorläufig der Frage verständnislos gegenüber, warum die Natur gerade dieses unzweckmäßige Kohlenhydrat in das wichtigste aller Nahrungsmittel hineingebracht hat.

Trisaccharide spielen in der tierischen Ernährung keine irgendwie betonte Rolle. In Pflanzen finden sich mehrere, von denen hier nur die *Raffinose* in der Zuckerrübe genannt sei, die aus je einem Molekül Glucose, Fructose und Galactose aufgebaut ist, und dort, wo sie in den Futtermitteln enthalten ist, wohl sicherlich zum großen Teil gespalten und nutzbar gemacht wird. Ein weiteres Trisaccharid ist die *Gentianose*, die beim partiellen Abbau Gentiobiose liefert, ein Tetrasaccharid die *Stachyose*.

2. Polyosen (Polysaccharide).

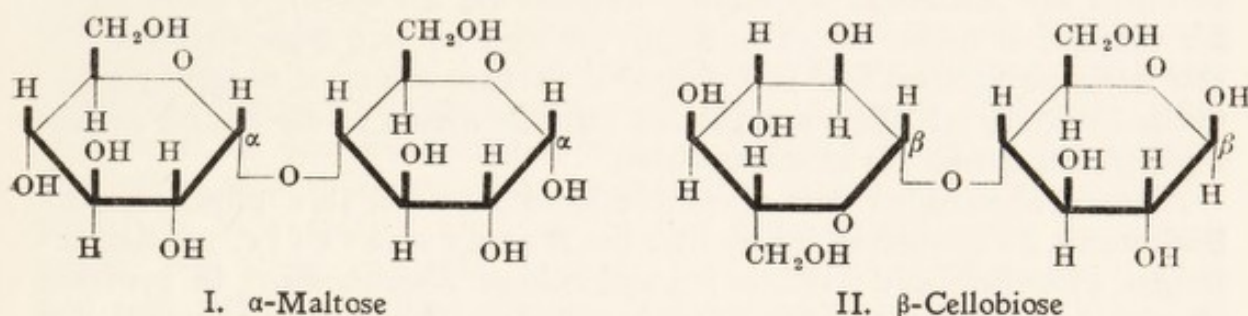
Die hochmolekularen, kolloiden Polyosen im engeren Sinne sind Gebilde, die aus zahlreichen Zuckermolekülen dadurch entstanden sind, daß aus jedem ein Molekül Wasser abgespalten worden ist, so daß die Bruttoformel aller aus Hexosen aufgebauten Komplexe dieser Art mit $C_6H_{10}O_5$ wiederzugeben ist, wobei die wahre Molekulargröße nicht mit angeführt und bisher nicht genau bekannt ist. Wir haben bereits auf das Grundsätzliche der Fragen hingewiesen, die sich an die Struktur dieser hochmolekularen Naturstoffe knüpfen und wollen hier nur kurz wiederholen.

In jedem Falle enthalten diese Gebilde lange Ketten von glykosidisch verknüpften Monosen, nicht anders verknüpft als in den Oligosacchariden. Zweifelhaft ist nur noch, ob diese durch Hauptvalenzen allein geknüpften Ketten an sich ausreichen, um die gewaltigen kolloidalen Aggregate zu schaffen, oder ob diese an sich langen *Hauptvalenzketten* ihrerseits noch durch Molekularvalenzen, durch VAN DER WAALSSche Kräfte geringerer Intensität zu Bündeln geformt sind, derart, daß die Entfernungen zwischen diesen Einzelketten größer sind, als die Entfernungen der einzelnen Baugruppenrümpfe in den Ketten.

So ist man sich denn noch ziemlich uneinig über die effektive Länge dieser Hauptvalenzketten, und es ist vorläufig bei den mit einem außerordentlichen Aufwand von Scharfsinn geführten Diskussionen zwischen STAUDINGER und FREUDENBERG einerseits und MEYER und MARK, HAWORTH u. a. andererseits nicht abzusehen, wer im Rechte bleiben wird.

So sei denn hier nur kurz erwähnt, daß STAUDINGER z. B. bei der nativen Cellulose (Baumwollfaser und dergl.) mit ca. 750 Gliedern von je C_6 , also einem Molgewicht von ca. 120.000 rechnet. Diese Zahlen werden durch physikalisch-chemische Messungen der kleinsten Einzelteilchen ungefähr bestätigt. Demgegenüber ergeben die Messungen von MEYER und MARK eine Kettenlänge von höchstens 200 mal C_6 ; und rein chemische Untersuchungen führen HAWORTH bei der Cellulose ebenfalls zu höchstens 200 Gliedern. Für Stärke und Glykogen hat HAWORTH sogar noch viel kürzere Ketten gefunden, wenig mehr als 20. Bei anderen Polyosen liegen noch wenig Untersuchungen vor; es sei nur erwähnt, daß bei dem M a n n a n der Steinnüsse KLAGES zu ungefähr 80 Gliedern gelangt ist.

Dagegen ist die andere Haupt- und Grundfrage nach dem Aufbau dieser langen Ketten für alle Polyosen mit ziemlicher Sicherheit beantwortet, nur leider gerade nicht für eine der allerwichtigsten, nämlich die S t ä r k e. Es ist für die Cellulose heute einhellig angenommen, daß sie aus ganz regelmäßigen und einheitlichen Kettenbildungen von C e l l o b i o s e besteht, einer Biose aus 2 Molekülen Glucose in β -Bindung. Diese Zweiergruppen bilden das einzige Kerngerüst und sind in regelmäßiger Form aneinander gekettet, und zwar, wie aus der räumlichen Struktur der Cellobiose (II)



selbst hervorgeht, in einer zweifältigen Schraubenachse um die Faserrichtung herum. Einen ähnlich regelmäßigen Bau kann man auch bei den anderen Polyosen annehmen. Von den zahlreichen Beweisen für diese Kettenstruktur sei hier nur der eine angeführt: es gelingt durch vorsichtige Aufspaltung der Ketten, kürzere Bruchstücke abzuschneiden, die bei völlig gleicher Struktur 3, 4 oder 6 mal C_6 enthalten.

Man hat mit gleichen und vielen anderen Methoden versucht, den K e t t e n a u f b a u d e r S t ä r k e klarzustellen, aber bisher ohne entscheidenden Erfolg. Es ist noch nicht einmal die Grundfrage einhellig beantwortet, ob die verschiedenen Formen der Stärke nach gleichem Prinzip gebaut sind. Wir kennen deren in der Hauptsache 3. Die pflanzliche Stärke besteht fast stets aus zwei deutlich unterschiedenen Anteilen, die man als A m y l o s e und A m y l o p e c t i n unterscheidet. Die dritte Form ist das tierische G l y k o g e n; wir brauchen dies hier aber nicht gesondert zu betrachten, weil man darüber einig ist, daß es rein chemisch dem Amylopectin sehr nahe steht. Die drei Stärkearten unterscheiden sich in der Hauptsache physikalisch-chemisch, sowie durch ihren Gehalt oder Nicht-Gehalt an Phosphorsäure.

Es wird nun immer wieder behauptet, daß die Amylose aus Kettengliedern von 2 mal C_6 besteht, Amylopectin und Glykogen dagegen aus Kettengliedern von 3 mal C_6 . Aber stellen wir dies selbst beiseite und nehmen für beide eine Kettenbildung aus einer

Biose an, so entsteht die neue Frage, welche Biose das Grundelement der Stärke bildet. Bei der Aufspaltung aller Stärkearten durch das Ferment Amylase entsteht bei Einhaltung gewisser Bedingungen nichts anderes als normale Maltose, die oben genannte Biose (I) aus 2 Molekülen Glucose in α -Bindung. Es stehen aber bisher die Ansichten der führenden Forscher unvereinbar gegenüber, ob diese gewöhnliche normale Maltose wirklich in der Stärke selbst das Strukturelement darstellt, oder ob sie erst gleichzeitig mit der Aufspaltung der Ketten durch Umlagerungen aus den wirklichen Baugruppen entsteht. Es soll nicht verschwiegen werden, daß fast alle Forscher, die sich vom rein chemischen Standpunkt aus mit der Erschließung des Stärkebaues befassen, in erster Linie HAWORTH und FREUDENBERG, die Ansicht vertreten, daß alle Schwierigkeiten und Zweifel gegenüber den chemischen Argumenten zurücktreten müssen, die nach ihrer Meinung unwiderleglich klarstellen, daß die Stärke nur aus normalen Maltoseketten (s. Formel I) besteht. Die Gegengründe sind hauptsächlich biochemischer Natur; wir kommen darauf bei der Betrachtung der Stärke selbst zurück. Hier wollen wir, um nicht den Zusammenhang zu zerreißen, noch einige Worte über die allgemeine Biochemie der Polyosen anführen.

Da die großen Aggregate der Polyosen durch Wasser nicht zerlegt werden, so treten uns diese als entweder in Wasser überhaupt unlösliche (Cellulose) oder nur kolloidal lösliche Stoffe entgegen. Aus demselben Grunde ist ihnen die chemische Wandlungsfähigkeit der Zucker nicht mehr eigen. Sie reduzieren nicht, sie gären nicht, sie sind an sich träge Gebilde, die erst dann im Stoffwechsel zum Leben erwachen, wenn sie durch hydrolytische Spaltung mit Hilfe spezifischer Enzyme wieder in die Zucker zerlegt werden, aus denen sie aufgebaut sind.

Dieser beharrenden Natur entsprechend ist auch ihre physiologische Bedeutung. Es handelt sich entweder um Reservestoffe, um Anhäufungen chemisch und osmotisch unwirksamer Nährsubstanz in gewissen Depots, die bei plötzlichem Bedarf (Muskelarbeit, Keimung von Samen usw.) oder zu Zeiten vorübergehenden Mangels an Kohlenhydraten mobilisiert, gespalten und als Zucker benutzt werden. Oder es handelt sich um Gerüstsubstanzen, die in der Zellwand eingelagert sind und die morphologische Stabilität des Organismus mit bedingen. Das letztere finden wir fast ausschließlich bei den Pflanzen, die Tiere haben sich andere Methoden zur Stützung und Gerüstbildung erwählt und andere Stoffe herangezogen.

Am ehesten läßt sich noch die Gerüstbildung bei Krebsen und Insekten in Analogie zu den Pflanzen setzen, da hier ein immerhin noch kohlenhydratähnlicher, aber stickstoffhaltiger Stoff, das Chitin, als Baustoff dient, der auf Aminozuckern aufgebaut ist. Dieser Bau weist auf einen biologischen Zusammenhang mit den Grundstoffen der Schleime, Eiweißkörpern, die ebenfalls Aminosucker enthalten, den Glykoproteiden. Zu dieser Gruppe gehört auch noch ein im Blut als „Eiweißzucker“ und auch in Geweben vorkommendes ebenfalls Kohlenhydrat enthaltendes Protein. In diesen Kohlenhydraten sind auch Mannose und Galactose gefunden worden. Vielleicht sind auch diese Substanzen des Blutes und der Gewebe wichtig für die Produktion von Stütz- und Decksubstanzen. Alle diese Stoffe der Schleime, der Grundsubstanzen von Haut, Knorpel usw. gehören also biologisch zusammen; inwieweit sie wieder in den Stoffwechsel einbezogen werden, ist nicht bekannt.

Bei den Pflanzen ist es ebenfalls nicht exakt möglich, die Rolle dieser Stoffe als Stützsubstanzen und als Reservestoffe streng zu scheiden. Es können anscheinend dieselben oder fast dieselben Stoffe beiden Zwecken dienen. So findet sich z. B. der wichtigste dieser Zellwandstoffe, die Cellu-

lose, vielfach in einer Form, die außerordentlich schwer durch Enzyme angreifbar ist, und dient in dieser Form wohl wirklich nur als Gerüstsubstanz. Aber Cellulosen ganz ähnlicher Art finden sich auch in solchen Zellen, wo eine Stützsubstanz nur von geringem Belang ist. Sie sind auch leichter durch Enzyme angreifbar und dienen z. T. als Stoffwechselreserven, z. B. in Samen, während sie an anderen Stellen Stützsubstanzen sind, so im Holz.

Man hat diese Gruppe *Hemicellulosen* genannt, ein unglücklicher Ausdruck, der dadurch noch mißverständlicher wird, daß man nunmehr unter diesen Begriff auch noch eine ganze Reihe weiterer Polyosen zusammengefaßt hat, die weit von der Cellulose verschieden sind. Wenn man diesen Begriff überhaupt als einen physiologischen beibehalten will, so müßte man ihn zum mindesten auf solche Stoffe beschränken, die chemisch mit der Cellulose nichts zu tun haben (s. u.) Das will sagen, Aggregate, die ebenfalls wie die echte Cellulose nur aus Glucosemolekülen, und zwar in β -Bindung aufgebaut sind und sich von der Cellulose als Stützsubstanz nur durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihr Verhalten gegen spaltende Agentien unterscheiden, soll man als *Reservecellulosen* bezeichnen. Man darf bis zur näheren Klärung dieser verwickelten Verhältnisse annehmen, daß die sog. echte Cellulose nichts anderes ist als derselbe Komplex in einem festeren Zustande der Assoziation, sei es, daß er längere Hauptvalenzketten enthält, oder daß die Gitterkräfte an sich stärker sind als in den Reservecellulosen. Zu diesen gehört vor allem ein sehr häufiger Stoff, der anscheinend der Cellulose sehr nahe steht, aber betont ein Reservestoff ist, das *Lichenin*. Ursprünglich wurde es nur in den Flechten gefunden und Flechtenstärke genannt. KARRER hat es aber überall in Samen u. dgl. gefunden und gezeigt, daß dieser Stoff mit der Stärke chemisch nichts zu tun hat, sondern nach seinen Spaltprodukten mit der Cellulose identisch ist, nur in kleineren Einzelteilen auftritt. Lichenin bildet mindestens den Hauptteil, vielleicht die Gesamtheit aller Reservecellulosen.

Neben diesen aus Glucose aufgebauten Komplexen, den *Glucanen*, sollte man nun als Hemicellulosen nur solche Polyosen bezeichnen, die nicht aus Cellobiose, sondern auf der Basis von Galactose, Mannose und Pentosen aufgebaut sind, ebenfalls weit verbreitet in Pflanzen vorkommen und wohl auch die Doppelrolle von Stützsubstanzen und Reservestoffen spielen. Sie sind noch relativ wenig geklärt.

Als Zwischenstufen zwischen Hexosen und Pentosen finden sich in den Stützgeweben die *Uronsäuren*, *Glucuronsäure* und *Galacturonsäure*, die an Stelle der Alkoholgruppe in 6 ein Carboxyl tragen, also die Formel haben: $\text{HOOC} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{CHO}$. Aus diesen bilden sich durch Abspaltung von CO_2 die Pentosen, aus Glucuronsäure Xylose, aus Galacturonsäure Arabinose, wodurch das Auftreten der *Pentosane*, *Xylane* (im Holzgummi usw.) und *Arabane* (im Akazien-gummi usw.) geklärt ist. Galacturonsäure ist ferner nach F. EHRLICH der Baustoff der *Pectine* in den Kerngehäusen von Äpfeln, in Rüben usw., die wieder wahrscheinlich die Muttersubstanzen der Inkrustationsstoffe in Holz und Stroh, der *Lignine* sind, die aus langen Ketten von *Methoxyphenolen*, durch Formaldehyd verbunden, bestehen (FREUDENBERG).

Zu den Reservestoffen gehört endlich noch ein besonders in Kompositen, wie Dahlien und Topinambur aufgefundenes Polysaccharid *Inulin*, das nur aus α -Fructose aufgebaut ist und nach seinem Vorkommen, seiner relativen Leichtlöslichkeit und

seiner leichten Spaltbarkeit zweifellos als ein Reservestoff anzusprechen ist. Ihm schließen sich einige andere, in der Natur vorkommende noch einfacher gebaute *Poly-lävane* an, welche das Inulin meist in den Pflanzen begleiten, so z. B. das *Irisin*. Inulin selbst scheint eine Kette von ca. 70 mal C_6 zu enthalten.

Die wichtigste Gruppen unter den Reservekohlenhydraten ist die **Stärkegruppe**. Wir erwähnten bereits, daß es drei verschiedene Formen von Stärke gibt. In den Stärkekörnchen, die man aus den Samen und Speicherorganen der verschiedensten Pflanzen gewinnen kann, finden sich zwei durch physikalische und physikalisch-chemische Methoden trennbare Substanzen, die Innensubstanz oder **Amylose** und die Hüllsubstanz oder **Amylopectin**. (Die Einteilung von SAMEC in *Amyloamylose* und *Erythroamylose* trifft fast dieselben Stoffe). Beide sind nach der Isolierung in vielen wichtigen Eigenschaften deutlich voneinander verschieden: die Amylose ist glatt löslich in Wasser zu einer kolloidalen Lösung von relativ geringer innerer Reibung; ferner ist sie charakterisiert durch die bekannte blaue Jodreaktion. Demgegenüber ist das Amylopectin an sich nicht löslich in Wasser, es gibt erst beim Kochen eine sehr zähe Scheinlösung, den sog. *Kleister*; ferner gibt es eine rot-violette Jodreaktion.

Dieser Unterschied zwischen beiden Stoffen beruht nun mindestens z. T. darauf, daß die Amylose ein praktisch neutraler, elektrolytfreier rein organischer Stoff ist, während im Amylopectin ziemlich erhebliche Mengen von *Phosphorsäure* gebunden vorhanden sind, die nun ihrerseits wieder Basen (Calcium, Kalium usw.) binden. Auf dieser Zusammensetzung beruhen die kolloidchemischen Eigenschaften des Amylopectins, denn es gelingt durch vorsichtige Abspaltung der Phosphate aus Amylopectin einen Stoff zu bekommen, der äußerlich von der Amylose nicht mehr zu unterscheiden ist.

Trotzdem ist es möglich, daß beide im Kernbau verschieden sind, daß nämlich das Amylopectin im Gegensatz zur Amylose einen Dreizuckerkern, resp. eine andere sterische Anordnung den Ketten enthält. Im Gegensatz dazu leugnet neuerdings die HAWORTHsche Schule (HIRST) jeglichen chemischen Unterschied zwischen beiden Stärkearten; die verschiedenen Eigenschaften sollen nur durch ein verschiedenes Ausmaß der Verschränkung der kurzen Ketten (ca. 24 Glieder) bedingt sein, welche die Wasseraufnahme, Micellbildung etc. beeinflusst.

Das dritte dieser stärkeähnlichen Kohlenhydrate ist die tierische Stärke, das **Glykogen**. Es findet sich in allen tierischen Lebewesen und auch in solchen einzelligen, deren Stoffwechseltypus an den tierischen erinnert, besonders in Hefen. Es hat sich herausgestellt, daß das Glykogen nicht nur äußerlich ähnlich dem Amylopectin ist. Es enthält ebenfalls und sogar noch mehr Phosphorsäure organisch gebunden; der organische Kern scheint mit dem des Amylopectins völlig übereinzustimmen. Physikalisch verhält es sich aber sowohl von Amylopectin wie von Amylose verschieden, es ist in Wasser löslich, gibt keinen Kleister und eine andere, nämlich eine braune Jodreaktion.

Der chemische Aufbau dieser so wichtigen Stoffe bietet noch viele unge löste Rätsel, auch über die erwähnten grundsätzlichen Schwierigkeiten des allgemeinen Aufbaues der Micelle hinaus.

Die Dinge liegen bei der Stärke noch weit komplizierter als bei der Cellulose. Denn bei der Stärke ist, wie oben kurz erwähnt, noch nicht einmal die Natur des in den Ketten verknüpften Grundkörpers geklärt, ja nicht einmal, ob nicht Amylose und Amylopectin auch rein chemisch verschieden sind.

Die Grundlage aller weiteren Forschung ist die Tatsache, daß beim enzymatischen Abbau unter gewissen Umständen die Stärke zu 100 % eine Maltose liefert. Auf den ersten Blick liegt es also nahe, anzunehmen, daß die Stärke einfach aus Maltoseketten besteht, wie die Cellulose aus Cellobioseketten; mit anderen Worten, da beide Biosen dieselbe Struktur haben, daß nur an Stelle der β -Bindungen in der Cellulose lauter α -Bindungen treten. Wir erwähnten bereits, daß diese Annahme tatsächlich von Chemikern ersten Ranges vertreten wird; trotzdem kann man sich schweren Bedenken nicht verschließen.

Es ist unmöglich, die ungeheuer komplizierten Argumente hier im einzelnen vorzutragen, die dafür sprechen, daß die Stärke nicht ausschließlich, vielleicht sogar überhaupt nicht aus normalen Glucosen (Glucopyranosen) in Maltosebindung, d.h. α -Bindung besteht. Auch die Forscher, welche diese Theorie vertreten, können nicht leugnen, daß bei der Spaltung der Stärke durch Fermente Anomalien auftreten, die auf die Existenz anderer Bindungsformen hinzuweisen scheinen. Aber sie stehen auf dem Standpunkte, daß die Ergebnisse ihrer rein chemischen Untersuchung an sich entscheidend sind für die Theorie der Maltoseketten, und daß man demzufolge die auftretenden Anomalien auf dieser Basis zu erklären versuchen müsse. Dies ist z. B. die letzte Äußerung von HAWORTH, nachdem er durch Einführung von Methylgruppen in die verschiedenen Arten von Stärke und nachfolgende Aufspaltung dieser methylierten Ketten ausschließlich Methylderivate der Maltose resp. der normalen Glucose erhielt.

Von den Gegen Gründen sei hier nur einer angedeutet; die übrigen bewegen sich auf so schwierigen physiologischen Gebieten, daß wir sie erst beim Kapitel Zuckerabbau kurz berühren können. Hier nur die Tatsache, daß nach RICHARD KUHN bei der Fermentenspaltung von Stärke zwei in ihrer Wirkung verschiedene Fermente „Amylase“ existieren, die zwar in den natürlichen Quellen fast stets beide vorhanden sind, aber in gänzlich verschiedener Verteilung. Von diesen bildet nun die eine, wie es die chemische Theorie verlangt, primär α -Maltose, die andere aber β -Maltose (die dann beide nach ihrer Freisetzung wie stets sich bis zu einem Gleichgewicht ineinander umlagern). Dieses Vorkommen von Maltose mit der β -Konfiguration am freien Ende ist vorläufig völlig unerklärt. Der zunächst naheliegende und auch schon früher häufig verfochtene Gedanke, daß in der Stärke normale β -Bindungen wie in der Cellulose vorkommen könnten, ist abzulehnen; es bliebe dann kaum etwas anderes übrig als das Vorkommen von labilen Zuckerformen in den Stärkekettten anzunehmen, sei es von furoiden oder sonstigen Formen. In diesem Falle würden sich die bei der Fermentenspaltung primär freigesetzten labilen Formen durch Umlagerung in die normale Form stabilisieren, und dabei wäre auch das Auftreten der β -Konfiguration an der Maltose prinzipiell nicht mehr unverständlich. Es ist dazu noch wichtig zu bemerken, daß diese Anomalie nicht an den langen Ketten selbst liegt: WALDSCHMIDT-LEITZ hat ein aus nur 6 Glucosen bestehendes Abbauprodukt der Stärke isoliert, daß sich gegen die beiden Fermente noch immer genau so verhält, wie die Stärke selbst. Man muss sich also doch mit dem Gedanken vertraut machen, daß die Maltose in der Stärke nicht vorgebildet ist, sondern erst bei der Spaltung durch Umlagerung aus labilen Zuckerformen entsteht. Alles dies ist wie gesagt bisher noch vollständig in Zweifel gehüllt.

Von den natürlichen Polyosen seien 2 noch kurz erwähnt, die beide bei Tieren vorkommen. Man kannte schon längst ein in den Eiern und Eiweißdrüsen von Schnecken vorkommendes höheres Kohlenhydrat, das man wegen seiner Linksdrehung *Sinistrin* genannt hatte. Eine neuere Untersuchung von MAY hat ergeben, daß es sich um eine Polyose handelt,

die ausschließlich aus Galactose aufgebaut ist, so daß er sie mit dem richtigen Namen *Galactogen* bezeichnet hat. Es scheint bei den Schnecken eine ähnliche Rolle als Reservestoff zu spielen, wie das Glykogen, es ist ebenfalls wie dieses wasserlöslich und gibt in den Zellen selbst mikroskopisch dieselbe Färbung.

Im Gegensatz zu diesem ausgesprochenen Reservestoff steht als tragender Bestandteil des Skelettes das *Chitin*, das insbesondere bei Arthropoden (Krebsen und Insekten) auftritt und ihre Außenhülle fest macht.

Es ist eine in allen Lösungsmitteln unlösliche Substanz, deren Baustoff das Glucosamin ist. Dieses trägt an der Amino-Gruppe einen Essigsäure-Rest, und diese Acetyl-Glucosamine sind ganz analog den anderen Polyosen unter sich glykosidisch gebunden. Da die Amino Zucker die charakteristische Gruppe der Schleimstoffe (Mucine und Mucoide) sind, so dürfte die Entwicklung zum Chitinpanzer phylogenetisch wohl über die äußere Schleimbedeckung der Haut gegangen sein. Chitin kann aus Krebsschalen in großen Mengen gewonnen werden. Ein ebenfalls Glucosamin (neben Mannose) enthaltendes Polysaccharid soll nach LEVENE im Ovomuroid (Schleimsubstanz des Vogeleis) vorhanden sein; vielleicht in allen Glykoproteiden. Außerdem kommen noch komplizierte Schwefelsäureester von auf der Basis von Amino Zuckern aufgebauten Polysacchariden vor, besonders im Knorpel.

IV. Nucleinsäuren.

Während in den Pflanzen die Gruppe der Glykoside eine außerordentlich große Zahl von Vertretern hat, über deren biologischen Wert man sehr im Zweifel ist — ob nur abgelagerte entgiftete Stoffwechselschlacken oder, was freilich wahrscheinlicher, gleichzeitig Depots für Zucker — weist der Tierkörper nur einige wenige Stoffe dieser Körperklasse auf, darunter aber solche von entscheidender Bedeutung. Auf die kleine und in ihrem Wert unbekannte Gruppe der Galactose-glykoside, die *Cerebroside*, haben wir hingewiesen, hier bleibt uns noch die Gruppe der Purin- und Pyrimidinglykoside, welche die charakteristischen Bausteine der *Nucleinsäuren* darstellen. Die Nucleinsäuren sind, an Eiweiß in salzartiger Bindung geheftet, als *Nucleoproteide* die wesentlichen Bestandteile der *Zellkerne* bei allen Lebewesen; daneben kommen noch einige einfacher gebaute, frei oder in loser Bindung, auch außerhalb der Zellkerne, so im Blut und Muskelextrakt vor; eine dieser Substanzen, die *Adenylsäure*, spielt im Zellstoffwechsel eine Rolle; und ganz besonders im *Muskelstoffwechsel* in Form einer Adenyl-pyrophosphorsäure.

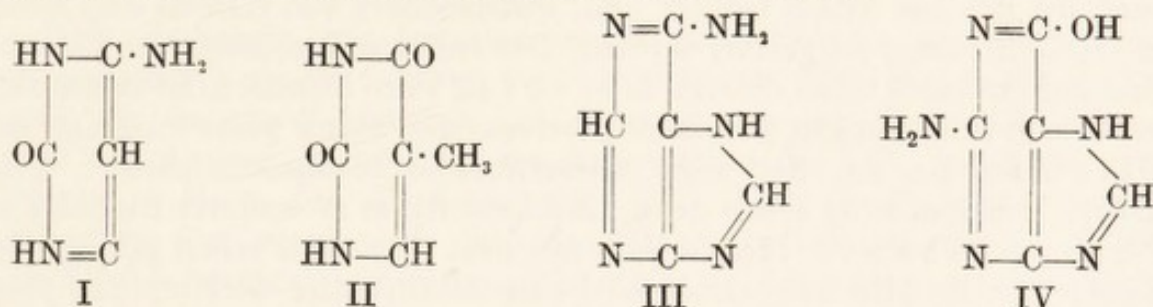
Davon abgesehen ist ihr Vorkommen in den Kernen absolut charakteristisch, und so müssen sie wohl an der Funktion des Kernes wesentlichen Anteil nehmen, genauer gesagt an der des *Chromatins*, das fast ausschließlich aus Nucleoproteiden besteht.

Wir dürfen also diesem Stoff das zuschreiben, was man ganz allgemein das chemische Substrat der *Verbung* nennen möchte; alle morphologisch erkennbaren Vorgänge der Kernteilung, Verhalten der Chromosomen u. dgl. haften vor allem am Chromatin, und dies besteht sozusagen quantitativ aus Nucleinsäuren in Bindung an Proteine, seien es die *Protamine* des Fischspermas, seien es histonähnliche Proteine wie in anderen Zellkernen. Genauer vom chemischen Standpunkte wissen wir nicht,

wir können die Biochemie der Nucleinsäuren bisher nur makroskopisch in Aufbau und Abbau betrachten, ohne Bezug auf diese intimsten Lebensvorgänge.

Hier interessiert zunächst nur der allgemeine Bauplan der Nucleinsäuren. Den Grundstock bilden Glykoside. Der Zuckeranteil ist entweder d-Ribose bei der Hefennucleinsäure, die aber auch sonst, z. B. in Samen, und auch ständig im Tierkörper vorkommt, oder bei der (wohl nur tierischen) Thymonucleinsäure die Thyminose, eine Pentose besonderer Art, nämlich nach LEVENE eine Desoxypentose $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, und zwar eine l-Ribo-desose, also ebenfalls mit dem Kerngerüst der Ribose. Es ist noch wichtig zu betonen, daß diese natürlich gebundene Ribose furoid ist, was sicher mit ihrer biologischen Bedeutung zusammenhängt.

An diese Zucker sind Basen aus der Gruppe der Pyrimidine und Purine gebunden, und zwar stets an je einen Zucker: die Pyrimidine Cytosin (I) und Thymin (II), sowie die Purine Adenin (III) und Guanin (IV).



Wir haben also (für jede der beiden bisher bekannten Typen von Nucleinsäuren) 4 glykosidische Grundstoffe, die man nach LEVENE als Nucleoside bezeichnet (Adenosin, Guanotin, Cytidin usw.). Sie sind ihrerseits zunächst jeder mit 1 Mol. Phosphorsäure gekoppelt zu 4 Mononucleotiden, nach dem Schema Base—Zucker—Phosphorsäure.

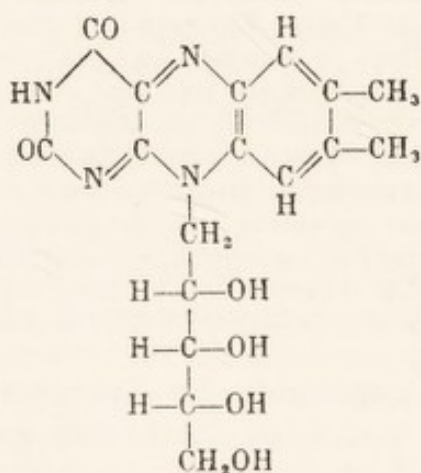
Die Phosphorsäure ist in allen diesen echten Nucleotiden in C₃ gebunden. Daneben kommt aber eine zweite Adenosin-Phosphorsäure, eine Adenylsäure, frei vor, die augenscheinlich gar nichts mit den Kernnucleinen zu tun hat, vielmehr eine außerordentlich wichtige Substanz im Stoffwechsel darstellt, in dem sie beim Abbau der Zucker eine entscheidende Rolle als Katalysator spielt. Es ist dies die in C₅ phosphorylierte Adenylsäure, die sich in Hefen, Muskeln und Blutkörpern auffinden läßt. Sie spielt nach LOHMANN ihre Rolle in Muskeln und Blutkörpern dadurch, daß sie noch 2 weitere Phosphorsäure-Reste aufnimmt, und eine Adenyl-Pyro-Phosphorsäure aufbaut, die die Phosphorsäure ebenso leicht (unter Wirkung eines besonderen Fermentes) wieder abgibt. Auf diese Weise wirkt die 5-Adenylsäure als Überträger der Phosphorsäure beim Abbau der Zucker; spielt also die Rolle eines nicht enzymatischen Katalysators. Sie bildet als solche den Hauptbestandteil der sog. Cozymase des Muskels, die als Hilfskörper des Zuckerabbaus unentbehrlich ist. Die Cozymase der Hefe enthält ebenfalls dieselbe Adenylsäure, ist aber etwas anders konstituiert und wirkt auch anders. Jedenfalls können sich die beiden Cozymasen nicht völlig vertreten.

Die eigentlichen Nucleoproteide der Zellkerne bauen sich derart auf, daß aus jeweilig 4 der genannten Nucleotide sich ein Komplex bildet, ein Polynucleotid, wahrscheinlich dadurch, daß jeweilig 2 der Zuckerreste nochmals durch Phosphorsäure aneinander gebunden sind. Die feinere Natur ist noch in einzelnen Punkten zweifelhaft und hier nicht von besonderem Interesse.

In den Zellen selbst kommen die Nucleinsäuren nicht frei vor, sondern sind an Proteine gebunden. Es handelt sich um Symplexbindung der negativen Nucleinsäure mit basisch betonten Proteinen. Außer bei den Prota-

minen ist die Proteinkomponente noch nicht genauer bekannt, steht aber häufig den Histonen nahe (*Nucleohistone*); es ist auch durchaus nicht sicher, daß es sich immer um dieselbe Gruppe von Proteinen handelt.

Forschungen der allerjüngsten Zeit haben ergeben, daß sich ein Nucleotid besonderer Art in allen atmenden Zellen vorfindet und im Zellstoffwechsel eine anscheinend dadurch ausschlaggebende Rolle spielt, daß es dem eigentlichen Sauerstoff übertragenden Atmungsferment, dem Ferment-Hämin vorgeschaltet ist. Hier interessiert nur die chemische Struktur dieses Stoffes. Er ist durch 2 ursprünglich unabhängige Untersuchungsreihen gefunden worden. **WARBURG** fand in allen Zellen das sog. *gelbe Ferment*, sein zweites Atmungs-Ferment. Gleichzeitig fand man in allen Zellen gelbe Farbstoffe, die sich dadurch auszeichnen, daß sie am Licht sehr stark fluoreszieren. Man nannte sie **Lyochrome**. Von diesen Farbstoffen ist zunächst der aus Milch isoliert und, insbesondere von **KARRER** und **KUHN** in seiner Struktur aufgeklärt worden. Die anderen Farbstoffe der Gewebe sind wahrscheinlich mit diesem *Lactoflavin* identisch. Es stellte sich bei diesen Forschungen gleichzeitig heraus, daß dieser gelbe Farbstoff das **Vitamin B₂** ist, der sog. „wasserlösliche Wachstumsfaktor“. Eine nähere Untersuchung ergab dann, daß Lactoflavin in weiterer Bindung an *Phosphorsäure* identisch ist mit dem **WARBURG'schen** gelben Ferment; hier ist also zum ersten Mal eine unmittelbare Verknüpfung einer Vitaminwirkung mit den zentralsten Problemen des Zellstoffwechsels gegeben, so daß diese Entdeckung auch rein biologisch gemessen eine ungemein große Bedeutung hat. Es gelang dann sehr bald die völlige Strukturaufklärung und auch die Synthese dieses gelben Ferments. Es ist ein echtes Nucleotid, ebenfalls aufgebaut auf einer Ribose-Phosphorsäure; nur enthält es an den Zucker gebunden nicht den üblichen Purinkern, sondern einen verwandten dreigliedrigen Kern, das *Alloxazin*. Die Formel des Lactoflavins ist die folgende:



Lactoflavin = 6,7-Dimethyl-9-d-ribo-flavin.

Seine Wirkung beruht darauf, daß es, ebenso wie wir es im Vorangegangenen vom Vitamin C geschildert haben, einen oxydierten und einen reduzierten Zustand hat, die beide sehr leicht ineinander übergehen können: es ist also wie dieses ein „reversibles Red-ox-System“. Diese Wirkung lässt

sich auch an dem isolierten reinen Lactoflavin nachweisen; dagegen ist seine Wirkung als Ferment in der lebenden Zelle selbst daran gebunden, daß es sich an die Oberfläche eines Eiweißkörpers, also an einen „kolloiden Träger“ bindet, wie dies bei allen Fermenten der Fall ist. Abgesehen davon, daß selbstverständlich dieser Eiweißträger noch nicht synthetisch hergestellt ist, ist also mit der Synthese des gelben Fermentes durch RICHARD KUHN die erste Synthese eines Fermentes überhaupt vollendet. Auf seine Wirkung im Zellstoffwechsel im einzelnen werden wir natürlich erst bei der Schilderung dieser Mechanismen zurückkommen können.

V. Die respiratorischen Pyrrolfarbstoffe.

1. Allgemeines.

Daß Farbstoffe mit Pyrrolkernen in dem Getriebe des Stoffwechsels wesentliche Funktionen haben, weiß man längst. Man kannte sie als Substrat der Sauerstoff-Funktion des Blutes in der Form des Hämoglobins und als Substrat der Assimilation des CO_2 durch die grüne Pflanze in Form des Chlorophylls. Beide Stoffe haben ungefähr denselben Bau, wenn auch nach den Chlorophyllstudien von H. FISCHER die Verwandtschaft nicht so weit geht, wie man bisher annahm: sie enthalten nicht denselben Grundkern, dasselbe aus 4 Pyrrolen zusammengefügte Ätioporphyrin, sondern nur ähnliche. Sie sind beide dadurch charakterisiert, daß der komplette vitale Farbstoff keine rein organische Verbindung ist, sondern ein inneres Komplexsalz der eigentlichen Farbstoffe, und zwar beim Chlorophyll mit Magnesium, beim Blutfarbstoff mit Eisen. Der eigentliche Blutfarbstoff, das Hämoglobin, besteht wiederum noch aus einem Komplex dieses eisenhaltigen Pyrrolfarbstoffes Hämin mit dem Eiweißstoff Globin. Dies ist nicht in salztartiger Bindung, sondern in Symplexbindung am Eisen verankert.

Um nun aber die an sich schon recht schwierigen Dinge nicht von vornherein zu verwirren, müssen wir folgendes vorausschicken: Wie es in der Chemie so häufig geschehen ist, ist „Hämin“ ausgehend von einem bestimmten chemischen Körper, dem Hämin des Hämoglobins, ein Sammelbegriff geworden, der „die Hämine“ umfaßt. Hämine sind nun alle eisenhaltigen respiratorischen Pyrrolfarbstoffe bestimmter Bauart.

Das eigentliche Hämin, eben das zum Hämoglobin gehörige, ist jetzt Protohämin zu nennen. Aber auch Hämine außerhalb der Blutkörper und ohne die charakteristische Bindung an Globin sind biologisch höchst wichtige Stoffe. Einerseits ist freies Protohämin — wohl ohne besondere Funktion, als Abbau- oder Aufbaumaterial — aus verschiedenen Zellen dargestellt worden. Vor allem aber gibt es Hämine in anderer Bindung als an Globin, die sehr wichtige Katalysatoren aller Zellen sind. Sowohl die Katalase wie die Peroxydase sind Hämine, wahrscheinlich Protohämin, in andersartiger Bindung. Und ein Hämin ganz besonderer Art, und in ganz besonderer Bindung an das intakte Oberflächensystem der lebenden Zelle, spielt eine wesentliche Rolle im Ablauf der letzten Stadien des oxydativen Zellabbaues, es vermittelt das Eingreifen des Sauerstoffes an die vor-

her vorbereiteten Zellstoffe, indem es den Luftsauerstoff aktiviert, es ist das **W a r b u r g'sche Atmungsferment**, das **F e r m e n t h ä m i n**, das sich nach **WARBURG**s neuen Befunden vom Protohämin auch strukturell nicht unerheblich unterscheidet.

Wenn es auch noch nicht in reinem Zustande vorliegt, so lassen doch spektroskopische Befunde im Vergleich zu einem sehr ähnlichen darstellbaren Hämin aus dem Blut eines Wurmes *Spirographis* kaum daran zweifeln, daß hier ein höher oxydiertes Hämin, ein „P h ä o h ä m i n“ vorliegt. Neben den genannten Zellhäminen enthalten alle Zellen noch eine Gruppe von wohl auch an Eiweiß gebundenen Häminen, die man nach **KEILIN** als **C y t o c h r o m** zusammenfasst, und auf deren Bedeutung wir im IV. Hauptteil zurückkommen. Ihr Hämin scheint dem des Blutfarbstoffes nahe verwandt zu sein.

Nur noch ein Wort, um schwerwiegende Mißverständnisse zu verhüten. Das Fermenthämin wirkt also oxydatisch, als Katalysator der Übertragung aktiven Sauerstoffs aus Luftsauerstoff. Dies geht nach **WARBURG** so vor sich, daß das Hämin mit dreiwertigem Fe^{III} das Zellsubstrat oxydiert und dabei zu „H ä m“ mit Fe^{II} wird; dieses ist autoxydabel, geht durch O_2 wieder in Hämin über. So wirkt aber das Protohämin nur schwach, und in der Verbindung mit Globin als Hämoglobin gar nicht; denn Hämoglobin ist nicht autoxydabel. Der echte Blutfarbstoff hat keine „oxydatische“ Wirkung, d.h. er wirkt nicht als „Aktivator“ von Sauerstoff. Er ist vielmehr nur Transportmittel: er nimmt in den Lungen molekularen Sauerstoff auf, indem er ihn an das Eisen bindet zu Oxyhämoglobin; es ist dies keine Oxydation, sondern eine „Oxygenation“, denn das Eisen bleibt zweiwertig. Bei fallendem Partialdruck des Sauerstoffes, also in den Geweben, gibt dieser lockere Komplex O_2Hb wieder molekularen Sauerstoff O_2 ab, die Reaktion ist ausschließlich zu schreiben: $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$.

Eine irgendwie geartete „Aktivierung“ von Sauerstoff tritt dabei also nicht auf; diese müssen die Zellen erst mit Hilfe ihres Atmungssystems selbst vornehmen. Der Blutfarbstoff hat also funktionell mit dem Fermenthämin nichts zu tun, wenn er auch aller Wahrscheinlichkeit nach phylogenetisch aus dem Atmungsferment entstanden ist; denn dieses oxydierende Eisensystem findet sich in fast jeder atmenden Zelle; ein echter Blutfarbstoff tritt zuerst bei hochentwickelten Würmern (Anneliden) auf, das **Chlorocruorin**, dessen Hämin (*Spirographis*-Hämin) dem Fermenthämin sehr nahe steht.— Mit dem echten Blutfarbstoff in bezug auf den Häminanteil identisch ist auch der rote Muskelfarbstoff **Myoglobin**; er enthält nur ein etwas anderes Globin.

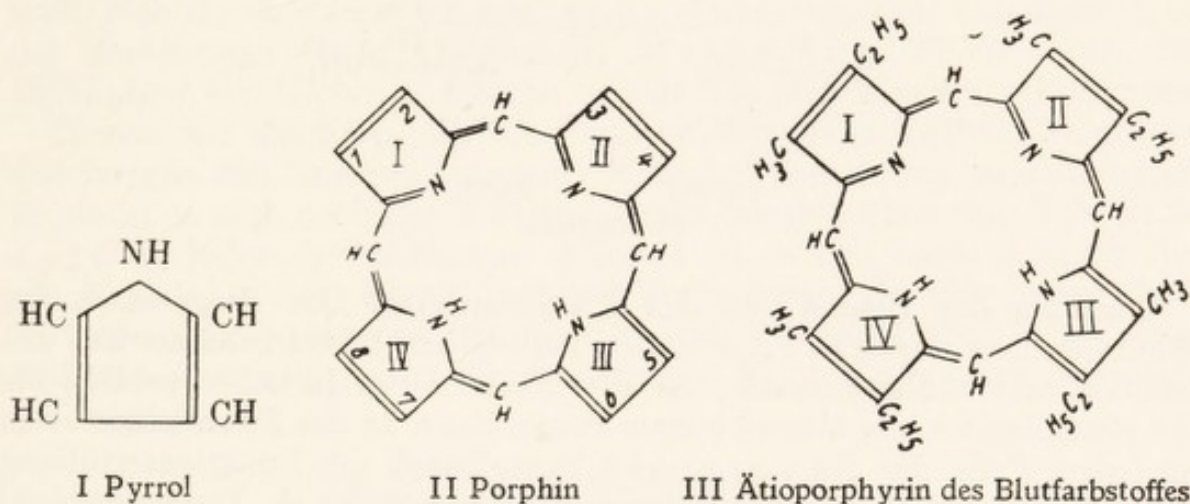
2. Chemischer Bauplan, die Porphyrine.

Die Hämine sind wie gesagt eine Gruppe chemischer Stoffe, definiert dadurch, daß in ein Strukturgerüst bestimmter Art Eisen in komplexer Bindung eintritt. Die zu den Häminen gehörigen eisenfreien Stoffe sind die **P o r p h y r i n e**. Zu jedem Porphyrin gehört ein Hämin und läßt sich auch künstlich durch Einführung von Eisen daraus herstellen; umgekehrt geben alle Hämine ihr Eisen relativ leicht ab und liefern spezifische Por-

pyhrine. Porphyrine kommen in der Natur auch frei vor. Außerdem gibt es von den Porphyrinen aus einen anderen Aufbauweg, der über gewisse Strukturänderungen der organischen Gerüste hinweg durch Aufnahme von Magnesium zu den Phyllinen und damit zum Chlorophyll führt.

„Hämin“ und „Phyllin“ sind damit rein chemische Bezeichnungen geworden. Von jedem Porphyrin, gleichgültig ob es aus den Naturstoffen, den Blutfarbstoffen, Zellfarbstoffen oder Chlorophyll erhalten oder synthetisch gewonnen ist, läßt sich ein Eisensalz „Hämin“ und ein Magnesiumsalz „Phyllin“ herstellen. Dem Chlorophyllaufbau liegen etwas kompliziertere porphyrinähnliche Stoffe zugrunde, die ebenfalls Phylline und Hämine liefern.

Die chemische Struktur aller dieser Stoffe ist folgende: Der Grundkörper, der allen diesen Pyrrolfarbstoffen, also den verschiedenen Porphyrinen, den freien, denen des Hämins und (mit kleinen Abweichungen) denen des Chlorophylls zugrunde liegt, ist nach der Nomenklatur von HANS FISCHER das Porphin, ein aus 4 Pyrrolkernen, verbunden durch 4 Methingruppen ($=CH-$), verflechtes Gebilde. Von diesem Kern leiten sich zunächst die verschiedenen Ätioporphyrine ab, die sauerstofffreien Grundkörper.



Diese Ätioporphyrine tragen, wie die Formel zeigt, an allen Kohlenstoffatomen noch Methyl- (CH_3) oder Äthylgruppen (C_2H_5). Durch verschiedene Anordnung dieser Gruppen kann es im Ganzen 4 isomere Ätioporphyrine geben, von denen zwei natürlich vorkommen. Das eine ist das des Blutfarbstoffes, ein anderes findet sich als Grundkörper einiger frei in der Natur vorkommenden Porphyrine, die zuerst im Harn und im Kot aufgefunden worden sind, und danach als Uroporphyrin und Koproporphyrin bezeichnet werden; sie sind hier nicht weiter von Interesse.

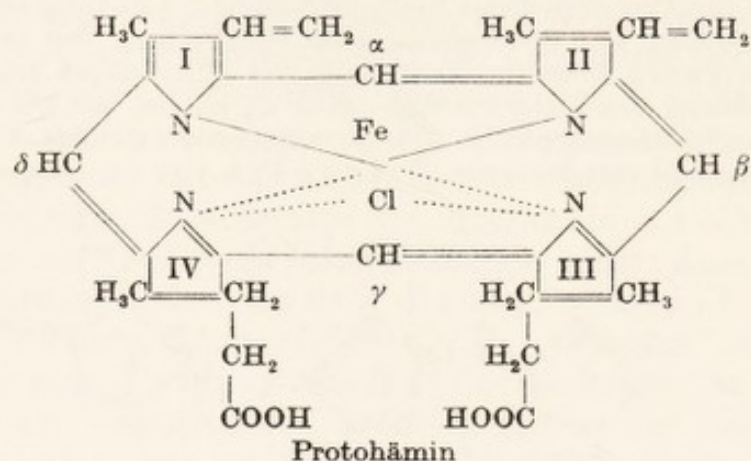
Aus dem sauerstofffreien Gerüst der Ätioporphyrine entstehen die eigentlichen Porphyrine dadurch, daß aus einigen oder allen C_2H_5 -Gruppen durch Anlagerung einer weiteren Gruppe $-COOH$ die Gruppierung $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ wird, die der Propionsäure zukommt: die Porphyrine selbst sind also Carbonsäuren; bei den dem Blutfarbstoff zugeordneten Porphyrinen sind zwei solcher Gruppen vorhanden. Im einfachsten Fall sind in der obigen Formel in den Kernen III und IV die C_2H_5 -Gruppen durch $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ zu ersetzen; dann erhält

man das relativ einfachste Blutfarbstoff-Porphyrin, das Mesoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_4$.

Durch Entzug von 4 H entsteht aus ihm das Protoporphyrin $C_{34}H_{34}N_4O_4$, das an Stelle der beiden Äthyle zwei Vinylgruppen $—CH=CH_2$ enthält.

Protoporphyrin ist der eigentliche Farbstoff des Bluthämins, das aus ihm durch Eintritt von Fe in echter und Komplexbindung an die Pyrrolstickstoffe entsteht. Es ist aus Häm in durch Ameisensäure erhältlich. Damit ist die Struktur des Häm in s aufgeklärt und durch Synthese besiegelt (HANS FISCHER). Daraus folgt, daß das eigentliche Häm in jetzt genauer als Protohämin zu bezeichnen ist.

Wir können also jetzt für Protohämin die endgültige Formel geben:



Bindung des Eisens und des Eiweißanteils. Die Frage nach der Bindungsform des Eisens in den natürlichen Blutfarbstoffen hat unendlich viel Mühe gemacht, ist aber heute im wesentlichen geklärt. Sie ist physiologisch die allerwichtigste Frage, denn an das Eisen bindet sich in jedem Falle der Sauerstoff zum Zweck der Funktionserfüllung sowohl des eigentlichen Blutfarbstoffes (Hämoglobin) als Transportmittel des Sauerstoffes, wie des Fermenthämins zum Zwecke der „Aktivierung“ des Sauerstoffes, damit er die Zellstoffe angreifen und oxydieren kann. Man wußte nun längst, daß der Farbstoff, den man nach Abtrennung des Eiweißanteils kristallisiert aus dem Blutfarbstoff gewinnen kann, das Häm in (jetzt also Protohämin) das Eisen (Fe) als dreiwertiges Atom Fe (3) enthält, und in dieser Form Salze wie Häminchlorid und auch die freie Base (Häm at in) bildet. Hier ist das Fe (3) mit 2 seiner Valenzen an je 1 N des Porphinkerns gebunden, außerdem aber noch mit zwei weiteren Nebervalenzen an die beiden anderen N, so daß man das Häm in als ein inneres Komplexsalz des Eisen (3) bezeichnet. An die dritte freigebliebene Hauptvalenz kann sich dann noch je nachdem ein Cl oder ein OH binden, so daß man (unter Weglassung der Nebervalenzbindungen) das Häminchlorid schematisch formulieren kann als $\begin{matrix} —N \\ —N \end{matrix} \rangle Fe(3) — Cl^1$.

¹⁾ Diese Teilung in Haupt- und Nebervalenzen ist nur eine unvollkommene Ausdrucksweise. In Wirklichkeit ist das Atom des Fe mit 4 etwa gleich starken Valenzen an alle 4 N gebunden, und diese ganze Bindung ist locker, so daß das Eisen leicht

Dagegen hat erst die Forschung der jüngsten Zeit die alte Streitfrage entscheiden können, in welchem Zustand sich das Fe im Hämoglobin selbst befindet. Erst HANS FISCHER konnte endgiltig nachweisen, daß hier das Eisen zweiwertig gebunden ist in einem Komplex „Häm“, resp. nunmehr Protohäm, das also die Struktur hat $\begin{array}{c} \text{—N} \\ \text{—N} \end{array} \rangle \text{Fe(2)}$. Dieser

Stoff ist in eiweißfreiem Zustande überaus unbeständig, geht z. B. an der Luft sofort in Hämin über, indem sein Eisen in Fe(3) übergeht. Nur in Bindung an basische Stoffe, in den längst bekannten und nie richtig gedeuteten sog. Hämochromogenen, ist Häm beständig. Relativ beständig ist nun auch seine Verbindung mit dem Eiweißstoff Globin, eben der Blutfarbstoff Hämoglobin. Dieser „oxydirt“ sich nicht an der Luft, wird nicht zu Hämin-Eiweiß, sondern nimmt nur — am Eisen — den Sauerstoff ganz locker auf, als ein Peroxyd, und gibt ihn ebenso leicht wieder ab. Die Reaktion Hämoglobin + O₂ $\rightleftharpoons$ Oxyhämoglobin, ist also leicht umkehrbar; und darauf eben beruht die physiologische Rolle des Blutfarbstoffes als reines Transportmittel für Sauerstoff. Nur durch starke chemische Oxydation geht Hämoglobin in das dreiwertiges Eisen enthaltende Methämoglobin über, die Verbindung von Globin + Hämin; dies ist kein physiologischer Stoff mehr.

Ebenso wie das Eisen als „Centralatom“ einerseits die Pyrrolkerne und andererseits den Sauerstoff zu einer Komplex-Verbindung an sich kettet, so bindet es auch noch durch weitere Nebervalenzen noch den Eiweißanteil. Jedes der bekannten Hämine ist in der Lage, in dieser Art mit Globin eine Eiweiß-Farbstoff-Verbindung, ein **Chromoproteid** zu bilden; und zwar nur mit Globin, andere Eiweißkörper bilden zwar ähnliche, aber nicht mehr die wesentlichen Eigenschaften zeigende Verbindungen.

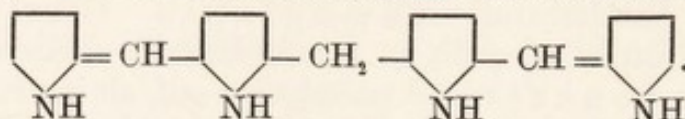
3. Die einzelnen Blutfarbstoffe.

Echte Chromoproteide, d. h. mit Globin gekuppelt, gibt es bei höheren Tieren nur drei; und wenn wir von dem unphysiologischen, durch chemische Oxydation daraus entstehenden Paarungsprodukt aus Globin + Hämatin, dem Methämoglobin, absehen, nur zwei: Hämoglobin (Hb) und sein Sauerstoff-Anlagerungsprodukt Oxyhämoglobin (O₂Hb). Beide können kristallisiert erhalten werden, ihr Molgewicht beträgt etwa 68000. Die Blutfarbstoffe sind nach Tierart und Rasse verschieden, und zwar weil die Globine verschieden sind; dieses Protein ist überhaupt recht variabel; auch beim Menschen gibt es noch Hb mit verschiedenen Eigenschaften, besonders beim Säugling. — Sehr nahe verwandt ist auch der rote Farbstoff des Muskels (Myoglobin), das aber anscheinend ein viel kleineres Molgewicht hat. Auch in Schnecken u. a. Mollusken kommen Farbstoffe mit Protohäm und globinähnlichen Proteinen vor.

abzuspalten ist. Es bleibt dann noch eine 5. Valenz für das Chlor und eine 6. für das Eiweiß (s. u.) übrig, die sich alle um das Fe-Atom herum gruppieren, es sind also sog. koordinative Valenzen.

Dagegen finden sich abweichende rote Blutfarbstoffe verschiedenster Art bei Würmern. Sie enthalten z. T. auch Hämine, aber das Protein ist kein Globin. Am interessantesten ist von ihnen das Chlorocruorin des Wurmes *Spirographis*, weil sein Hämin anscheinend dem Ferment-Hämin nahe verwandt ist (s. u.). Dagegen enthalten die Blutfarbstoffe anderer Würmer und von Tintenfischen einen Blutfarbstoff Hämerythrin, dessen eisenhaltiger Farbstoff kein Hämin ist, überhaupt kein Porphyrin.

Ganz kurz seien hier die **Gallenfarbstoffe** erwähnt, die sich bei Wirbeltieren finden, weil sie Umwandlungsprodukte des Blutfarbstoffes sind: Bilirubin und einige andere daraus weiterhin entstehende Stoffe, die sich in Harn und Kot auffinden lassen (Urobilin u. a.). Sie sind soweit verändert, daß sie sich weder mit Eisen noch mit Eiweiß verbinden. Ihre Struktur ist ebenfalls durch HANS FISCHER aufgeklärt: sie enthalten auch noch 4 Pyrrole, aber in einer Kette; der Porphinring ist aufgesprengt, wobei ein C verloren gegangen ist, schematisch:



Ein ganz abweichendes System von Blutfarbstoffen findet sich bei einigen Mollusken und Krebsen, das **Hämocyanin**. Es ist in reducirtem Zustande farblos, nach Sauerstoffaufnahme blau (Oxy-hämocyanin). Es enthält anstatt Eisen Kupfer als für die Sauerstoffbindung entscheidendes Metall; der organische Anteil ist kein Porphyrin, sondern ein Polypeptid, also eiweißähnlich, wahrscheinlich eine Kette von 5 Aminosäuren mit 24 Kohlenstoffen (CONANT). Die Sauerstoffaufnahme beruht auf dem Wechsel der Wertigkeit des Kupfers, von Cu (1) zu Cu (2).

4. Zellhämine.

Diesen Bauplan, ein Hämin locker gebunden an Eiweiß, hat nun die Natur auch in anderen Fällen benutzt, insofern als einige der wichtigsten Fermente, die im Oxydations-stoffwechsel der Zelle eine Rolle spielen, solche Komplexe sind. Man darf sogar sagen, daß diese Hämine in der Stammesgeschichte der Lebewesen die viel älteren sind, mit anderen Worten, daß die Natur erst diesen Typus ausgebildet hat, und daß erst viel später im Laufe der Entwicklung zu höheren Lebewesen diese Zellhämine umgebildet worden sind einerseits zu den Blutfarbstoffen der höher entwickelten Tiere, andererseits zum grünen Blattfarbstoff, auf den wir gleich zu sprechen kommen. Denn diese Zellhämine finden sich schon bei ganz primitiven Lebewesen, ebensowohl bei niederen Pilzen wie bei den niedersten Tieren. Jedes Lebewesen, das überhaupt eine Sauerstoff-atmung hat, also alle mit Ausnahme der wenigen, die ohne Sauerstoff, anaerob leben, verfügt über diese Fermente, die zusammen eben das innere Atmungssystem, das Werkzeug der Zellatmung bilden. Dieses System von an Eiweiß gebundenen Häminen besteht aus mehreren Teilen, drei Stoffe sind echte Fermente mit eigener katalytischer Wirkung, das vierte ist ein Hilfssystem. Auf die Rolle dieser Stoffe gehen wir hier im einzelnen nicht ein, wir behandeln hier nur ihren Aufbau als Bestandteil des lebenden Systems. Wir haben an Fermenten zunächst die Katalasen und Peroxydasen, die im Atmungsprozeß gewisse Regulationen zu vollziehen haben. Sie enthalten wahrscheinlich Prot hämin in bisher unbekannter Eiweißbindung. Auch reines Hämin hat dieselbe Wirkung wie diese Fermente, aber sehr schwach; durch die Bindung an Eiweiß wird diese Wirkung millionenfach verstärkt. Diese

Systeme sind also ein wichtiges Beispiel dafür, wie ungeheuer die Wirkung eines an sich gegebenen Stoffes verstärkt werden kann, wenn er auf einem kolloiden Träger ruht, und bilden bisher einen der sehr wenigen Fälle, bei denen wir die Wirkgruppe eines Fermentes rein chemisch kennen.

Den eigentlichen Hauptprozeß der Zellatmung vollzieht ein weiteres System, dessen Hauptbestandteil nunmehr das eigentliche *A t m u n g s f e r m e n t* **WARBURG's**, sein **Fermenthämin** ist. Es ist ebenfalls ein Hämin und ebenfalls an einen kolloiden Eiweißträger gebunden; und zwar muß wie es scheint dieser Träger das *u n v e r ä n d e r t e S t r u k t u r g e r ü s t* der Zelle selbst sein, so daß jede Veränderung dieser Struktur beim Zerstören der Zelle das Atmungsferment erheblich schwächt oder vernichtet. Ist dies wirklich so, so haben wir keine Hoffnung, diesen Körper aus der Zelle zu isolieren. Was wir bisher von diesem Stoff chemisch wissen, verdanken wir indirekten Methoden, die trotzdem in den Händen **WARBURG's** erstaunliche Ergebnisse gehabt haben. Er konnte das *S p e k t r u m* dieses Fermenthämins in lebenden Zellen (Hefen und Bakterien) messen auch in seiner Abhängigkeit vom Gaswechsel dieser Zellen und von der Wirkung von Giften auf diesen Gaswechsel; dadurch hat er einen wesentlichen Teil der Eigenschaften feststellen können, die für seine Rolle nötig sind, und die man auch schon früher ganz empirisch an der Wirkung von Zellgiften erkannt hat.

So ist es längst bekannt, daß einige Gifte, wie Blausäure und Schwefelwasserstoff, die Zellatmung blitzschnell lähmen; Warburg konnte im Spektroskop zeigen, wie dies vor sich geht. Das Fermenthämin vollzieht nämlich seine oxydirende Wirkung dadurch, daß es im *o x y d i r t e n Z u s t a n d e* (Ox-Zustand) — als *H ä m i n* mit dreiwertigem Eisen — den Zellstoffen *W a s s e r s t o f f* entzieht, sie „*d e h y d r i r t*“ und dabei selbst in den *r e d u c i r t e n Z u s t a n d* (Red-Zustand) — als *H ä m* mit zweiwertigem Eisen — übergeht. Als zweite Phase nimmt dann dieses reduzierte Häm *S a u e r s t o f f* auf und wird wieder zum *H ä m i n*. Diese beiden Phasen lassen sich *s p e k t r o s k o p i s c h* erkennen: die Hauptbande des Absorptionsspektrums liegt im Red-Zustande im *G e l b* (bei $589\text{ m}\mu$), und geht bei Einwirkung von Sauerstoff nach *R o t* ($639\text{ m}\mu$). Läßt man nun Blausäure einwirken, so kann man zwar die Red-Stufe noch oxydieren, aber die Reduktion — auf Kosten des Wasserstoffes der Zellstoffe — ist nicht mehr möglich, die Bande bleibt im Rot, der ganze Prozeß ist dadurch unterbrochen. Umgekehrt verhindert ein anderes Zellgift, das Kohlenoxyd (CO), ebenso wie beim Hämoglobin die *A u f n a h m e v o n S a u e r s t o f f*.

Lassen also diese spektrometrischen Werte Rückschlüsse ziehen auf die *F u n k t i o n* des Fermenthämins, so geben sie andererseits wertvolle Hinweise auf seine *c h e m i s c h e S t r u k t u r*, d. h. darauf, was für eine Art Hämin in ihm vorhanden ist. Man unterscheidet nach dem Absorptionsspektrum *r o t e* und *g r ü n e* Hämine; erstere sind die dem Blutfarbstoff nahestehenden, letztere kann man künstlich aus den Porphyrinen des Chlorophylls durch Einführung von Eisen darstellen. Dazwischen liegt eine weitere Gruppe, die man als mischfarbene Hämine bezeichnet, weil ihre Haupt-Absorptionsbande zwischen den ausgesprochen im Rot resp. Grün gelegenen Banden der anderen Hämine liegt. Auch solche Hämine sind aus Chlorophyll synthetisch erhalten worden: die *P h ä o h ä m i n e*. Sie sind chemisch dadurch charakterisiert, daß sie ein Atom Sauerstoff mehr enthalten, als das Protohämin, also stärker oxydiert sind; auch darin stehen

sie zwischen Blutfarbstoff und dem noch stärker oxydierten Chlorophyll. Zu dieser Gruppe gehört nun nach seinem Spektrum das Fermenthäm, und zwar ähnelt es besonders einem in der Natur vorkommenden Häm, nämlich dem aus dem Blutfarbstoff *Chlorocruorin* des Wurmes *Spirographis*. Das Porphyrin dieses Häms ist von **WARBURG** rein dargestellt worden und hat die Formel $C_{32}H_{30}N_4O_5$ (Protoporphyrin = $C_{34}H_{34}N_4O_4$); so ungefähr muß also auch die Zusammensetzung des Fermenthäms sein.

Zu dem eigentlichen Atmungssystem gehört weiterhin noch die Gruppe der **Cytochrome**. Ihre Rolle beruht jedenfalls darin, daß sie dem eigentlichen Atmungsferment in der Art vorgeschaltet sind, daß der Wasserstoff der Zellstoffe erst an sie herangeht, und von ihnen erst an das eigentliche Atmungsferment; einige Einzelheiten sind noch strittig; ebenso kann man noch nicht mit voller Sicherheit sagen, warum dieser eigenartige Umweg nötig ist. Jedenfalls sind die Cytochrome auf dem Wege der Zellatmung nötig. Es gibt spektroskopisch mehrere, die sich vom Fermenthäm deutlich unterscheiden; sie verhalten sich auch bei Einwirkung von Sauerstoff und Blausäure anders. Eine Komponente (Cytochrom C) ist chemisch rein dargestellt; es ist wieder ein Häm verbunden mit einem Protein, und zwar scheint es dem Prothäm insofern sehr nahe zu stehen, als es bei der Reduktion nach **ZEILE** dasselbe *Mesoporphyrin* ergibt wie dieses. Wenn sich herausstellt, daß diese Eiweißbindung zur Wirkung notwendig ist, so ist auch Cytochrom nach der Definition ein Ferment.

5. Chlorophyll.

Chlorophyll ist der grüne Farbstoff der Pflanzen, abgelagert in besonderen Körnchen der Zelle, den *Chloroplasten*. Es ist der unentbehrliche Katalysator des wichtigsten aller Lebensprozesse, der Aufnahme von Kohlensäure durch die Pflanze und ihrer Umbildung durch Aufnahme von Lichtenergie zu verwertbaren Kohlenhydraten, jenes Prozesses, den man als die *Assimilation der Kohlensäure* bezeichnet. Die Wirksamkeit des Chlorophylls in diesem Prozess ist ganz ähnlich wie die des ihm ja chemisch verwandten Atmungsfermentes an die Struktur der lebenden Zelle gebunden. Das, was man chemisch aus den grünen Pflanzen extrahieren kann, ist nicht das natürliche wirksame System; es ist vielmehr gänzlich ohne assimilatorische Kraft. Nur das in einer genuinen, also sehr wahrscheinlich mit Zellproteinen verankerten Bindung an die intakten Oberflächenstrukturen der Zelle vorliegende System Chlorophyll hat diese Funktion. Wahrscheinlich gehören zu diesem vitalen Assimilations-System auch noch *Lipide*, wobei man insbesondere an *Carotinoide* zu denken hat, da z. B. *Xanthophylle* stets mit dem Chlorophyll beisammen sind. Einige Forscher schreiben ihnen sogar eine wesentliche Rolle bei der Assimilation zu.

Wenn man *Chlorophyll* aus diesem System heraus als chemische Substanz isoliert, so ist sie frei von Eiweiß und Lipoiden, sowie Phosphorsäure. Sie besteht aus zwei Anteilen, a und b, die denselben Bauplan haben und sich nur dadurch unterscheiden, daß b ein O mehr hat.

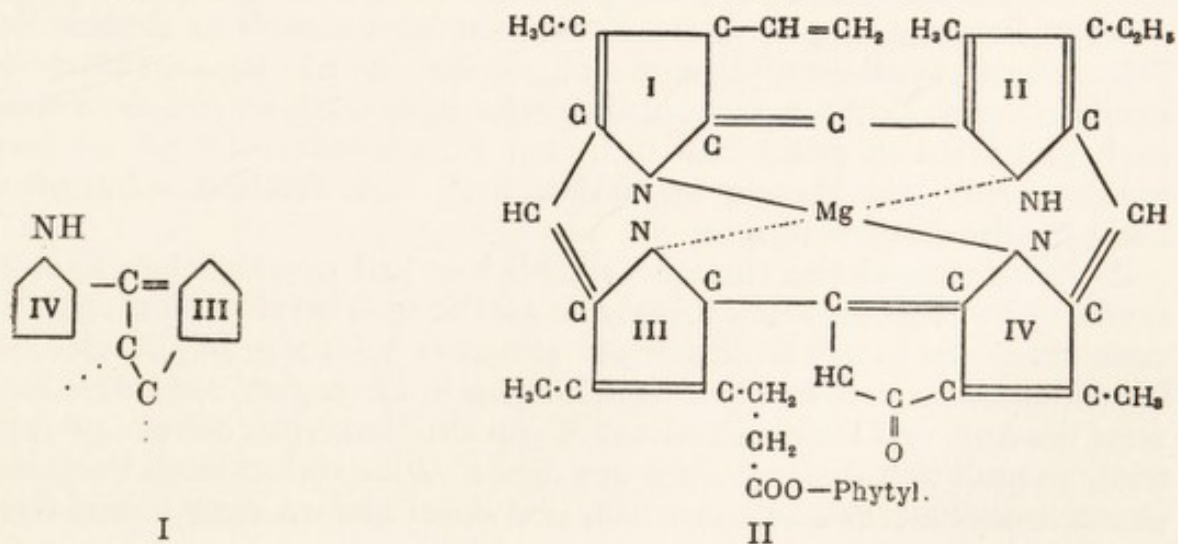
Für unsere kurze Beschreibung ist dies ohne Belang; wir können ohnehin nur ein ganz oberflächliches Bild geben, denn die reine Strukturchemie des Chlorophylls ist noch viel komplizierter als die der Häme, und wird dadurch noch schwieriger, als anscheinend Chl. an sich eine recht labile Substanz ist: sie neigt zur Abgabe einiger Wasserstoffe, die sich dann an anderen Stellen des Moleküls wieder einfügen können

etc. Der Abbau führt in ein Wirrsal von allerlei Stoffen hinein, die unter sich zahllose isomere Formen annehmen und verschiedene spektroskopisch unterscheidbare Reihen bilden, die man als Chlorine, Rhodine, Purpurine etc. benannt hat. Immerhinsind durch R. WILLSTÄTTER der Bauplan des Chl. im Ganzen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff enträtselt worden, und neuerdings hat HANS FISCHER in einer Reihe bewundernswürdiger Arbeiten auch die feinere Struktur bis auf letzte Einzelheiten aufgeklärt.

Danach steht Chl. den Blutfarbstoffen insofern nahe, als es ebenfalls aus 4 Pyrrolkernen zu einem Porphingerüst aufgebaut ist, aber nicht zu dem gleichen, sondern einem ähnlichen Porphin, einem „Iso-porphin“. (s. u.) Es unterscheidet sich aber andererseits dadurch, daß es als metallisches Element zur Vollziehung seiner katalytischen Wirkung nicht Eisen komplex gebunden enthält, sondern Magnesium. Diese natürlichen Komplexsalze bezeichnet man als Phylline, und ebenso wie man aus jedem Porphyrin durch Einführung von Fe ein Hämin darstellen kann, so kann man sehr viele Phylline aus den Abbauprodukten des Chl. künstlich herstellen; ebenso kann man aber auch Hämine der Chlorophyllreihe herstellen, wie bereits erwähnt.

Andererseits sind die Carboxyle des Chl. nicht wie beim Blutfarbstoff sämtlich frei, sondern beide sind verestert: die eine trägt einen Alkohol, Phytol, einen den Carotinoiden verwandten, aber stärker gesättigten Stoff mit einer langen Kohlenstoffkette der Formel $C_{20}H_{40}O$, das andere Carboxyl ist als Methylester gebunden. Das Mg ist durch schwache Säure ablösbar, der rein organische Rest heißt dann Phäophytin; entfernt man dann noch durch Alkali das Phytol, so bleibt Phäophorbid übrig, beide natürlich immer in den beiden Formen a und b. Abgesehen von den Alkoholgruppen (Methyl und Phetyl) enthalten beide Chlorophylle wie der Blutfarbstoff 34 C.

Wie bereits gesagt, ist der Bauplan ähnlich, aber nicht identisch mit dem des Hämins. Man kann zwar auch aus Chl. wahrhafte Porphyrine abspalten, aber nicht dieselben wie dort, und sogar die Ätioporphyrine, d. h. die nach Abspaltung der Säuregruppen erhaltenen, sind verschieden; außerdem sind hier die Porphyrine nicht die ersten Abbauprodukte, werden nicht wie dort einfach durch Herausnahme des locker gebundenen Eisens erhalten, sondern sind meist bereits tiefere Abbauprodukte, durch eingreifendere Maßnahmen zu erhalten; als Zwischenprodukte treten aber die bereits erwähnten zahlreichen Zwischenprodukte in verschiedenen Reihen auf, die Chlorine, Rhodine etc. Den Grund für diese strukturellen Abweichungen hat HANS FISCHER darin erkannt, daß das zu grunde liegende Porphin-skelett ein anderes ist, es enthält am Kern III noch einen fünften Ring aus nur Kohlenstoffen, der von der zwischen III und IV befindlichen CH-Gruppe ausgeht, schematisch nach der Formel (I).



Von dieser Ringbildung rühren die Komplikationen her, da sie beim Abbau bald erhalten bleibt, bald nicht, sich Säuren verschiedener Art bilden können etc. Abgesehen davon tritt wieder die Ähnlichkeit mit dem Blutfarbstoff darin zu Tage, daß die Reihenfolge der Substituenten (Methyl, Äthyl, Propionsäure-reste) fast genau dieselbe ist; das zeigte sich u. a. dadurch, daß es gelang, ein Porphyr in des Chl., Pyrroporphyrin, in Mesoporphyrin überzuführen. Aus einer ungeheuren Zahl von Einzelbeobachtungen gelang es schließlich HANS FISCHER, die Struktur des Chlorophyll a bis auf die wohl variable Stellung einiger H endgiltig aufzuklären; wir geben die Formel hier wieder (II) als Zeichen der ungemeinen Kompliziertheit. Chl. b unterscheidet sich nur durch

Mehrgehalt eines O, sehr wahrscheinlich in Form einer $\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{smallmatrix}$ -Gruppe in Kern II.

Sehr nahestehend dem echten Chl. sind die Farbstoffe der *Purpurbakterien* (NOACK) und der schwefelhaltigen farbigen Bakterien (HANS FISCHER), stärker abweichend, mehr den Gallenfarbstoffen verwandt, die blauen und roten Farbstoffe der *Algen*, *Phykocyan* und *Phycocerythrin*; alle diese Farbstoffe dienen wohl auch Assimilationszwecken.

VI. Die Eiweisskörper (Proteine).

1. Allgemeines.

Wenn wir auch nicht wie die ältere Physiologie den Eiweißkörpern sozusagen die Rolle der *Lebensstoffe* an sich zuschreiben, so ist ihre Rolle doch bedeutsam genug, um sie immer noch als die *wichtigsten Baustoffe* der lebenden Substanz anzusehen. Sie sind auch zahlenmäßig, wenn wir von den reinen Zellwandstoffen der Pflanze einerseits, den anorganischen Gerüstsubstanzen der tierischen Organismen andererseits absehen, die Hauptkonstituenten der Organismen, und zwar in doppelter Form. Ueberall spielen *unlösliche Proteine*, Abscheidungen, die am Stoffwechsel nicht mehr teilnehmen, ihre Rolle als Stütz- und Gerüstsubstanzen, in den Deckgeweben, im Bindegewebe und Bändern, in Knorpeln und Knochen. Es ist dies die Gruppe der Gerüsteiweiße oder *Skleroproteine*, chemisch alles andere als eine Einheit, nur vorläufig biologisch nach ihrem Zwecke und ihren äußeren Eigenschaften zusammengefaßt: Elastine, Keratine, Kollagen u. a. Ihnen gegenüber steht die Gruppe der kolloidal löslichen Eiweißkörper, die das entscheidende Material für den *Aufbau der Zelle* sind, an denen sich die unheimlich komplizierten und für jede Lebensäußerung wichtigen physiko-chemischen Prozesse abspielen, auf denen sich jeder chemische Betrieb der Zelle aufbaut: Quellung und Entquellung, Diffusion und Osmose, elektrische Erscheinungen, Fermentprozesse, Oxydation usw. Doch scheint das Eiweiß auch grundsätzlich genommen nicht nur Maschinenbauelement zu sein, sondern auch sein Umsatz im Stoffwechsel, sein Totalabbau irgendwie nötig für den Betrieb zu sein.

Zwar ist ganz sicher ein sehr erheblicher Teil des täglichen Eiweißumsatzes im normalen Stoffwechsel, wie wir ihn auch bei eiweißfreier Ernährung unter den besten Bedingungen, also etwa beim sog. physiologischen Eiweißminimum messen können, immer noch durch ganz sekundäre Prozesse des Auf- und Umbaus bedingt. Wenn ein Blutkörperchen neu gebildet wird, so muß sich dieser Aufbau aus dem im Blut vorhandenen Bausteingemisch das Passende herausuchen, und dabei bleiben dann immer Bau-

stoffe als unverwendbar übrig, die schließlich einmal durch Totalabbau entfernt werden müssen. Aber eben die Tatsache, daß auch im nicht mehr wachsenden Organismus ständig derartige Ansprüche an den Baustoffwechsel gestellt werden, ist auffällig, denn sie deutet eben darauf, daß ständig Zellen nicht mehr brauchbar sind, weil ihr Eiweiß nicht mehr den Anforderungen entspricht, so daß sie ausgewechselt werden müssen.

Diese Dinge können wir noch gar nicht durchschauen, vielleicht sind es nur sozusagen *Ermüdungsercheinungen* an den Kolloiden, wie sie EMBDEN als Vorbote des Zelltodes am Muskel nachgewiesen hat: der chemische Apparat, meßbar an den Enzymwirkungen, funktioniert nicht mehr einwandfrei, weil die kolloiden Träger entartet sind, — dann zerfällt die Zelle und wird neu aufgebaut; oder sie ersetzt den kolloidalen Apparat, das können wir im einzelnen nicht entscheiden. Außerdem gibt es allerlei Zusammenhänge von Stoffwechselregulationen — erkennbar meist an ihren Störungen — und gesteigertem Eiweißabbau, die nicht hierher gehören und im übrigen auch noch wenig bekannt sind.

Sicher ist nur die Tatsache, daß ständig im Zellstoffwechsel Eiweiß abgebaut wird. Und zwar spielt sich dies, grundsätzlich gesprochen, ausschließlich am eigentlichen Zelleiweiß ab, eben jenem in die physiko-chemischen Prozesse hinein verflochtenen „*lebenden*“ Eiweiß des Protoplasma. Es ist zwar nicht gerade unwahrscheinlich, daß hier und da auch in den Zellen sich Eiweißdepots befinden (bei pflanzlichen Samen ist es sicher, aber hier liegen ganz andere Verhältnisse vor, da hier ja der Ruhestoffwechsel minimal ist); — aber das sind unbedeutende Nebenfunde, die für den Hauptaspekt keine Rolle spielen. Man hat sich jahrzehntelang eine große Mühe gegeben, zu differenzieren zwischen dem eigentlichen lebenden Eiweiß und anderem, das man zirkulierendes Eiweiß, Reserveeiweiß und sonstwie benannte. Alle diese künstlichen Trennungen sind wesenlos. Depoteiweiß in dem Sinne, wie der Organismus Depots an Kohlenhydraten und Fetten anlegt, gibt es im großen Stile nicht. Was an löslichem und somit wieder verwertbarem Eiweiß vorhanden ist, ist das typische „*lebende*“ Eiweiß der Zelle.

Diese Tatsache, daß es eine reine Thesaurierung von Eiweiß wie bei Kohlenhydraten und Fetten nicht gibt, erklärt viele lang umstrittene Besonderheiten des Eiweißstoffwechsels. Diese sind, um es auf die kürzeste Formel zu bringen, dadurch charakterisiert, daß der Organismus überschüssige Eiweißbausteine schnell ihrer besonderen Struktur entkleidet, die Aminogruppen als Ammoniak abspaltet, und die stickstofffreien Reste in den allgemeinen Stoffwechsel überführt, beim Tier vermutlich stets durch Aufbau von Glykogen.

Dieser allgemeinen Gleichheit der Zwecke entsprechend, sind auch die Gruppen der eigentlichen Zelleiweiße nur gering an Zahl; eine größere Mannigfaltigkeit herrscht eigentlich nur unter den Gerüsteiweißen. Bei den Zellproteinen gibt es tatsächlich nur zwei Gruppen: die *Albumine* und die *Globuline*, von denen die ersteren bei Tieren vielleicht nur durch das Serumalbumin und Lactalbumin (der Milch) vertreten sind. Dazu kommen einige Gruppen *pflanzlicher Reserve-Eiweiße*, besonders in den Samen; außer Albuminen und Globulinen noch *Prolamine*, *Gluteline* usw. Dann gibt es noch einige sog. *Pro-*

teide, das sind zusammengesetzte Eiweißkörper, aber nach neueren Anschauungen nichts anderes als *Symplexe* der kolloiden Proteine mit anderen Kolloiden: außer dem Hämoglobin noch die Nucleoproteide, Glykoproteide, und das ganz besonderen Zwecken dienende reine Sekret-eiweiß *Caseinogen* der Milch.

Aber innerhalb der Gruppen der Zelleiweiße herrscht dafür eine desto größere Mannigfaltigkeit. Wie die Immunreaktionen aller Art ergeben, hat anscheinend jede Zellart jeder Art von Lebewesen ein ganz spezifisches Eiweiß. Und zweifellos ist die Variabilität der Proteine nicht einmal mit dieser schon unvorstellbar großen Variabilität der statisch gegebenen einzelnen Proteine erschöpft. Wir müssen damit rechnen, daß auch darüber hinaus noch dynamische Variationen auftreten: die einzelnen Proteine der Zellen variieren noch weiterhin mit dem Zustande der *Entwicklung* der Zelltypen und mit *pathologischen Vorgängen*. Bei der Schwierigkeit der chemischen Untersuchung wissen wir noch nicht allzuviel über diese Variationen, aber sie scheinen weit verbreitet; man hat solche an den Globinen des Blutfarbstoffes, den Proteinen des Blutserums etc. beobachtet.

Wir haben also, generell gesprochen, eine weitverbreitete Ähnlichkeit des allgemeinen Bauplanes der Proteine, verbunden mit einer unvorstellbar großen Mannigfaltigkeit der Variationen innerhalb dieser Baupläne. Dies liegt nun tatsächlich im Aufbau der Proteine begründet.

Bauplan der Proteine. Der Aufbau der Proteine ist im Grunde derselbe wie der der stickstofffreien hochmolekularen Naturstoffe und bietet somit dieselben principiellen Probleme und Schwierigkeiten. Auch hier liegen *lange Ketten* von Baugruppen-rümpfen, den „*Bausteinen*“ vor, hier also von *Aminosäuren*. Es tritt wieder die Frage auf, ob die Ketten so lang sind, daß sie ohne Weiteres in das Bereich des kolloiden Zustandes gelangen, *Molekül-kolloide* sind, oder ob kürzere Ketten durch „*Nebenvalenz*“-bindungen erst zum Aggregat, zum *Micell* zusammentreten. Dank den Forschungen von *THE SVEDBERG* wissen wir das Eine heute sicher, daß kein Protein unter ein *echtes Molgewicht* von 34500 herunter kommt, daß aber wahrscheinlich noch das Doppelte (69000) beim Hämoglobin und Serumalbumin, vielleicht noch das 3- und 6-fache bei Globulinen echte Molgewichte sind, also bis 200000, wie es auch für Cellulose von *STAUDINGER* angenommen wird; darüber hinaus gibt es dann noch lockerer gebundene *Associationsverbindungen*, *Micelle*, deren scheinbare Molgewichte, *Molatgewichte*, in die Millionen gehen können. Wenn man mit Säuren oder Fermenten die Proteine *abbaut*, so erscheinen, grade wie bei den *Polyosen* die „*Dextrine*“, hier Gemische von halb oder garnicht mehr kolloiden Stufen geringeren Molgewichtes, die *Peptone*. Sie entstehen aber wie die Dextrine zweifellos schon durch Lösung von Hauptvalenzen mit tatsächlicher *Verkürzung der Ketten*; gleichzeitig allerdings wird auch mit Verkürzung der Ketten deren Neigung zu Nebenvalenz-bindungen geringer, so daß auch die Association nur kleineren Umfang annehmen kann. Alles dies ist genau wie bei den Kohlenhydraten.

Aber es zeigen sich auch sehr wesentliche Unterschiede gegenüber den viel einfacher gebauten Kohlenhydraten. Kein einziger bisher untersuchter Eiweißkörper hat einen *einheitlichen Grundkörper*. Wenn wir die

Proteine durch Hydrolyse mittels Säuren oder Enzymen bis auf die letzten Einheiten spalten, erhalten wir stets bereits Gemische zahlreicher Grundbausteine, nämlich eine ganze Reihe von **Aminosäuren**. Es treten immer dieselben Aminosäuren auf, die verschiedenen chemischen Gruppen angehören; nur die zahlenmäßigen Verhältnisse sind durchaus verschieden. Bisweilen fehlen einige ganz, andere treten mit besonderer Betonung hervor. Der Grundplan aller Proteine ist also ziemlich fest geschlossen, da er bei allen qualitativ fast auf denselben Bausteinen beruht.

Aus mehreren solcher Aminosäuren bilden sich nun sehr lange Ketten, in denen sie in verschiedenartiger Anordnung eingeflochten sind. Nur einige wenige sehr einfache Proteine enthalten nur einige der möglichen Aminosäuren, die allermeisten enthalten *a l l e*, aber in ganz verschiedener relativen Menge und Anordnung. Dadurch erreicht die Variabilität der Proteine astronomische Ziffern. Die Aminosäuren treten unter sich erst zu kleineren Ketten von 2—5 Gliedern, den definierten **Polypeptiden**, zusammen, und diese wieder zu den langen Ketten. Wenn nun 15—20 Aminosäuren Ketten von erheblicher Länge bilden, bei denen nicht nur die Art, sondern auch der Ort, wo jede von ihnen in der Kette steht, zu neuen chemischen Körpern führt, so ist es ersichtlich, daß es tatsächlich Billionen verschiedener Proteine geben kann, und daß die oben angedeutete hohe Wahrscheinlichkeit, daß jede Tierart und jede Zellart ihre eigenen Proteine aufbaut, an den zahlenmäßigen Möglichkeiten jedenfalls sich nicht zu stoßen braucht.

Wie sich die Polypeptide zum Protein aufbauen, davon haben wir noch gar keine Kenntnis. Es ist möglich, daß die kolloiden Proteine tatsächlich nichts anderes sind als gigantische Polypeptidketten; es ist aber auch nicht unwahrscheinlich, daß noch rein chemische Bindungen besonderer Art *z w i s c h e n* den Ketten vorhanden sind, die zur Associationsfähigkeit, zur Ausbildung der kolloidalen Micelle beitragen, wofür es verschiedene Modellreaktionen gibt.

Ebenso können wir noch gar nichts darüber aussagen, ob stets die Ketten aus vielen einzelnen Aminosäuren bestehen, oder ob vielleicht kurzgliedrige Peptide immer wiederkehren, und diese verschiedenen Ketten zum Micell „gebündelt“ sind. Entscheidbar sind diese Fragen bisher nicht. Auch die Tatsache, daß es verschiedene Enzyme sind, welche einerseits die bekannten Polypeptide, andererseits die Proteine spalten, besagt gar nichts gegen lange, einfache Polypeptidketten. Denn wir finden, daß schon bei ganz kurzen Ketten verschiedene Enzyme nötig sind. Es gibt unter den **E r e p t a s e n** (Peptidasen) eine Gruppe der **D i p e p t i d a s e n**, die *n u r* zweigliedrige Polypeptide spalten, und drei verschiedene Gruppen von **P o l y p e p t i d a s e n**, die drei- und höhergliedrige angreifen, die alle von der Gruppe der **P r o t e i n a s e n** verschieden sind, die nur Proteine — und höhere Peptone — angreifen, und für deren Spezifität jedenfalls die *L ä n g e* der Kette unbeschadet ihrer feineren Struktur entscheidend ist.

Wir müssen uns also damit begnügen, die unteren Stufen des Aufbaues kennen zu lernen, die obersten sind noch nicht darstellbar.

2. Aminosäuren.

Die dem Proteinaggregat zugrunde liegenden Aminosäuren haben mehrere Kennzeichen gemeinsam. Es sind durchweg *α* -Aminosäuren,

d. h. die Aminogruppe steht an demselben C-Atom wie das Carboxyl. Sie haben also die Grundformel $R \cdot CH \begin{matrix} \swarrow NH_2 \\ \searrow COOH \end{matrix}$. Diese Konstitution bedingt bei allen mit Ausnahme der einfachsten, des Glycins, Amino-essigsäure $CH_2 \begin{matrix} \swarrow NH_2 \\ \searrow COOH \end{matrix}$, die Ausbildung eines asymmetrischen C-Atoms; infolgedessen sind alle diese natürlichen Aminosäuren optisch-aktiv, und zwar gehören sie alle der gleichen Reihe der beiden möglichen Konfigurationen an, nämlich der l-Reihe, entsprechend der in Tierzellen gebildeten Milchsäure, der l (+)-Milchsäure.

Es sei bemerkt, daß dafür die wirkliche Drehung der freien Säuren ganz nebensächlich ist, sie drehen tatsächlich bald links, bald rechts, und Ester, bzw. Salze können entgegengesetzt drehen. Man hat sich deshalb daran gewöhnt, in der Formelschreibung beides anzugeben, die Reihe und die effektive Drehung: so ist z. B. natürlich vorkommendes Alanin das l (+)-Alanin, Leucin das l (—)-Leucin, indem + die tatsächliche Rechtsdrehung, — die Linksdrehung wiedergibt. Es kommen in Proteinen ganz ausschließlich die l-Säuren vor, niemals die optischen Antipoden, ebenso niemals andere Aminosäuren, etwa in β - oder γ -Stellung. Die Geschlossenheit des Aufbaues ist also hier vollkommen.

Da alle Aminosäuren neben der „sauren“ Gruppe der organischen Carbonsäuren, $COOH$, noch die basische Aminogruppe NH_2 enthalten, so sind sie amphotere Elektrolyte, d. h. sie geben Salze sowohl mit Säuren, wie etwa Salzsäure, wie auch mit Basen, z. B. Natrium. Dem entspricht auch ihre exakte Formelschreibung je nachdem als Anion oder als Kation; die übliche Schreibform der freien Säure wie oben gibt diese wichtige Eigenschaft nicht wieder und ist nur mit diesem Vorbehalt zu benutzen, wenn auch allgemein üblich.

Unter den Aminosäuren unterscheidet man rein chemisch mehrere Gruppen. Die größte Anzahl leitet sich als einwertige Säuren (mit 1 Carboxyl) von den einfachen Carbonsäuren bis zu 6 C ab; während aber in den Fetten nur die „normalen“ Säuren mit grader Kohlenstoffkette vorkommen, finden sich unter den natürlichen Aminosäuren auch solche mit verzweigter Kette, wie z. B. Leucin von einer Capronsäure C_6 , daneben zwei isomere Leucine, ebenso zwei von der Valeriansäure C_5 (Valin), von Propionsäure C_3 gibt es nur eine (Alamin), ebenso von Essigsäure (Glycin oder Glykokoll). Von diesen einfachen Monoamino-säuren leiten sich zwei wichtige Untergruppen ab. Erstens gibt es mehrere Abkömmlinge des Alanins, in denen Ringkörper eingetreten sind, so Phenyl-alanin und Oxy-phenyl-alanin (Tyrosin), und Alanine mit stickstoffhaltigen Ringkörpern, Indol (Tryptophan) resp. Imidazol (Histidin). Andererseits kann an ein anderes Kohlenstoffatom der Kette noch ein OH eintreten. Dann erhalten wir das Oxy-alanin Serin $HO \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, oder eine schwefelhaltige Gruppe, dann erhalten wir z. B. das Thio-alanin Cystein.

Diese schwefelhaltigen Aminosäuren sind von besonderer Bedeutung im Zellstoffwechsel; ein aus 2 anderen Aminosäuren + Cystein aufgebautes Polypeptid Glutathion findet sich in jeder Zelle, und spielt eine wesentliche, wenn auch noch nicht exakt darstellbare Rolle bei der Oxydation der Zellstoffe, indem es zu einem Cystinopolypeptid zu dehydrieren ist, und diese Reaktion unter gewissen Bedingungen reversibel ist: $2 Gl-SH \rightleftharpoons Gl-S-S-Gl$. Außerdem spielt Glutathion noch als Aktivator

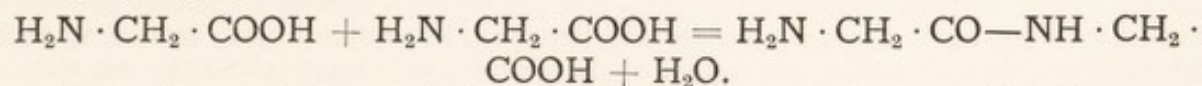
mehrerer Fermentprozesse mit, z. B. bei den Proteasen. Cysteinpolypeptide kommen auch im Insulin und anderen Hormonen vor. In den Proteinen selbst findet sich Cystein nur in der dehydrierten Form als Cystin mit der Disulfid-gruppe R-S-S-R. — Daneben findet sich im Eiweiß noch eine zweite schwefelhaltige Aminosäure Methionin. — Zu den einfachen Aminosäuren rechnet man gewöhnlich noch das Prolin, obgleich es gar keine ist, sondern eine Carbonsäure des stickstoffhaltigen Ringkörpers Pyrrol.

Die zweite Hauptgruppe der Aminosäuren sind die z w e i w e r t i g e n, d. h. 2 Carboxyle tragenden, A s p a r a g i n s ä u r e und G l u t a m i n s ä u r e, die wegen dieser beiden Säuregruppen einen ausgeprägt sauren Charakter haben. Umgekehrt sind stärker basische Aminosäuren die beiden, die z w e i Aminogruppen haben, eine mit 5, die andere mit 6 Kohlenstoffen, O r n i t h i n und L y s i n; das erstere kommt in Proteinen nicht frei vor, sondern in einer komplicirteren Verbindung mit einem weiteren Harnstoff-rest als A r g i n i n; dieses ist insofern sehr wichtig, als es im Abbau der Proteine die Vorstufe der H a r n s t o f f b i l d u n g ist.

Je nachdem die natürlichen Proteine neben den amphoteren Mono-aminosäuren mehr oder weniger der ausgesprochen sauren oder ausgesprochen basischen Bausteine enthalten, sind sie selbst mehr oder weniger betont sauer oder basisch. Die basische Natur ist am schärfsten ausgeprägt in den sog. „einfachsten Eiweißkörpern“, den nicht mehr amphoteren, sondern nur noch basischen, alkaloidähnlichen P r o t a m i n e n des Fischspernas. Diese bestehen ganz überwiegend aus Arginin in Polypeptidbindung an Monoaminosäuren, meist 2: 1.

3. Weitere Stufen des Aufbaus, Polypeptide.

Die Aufklärung des Zusammenhanges der einzelnen Aminosäuren untereinander begann auf dem Wege der S y n t h e s e; EMIL FISCHER ging von der Idee aus, daß typische Verknüpfungen zwischen den einzelnen Bausteinen am wahrscheinlichsten an den beiden reaktionsfähigen Gruppen ansetzen würden, und hat diese Reaktionen an den verschiedensten Aminosäuren experimentell durchgeführt. So kam er zur systematischen Synthese der P o l y p e p t i d e, Ketten von Aminosäuren, die man nach ihrer Zahl als Di-, Tri-, Tetrapeptide bezeichnet. Sie entstehen derart, daß zwischen einem freien Carboxyl und der NH₂-Gruppe der nächsten Aminosäure unter Austritt von Wasser eine Säureamidbindung herbeigeführt wird. Der einfachste Fall ist also das G l y c y l g l y c i n:



Nach diesem Muster haben EMIL FISCHER und seine Schüler, insbesondere ABDERHALDEN, eine große Anzahl von Polypeptiden synthetisch hergestellt, und zwar auch aus den natürlichen l-Aminosäuren, und von beträchtlicher Länge; ABDERHALDEN hat schließlich eine Kette von 22 Gliedern aus Glycin und l-Leucin dargestellt.

Daß hier keine chemisch-synthetische Spielerei vorlag, sondern daß Polypeptide tatsächlich als Eiweißbausteine vorkommen, ist durch zwei fundamentale Tatsachen sichergestellt. Erstens konnte man beim hydro-

lytischen Abbau der Proteine in vielen Fällen solche Polypeptide tatsächlich fassen. Zweitens zeigen die synthetischen Polypeptide aus natürlichen Aminosäuren die Eigenschaft, von solchen spezifischen Enzymen gespalten zu werden, wie sie in den Enzymgemischen der „Proteasen“, also der Eiweiß abbauenden Enzyme vorkommen. Alle Gruppen der *Peptidasen* (*Ereptasen*) wirken ganz eindeutig nur auf Peptide und einige Derivate davon, auf keinen anderen chemischen Körper. Da nun Proteine mit Hilfe der Proteasen bis auf die freien Aminosäuren gespalten werden, so bleibt nur der Schluß übrig, daß im Verlaufe der Spaltung solche Ketten entstehen, und dann eben von den Peptidasen zu Ende gespalten werden. Wie allerdings der weitere Aufbau sich vollzieht, ist bisher völlig unsicher. Einheitlich angenommen ist heute freilich die Existenz relativ langer Polypeptidketten, vermutlich noch viel längerer, als bisher der Synthese zugänglich waren. K. H. MEYER schätzt die Ketten auf 80 bis 150 Glieder.

Über deren Eigenschaften kann man gar nichts voraussagen, es ist durchaus möglich, daß lange Ketten entweder an sich schon in das Gebiet der Kolloide — Molekülkolloide nach STAUDINGER — hineingelangen können, oder daß auch hier noch Nebenvaleanzkräfte diese Ketten in der Quere verbinden, ein Hauptvalenzkettengitter ausbilden. Es ist auch noch nicht auszuschließen, daß rein chemische Bindungen zwischen den Ketten verlaufen, etwa durch Verknüpfung von Oxy-aminosäuren am Sauerstoff (in Ätherbindung), oder irgendwelche Ringbildungen oder dgl.; aber alles dies ist noch unklar.

Weiterhin bleibt bei der Annahme langer Polypeptidketten die sehr wichtige Frage völlig im Dunklen, wie sich nämlich die nachgewiesenen, ja stets ziemlich zahlreichen Aminosäuren verteilen. Ist nun tatsächlich jede einzelne dieser Hauptvalenzketten zusammengesetzt aus den entsprechenden Anteilen der einzelnen Aminosäuren in einer fortlaufenden rein chemischen Bindung, etwa Alanin-Glycin-Glutaminsäure-Valin usw., oder bestehen die langen Ketten immer nur aus einigen periodisch wiederkehrenden Gliedern, und die Zusammenfügung zum Proteinassoziat erfolgt durch Nebenvaleenzen zwischen solchen Ketten? Darauf läßt sich vorerst überhaupt noch keine Antwort geben.

Mit dieser Frage in Zusammenhang steht die viel umstrittene nach der Natur der Zwischenprodukte des Abbaus, der **Peptone**. Wenn man Proteine schonend abbaut (durch Säuren oder Enzyme), so entstehen Gemische vieler Stoffe, die sich abgrenzen lassen durch eine allmählich zunehmende Dispersität, gekennzeichnet durch Abnahme der kolloidalen Eigenschaften, bedingt durch Abnahme der Molatgröße; sie zeigen bestimmte Reaktionen gegen Enzyme, nämlich Resistenz gegen Pepsin einerseits, die Dipeptidasen andererseits, sie werden aber teils durch Trypsin, teils durch Polypeptidasen gespalten; da alle Peptone schwefelfrei sind, so ist zum mindesten die Cystingruppe bei ihrer Entstehung aus den Eiweißketten entfernt, auch Tyrosin scheidet sich dabei ab. Entstehung und Wesen dieser Stoffe ist mithin noch unklar, anscheinend sind es doch nur Polypeptid-Ketten von mittlerer und erheblich verschiedener Länge durcheinander gemischt; vielleicht ist grade die Cystin-Bindung die schwache Stelle, an der die langen Proteinketten zerschlagen werden, so daß kürzere, schwefelfreie Ketten entstehen.

Es ist uns also bisher der Aufbau sowohl der Peptone wie der der wahren Proteine noch sehr unvollkommen bekannt. Wir können die Proteine in der Hauptsache nur entweder allgemein physiko-chemisch behandeln, als lyophile Kolloide, oder wir können nur angeben, aus welchen Bausteinen sie zusammengesetzt sind.

Auf beiden Grundsätzen zusammen beruhen die bisherigen sehr unvollkommenen Prinzipien der Einteilung und Unterscheidung der zahlreichen bekannten Proteine.

4. Die einzelnen Gruppen der Proteine.

Eine wirklich rationelle Einteilung und chemische Beschreibung der einzelnen Proteine ist bisher noch nicht möglich. Man hat zum Zweck der Ordnung einige Klassen auf Grund z. T. physiko-chemischer, z. T. rein chemischer Kennzeichen aufgestellt; es ist eigentlich sonderbar, wie brauchbar diese provisorische Ordnung für die Praxis ist; es ist im allgemeinen ganz gut möglich, die bekannten Proteine derart zu gruppieren, ohne daß nennenswerte Schwierigkeiten an Übergängen eintreten. Trotzdem muß man sich darüber klar sein, daß hier eine Orientierung nach wirklich wesenswichtigen Gesichtspunkten nicht vorliegt. Man unterscheidet zunächst einmal die **e i g e n t l i c h e n E i w e i ß k ö r p e r** von denen, die für das Studium der physikalischen Chemie der Proteine als solche nicht in Betracht kommen, weil sie in Wasser und Salzlösungen völlig unlöslich sind, den **P r o t e i n o i d e n**. Als dritte ganz willkürliche Gruppe trennt man die **P r o t e i d e** ab, die neben dem eigentlichen Eiweiß noch eine chemisch ganz andere Gruppe lose gebunden enthalten, und als solche Symplexe eine besondere biologische Rolle spielen.

Eigentliche Proteine. Unter den kolloidal löslichen Eiweißkörpern unterscheidet man: die **A l b u m i n e**, chemisch charakterisiert durch das Fehlen von Glycin und relativ reichen Cystingehalt, ferner dadurch, daß sie ein komplexes **K o h l e n h y d r a t** enthalten; physiko-chemisch durch Löslichkeit in Wasser, und schwierigere Aussalzung aus diesen Lösungen. Sie sind betont sauer, der isoelektrische Punkt liegt bei einem pH von etwa 4,5, d. h. erst bei diesem ziemlich hohen Säuregrad treten die sauren Eigenschaften zurück, bei jedem $pH > 4,5$ ist Albumin eine Säure.

Hierher gehören **S e r u m a l b u m i n**, Eialbumin und Lactalbumin (aus Milch), sowie einige pflanzliche Proteine, so **L e u k o s i n** aus Getreidesamen und **L e g u m e l i n** aus Hülsenfrüchten.

Auch das **G l o b i n** des Blutfarbstoffes soll den Albuminen nahestehen, jedoch ist dies bei der Unbeständigkeit dieses Proteins noch umstritten.

Die **G l o b u l i n e** sind in Wasser unlöslich, nur in schwachen Salzlösungen löslich, fällbar durch bestimmte Konzentrationen von Neutralsalzen. Isoelektrischer Punkt 5—6. Hierhin gehört das **S e r u m g l o b u l i n**, das damit vielleicht identische Lactoglobulin, ferner Ovoglobulin aus Weiß-Ei, das **F i b r i n o g e n** des Blutplasmas (das Substrat der Blutgerinnung), die Proteine des Muskels, das **L i v e t i n** des Eidotters, viele noch wenig bekannte Zellproteine, sowie zahlreiche pflanzliche Proteine, besonders in Samen, z. B. die **E d e s t i n e** in Hanf, Baumwolle, **A m a n d i n** in Mandeln u. v. a.

Andere Gruppen der „eigentlichen“ Proteine kommen in tierischen Zellen und Geweben nicht vor. In **P f l a n z e n** finden sich noch verschiedene andere Gruppen. S. die schwer rein darstellbaren und wenig untersuchten **G l u t e l i n e** aus Getreidesamen (dazu auch **O r y z e n i n** aus Reis), die als nur alkalilöslich den Globulinen nahestehen. Ferner noch die **P r o l a m i n e** mit der für Proteine einzig dastehenden Eigenschaft, in starkem (70—80 %) Alkohol löslich zu sein: hierzu **G l i a d i n** aus Weizen, **H o r d e i n** aus Gerste, **Z e i n** aus Mais. Diese Proteine sind biologisch insofern interessant, als ihnen wichtige Aminosäuren **f e h l e n** (Lysin, dem Zein auch Cystin und Tryptophan). Sie sind deshalb als einzige Aufbauquelle **n u n z u r e i c h e n d**, biologisch minderwertig, wie das auch für Glutin gilt (s. u.).

An die eigentlichen Eiweißkörper lassen sich noch anschließen die **Protamine** und **Histone**. Die Protamine, die ausschließlich als nucleinsäure Salze in den Spermatozoen (Samenfäden) einiger Fische vorkommen, stehen den Peptonen viel näher als den genuinen Proteinen. Sie sind Moleküle viel einfacherer Art, schwefelfrei und wegen des Überwiegens der basischen Bausteine, besonders des Arginins, stark basisch, als Aminbasen sind sie giftig. Sie bestehen aus **Polypeptidketten**. Z. B. besteht nach WALDSCHMIDT-LEITZ **Clupein** (aus Heringssperma) aus 15 Gliedern (10 Arginin, 2 Serin, je 1 Valin, Alanin, Prolin) und hat das Molekulargewicht 2021. Gegen die Proteine sind sie abzugrenzen durch die Nichtangreifbarkeit durch Pepsin, Papain und Hefenprotease; gegen einfache Polypeptide durch die Resistenz gegen alle Peptidasen; für ihre Selbständigkeit als Gruppe spricht die Existenz eines besonderen Enzyms, der **Protaminase**, die endständige Argininsgruppen abspaltet.

Die Natur der weitverbreiteten **Histone** ist noch völlig unklar. Am ehesten sind sie zu deuten als wahre Proteine, da sie von Pepsin angegriffen werden; aber mit starkem Überwiegen der basischen Gruppen und von geringerer Molekülgröße. Sie sind keine allgemeinen Zellproteine, sondern **Kernsubstanzen**, gebunden wie die Protamine an Nucleinsäuren; solche **Nucleohistone** finden sich vorwiegend in Leukocyten, Blutkörpern.

Neben diese „eigentlichen“ Eiweißkörper stellt man nun rein äußerlich abgetrennt die **Proteinoiden**, früher **Albuminoide** genannt, während man sie vielfach, um sie rein zweckgemäß zu bezeichnen, nunmehr **Gerüsteiweiße**, **Skleroproteine**, nennt. Chemisch sind sie ohne jeden Zusammenhang, was die Zusammensetzung und die Resistenz gegen Enzyme anlangt. Gemeinsam ist ihnen eben nur die biologische Funktion: sie sind weder Substrate des Stoffwechsels (bzw. nur ganz gelegentlich) noch Anteilnehmer am funktionellen Apparat der Zelle. Sie sind vielmehr eben wegen ihrer Unlöslichkeit in den Körpersäften reines **Baumaterial** für die Stütz-, Gerüst- und Decksubstanzen: Bindegewebe, Knochen, Sehnen, Haut und Hautanhänge; sie kommen ausschließlich bei Tieren vor, da die Pflanzen andere Aufbaustoffe ihrer Gerüste etc. haben (Cellulose, Lignin etc.).

Von diesen steht den echten Proteinen noch am nächsten das **Kollagen**, die tragende Bausubstanz der Bindegewebe, der Knorpel und Knochen. Es ist zwar an sich auch unlöslich, geht aber relativ leicht unter Aufhebung seiner Unlöslichkeit, sowohl durch rein chemische, wie durch enzymatische Einwirkungen in ein lösliches Protein, das **Glutin** über, das als **Gelatine** technisch verwendet wird. Sie besteht aus zwei verschiedenen Proteinen, einem leicht löslichen und einem gänzlich unlöslichen, auf deren Mischung das eigenartige physiko-chemische Verhalten des Glutins beruhen soll. Es zeigt eine außerordentliche Quellbarkeit, löst sich leicht in warmem Wasser und erstarrt beim Abkühlen zu einer Gallerte. Schon eine geringfügige weitere Hydrolyse hebt diese Kolloideigenschaft auf, läßt aber die **Klebfähigkeit** bestehen (tierischer **Leim**).

Chemisch ist Glutin zu charakterisieren als eine **Säure** mit dem isoelektrischen Punkt 4,75—5,0. Unter seinen Spaltprodukten fehlen Tyrosin und Tryptophan vollkommen, Cystin ist sehr wenig vorhanden. Glutin ist also der Typus des biologisch nicht vollwertigen Eiweißes. Da der tierische Organismus die aromatischen Bausteine weder entbehren noch selbst herstellen kann, so genügt Gelatine als Nahrungsmittel allein nicht zur Eiweißdeckung, wohl aber, wenn man sie mit Casein ergänzt oder die fehlenden Bausteine in Substanz hinzufügt. Dem Kollagen chemisch nahe verwandt sind eine Reihe weiterer Skleroproteine, die noch resistenter sind, auch gegen Enzyme, und nicht das so typisch reagierende Glutin als erstes Abbauprodukt aufweisen: die **Elastine** der Sehnen und Blutgefäße und einige andere.

Dagegen ist die Gruppe der **Keratine** völlig verschieden, der Hauptbaustoffe der Epidermis und aller ihrer Anhänge (Haare, Federn, Nägel, Hufe usw.). Es sind

ihrem Zwecke gemäß überaus resistente Stoffe, sowohl gegen chemische Einwirkungen, wie gegen Enzyme. Chemisch sind sie bezeichnet durch ihren sehr hohen Cystin-gehalt, der bis zu 14 % (bei Haaren) steigt; nach MICHAELIS beruht auf der gegenseitigen Bindung dieser Schwefelgruppen miteinander eben ihre hohe Resistenz.

Endlich hat man noch einige Gruppen von Stoffen mit Eiweißgehalt im System besonders bezeichnet, und zwar als **Proteide**. Sie enthalten außer diesem Proteinanteil noch einen völlig heterogenen Anteil, die „**prosthetische Gruppe**“. Es handelt sich sicher um nichts anderes als um Symplexe von Proteinen mit anderen hochmolekularen Stoffen, z. T. in polarer (salzartiger), z. T. in koordinativer Nebenvalenzbindung. Polar gebaut sind die **Nucleoproteide**, Salze verschiedener Proteine mit den Nucleinsäuren. **Hämoglobin** ist ein Symplex des reduzierten Hämins mit Globin.

Die Gruppe der **Glykoproteide** ist in ihrem Aufbau und der Frage der Einheitlichkeit ihrer Glieder noch wenig erforscht. Ihr Gruppenmerkmal ist das sehr reiche Vorkommen von **Aminozuckern**, bis zu 30 %. In einigen Glykoproteiden ist dieses Kohlenhydrat als Schwefelsäureester vorhanden, so im Knorpel u. ä.

Man unterscheidet biologisch zwei Hauptgruppen, die **Mucine** der echten **Schleime** (Speichel, Bronchialschleim, Galle, Schneckenschleim u. dgl.). Sie enthalten als Baustoffe **Glucosamin** (2-Aminoglucose), z. T. als **Mucoitinschwefelsäure**. Die **Mucide** sind dagegen Bestandteile vieler **Gewebe**, vor allem der Knochen, Knorpel, Sehnen, Haut; sie sind vielleicht alle identisch. Sie enthalten, z. T. auch in der Form der **Chondroitinschwefelsäure**, einen stereomeren Aminozucker **Chondrosamin**.

Weitere hierhergehörige Stoffe kommen im Blut („**Eiweißzucker**“) und im Eierklar vor, sie enthalten noch andere Zucker (Mannose, Galactose). Da auch reines Serumalbumin einen solchen Komplex aus Glucosamin + Mannose enthält, so ist es möglich, daß der Aminozucker hier tatsächlich wie Aminosäuren in Polypeptid-Ketten **eingebaut** sind; ebenso aber ist es möglich, daß auch diese Stoffe nichts anderes sind, als Symplexe der hochmolekularen Kohlenhydratsäuren mit irgendwelchen bisher nicht näher definierbaren Proteinen.

So bleiben schließlich von der Gruppe der **Proteide** nur wenige Vertreter übrig, denen man die Qualität einer besonderen Struktur zuschreiben darf; dies sind die **Phosphoproteide**.

Sie finden sich in **Eiern** (im Vogeldotter **Vitelline**, in Fischeiern **Ichthuline**) und vor Allem im Hauptprotein der Milch, dem **Caseinogen**. Sie sind sämtlich dadurch ausgezeichnet, daß sie eine **Phosphorsäure** gebunden enthalten, und zwar als **Ester** an der **Alkoholgruppe** (OH) des **Serins**; man kann diese **Serinphosphorsäure** in Polypeptid-Bindung **isolieren**.

Am besten untersucht ist das **Caseinogen** der Milch, das bei verschiedenen Tieren etwas verschieden ist. Es ist eine ziemlich starke Säure, als solche unlöslich in Wasser, löslich in schwachen Alkalien. In der Milch ist sie als Calciumsalz vorhanden, aber noch komplex gebunden mit Calciumphosphaten; die Verhältnisse in der frischen Milch, und noch mehr die bei der **Labgerinnung**, dem Übergang von Caseinogen in die leichter mit Kalk ausflockenden **Caseine**

(Paracaseine) sind ungemein kompliziert. Chemisch ist markant das absolute Fehlen von Glycin, der reiche Gehalt an Tyrosin und Tryptophan.

Diese Zusammensetzung ist biologisch insofern interessant, als das Glycin der einzige Baustoff der Proteine ist, von dem wir sicher wissen, daß auch der tierische Körper es synthetisch aufbauen kann, wahrscheinlich aus Ammonsalzen und Glykolaldehyd, der beim Zuckerabbau entstehen könnte; vielleicht auch direkt aus der zweifellos im Stoffwechsel entstehenden Essigsäure. Insofern stört also die Abwesenheit gerade des Glycins im Caseinogen nicht seine besondere Rolle, nämlich fast der einzige Eiweißkörper zu sein (neben relativ geringen Mengen Lactalbumin), der dem jungen Organismus des Säugetieres zur Verfügung steht. Demgegenüber ist es besonders reich an den aromatischen Bausteinen, zu deren Synthese der tierische Organismus sicher unfähig ist, sowie an dem für das Zellgeschehen unbedingt wichtigen Cystin. Nimmt man seine besonders leichte Abbaufähigkeit durch Enzyme hinzu, so ist das Caseinogen jedenfalls ein sehr zweckmäßiges Protein für die Aufzucht von Jungtieren. Auch sein Phosphorsäuregehalt ist von größter Bedeutung, da dieser Stoff beinahe überall unentbehrlich ist: für den Aufbau des Skelettes, für die Glykogensynthese, für die von Nucleotiden und Phosphatiden, für die wichtigsten Zellfunktionen, besonders des Muskels, den Zuckerabbau usw. Nimmt man noch den reichen Gehalt an Calcium hinzu, das irgendwie mit dem Caseinogen gebunden ist, so läßt sich eine bessere Anpassung eines Proteins für einen bestimmten Zweck kaum vorstellen. Die Bereitstellung gerade dieses, sonst niemals vorkommenden Proteins seitens des mütterlichen Organismus ist eine der staunenswertesten Tatsachen in dem weiten Bereich der kaum faßbaren biologischen Zweckmäßigkeiten.

III. Aufbau und Abbau der Nähr- und Zellstoffe.

A. Die Wege des Aufbaus.

I. Allgemeines.

An den im vorigen Abschnitt in ihrem chemischen Bau skizzierten Gruppen chemischer Körper vollziehen sich nun die Vorgänge, die den chemischen Zellstoffwechsel ausmachen. Die Zellstoffe werden aufgebaut aus einfachsten Stoffen, umgewandelt und abgebaut wieder zu einfachsten Stoffen. Sie entstammen der Welt des Anorganischen; sie werden wieder zu anorganischer Materie, um erneut in den gigantischen Kreislauf der Stoffe in der Welt der Lebewesen einzutreten.

Bevor wir in eine ausführlichere Schilderung der Einzelheiten dieser Kreislaufprozesse eintreten, die Wege des Aufbaues und Abbaues der Stoffe, sowie die Mechanismen kennen lernen, die dabei wesentlich sind, müssen einige ganz grundsätzliche Vorbemerkungen gemacht werden.

Wenn wir dieses Kapitel als von den „Nähr- und Zellstoffen“ handelnd überschrieben haben, so soll damit nicht gesagt sein, daß es sich hier um zwei verschiedene Körperklassen handelt. Ganz im Gegenteil: Nährstoffe sind nichts anderes als zukünftige Zellstoffe, und Zellstoffe sind wieder zukünftige Nährstoffe. Das gilt genau so, wenn ein Lebewesen die Substanz eines anderen tatsächlich verzehrt, wenn also die Nährstoffe Bestandteile von Nahrungsmitteln sind, wie auch im Organismus des einzelnen Lebewesens selbst. Wir finden überall einen ausgedehnten aus eigenen Vorräten bestrittenen, sog. *endogenen Ersatzstoffwechsel* vor.

Wenn irgendwo eine Zelle nach dem Absterben zerfällt, oder wenn im Verlaufe des Zellebens durch Abstoßung abgenutzter Elemente ein Teil der Zellstoffe abgebaut wird, so gehen diese Mengen in das Stoffwechselgetriebe über, vereinigen sich mit den aus wirklich aufgenommener Nahrung stammenden Vorräten und werden irgendwo an einer anderen Stelle wieder gebraucht. Und umgekehrt, wenn primär zunächst irgendwo ein Bedarf ist, eine gewisse Menge Baustoffe oder Betriebsstoffe gebraucht wird, so wird diese Menge entweder in den eigentlichen *Depots* (Glykogen in der Leber, Stärke in den Speicherorganen, Fett in den Fettgeweben usw.) oder irgendwo in einem daran möglichst reichen oder möglichst wenig lebenswichtigen Gewebe requiriert.

Als Beispiele seien genannt: bei verhungern den Tieren werden die lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn) voll ernährt auf Kosten nicht so absolut wichtiger, besonders der Muskulatur. Der Lachs nimmt zur Zeit der Geschlechtsreife keine Nahrung auf:

er baut weitgehend seine Muskulatur ab, um daraus Baustoffe für die Herstellung von Eiern oder Samen zu gewinnen; dabei wird das Muskeleiweiß weitgehend abgebaut, um Material für den Aufbau von Protaminen zu gewinnen. Ist der Vorrat an Calcium und Phosphorsäure im Umlauf zu gering, so werden diese notwendigen Stoffe gewaltsam da hergeholt, wo sie im Überschuß sind: aus den Knochen. Diese Dinge, deren weitere Verfolgung hier nicht hergehört, sollen nur zur Illustration des Grundsatzes dienen, daß Nährstoffe und Zellstoffe in den Hauptzügen dasselbe sind, nur von verschiedenen Blickpunkten aus gesehen. Dies gilt nicht nur biologisch und den chemischen Gruppen nach, sondern auch im chemischen Detail.

Da wir mit einem „Protoplasma“ als mit einem chemisch differenzierten Strukturgebilde nicht mehr rechnen, sondern es nur als ein System relativ einfacher Stoffe betrachten, so liegt auch kein Grund vor, hier chemische Unterschiede zwischen den Nährstoffen und den Zellstoffen innerhalb desselben Organismus, ja sogar desselben Gewebes zu machen. Nährstoffe und Zellstoffe sind derselben Art, sind gruppenidentisch, wie wir sie auch betrachten; man kann sie gemeinsam nach THUNBERG als *Metabolite* (Objekte des Stoffwechsels) bezeichnen.

Nachdem das Grundsätzliche klargestellt ist, kann man auch kurz und bündig „Zellstoffe“ sagen. Dabei ist nur noch auf zwei Dinge Bedacht zu nehmen. Erstens müssen wir die Zellstoffe schärfer umgrenzen. Wir wollen unter diesem Begriff nur solche chemischen Substanzen verstehen, die wesentliche Funktionen im Bau oder Betrieb der lebenden Substanz vollziehen, nicht aber solche, die mehr zufällig in der Zelle liegen, nicht Bestandteile des „Protoplasma“ sind.

Solche „Zelleinschlußstoffe“ finden sich betont in Pflanzenzellen, die ja über keinen so ausgeprägten Exkretionsstoffwechsel verfügen wie die Tiere (Harze, Farbstoffe, Gummiarten, Alkaloide usw.). Aber sie fehlen auch nicht ganz bei Tieren, auch hier gibt es Stoffwechselschlacken u. dgl. in den Zellen. Hier kann man nicht bis in die letzten biochemischen Einzelheiten vergleichend vorgehen, wir müssen uns begnügen, Nährstoffe und Zellstoffe in den Haupttypen gleichzusetzen.

Diese Beschränkung macht sich noch in anderer Weise geltend. Eigentliche Nährstoffe sind nur die chemisch scharf definierten *Bausteine* der wesentlichen Gruppen. Ihre Zusammenfügung bis zum Zustand des hochmolekularen Kolloids ist hier ohne wesentlichen Belang. Wird Stärke aufgenommen, so ist für das Tier nur der Grundkörper Glucose von Wert, er wird sofort wieder in den für das Tier charakteristischen polymeren Zustand des Glykogens übergeführt. Dient irgendein Protein als Nährstoff, so ist ebenfalls nur von Wichtigkeit, welche Aminosäuren (resp. niedere Polypeptide) es bei der Spaltung liefert; nur diese sind Nährstoffe. Dagegen ist die Form der Association für die Zelle ebenso wichtig, wie die Tatsache der hochmolekularen Association selbst: aus Zucker und Aminosäuren kann nicht das kolloide System des Protoplasma errichtet werden; und auch, ob Globulin oder Albumin, Histon oder Kollagen das Aggregat aufbaut, ist wichtig für den Zellbetrieb; hier ganz abgesehen davon, daß anscheinend jede Zellart ihr eigenes spezifisches Protein für ihren Spezialbetrieb errichtet.

Nur in einem sehr wichtigen Punkte ist eine Trennung der Begriffe „Nährstoffe“ und „Zellstoffe“ unbedingt nötig, nämlich wenn wir die Beteiligung am Aufbau der Zellstoffe bei den verschiedenen Lebewesen betrachten. Hier trennen sich die Bedeutungen nach dem Anteil der drei Reiche im Prinzip sehr weitgehend, wenn auch nicht absolut. Wir können im allgemeinen sagen, daß der Aufbau der Grundkörper so gut wie ausschließlich ein Reservat der grünen Pflanze ist, während das Tier nur Synthesen aus den Grundkörpern zu höheren Komplexen vollziehen kann; die Mikrorganismen kann man nicht so weitgehend schematisieren, sie haben auch in dieser Hinsicht Eigenschaften beider Reiche vereint. Für Pflanzen aller Art sind also jedenfalls solche Stoffe „Nährstoffe“, die es für das Tier niemals sind, und die auch keine Zellstoffe im besprochenen Sinne sind, so Kohlensäure, Ammoniak, Schwefelsäure u. dgl.

Es tritt diese Aussage an die Stelle der früher häufig kundgegebenen Ansicht, daß die Pflanzen einen aufbauenden, die Tiere einen abbauenden Stoffwechsel hätten, daß also die Tiere keine Synthesen vollziehen könnten. Das ist durchaus nicht mehr wahr, in der lebenden tierischen Substanz finden sehr viele und sehr wichtige Synthesen statt; um nur Weniges zu nennen, kann erstens das Tier alle Synthesen der hochmolekularen Zellstoffe aus den Grundkörpern vollziehen, bei Proteinen, wie bei Polysacchariden. Es kann aber auch Fette aus Glycerin und Fettsäuren aufbauen, und die letzteren aus Zuckern. Es kann aus Fettsäuren die Phosphatide, wahrscheinlich auch Gallensäuren, Cholesterin und die Sexualhormone aufbauen; aus Zuckerabbaustoffen und Ammoniak die Aminosäuren und die Pyrrolringe der respiratorischen Farbstoffe, analog aus Harnstoff die Purine der Nucleinsäuren und diese selbst. Es baut auch aus vorhandenen Stoffen mit Benzolkern aromatische Basen auf, wie Adrenalin; es führt Jod, Acetyl und Methylgruppen in organische Reste ein usw. Kurzum, die Synthesen sind mannigfach und bedeutungsvoll. Aber die wichtigsten Grundlagen kann das Tier nicht schaffen. Es kann nicht aus rein anorganischem Kohlenstoff die Kettenreaktionsfähiger Glieder erzeugen, welche den weiteren Aufbaureaktionen erst einmal zugrunde liegen, es kann ferner keinen Benzolring schaffen.

Zweifelhaft ist die Grenze der Fähigkeit, Aminosäuren aus Ammonsalzen zu erbauen; sicher ist nur die Glykokollsynthese und ferner eine gewisse Umkehrbarkeit der Abspaltung von Ammoniak (KNO₃); wie weit letztere wahrhaft eine Synthese etwa von Leucin aus Kohlenstoffketten zur Folge hat, darüber wissen wir nichts. Einige sehr wichtige Aminosäuren kann das Tier zweifellos nicht selbst herstellen, so das schwefelhaltige Cystin.

Im wesentlichen, also in der Praxis des Naturgeschehens, bleibt auch diese Aufbauarbeit der Pflanzenzelle vorbehalten. Das Tier verzehrt letzten Endes nur Pflanzeneiweiß, baut es zu Aminosäuren ab, und aus diesen seine spezifischen Eiweiße wieder auf. Diesen Vorgang des Aufbaues teilt die Phanerogamenzelle aber mit den meisten Mikroben, die aus einfachen Kohlenstoffketten und Ammoniak Aminosäuren aufbauen.

Bei einigen Mikroben finden wir sogar die einzig dastehende Fähigkeit, den Luftstickstoff zu assimilieren, indem sie ihn in Ammoniak überführen. Diese „biologische HABER-Synthese“ ist im Plan des großen Stoffkreislaufes der Natur sehr wichtig, weil sie auch in diesem Punkte das Gleichgewicht des gebundenen, für die anderen assimilierenden Zellen geeigneten Stickstoffes zu bewahren hilft. Denn ständig wird im Naturgeschehen durch andere Bakterien gebundener Stickstoff zu gasförmigem N_2 zersetzt (Denitrifikation).

Die Bakterien haben auch sonst die Aufgabe, an dem ständigen Gleichgewicht der biologisch wichtigen Stoffe mitzuarbeiten. Sie haben nicht nur die Fähigkeit, Wasserstoff, den andere Bakterien in Gärungen freigesetzt haben, wieder durch Oxydation zu Wasser zu beseitigen, sondern ebenso durch Oxydation auch Methan, Schwefelwasserstoff und Kohlenoxyd. Ein Teil dieser Prozesse, so die Oxydation von Schwefelwasserstoff, Kohlenoxyd, Ammoniak (Nitrifikation), liefert freie Energie, und so können sie mit der Reduktion von CO_2 einhergehen, also direkt Assimilationszwecken dienen, worauf wir noch zurückkommen.

Im allgemeinen aber wirken alle Mikroben trotz ihrer Fähigkeit, ihre eigenen Proteine aus NH_3 und Kohlenstoffquellen (Glycerin, Weinsäure u. dgl.) aufzubauen, im großen Kreislauf der Natur ganz betont abbaueud auch im Stickstoffhaushalt. Die Anaerobier¹⁾ zerstören die Aminosäuren durch Fäulnis, die Aerobier durch Desaminierung (Abspaltung von NH_3 unter gleichzeitiger Dehydrirung); in jedem Fall wird Ammoniak freigesetzt, ebenso aus dem Abbau der Nucleinsäuren. Und ebenso bauen die Mikroben im letzten Schluß alle ihnen zur Beute fallende organische Substanz ab, die ihr Lebensschicksal vollendet hat, gestorbene Pflanzen und Tiere ebensogut wie abgefallene Blätter und Früchte oder die Exkremente von Tieren; deren organische Substanzen werden nach Entfernung des Stickstoffs als NH_3 erst zerspaltend, dann anaerob zersetzt (Gärung, Fäulnis) und schließlich aerob zu Kohlendioxyd und Wasser total oxydiert (Verwesung).

Wir können also kurz rekapitulieren: den Aufbau der Kohlenstoffketten aus organischem Material, nämlich Kohlensäure ($CO_2 + H_2O$), besorgt durch Photosynthese fast ausschließlich die grüne Pflanze. Daneben treten gekoppelte Chemosynthesen durch Reduktion des CO_2 bei einigen Bakterien. Der Abbau vollzieht sich z. T. in der Pflanze selbst, dann in den Tieren, nach oberflächlichen Umbauten mit Synthesen, durch die Veratmung. Den letzten Akt des Kreislaufes besorgen die Mikroben: Zurückführung alles kohlenstoffhaltigen Materials in $CO_2 + H_2O$.

Der Stickstoff wird in der weit überwiegenden Menge nur in gebundener Form umgesetzt. Die Überführung von Luftstickstoff in Ammoniak ist ein Ausnahmefall. Vom Ammoniak des Bodens geht der Weg zur Assimilation durch die höhere Pflanze meist noch über die Salpetersäure, die erst im Stoffwechsel selbst wieder zu Ammoniak reduziert wird; es wird aber auch NH_3 direkt assimiliert. Die

¹⁾ aer, Luft, bios, Leben: Aerobier leben an der Luft (Sauerstoff), Anaerobier ohne Sauerstoff.

Pflanze, nicht nur die grüne Pflanze, baut daraus Aminosäuren und die anderen wichtigen Stickstoffverbindungen auf. Aber die niederen Pflanzen, nicht nur Bakterien, sondern auch Pilze, bauen sie auch wieder ab zu NH_3 oder zu Harnstoff u. dgl. Die höhere Pflanze hat, außer dem Blattfall, keine Vorrichtungen, um abgebautes Eiweiß kontinuierlich und in erheblichen Mengen auszuscheiden, sie assimiliert es dauernd weiter; was dabei als Schlacken aus unbrauchbar gewordenem Zellmaterial entsteht, kann nur in weniger lebenswichtige Gewebe abgeschoben werden, so Alkaloide, Farbstoffe u. dgl. Das Tier übernimmt im wesentlichen fertige Aminosäuren, baut sie um und zu Eiweiß auf, baut sie dann ab und scheidet sie schließlich als Harnstoff, gelegentlich (Vögel, Reptilien) als Harnsäure wieder aus. Die in Geweben gespeicherten Stickstoffverbindungen des Leibes von Tieren und Pflanzen werden nach deren Tode, ebenso die Stickstoffverbindungen aller während des Lebens erfolgten Abgaben durch Mikroben zerstört und ihr Stickstoff als Ammoniak wieder freigesetzt.

Neben diese beiden Kreisläufe des Kohlenstoffs einschl. Wasserstoffs und des Stickstoffs tritt nun in geringerem zahlenmäßigen Umfange, aber mit trotzdem durchaus nicht geringerer Wichtigkeit der des Schwefels; denn der schwefelhaltige Anteil der Proteine, die Abkömmlinge des Cystins sind zum Leben unbedingt erforderlich. Hier sind nun grundsätzlich zwei verschiedene Vorgänge zu unterscheiden: einerseits die einfache Reduktion der schwefelsauren Salze (Sulfate) des Bodens zu Schwefelwasserstoff (H_2S) oder auch organischen Schwefelverbindungen, die dann weiterhin zu Cystin und dergl. aufgebaut werden; und andererseits die Verflechtung dieses primären Reduktionsvorganges der Bildung von H_2S mit der Assimilation von Kohlensäure, indem H_2S unter der Wirkung des Lichtes seinen Wasserstoff (wie sonst Wasser) auf CO_2 überträgt, wodurch den betr. Organismen eine völlig selbständige, „autotrophe“ Lebensweise zu Gebote steht.

Der erste Vorgang kommt auch den höheren Pflanzen und allerlei Mikroben zu. Sie reduzieren die Sulfate des Bodens und bauen daraus Cystin und seine Derivate (Glutathion) auf. Das Tier führt diese organischen Schwefelverbindungen in seinem oxydativen Stoffwechsel wieder in Sulfate über, die mit dem Harn dem Boden zurückgegeben werden. Die wichtigsten Vermittler des Kreislaufes bilden aber auch hier wieder die Bakterien, und zwar auf den verschiedensten Wegen. Einerseits zersetzen sie durch Fäulnis alle eiweißhaltigen Reste von Lebewesen und bilden dabei wieder H_2S . Dieser wird in Luft und Boden teils direkt, teils auf dem Umweg über Schwefeleisen wieder zu Sulfaten oxydiert. Dabei wirken nun wieder Bakterien mit, und zwar entweder farblose wie *Beggiatoa*, die nur diese Oxydation vornehmen, oder gefärbte, die mit Hilfe dieses Farbstoffes wie die chlorophyllhaltige Pflanze CO_2 reduziert auf Kosten der Dehydrirung von H_2S . Darauf werden wir bei der Assimilation der Kohlensäure eingehen. Es können aber nach neueren Beobachtungen auch die farblosen Schwefelbakterien die Energie der Oxydation von H_2S ausnutzen zum Aufbau organischer Schwefelverbindungen. Die Prozesse der Oxydation von H_2S können auch anaerob verlaufen, indem sie mit der Denitrifikation (s. o.) gekoppelt sind, dann wird der Sauerstoff benutzt, der bei der Reduktion der Salpetersäure frei wird.

Pflanze und Tier unterscheiden sich aber nicht nur durch die entscheidend wichtige Fähigkeit der Pflanze, von den einfachsten Stoffen her aufzubauen, sondern sie unterscheiden sich im Prinzip auch noch durch die Besonderheit des Aufbaues, die damit

zusammenhängt, daß die Pflanze über kein allgemein wirksames Ausscheidungssystem für gelöste feste Stoffe verfügt. Während wir also in den tierischen Zellen im allgemeinen nur solche Stoffe finden, die irgendwie, sei es als Bestandteile des aktiven Protoplasma, sei es als Reiz- und Wirkstoffe, sei es als Deck- und Stützsubstanzen, also in jedem Falle eine physiologische Rolle spielen, finden wir in den Pflanzen eine unermessliche Schar von chemischen Stoffen, denen wir kaum noch eine Funktion zumessen dürfen; es sind Abfallstoffe des Stoffwechsels. Natürlich kann man dies nur prinzipiell, nicht im einzelnen sagen. Aber wenn wir z. B. zahllose Phenole in Pflanzen finden, so drängt sich der Gedanke auf, daß dies Spezialstoffe sind, die als Nebenprodukte bei der Entstehung der Gerb- und Rindenstoffe, sowie der Holzsubstanz entstanden sind, weil diese Reaktionen nicht quantitativ in der richtigen Linie verlaufen, daß diese Stoffe also Nebenwegen des Aufbaues ihr Dasein verdanken. Andererseits werden wir die Alkaloide aufzufassen haben als entstanden aus Aminosäuren und irgendwelchen Carbonylen. SCHÖPF weist prinzipiell darauf hin, daß diese Art von Substanzen ihr Dasein dem Zufall verdanken, ganz im Gegensatz zu den systematischen Vorgängen, wie sie den eigentlichen Lebensprozessen zugeeignet sind. Irgendwelche reaktionsfähigen Stoffe treffen in der Zelle unter irgendwelchen Reaktionsbedingungen zusammen, und irgendein Zufallsprodukt ist das Ergebnis; hier spielen die eigentlichen Zellkräfte (Enzyme) nicht oder nur nebenbei mit; SCHÖPF und andere haben solche Modellreaktionen an einigen Alkaloiden gezeigt. Hier liegt also ein, wenn auch sekundärer, so doch wesentlicher Unterschied zwischen Tier und Pflanze vor.

II. Assimilation der Kohlensäure.

Wir haben also als den allerwichtigsten Grundvorgang auf dem Wege von der anorganischen Welt zu der der Lebewesen die Umwandlung des Kohlendioxyds der Luft und des Wassers in assimilierbare Kohlenstoffverbindungen zu betrachten, die unter chemischer Einbeziehung auch von Wasser vor sich geht und deshalb mit Fug und Recht als Assimilation der Kohlensäure bezeichnet wird; denn an der Kohlensäure selbst, der in wäßrigen Lösungen von CO_2 nachweisbaren Säure H_2CO_3 setzt der Umwandlungsprozeß an. Pflanzen, die in der Lage sind, diesen Elementarvorgang zu vollziehen, nennt man *C-a u t o t r o p h e*¹⁾, im Gegensatz zu den *C-h e t e r o t r o p h e n*, die auf die Verwendung bereits vorgebildeten organischen Materials angewiesen sind.

Eine eigenartige Zwischenstufe bildet der Stoffwechsel der schwefelfreien *P u r p u r b a k t e r i e n* (Athiorhodaceen). Wie wir unten sehen werden, können sie durch Aufwand von Lichtenergie, also *p h o t o c h e m i s c h*, CO_2 reduciren, aber nur dann, wenn auch organische Stoffe, z. B. Buttersäure anwesend ist; sie sind also trotz der Assimilation des CO_2 heterotroph.

Unter den autotrophen Organismen unterscheidet man *c h e m a u t o t r o p h e* und *p h o t a u t o t r o p h e*. Erstere können auch CO_2 reduciren, aber ohne Lichtverwendung nur auf grund chemischer Reaktionen, bei denen die aus einer Oxydation gewonnene Energie zur „*R e a k t i o n s k o p p e l u n g*“ mit der Reduktion des CO_2 verwendet wird. Dies ist nur bei einigen Bakterien bekannt, die z. B. CO , NH_3 , vielleicht auch H_2S oxydiren. Die *p h o t a u t o t r o p h e n* Lebewesen verwenden aufgenommene *S o n n e n e n e r g i e* unter Vermittlung bestimmter *F a r b s t o f f e*. Dies sind einige farbige Bakterien (Purpurbakterien) und die *g r ü n e n P f l a n z e n*.

¹⁾ *Autós*, selbst, eigen; *heterós*, anders, *tréphein*, ernähren.

Wir wollen zuerst den Hauptvorgang betrachten, wie er sich bei allen höheren Pflanzen und einigen niederen grünen Pflanzen, z. B. Algen, abspielt. Diese Pflanzen sind charakterisiert dadurch, daß sie ein besonderes Assimilationssystem besitzen, das in bestimmten Elementen (Plastiden) der dazu bestimmten Zellen, den vom Cytoplasma wie vom Kern deutlich abgesetzten Chloroplasten, lokalisiert ist, die im übrigen sehr verschiedene Form haben können.

Dieses System enthält neben Proteinen und Lipoiden bestimmte Farbstoffe, nämlich solche von Lipochromnatur (Carotene und Xanthophylle), und vor allem das als Chlorophyll benannte Gemisch von zwei magnesiumhaltigen Pyrrolfarbstoffen. Diese Farbstoffe wirken, ganz allgemein gesagt, jedenfalls als Sensibilisatoren. Es muß ganz prinzipiell ein Apparat vorhanden sein, der überhaupt einmal erst die Energie der Lichtstrahlen festhält, indem er sie absorbiert.

CO₂ und H₂O sind farblos, könnten also den Strahlen ihre Energie nicht wegnehmen; es könnte also an ihnen keinerlei photochemische Reaktion stattfinden, ebensowenig, wie an einer gewöhnlichen photographischen Platte Reaktionen im Rotlicht oder Grünlicht stattfinden, da das Bromsilber diese Strahlen nicht genügend absorbiert; und ebenso wie die photographische Technik es gelernt hat, durch gewisse Farbstoffe die Platte gegen Rot zu „sensibilisieren“, d. h. zu bewirken, daß nun durch Vermittlung der Absorption an diesen Farbstoffen auch die Bromsilberschicht für rote und grüne Strahlen empfindlich wird, so hat die Natur im Chlorophyllsystem den Sensibilisator geschaffen, der alle Strahlen wenigstens teilweise absorbiert und ihre Energie dann auf das zu reduzierende System der Kohlensäure überträgt. Da der Sensibilisator (bzw. der wichtigste) grün ist, so werden vor allem die roten Strahlen absorbiert (s.u.).

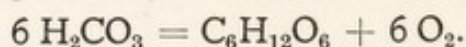
Es sei hier gleich ausdrücklich betont, daß die Assimilation an diesem System hängt, nicht etwa am Chlorophyll als reinem chemischen Körper. Chlorophyll als solches hat nicht die Fähigkeit zur Umbildung von Kohlensäure; schon zerriebene Blätter mit zerstörter Zellstruktur versagen. Das hängt mit der ganz besonderen Struktur der Chloroplasten zusammen. In ihnen ist das Chlorophyll in feinsten Schicht an Protein oder ein Protein-Lipoidsystem gebunden, wie sie ja in lebenden Zellen stets vorhanden sind; jedenfalls spielen die dem Chlorophyll stets gesellten Lipoiden irgend eine Rolle bei der Assimilation, die freilich noch umstritten ist. Wir haben also auch bei diesem so wichtigen Hauptvorgang des Lebens wie bei dem entgegengesetzten des oxydirenden Abbaues durch das Atmungsferment die absolute Bindung an die intakt gebliebene Architektur der Zelle. Wir müssen das zunächst einfach als ein biologisches Grundgesetz hinnehmen und können uns dann erst darüber Gedanken machen, wie man physiko-chemisch seinem Verständnis näherkommen kann. Denn mehr ist es natürlich nicht, wenn wir nun das Selbstverständliche betonen, daß es sich hierbei um Strukturkatalysen an besonderen Oberflächen handelt.

Nach WURMSER ist sogar die Assimilation der Kohlensäure noch empfindlicher gegen Strukturstörungen als die Atmung. Sie wird durch Erwärmen der Zelle auf 35–45° während 2 Minuten fast aufgehoben, die Atmung wird nur um etwa 50 % geschwächt. Inwieweit man solche Vorgänge annähernd reproduzieren kann, ist bei der Assimilation der Kohlensäure noch ebenso unsicher, wie bei der Nachahmung der vitalen Oxydations-

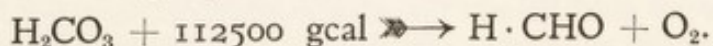
katalyse durch „Oxydasen“ außerhalb der Zelle. Organisch-chemische Modellreaktionen, also sozusagen E n z y m r e a k t i o n e n, sind bei der Assimilation der Kohlensäure noch niemals beobachtet worden, wohl aber ist behauptet worden, daß man eine Reduktion von CO_2 durch tropisches Sonnenlicht mit anorganischen farbigen Oberflächenkatalysatoren in geringem Umfange reproduzieren kann.

Diese Fragen nach den Einzelheiten dieser Oberflächen-Katalyse sind um so schwieriger zu beantworten, als auch der rein chemische Ablauf der Assimilation der Kohlensäure noch nicht ganz zweifelsfrei bekannt ist. Denn außer dem H a u p t a b l a u f können sich noch sekundär wichtige Vorgänge abspielen, es können sich z. B. noch rein chemisch-katalytische Mitwirkungen der anderen Bestandteile der Chloroplasten geltend machen, z. B. der Carotinoide als autoxydable Substanzen, etc. Wir haben für den chemischen Verlauf eine gut gestützte Hypothese von WILLSTÄTTER und STOLL, für den feineren Mechanismus und die Art der Energieübertragung gibt es eine ganze Reihe von Theorien; wir können hier natürlich nur das ganz Grundsätzliche zur Sprache bringen. Mit Sicherheit kennen wir nur den Anfang und das Ende der chemischen Reaktion und die dabei auftretenden gewaltigen Energieverschiebungen, welche die Aufnahme sehr erheblicher Mengen von strahlender Energie widerspiegeln.

Am Anfang steht H_2CO_3 , am Ende freier Sauerstoff und Kohlenhydrat. Doch ist dieses unter allen Umständen das Produkt ganz sekundärer Reaktionen von zuerst gebildetem Zucker (Hexose), so daß wir die Bruttogleichung schreiben können:



Hierbei werden 676000 gcal Energie (im Wärmemaß) gebunden; die freie Energie ist etwa gleich groß. Wenn diese Gleichung dem wahren primären Verlauf der photochemischen Reaktion entspricht, so müßte also das Verhältnis der umgesetzten Kohlensäure zu abgegebenem Sauerstoff in Molen, also Volumina O_2/CO_2 , der A s s i m i l a t i o n s q u o t i e n t $\text{AQ} = 1$ sein. Dies ist durch WILLSTÄTTER und STOLL exakt erwiesen worden. Besonders ist hervorzuheben, daß er i m m e r = 1 ist, auch dann, wenn man künstliche Bedingungen schafft, nämlich ein ganz unphysiologisches Maximum der Assimilation, bei denen sich Zwischenprodukte, deren Bildung einen anderen AQ hätten, in Menge anhäufen müßten. Damit kann man also wieder mit Wahrscheinlichkeit komplizierte Umwege bei der Assimilation, die schließlich aus irgendwelchen Primärprodukten zur Hexose führen, ausschließen, und schon die primäre Reaktion auf eine solche zurückführen, die denselben Quotienten hat. Als solche bietet sich die oft vermutete, auf einer genialen Anregung AD. v. BAEYERS (1870) beruhende Formulierung in dem Sinne, daß als erstes chemisch definierbares Produkt Formaldehyd $\text{H} \cdot \text{CHO}$ entsteht, der dann ohne größere Atomverschiebungen durch spontane Polymerisierung in Hexose übergeht. Dann kann man also den Vorgang reduzieren auf die einfachere Formel



Den Weg dieser Reduktion denkt sich WILLSTÄTTER als in zwei Stufen verlaufend. Zunächst lagert sich Kohlensäure zu einem Komplexsalz an das Mg des Chlorophylls

an. Dann tritt die eigentliche photochemische Primärreaktion ein, die das Komplexsalz umlagert und unter erheblichem Energie-Aufwand in eine leicht zum Zerfall neigende, wohl peroxydartige Verbindung¹⁾ übergeht, die dann unter Einwirkung eines Fermentes von selbst zerfällt; und bei diesem Zerfall wird Formaldehyd abgespalten und das Chlorophyll wieder frei, womit die ganze Reaktionsfolge von neuem beginnen kann.

Es wirken also zwei Katalysatoren, das Chlorophyll nur im Licht, ein anderer nachher folgend ohne Licht. Daß tatsächlich die ganze Reaktion aus 2 aufeinander folgenden Vorgängen besteht, ist längst bekannt; ebenso daß der eine, die BLACKMAN'sche Reaktion, keines Lichtes mehr bedarf, sondern ein ganz einfacher, von selbst verlaufender chemischer Vorgang ist. WARBURG hat gezeigt, daß diese Reaktion auf die photochemische folgt, was mit der WILLSTÄTTER'schen Theorie insofern stimmt, als nach ihr die BLACKMAN-Reaktion der spontane Zerfall des labilen Peroxyds ist. Nach WARBURG handelt es sich dabei um eine Katalyse durch ein eisenhaltiges Oxydationsferment ähnlich seinem Atmungsferment; sie ist durch Blausäure aufhebbar und streng an die Struktur der Zelle gebunden wie die vitale Oxydation auch.

Das, was wir hier als den Hauptzug der Erscheinungen geschildert haben, ist nur ein Rahmen, in den man nun ein Bild der feineren Einzelheiten des Vorganges hineinzusetzen hätte. Dies ist aber bisher nicht restlos gelungen, es gibt eine Reihe verschiedener Theorien, auf die wir schon deswegen nicht eingehen können, weil keine gesichert ist; im übrigen arbeiten sie z. T. mit so schwierigen Vorstellungen, daß sie in unserer kurzen Darstellung nicht wiedergegeben werden könnten. So sei nur Einiges angedeutet: es ist die sehr auffallende Tatsache angegeben worden, daß für diesen Reduktionsvorgang die Anwesenheit geringer Mengen freien Sauerstoffes notwendig ist. Man muß also damit rechnen, daß für die Energieübertragung Sauerstoff nötig ist, indem er in irgendeine „aktivirte“ Form übergeht dadurch, daß er selbst die Energie aufnimmt (KAUTSKY), oder daß er einer hydrirten Stufe des Chlorophylls Wasserstoff entzieht (STOLL), und zwar wahrscheinlich nur ein Atom (WILLSTÄTTER). Die Rückhydrirung des Chlorophylls erfolgt dann durch Spaltung von Wasser, wozu eben der Energieaufwand nötig ist. Die Mitwirkung von Chlorophyll selbst an der Energieaufnahme läßt sich daran erkennen, daß es zu fluoresciren beginnt, sobald die Assimilation erfolgt, und daß Sauerstoff diese Fluorescenz beseitigt, indem es den lockeren Wasserstoff, der für das Leuchten verantwortlich ist, wegnimmt. Man kann also den ganzen Prozess so formuliren: An Chlorophyll gebundenes Wasser wird durch Energieaufnahme gespalten in $H + OH$; unter Aufnahme von H wird das Chlorophyll in eine hydrirte Form beigeführt, deren Wasserstoff aktiv ist; er geht an die ebenfalls am Chlorophyll gebundene, dadurch reaktionsbereite Kohlensäure und reducirt sie zu Formaldehyd, wozu 4 H nötig sind: $CO_2 + 4 H \rightarrow H \cdot CHO + H_2O$. Die 4 OH gehen — wie immer — spontan in 2 H_2O_2 (Hydroperoxyd) über, und diese zerfallen unter dem Einfluss des Fermentes Katalase in Sauerstoff und Wasser: $2H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$. Einzelheiten sind wie gesagt noch strittig, besonders die Rolle des Sauerstoffes.²⁾ Wir können darauf und auf andere Theorien nicht eingehen.

¹⁾ Peroxyde nennt man alle Verbindungen, bei denen der Sauerstoff sich als ganzes Molekül bindet, unter „Aufklappung“ seiner Atombindung im Molekül O_2 :

$O = O$ zu $-O-O-$; sie haben die Form entweder $X-O-O-X$ oder $X \begin{array}{c} \diagup O \\ | \\ O \end{array}$.

²⁾ Diese Rolle des Sauerstoffes ist um so zweifelhafter geworden, als er nach Befunden der jüngsten Zeit für den Gesamtvorgang entbehrlich zu sein scheint. Damit tritt das Chlorophyll selbst als reversibles Redox-System noch mehr in den Mittelpunkt.

Für uns ist nur wichtig, daß man den Formaldehyd als Zwischenprodukt allgemein beibehält, und daß auch dieses Chlorophyll-System in derselben Weise arbeitet, wie es sich allmählich für alle biologischen Oxydations-Reduktionssysteme ergibt, nämlich durch den Wechsel einer reduzierten und einer oxydierten Phase am Katalysator selbst. Darauf kommen wir im Hauptteil IV zurück. Im übrigen sind diese Einzeldeutungen, so interessant sie an sich sind, ohne direkte Bedeutung für die *a l l g e m e i n e* Betrachtung dieses Elementarvorganges im physiko-chemischen und biologischen Sinne. WARBURG konnte mit seiner manometrischen Präzisionsmethode die photochemischen Wirkungen (Abnahme des CO_2) genau messen. Es ergab sich zunächst das Resultat einer geradezu *e r s t a u n l i c h e n* Leistungsfähigkeit des Prozesses. Im Optimum, bei der Absorption der roten Strahlen des Spektrums, werden nicht weniger als 60 % der aufgenommenen Strahlungsenergie als chemische Energie wiedererhalten, es ist dies wohl der höchste Wirkungsgrad, der bisher überhaupt bei einer biologischen Energieumsetzung gemessen wurde; dieser hohe Wirkungsgrad gilt im übrigen nur für *r o t e s* Licht, ist für Blau kleiner. Dies liegt daran, daß der Vorgang je Mol. H_2CO_3 4 Lichtquanten verbraucht, und dies bedeutet eben für Blau einen größeren Energieverbrauch als für Rot ¹⁾.

Wir können also mit ziemlicher Sicherheit damit rechnen, daß als Reduktionsprodukt der Kohlensäure die Stufe des *F o r m a l d e h y d s* auftritt, und daraus nun *K o h l e n h y d r a t* entsteht. Es ist von den Botanikern viel untersucht worden, ob Glucose, ob Stärke, ob Rohrzucker oder sonst noch andere KH die nächsten *d i r e k t e n* Aufbauprodukte sind. Das hat natürlich großes Interesse für die Pflanzenphysiologie als Einzelwissenschaft: für die Betrachtung des allgemeinen Lebenskreislaufes ist es sehr nebensächlich. Es muß auch an dieser Stelle das gesagt werden, was für die allgemeine Betrachtung der Lebensprozesse gar nicht eindringlich genug gesagt werden kann: wir schleppen in der Biochemie immer noch viel zu viel überkommene Betrachtungsweisen aus der deskriptiven organischen Chemie mit uns herum. Wir sprechen zuviel von bestimmten „Stoffen“, d. h. chemisch strukturgemäß definierten Einzelkörpern, und diskutieren damit in unendlichen Variationen Probleme, die gar keine sind. In der lebenden Substanz gibt es *k e i n e* chemischen Körper im statischen Sinne, es gibt weder Formaldehyd, noch Triosen, noch Glucose, noch Rohrzucker oder (gelöste) Stärke. Es gibt nur *G l e i c h g e w i c h t e* zwischen allen diesen und noch vielen anderen Stoffen (Hydratstufen, Phosphateestern, alloiomorphen Formen usw.). Bestimmte Körper gibt es erst, wenn diese Gleichgewichte nach irgendeiner Richtung hin sich stabilisieren, dann verschieben sie sich nach dem Massengesetz automatisch *g a n z* in dieser Richtung. Wenn also irgendwie Stärke sich als unlösliche Reservesubstanz abscheidet, so verschwindet sie aus dem System, und es wird unter dieser Bedingung *a l l e s* zu Stärke; isolieren wir präparativ eine Phase des Gleichgewichtes,

¹⁾ Ein Lichtquant ist $= h\nu$; da h eine Konstante (das PLANCK'sche Wirkungsquantum), so hängt der Energiegehalt nur ab von ν , der Schwingungszahl, die um so höher ist, je kürzer die Lichtwellen.

etwa Rohrzucker, so wird alles zu Rohrzucker. Diese Betrachtung — die wir überall auch beim Abbau wiederfinden werden — ermöglicht unter Verzicht auf spitzfindige Untersuchungen das Gesamtbild zu geben: aus Formaldehyd werden Kohlenhydrate aller Stufen, die miteinander in Gleichgewichten stehen, die von verschiedensten Bedingungen, wie Temperatur, pH, Konzentration usw. abhängen, und je nach dem Bedarf der lebenden Substanz verschiebt sich dieses Gleichgewicht mehr minder weitgehend zugunsten einer Phase. Das ist alles.

Wir wissen also ganz generell, daß der erste Hauptprozeß, auf dem alle anderen beruhen, die Bildung von Kohlenhydrat aus Kohlensäure ist. Dieser Lebensprozeß ist von gigantischem Umfang. Nach Berechnungen von SCHRÖDER verbrauchen die Landpflanzen jährlich 60 Billionen Kilogramm CO_2 unter Aufwendung von ca. 10^{18} Kalorien aus der Sonnenstrahlung. Da die Luft 2100 Billionen Kilogramm enthält, wäre die Erde in spätestens 40 Jahren leblos. Indessen setzen nun die Gegenprozesse ein, nämlich die Oxydation von lebender Substanz (einschl. der früher lebend gewesenen, der Kohlen), welche die Verluste nach oberflächlicher Messung etwa ausgleichen müssen.

Denn eine nachweisbare Verarmung des Lebens hat seit den jüngeren Erdepochen, also immerhin in einigen Millionen Jahren, nicht stattgefunden. Im Carbon freilich scheint die Atmosphäre noch wesentlich mehr CO_2 enthalten zu haben, was den enormen Vegetationsreichtum mit erklären soll; aber daß es seitdem weniger geworden ist, hat nicht vorwiegend mit der Bindung von CO_2 als Kohle zu tun, sondern mit der Ausbildung ungeheurer Mengen von *C a r b o n a t e n* in allen Sedimentgesteinen, die seitdem die Erdoberfläche gebildet haben; diese, insbesondere CaCO_3 und MgCO_3 , haben zu ihrer Bildung aus Silicaten die Mengen CO_2 verbraucht, die früher mehr als jetzt in der Atmosphäre vorhanden waren. Da dieser Prozeß der Verwitterung der Urgesteine und ihrer Umwandlung in Sedimentgesteine der genannten Art sich auch heute noch fortsetzt, so wird das Schicksal der Erde wahrscheinlich viel eher durch Kohlensäuremangel besiegelt werden, als durch den früher angenommenen *K ä l t e t o d*; denn dieser wird infolge der ständigen Wärmeabgabe durch die radioaktiven Substanzen wohl noch recht lange auf sich warten lassen.

Assimilation durch Schwefelbakterien. Zu diesem Prozess der Reduktion durch chlorophyllhaltige Organismen gesellt sich nun eine Gruppe weiterer Vorgänge, die ebenfalls die photochemische Reduktion von CO_2 einschliessen, die aber ganz andere Mechanismen ausgebildet haben, von denen bisher nur wenige genauer bekannt sind. Auch einige Gruppen von *B a k t e r i e n* und *A l g e n* enthalten *F a r b s t o f f e*, die dem Chlorophyll ähnlich sind, und die wohl assimilatorischen Zwecken dienen. Wir erwähnten bereits, daß einige schwefelfreie Purpurbakterien zwar auch CO_2 assimilieren, aber seltsamerweise nur als Hilfsprozess, wenn sowieso schon organische Stoffe vorhanden sind. Dagegen haben die farbigen (roten und grünen) *Schwefelbakterien* (*T h i o r h o d a c e e n*) einen ganz besonderen *a u t o t r o p h e n* *S t o f f w e c h s e l* ausgebildet. Hier wird der Wasserstoff zur Reduktion des CO_2 nicht von Wasser H_2O geliefert, sondern von *Schwefelwasserstoff* H_2S . Diese Bakterien haben nach GAFFRON einen unbedingt *a n a e r o b e n* *S t o f f w e c h s e l*, Sauerstoff wirkt tödlich. Wenn sie vollkommen autotroph leben, muss ihnen das H_2S — wohl aus den Eisensulfiden des Bodens, s. o. — zur Verfügung gestellt werden, das sie dann zur Reduktion des CO_2 verwenden, unter Aufnahme von

vorwiegend ultraviolettem Licht aus der Sonnenstrahlung: $\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{S} \xrightarrow{\text{Licht}} \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{S}$. Ist aber organisches Material (Eiweiß) vorhanden, so haben sie im **Dunklen** den umgekehrten Stoffwechsel, indem sie aus dem Eiweißschwefel resp. anorganischen Sulfaten H_2S erzeugen und CO_2 abgeben. Die Assimilation im Lichte ist aber lebensnotwendig; eine rein organische Dunkelernährung ist unmöglich.

III. Aufbau anderer Kohlenstoffketten.

Wir dürfen also als gesichertes Fundament annehmen, daß alle Substanzen organischer Struktur, welche die Pflanze aufbaut, ihre Existenz herleiten von der primären Assimilation der Kohlensäure zu einem Gebilde von der Natur des Formaldehyds $\text{H}\cdot\text{CHO}$, das sich nun zu längeren oder kürzeren Ketten polymerisieren kann. Das gilt ebensowohl für die Stoffe, die nur C, H und O enthalten, wie für diejenigen, bei denen noch Schwefel oder Stickstoff hinzutritt. Der Stickstoff wird als Ammoniak angelagert, der Schwefel als SH-Gruppe bzw. -S-S-Gruppe mit Einbau vorwiegend in Aminosäuren (Cystinderivate).

In dieses ganze ebenso wichtige wie verwickelte Getriebe haben wir noch kaum einen Einblick. Sobald wir von dem relativ einfachen Fall des Aufbaues der höheren Kohlenhydrate als solche absehen, die durch glatte Polymerisation und Ätherbildung (Anhydrisierung) entstehen, verlieren wir eigentlich jeden experimentellen Boden unter den Füßen. Für keine der wichtigeren Gruppen können wir die Aufbauwege angeben, nicht einmal für die, die wir noch als wesentliche Bestandteile der lebenden Substanz ansehen können (Fette, Sterine, Aminosäuren, Nucleine, Pyrrolfarbstoffe u. dgl.), ganz zu schweigen von den Vertretern zahlloser anderer Gruppen chemischer Körper, die wir bei den Pflanzen wohl insofern als Stoffwechselprodukte sekundärer Natur, als Umwandlungs- und Endprodukte (Schlacken) auffassen können, als ja eine Befreiung des pflanzlichen Organismus von diesen überflüssig gewordenen Resten durch Exkretion, wie bei den Tieren, nicht möglich ist. Wie alle diese organischen Säuren, Ester, Aldehyde und Ketone, Phenole, und wie vor allem die verschiedenen, häufig so komplizierten Ringe etwa in den Alkaloiden, Harzen, Saponinen etc. entstehen, ist im einzelnen gar nicht zu beantworten. Wir sehen gewisse Typen von Reaktionen, können ferner gewisse Wahrscheinlichkeiten heraussuchen, kärgliche Versuche als Material für Forschungen von Generationen. Es ist hier auch nicht der Ort, irgendwie auf Einzelheiten fragwürdiger Natur einzugehen. Es sollen nur einige der wichtigsten Dinge herausgegriffen werden.

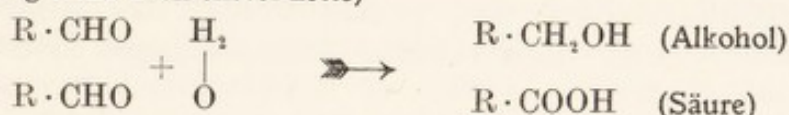
Fette. Die physiologisch wichtigsten Fragen sind die nach der Entstehung der **Fette** und der **Aminosäuren**; letztere soll uns erst bei der Einführung des Stickstoffs beschäftigen. Die Fette bestehen aus Glycerin und Fettsäuren. Glycerin ist ein Alkohol mit der Kette C_3 ($\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$); es gehört biologisch zu den Kohlenhydraten, seine Entstehung bei dem Aufbau oder Abbau aus den Gleichgewichten von C_3 -Körpern ist ohne weiteres zu deuten, um so eher, als eine Glycerin-phosphorsäure als Zwischenprodukt nachweisbar ist, und Glycerin selbst bei der **Gärung** unter bestimmten Bedingungen

entsteht. Desto schwieriger ist die Entstehung der Fettsäureketten zu deuten, die ja nicht nur in den echten Fetten, sondern auch in Wachsen, Phosphatiden usw. vorkommen. Mit großer Wahrscheinlichkeit läßt sich freilich das Problem insofern vereinfachen, als man wohl primär nur mit der Bildung einiger weniger Ketten zu rechnen hat; es entstehen wohl nur solche primär, die direkt aus den C_3 -Ketten der Assimilationsgleichgewichte bzw. den Hexosen entstehen, vielleicht auch solche, die aus C_2 -Ketten (Acetaldehyd oder Glykolaldehyd) aufgebaut sind. Mit anderen Worten: einerseits die so häufigen Säuren C_{18} (Stearinsäure, Ölsäuren, Linolsäure, Linolensäure, Stearidonsäure), in zweiter Linie C_6 (Capronsäure), C_{12} (Laurinsäure) und C_{24} (Lignocerinsäure), andererseits C_4 (Buttersäure) und C_{16} (Palmitinsäure, Palmitoleinsäuren). Alle übrigen Ketten sind wahrscheinlich Abbauprodukte.

Für den Zusammenschluß zu höheren Ketten gibt es mehrere chemisch denkbare Wege, die sich bequem auf dem Papier begehen lassen; welchen die Natur geht, wissen wir nicht.

Am wahrscheinlichsten ist die sog. Aldolkondensation, weil sie immer wieder von einem Aldehyd $R \cdot C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix}$ ausgehend zu höheren Aldehyden führt.

Es treten dabei immer zwei Aldehyde in folgender Art zusammen, etwa zwei Moleküle Acetaldehyd: $CH_3 \cdot CHO + CH_3 \cdot CHO \rightleftharpoons CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot CHO$. Es ist nämlich sehr wahrscheinlich, daß stets höhere Aldehyde die letzten Vorstufen der höheren Säuren sind: man findet z. B. den Aldehyd C_{18} als Vorstufe der Stearinsäure in Geweben; und ferner findet man in Wachsen fast regelmäßig Ester, in denen Alkohol und Fettsäure die gleiche Kette haben, z. B. beide C_{18} , aber auch höhere, so im Bienenwachs. Und das ist wieder so zu erklären, daß eine biochemisch sehr weit verbreitete Reaktion an Aldehyden eben dazu führt, daß gleichzählige Säure + Alkohol entstehen, die Dismutation (Verschiebungsreaktion) durch Anlagerung von Wasser, das einfachste Modell der so ungemein wichtigen Oxydo-Reduktionsreaktionen: (R jede beliebige, aber gleiche Kohlenstoffkette)



Es gibt wie gesagt noch andere Möglichkeiten des Aufbaus, so den Zusammentritt zweier gleicher oder verschiedener Aldehyde mit ihren spezifischen Gruppen nach dem Schema $R \cdot CHO + OHCR' \rightleftharpoons R \cdot CO \cdot CHOH \cdot R'$ (NEUBERG); aber Einzelheiten des Aufbaus der Fettsäuren sind noch nicht bekannt.

Die Kohlenstoffketten der Fette sind nun ihrerseits wieder Baustoffe für verschiedene weitere Körperklassen. Von dem zum mindesten bei Pflanzen, nämlich keimenden Samen, sichergestellten Übergang von Fetten in Kohlenhydrate werden wir später zu sprechen haben; diese Reaktion liegt bereits auf dem Abbauwege. Hier interessiert uns nur, welche Produkte, sei es des Protoplasma, sei es als accessorische Stoffe, wir auf die Entstehung aus Fetten beziehen können. Zweifellos ist dies für die Phosphatide, die ja noch wenig veränderte Fettsäureketten enthalten, ebenso die Cerebroside.

Dann dürfen wir noch mit Sicherheit einige Riechstoffe des Tier- und Pflanzenreiches hierher stellen, Moschus, Zibet, Ambrettolid u.a. Diese enthalten nach

RUŽICKA lange Fettsäureketten, die durch eine Ketongruppe zu ringförmigen Gebilden zusammengefaßt sind, vom Typus $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_7 \\ | \\ (\text{CH}_2)_7 \end{array} \text{CO}$. Wahrscheinlich stammen weiterhin

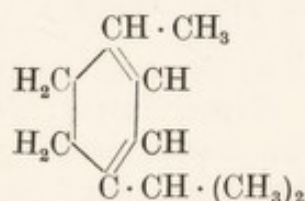
die Sterine aus Fettsäuren durch innere Ringschließung, ebenso die Gallensäuren und Sexualhormone. Dies gilt aber nur für die Synthesen im Tierkörper; jedoch kommt hier auch der Aufbau aus Zuckern in Frage; es ist dies noch durchaus unbekannt.

Dagegen kommt für die Pflanzen ein ganz anderer Weg in betracht, und wir diskutieren den Weg aus den Fettsäuren für die Tiere nur deshalb, weil diesen die Synthese auf diesem anderen Wege zweifellos nicht zu Gebote steht.

Das Isoprenschema. Die Pflanzen verfügen über einen ganz besonderen Weg des Aufbaus, der in unzähligen Varianten zu einer großen Reihe von Naturprodukten führt, darunter eben auch zu den pflanzlichen Sterinen, die aber das Tier im allgemeinen garnicht verwerten kann, so daß hier vielleicht wirklich die Natur zwei ganz verschiedene Wege zum gleichen Ziel beschritten hat. Diese eigenartige Synthese baut sich auf auf einem Kohlenwasserstoff mit fünf Kohlenstoffen in verzweigter Kette, dem ungesättigten Isopren, $\text{C}_5\text{H}_8 = \text{CH}_2: \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}: \text{CH}_2$. Die Entstehung dieses Stoffes als Grundlage mehrerer wichtiger Körperklassen ist vollkommen rätselhaft; er findet sich auch niemals als solcher vor. Weder für eine Entstehung aus den C_3 -Körpern des Zuckerabbaues, noch aus dem Abbau von Fettsäuren, noch direkt aus Formaldehyd haben wir auch nur irgendeine theoretische Vorstellung. Und doch muß diese Entstehung des Gerüstes mit der

eigenartigen Isopropenylgruppe $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH}$ ein ganz normaler Stoffwechselvorgang bei den Pflanzen sein; das sieht man an den Ausstrahlungen dieses primären Vorganges. Aus Isopren entstehen zunächst die sog. offenen Terpene, Kohlenwasserstoffe $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ und $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ mit mehreren Doppelbindungen und immer wieder der Isopropylgruppe, sowie alkoholische und aldehydische Abkömmlinge davon (Myrcen, Citral, Geraniol usw.).

Andererseits geht aber Isopren spontan in echte Terpene mit ungesättigten Cyclohexanringen über, die immer wieder die $(\text{CH}_3)_2\text{C} \dots$ -Gruppe tragen, vom Typus $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, z. B. Terpinen:



Diese Stoffe, teils Kohlenwasserstoffe, teils Alkohole oder Ketone davon (Borneol, Campher) finden sich vielfach in Pflanzen. Zu den einfachen Ringen der Grundformel $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ treten auch hier wieder solche mit $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$, $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$ usw.

Die ersteren, die Sesquiterpene, sind z. T. als hydrierte Naphtaline erkannt, und zwar als voll hydrierte Methyl-isopropyl- und Dimethyl-isopropylnaphtaline, jedenfalls also wieder mit der Isopropylgruppe. Die Diterpene C_{20} entstehen z. T. ganz direkt aus offenen Terpenen C_{10} durch Ringschluß, so Camphoren aus Myrcen, z. T. enthalten sie aber Naphtaline oder dreikernige Ringe, wohl meist Phen-

n a n t h r e n, ähnlich die Triterpene C_{30} , die hauptsächlich als Wachsalkohole (Amyrin, Lupeol u. a.) vorkommen. Damit ist nun wieder die Brücke geschlagen einerseits zu den S a p o n i n e n, andererseits zu den — oder einigen — H a r z e n. Einigen Saponinen und Triterpenen gemeinsam ist ein Kern S a p o t a l i n, ein 1, 2, 7-Trimethyl-naphtalin. Die Harze andererseits enthalten z. T. den P h e n a n t h r e n k e r n, so die bestbekannte Harzsäure, die A b i e t i n s ä u r e, die wieder ein hydriertes Dimethyl-isopropyl-phenanthren enthält. Und da nun die neue Formel der S t e r i n e, Gallensäuren und Sexualhormone ebenfalls den hydrierten P h e n a n t h r e n r i n g (mit einem daran gehefteten weiteren C_6 -Kern) enthält, so sind die früher vermuteten, dann fallen gelassenen engen Beziehungen auch dieser wichtigen Stoffe zum Aufbauprinzip des Isoprens ziemlich gesichert; um so mehr als Forschungen der jüngsten Zeit es sichergestellt haben, daß wieder die große Gruppe der glykosidischen Herzgifte aus *Digitalis*, *Strophantus*, *Scilla*, *Periploca* u. v. a. Pflanzen d e n s e l b e n Kern enthalten, ebenso wie einige Saponine.

Noch klarer sind die Beziehungen des Isoprens als Baustoff zu einigen Gruppen von Naturstoffen mit langen offenen Ketten. Isopren selbst ist direkt der Baustein in den sehr langen Ketten des hochmolekularen *Kautschuks*. Weiter kommen Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Säuren mit langen und teilweise ungesättigten Ketten noch in den C a r o t i n o i d e n vor, die ebenfalls wieder den Isoprentypus aufweisen; hierzu gehört auch der ständige Bestandteil des Chlorophylls, der Alkohol P h y t o l $C_{20}H_{40}O$, der neben zahlreichen Methylgruppen nur eine Doppelbindung enthält, sowie eine große Anzahl den Carotinoiden verwandter Pflanzenfarbstoffe: des Orlean (Bixin), des Safran (Crocin) u. v. a. Weiter führen Gedankenbrücken vom Isopren mit seinen konjugierten Doppelbindungen zu den P y r r o l e n, durch Eintritt von salpetriger Säure oder dgl., und andererseits über Furanderivate zu den P e n t o s e n.

Wir haben also hier ein zweifellos weit verbreitetes Aufbauschema, das jedenfalls zu R i n g e n führt, und so ist es nicht abwegig, daran zu denken, daß auf diesen oder ähnlichen Wegen auch die typischen a r o m a t i s c h e n Stoffe, also die Derivate des Benzols, Naphtalins, Anthracens usw. entstehen, die so zahlreich in den Pflanzen zu finden sind, als Gerbstoffe, Glykoside, Farbstoffe. Es dürfte sich hier um D e h y d r i e r u n g s p r o d u k t e vorher mehr gesättigter Ringe handeln, wie sie sich vielfach experimentell an Terpenen, Harzen usw. realisieren läßt, z. B. mit Selen. Dehydrierung ist in diesen biologischen Vorgängen wohl gleich Oxydation, d. h. Verbindung des abgespaltenen Wasserstoffes mit Luftsauerstoff zu setzen, als ein Vorgang mit freier Energie, ein Stoffwechselvorgang aufzufassen. Dann wären diese aromatischen Stoffe S t o f f w e c h s e l s c h l a c k e n, die wieder nicht ausgeschieden, sondern nur in weniger wichtigen Geweben und Säften, Rinden, Wurzeln, Milchsäften deponiert werden.

Es ist jedenfalls dieser Vorgang ganz ausschließlich der Pflanze vorbehalten, das Tier kann zweifellos hydroaromatische Ringe (Sterine, Gallensäuren) und heterocyclische (Purine, Pyrrole) aufbauen, aber weder aus diesen durch Dehydrierung, noch sonstwie aromatische Körper herstellen.

IV. Aufnahme des Stickstoffs.

Die Aufnahme des für die Synthese von Aminosäuren nötigen Stickstoffes geschieht in der Norm nur in Verbindungen des Elementes. Der gasförmige Stickstoff der Atmosphäre ist Nährstoffquelle für eine biologische Umwandlung nur in dem Ausnahmefall der s t i c k s t o f f b i n d e n d e n M i k r o b e n.

Vom tierischen Aufbau wollen wir absehen. Zahlenmäßig betrachtet verwendet das Tier nur solchen Stickstoff, der ihm in der fertigen Aufbauform der Aminosäuren zugeführt wird; nur diese werden aus dem zugeführten Proteingemisch freigesetzt, und zu neuem Aufbau verwendet. Ist einmal aus ihnen — oder aus Purinen u. dgl. — Ammoniak freigesetzt, so geht nur noch die Synthese zu Harnstoff (resp. Harnsäure) vor sich, die dann als Endprodukt ausgeschieden werden. Dies ist der Verlauf im Großen. Es gibt aber doch Ausnahmen: NH_3 ist für den tierischen Organismus doch nicht unter allen Umständen ausscheidungsreif. Man weiß das schon lange, auf Grund der Tatsache, daß der tierische Körper Glykokoll neu bilden kann, sei es aus Glykolaldehyd oder direkt aus Essigsäure; und KNOOP hat darüber hinaus nachgewiesen, daß auch in anderen Fällen eine Aminierung, z. B. von Ketonensäuren stattfinden kann; solche Reaktionen, z. B. Brenztraubensäure $\rightarrow$ Alanin, finden auch in der überlebenden Leber statt. Es handelt sich hier um leicht umkehrbare Vorgänge der Desaminierung $\rightleftharpoons$ Aminierung. Der Energiebedarf für die Anlagerung von Ammoniak ist gering, so daß ihn auch die tierische Zelle durch Koppelung mit Oxydationsreaktionen leicht aufbringen kann, also unter denselben energetischen Bedingungen, wie es die Pflanze im großem Umfange tut.

Denn was beim Tiere sozusagen nebensächlich ist, ist bei der autotrophen Pflanze einer der elementaren Hauptvorgänge, die Anlagerung von NH_3 an Kohlenstoffketten, sei es zum Aufbau von Aminosäuren, sei es zur Kondensation heterocyclischer Stickstoffringe der verschiedensten Art: Pyrrole, Indole, Pyridine, Chinoline usw. Fest steht also zunächst, daß die Pflanze NH_3 in ihrem Stoffwechsel braucht, es sich also als Aufbaumaterial beschaffen muß. Die Quelle ist in sehr geringem Umfange die Luft, die stets etwas NH_3 und Ammonnitrit enthält, ganz überwiegend das je nachdem freie oder im Boden gebundene Wasser. Trotz der Wichtigkeit des Problems sind die Einzelheiten insofern nicht geklärt, als die Form der Aufnahme nicht sicher festgelegt ist. Fest steht, daß ein Hauptvorgang die Aufnahme von Salpetersäure (in Salzform, z. B. NaNO_3) ist, und daß diese Form der Pflanze im Boden durch die Tätigkeit der Ammoniak oxydierenden Bakterien (Nitrit- und Nitratbildner) im Prozeß der Nitrifikation zur Verfügung gestellt wird.

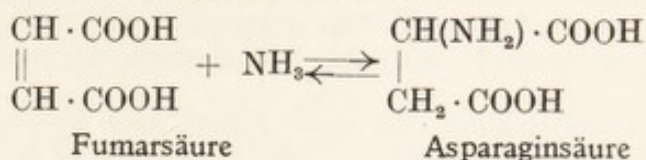
Es scheint zwar unzweifelhaft die Pflanze auch NH_3 selbst aufzunehmen, besonders im Dunklen, ebenso Nitrite; es ist aber nicht festgestellt, ob nicht etwa vor der Assimilation doch das aufgenommene NH_3 im Stoffwechsel der Pflanze selbst erst zu HNO_3 oxydiert wird, oder ob das wenigstens z. T. der Fall ist. Diese Frage ist insofern wichtig, als es durchaus nicht gesagt ist, daß die Synthese von Aminosäuren stets oder auch nur überwiegend von fertigem NH_3 ausgehen muß.

Daß die Salpetersäure nicht als solche zum Aufbau verwendet wird, sondern vorher reduziert werden muß, ist selbstverständlich, und Mechanismen, die dies besorgen können, kommen in jeder Zelle vor; es bildet sich ein oxydoreduzierendes System aus, indem Wasserstoff aus den Metaboliten anstatt an freien Sauerstoff an den der Nitrate geht. Aber es ist durchaus nicht notwendig, daß die Reduktion gleich durchgreifend bis zum NH_3 geht. Daß dies biologisch möglich ist, hat WARBURG experimentell erwiesen, und nach langem Hin und Her und Diskussion über verschiedene andere Zwischenstoffe neigt man sich

wieder dazu, die totale Reduktion des HNO_3 bis zu NH_3 als den Hauptvorgang anzusehen.

Das ist ja nun insofern wahrscheinlich, als man ja ohnehin annehmen muß, daß ein Teil der Aufbaureaktionen wirklich in einer direkten Anlagerung von NH_3 an Zuckerabbaustoffe u. dgl. bestehen wird.

Das kann auf dem bereits erwähnten Wege über die Aminierung von Ketonensäuren geschehen; es gibt aber noch die andere Möglichkeit einer direkten Anlagerung von NH_3 an ungesättigte Säuren, wie sie durch eine Enzymwirkung (Aspartase) VIRTANEN gefunden hat in der Umlagerung von Fumarsäure (die ein Abbauprodukt des Zuckerstoffwechsels ist) in Asparaginsäure, ebenfalls in einer leicht umkehrbaren Gleichgewichtsreaktion:



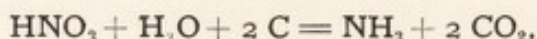
Ein ähnlicher Weg kann von der weit verbreiteten Citronensäure zur Glutaminsäure führen. Diese beiden Aminosäuren sind in pflanzlichen Proteinen mit am meisten vertreten, kommen sogar auch frei vor (als Amide, Asparagin und Glutamin), so daß ihre Synthese als erstes Produkt eine große Wahrscheinlichkeit hat. Aus ihnen, sowie aus Glykokoll und Alanin, die ebenso leicht synthetisch entstehen, könnten dann durch sekundäre rein chemische Reaktionen (Eintritt von Phenylresten, Ringschließungen) die anderen Aminosäuren entstehen. Endlich gibt es noch eine Möglichkeit, daß sich NH_3 zunächst an die Säuregruppen bindet zu Amid en von der

Formel $\text{R} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$, welche die Pflanze dann weiter verarbeiten könnte; sie soll auch zugesetzte Säureamide aufnehmen können.

Neben dem Ammoniak NH_3 kommt als Aufbaumaterial auch das Hydroxylamin in Betracht, ein Oxy-ammoniak $\text{HO} \cdot \text{NH}_2$, das ebenfalls bei der Reduktion von HNO_3 entstehen kann. Es hat die Eigenschaft, sich besonders leicht an Aldehyde und Ketone zu binden, wie sie ja zweifellos in mannigfacher Form beim Zuckerabbau entstehen. Da die Zucker selbst als Aldehyde resp. Ketone reagieren, so wäre auf diesem Wege auch wohl eine direkte Bildung von Aminozuckern möglich, die dann wieder in Aminosäuren übergehen könnten. Modellreaktionen für die Ausbildung der heterocyclischen Ringe (Pyrrol, Indol etc.) haben wir auch, wenn man Ammoniak z. B. auf Ketone oder Zucker wirken läßt. Alles das ist möglich, und irgend welche näheren Kenntnisse haben wir nicht. Wir können nur ganz generell sagen, daß sich reaktionsfähiger Stickstoff als NH_3 oder NH_2OH an andere reaktionsfähige Gruppen der Zucker oder Zuckerabbaustoffe anlagert. Die Einzelheiten sind noch völlig verborgen, so daß es hier keinen Zweck hätte, die verschiedenen Möglichkeiten weiter zu erörtern.

Mit dem Aufbau von Aminosäuren ist die Hauptsache getan, der Weg von diesen zum Protein ist eine relativ einfache Aneinanderheftung verschiedener Aminosäuren in Peptidbindung. Aus den Aminosäuren bilden sich dann auch direkt oder indirekt alle übrigen stickstoffhaltigen Substanzen der Pflanze; die lebenswichtigen Purine der Zellkerne ebenso wie die Pyrrole und viele andere heterocyclische Ringe.

Als den **G r u n d v o r g a n g** der Assimilation von Stickstoff haben wir also mit großer Wahrscheinlichkeit die **Reduktion von Salpetersäure** zu Ammoniak zu betrachten, so daß wir diesem noch einige Worte widmen wollen; er ist erst von kurzem von WARBURG an der grünen Alge *Chlorella* exakt untersucht worden. Die Hauptpunkte sind folgende: die Reaktion verläuft etwa entsprechend der allgemeinen Formel



wobei unter C irgendwelche organische Substanz auf der Stufe des Kohlenstoffes selbst (etwa Kohlenhydrat) zu verstehen ist. Es handelt sich also um eine gekoppelte Oxydoreduktion.

Irgend ein Anzeichen, daß außer NH_3 andere Reduktionsprodukte auftreten, liegen nicht vor. Bei normalem Umsatz ist auch kein NH_3 nachweisbar, weil es sofort weiter zu Aminosäuren aufgebaut wird. Nur wenn man unphysiologische Bedingungen übermäßiger Reduktion herstellt, läßt sich NH_3 direkt in der Außenflüssigkeit nachweisen.

Sehr wichtig ist die Feststellung, daß dieser Prozeß noch weit mehr cyan-empfindlich ist als die Assimilation der Kohlensäure. Eine HCN -Lösung von 10^{-5} n. (1:100000) hemmt fast vollständig, auch CO hemmt. Es spielen also auch bei diesem Mechanismus die Eisensysteme, die **A t m u n g s f e r m e n t e** eine Rolle, trotzdem es sich hier nicht um die Aktivierung von molekularem O_2 , sondern um Oxydo-reduktion mit gebundenem Sauerstoff handelt, die sonst meist unempfindlich gegen Cyan ist.

Der **A r b e i t s a u f w a n d** dieser gekoppelten Reaktion beträgt (in freier Energie berechnet) 68000 gcal. Dazu verbraucht sie, wenn man, wie sehr wahrscheinlich, Oxydation von Kohlenhydrat annimmt, 230000 gcal., von denen also rund 160000 als irreversibler Wärmeanteil frei werden. Der Vorgang hat also einen Wirkungsgrad von rund 30 %.

Endlich ist noch wichtig, daß diese Nitratreduktion **n i c h t s** mit der Assimilation der Kohlensäure zu tun hat. Sie ist nicht abhängig von der Zufuhr strahlender Energie, sondern eine **D u n k e l r e a k t i o n**, die auf Kosten der freien Energie der Atmung verläuft. Sie wird zwar durch Bestrahlung verstärkt, aber auf Grund sekundärer Mechanismen. Hier tritt eine Assimilation der im Prozeß selbst von der grünen Alge gebildeten Kohlensäure hinzu; es wird das Stadium des „C“ wieder hergestellt, so daß dadurch der Prozeß katalytisch beschleunigt wird. Bei dieser Sachlage liegt rein energetisch kein Grund vor, warum die Tierzelle diese Reduktion nicht ebenfalls vornimmt, Ammoniak bildet und assimiliert. Diese Frage liegt um so näher, als ja auch die Bakterien mit ihrem dem tierischen mangels der Aufnahmefähigkeit von Sonnenenergie ähnlichen Hauptstoffwechsel die Reaktion vollziehen.

Leider können wir diese Frage nicht beantworten. An sich vollzieht sich die Reduktion von Nitraten überall, wo „aktiver Wasserstoff“ aus Metaboliten und geeignete Enzyme vorhanden sind: so kann z. B. das **SCHARDINGER-Enzym** der Milch den Wasserstoff der dehydrierten Aldehyde oder Purine ebenso gut auf Nitrate übertragen wie auf Methylenblau u. dgl. Trotzdem sind Nitrate anscheinend niemals Nährstoffe für die Tierzelle. Es sieht beinahe so aus, als ob dies mehr daran liegt, daß die Tierzelle nichts mit den Reduktionsprodukten anzufangen wüßte, die alle in höherer Konzentration giftig sind, als an der Unmöglichkeit, die Reduktion als solche zu vollziehen.

Die Stickstoffsammler. Eine besondere Rolle im Haushalte der Natur spielen einige Mikroben durch ihre Fähigkeit, das an sich sehr reaktionsträge Molekül des Stickstoffes N_2 aufzuspalten und Wasserstoff anzulagern, NH_3 zu erzeugen, das dann freilich sofort gebunden wird wie bei der Assimilation des NH_3 selbst.

Die Reaktion $\text{N}_2 + 3 \text{H}_2 = 2 \text{NH}_3$ ist an sich eine spontane, d. h. arbeitleistende Reaktion mit freier Energie. Aber ihre Reaktionsgeschwindigkeit ist bei niedriger Temperatur außerordentlich klein, so daß sie sich in der freien Natur kaum vollzieht.

Sie bedarf der *A n r e g u n g*, wie dies bei der technischen Ammoniaksynthese nach *HABER-BOSCH* eine Katalyse bei erhöhter Temperatur bewirkt, und wie die geringen, in der Atmosphäre sich findenden Mengen von Ammoniumnitrat durch elektrische Entladungen entstehen. Es muß eben erst einmal durch Zuführung einer Anfangsenergie die Bildungsenergie des N_2 aus freien N-Atomen (je Mol 274 000 gcal) überwunden werden; dann erfolgt eine Kettenreaktion, wahrscheinlich über das Diimid $HN = NH$, resp. Hydrazin, oder Hydroxylamin. Diese Kettenreaktion kann derart in Gang gebracht werden, daß atomares H oder atomares N entsteht, und dann die Reaktion in sich immer wieder neue freie Atome erzeugt, so daß sie dann ohne erneute Anregung weiterläuft, was eben das Wesen einer „Kettenreaktion“ ausmacht.

Was nun bei der technischen *HABER-Synthese* die Anwendung anorganischer Katalysatoren bei erhöhter Temperatur bewirkt, das leisten biologische Katalysatorsysteme in gewissen Mikroben, also *E n z y m e* (*Azotase* nach *BURK*), die aber noch nicht aus der lebenden Zelle isoliert werden konnten. Interessant ist, daß diese Enzyme zu ihrer Wirkung metallische Aktivatoren gebrauchen, von denen einer *M o l y b d ä n* sein muß, das nur im Versuch durch Vanadium ersetzt werden kann. Es entsteht auch hier zuerst NH_3 , dann sofort *A m i n o s ä u r e n*.

Indessen gilt die Freiwilligkeit dieser Reaktion natürlich nur, wenn bereits Wasserstoff als H_2 vorhanden ist. Etwas H_2 enthält die Atmosphäre, und so könnte in der Tat ein Teil dieser Stickstoffbindung sich spontan vollziehen; ferner besteht die Möglichkeit, daß sie mit Wasserstoff abgebenden *G ä r u n g s p r o z e s s e n* gekoppelt ist. Aber meist wird der Wasserstoff doch wohl erst aus Wasser freigesetzt werden müssen, eine umgekehrte Knallgasreaktion: $H_2O \rightleftharpoons H_2 + O$; für diese beträgt der Aufwand an freier Energie bei $25^\circ C$ ca. 57000 gcal. Dieser Aufwand muß also im Lebenshaushalt der Mikroben durch Energiefreisetzung bei der Oxydation im *A t m u n g s p r o z e ß* gewonnen werden, also hauptsächlich aus Kohlenhydraten. Man hat berechnet, daß etwa 1 Molekül Zucker oxydiert werden müßte, um 10 Moleküle NH_3 aus Wasser zu bilden; jedoch ist der Wirkungsgrad der Reaktion sehr schlecht; es wird also viel mehr Zucker bei dieser Reaktionskoppelung oxydiert, als nach dieser Berechnung nötig wäre.

Diese Assimilation des freien Stickstoffes ist biologisch einigen wenigen Gruppen von Bakterien zugeordnet. Die eine Gruppe sind freilebende Organismen, die in jedem Boden vorkommen: zuerst wurde der Vorgang experimentell festgestellt 1895 von *WINOGRADSKY* an *Clostridium pasteurianum*. Dies ist ein Anaerobier, aerob lebt u. a. *Azotobakter*. Es gibt wahrscheinlich sehr viele Bakterien, deren N-Bindungsvermögen fakultativ ist, d. h. die zwar imstande sind, Stickstoff zu assimilieren, es aber nicht tun, so lange ihnen gebundener Stickstoff zur Verfügung steht.

Die andere Gruppe bilden die hauptsächlich an Leguminosenwurzeln gebundenen *Knöllchenbakterien* (*HELLRIEGEL* und *WILFARTH* 1888), deren verschiedene Arten man als *Bakt. radicola* zusammenfaßt. Sie finden sich nur in den „Knöllchen“, den Wurzelanschwellungen der Leguminosen, und zwar scheinen sie z. T. spezifisch auf das Zusammenarbeiten mit einer bestimmten Pflanzenart eingestellt zu sein, denn die von Erbsen fördern (im Aufguß) nicht die Assimilation von Lupine und Seradella. Den direkten Nachweis der Bildung von Aminosäuren auf Sand-Kulturen hat *VIRTANEN* erbracht.

Ähnliche Beziehungen bestehen bei einigen tropischen Rubiaceen und Myrsinaceen, aber an den Blättern; die Bakterien finden sich hier schon in den Samen. Ebenso steht es mit den Wurzeln von Erlen u. a. Bäumen, die einen Stickstoff assimilierenden Aktinomyeten beherbergen. Und diese Verhältnisse leiten wieder über zu einem anderen Typus, der *Mycorrhiza*-Bildung, bei der ein Pilz in den Zellen oder zwischen den Zellen der Wurzeln lebt, Stickstoff assimiliert und dann von den Verdauungskräften der Wirtspflanze aufgelöst und verbraucht wird. Es muß indessen betont werden, daß die Bindung von Luftstickstoff durch diese Mycorrhizen noch nicht zweifelsfrei erwiesen ist: sie nutzen vielleicht nur organische Stoffe des Humus aus, an die die Pflanze ohne sie nicht heran kann. Man kann also vermuten, daß die Fähigkeit, gasförmigen Stickstoff umzuformen, unter den Mikroben sehr weit verbreitet ist, aber die Einzelheiten sind noch völlig unerforscht.

Es ist rein chemisch betrachtet schwer einzusehen, warum dieser Elementarvorgang nur auf einige wenige Zellarten beschränkt sein sollte, da seine energetischen Bedingungen überall gegeben sind; so weist BURK mit Recht darauf hin, daß die Bedingungen für die gekoppelte Stickstoffbindung energetisch überall vorliegen können, wenn z. B. Wasserstoff durch Dehydrierungsprozesse vorübergehend frei wird; indessen haben bisher alle Beobachtungen über solche Vorgänge bei anderen Lebewesen der Kritik nicht standgehalten.

Jedenfalls ist eines sicher: Für den Bedarf auch der höheren Pflanze an gebundenem Stickstoff ist auf die verschiedenste Weise gesorgt; diese wichtige Funktion, die Sicherung der Eiweißsynthese ist mit besonderen Vorsichtsmaßregeln umgeben, um nie zu versagen. Die Stickstoffsammler dienen aber nicht nur dazu, diese spezielle Versorgung der Pflanzen mit zu sichern, sondern haben ihre ganz allgemeine Bedeutung in der Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes im Haushalt der Natur als Gegenspieler der Kräfte, welche den gebundenen Stickstoff in gasförmigen überführen, besonders also der Tätigkeit der denitrifizierenden Bakterien.

B. Die Wege des Aufbaus.

I. Allgemeines.

1. Hydrolyse.

Während wir in den vorausgegangenen Zeilen über die Wege des Aufbaues der organischen Substanzen der Zelle nur allgemeine Richtlinien geben konnten, da uns die chemischen Staffeln in den Einzelheiten durchweg noch unbekannt sind, können wir beim Abbau schon mehr Farbe in das Bild hineinbringen. Zwar sind uns auch hier sehr wichtige Dinge nicht bekannt; aber wir sind doch in anderen ebenso wichtigen Dingen bereits in der Lage, Etappe für Etappe des Abbaues zwischen gewissen Punkten genau anzugeben. Freilich bezieht sich dies immer nur auf Teilprobleme: irgendwo kommen wir immer noch an die Grenzen unseres Wissens; dann helfen noch eine Strecke gut gestützte Arbeitshypothesen weiter, und dann ist es aus. Wir haben dann zwar noch Vorstellungen und Möglichkeiten, aber nicht einmal bestimmte Gründe, uns der einen oder anderen Hypothese zuzuneigen.

Genau bekannt in allen Fällen ist uns die stets primäre Etappe, die *Hydrolyse*. Es handelt sich hier darum, aus den hochmolekularen Stoffen, die der Organismus teils zu Aufbauzwecken des eigentlichen

Zellsystems errichtet, teils zu Depotzwecken herstellt und ablagert, die chemisch aktiven Zellstoffe wieder herzustellen. Diese Vorgänge verlaufen alle nach demselben Schema. Es tritt Wasser (*hydor*) ein, das gewisse Bindungen löst (*lysis*), daher Hydrolyse. Bei den Proteinen sind es die Peptidbindungen —CO—NH— ; es entstehen dabei in unscharf zu sondernden Etappen erst Peptone, dann längere oder kürzere Polypeptide und schließlich freie Aminosäuren.

Bei den Kohlenhydraten ist der Vorgang eine Lösung der Glykosidbindungen zwischen den einzelnen Hexosemolekülen. In den wichtigsten Fällen, bei Stärke und Glykogen, handelt es sich dabei um Glucose, die schließlich als eigentliches Substrat der weiteren Umsetzungen entsteht, gelegentlich (Inulin, Rohrzucker) um Fructose, oder (Milchzucker) um Galactose.

Indessen spielen diese letzteren Spaltungen im eigentlichen Zellstoffwechsel gar keine oder nur eine sehr geringe Rolle. Sie kommen nur bei der vorbereitenden Herrichtung der zugeführten Nahrungsstoffe im Darmkanal, also bei der Verdauung, in Betracht; sowie bei der Mobilisierung von Reservekohlenhydraten in der Pflanze. Davon wollen wir also absehen und auch die den Bakterien des Darmes vorbehaltene Spaltung von Cellulosen und anderen Polyosen beiseite lassen.

Im tierischen Zellstoffwechsel kommt überhaupt nur eine Reaktion, die Zerlegung des Glykogens über Maltose in Glucose in Frage. Im pflanzlichen Stoffwechsel ist die Liste etwas reichhaltiger: hier kommen außer Stärke und Inulin noch gewisse leichter aufspaltbare β -Glucane vom Typus des Lichenins als Reservestoffe in Betracht; außerdem aber noch Mannane, Galactane und Pentosane.

Die Fette unterliegen der Hydrolyse in Fettsäuren und Glycerin; eigentliche Wachse, d. h. Fettsäureester einwertiger höherer aliphatischer Alkohole, werden im Zellstoffwechsel nicht angegriffen.

Wohl aber findet eine anscheinend sehr leicht reversible Verseifung von Cholesterinestern statt, die Palmitin-, Stearin- und Ölsäure an Cholesterin gebunden enthalten. Die Phosphatide endlich werden ebenfalls hydrolytisch zerlegt und leicht wieder aufgebaut; es entstehen dabei neben freien Fettsäuren Cholin bzw. Colamin, und Glycerinphosphorsäuren.

Bei den Nucleinsäuren findet eine Zerlegung der komplizierter gebauten Polynucleotide in die einfachen Nucleotide statt, sodann eine weitere hydrolytische Abspaltung von Phosphorsäure zu den Nucleosiden, und schließlich noch deren Spaltung in freie Purine bzw. Pyrimidine und die zugehörigen Kohlenhydrate.

Die Nucleinsäuren werden also Stück für Stück in ihre Bausteine zerlegt; jedoch tritt hier in der Regel die Komplikation ein, daß nicht wie sonst die hydrolytische Zerlegung erst beendet wird, ehe weitere eingreifendere Abbauvorgänge einsetzen; daß vielmehr bereits an den Nucleosiden und sogar schon den Nucleotiden desaminierende Vorgänge einsetzen, so daß die endgültige Spaltung dieser Reaktion nachfolgt.

So wird z. B. im Muskel das Nucleotid Adenylsäure bereits desaminiert, jedoch dient dieser Vorgang bestimmten regulierenden Mechanismen der Muskelfunktion, auf die wir hier nicht einzugehen haben.

Die Hydrolyse als der erste Grundprozeß des Abbaues ist also charakterisiert einerseits durch die Einfachheit und Gleichförmigkeit des chemischen Verlaufes; sie ist aber weiterhin biologisch gekennzeichnet dadurch, daß die Vorgänge, gemessen an dem Hauptziel des

Ablaufes der Zellprozesse nur Vorbereitung sind: sie liefern überaus wenig an freier E n e r g i e. Im Wärmemaß gemessen verlaufen z. B. die Proteinhydrolysen überhaupt ohne merkliche Freisetzung von Energie, aber auch bei den Polyosen und Fetten werden nur sehr geringe, für die Ökonomie der Zellarbeit kaum in Betracht kommende Mengen frei. Deshalb sind auch alle diese Vorgänge so leicht unter den Bedingungen der lebenden Substanz reversibel; beim Wechsel des Milieus werden die Bausteine ebenso spielend zu den höheren Komplexen aufgebaut, wie diese zerlegt. Es handelt sich bei diesen Vorgängen tatsächlich um nichts anderes, als Bereitstellung der Substanzen in möglichst geeigneter, angriffsfähiger Form für die dann einsetzenden eigentlichen Prozesse des Abbaues.

2. Desmolyse.

Die Prozesse des Abbaus tragen ein ganz anderes Gesicht; es handelt sich um tief eingreifende, den Bau der Zellstoffe in der Richtung auf größte Einfachheit hin verändernde, durchaus nicht mehr ohne weiteres reversible Vorgänge, die das Gegenspiel bilden gegen die prinzipiell aufbauenden und im wesentlichen der autotrophen Pflanze vorbehaltenen Prozesse. Energetisch sind diese Abbauprozesse dadurch charakterisiert, daß sie einen erheblichen Anteil der dem System innewohnenden freien E n e r g i e herausholen, wenn nicht die ganze freie Energie. Chemisch sind sie charakterisiert dadurch, daß sie die „Dissimilation“ vollziehen im Gegensatz zur Assimilation, daß sie die unter Energieaufwand hergestellten K o h l e n s t o f f k e t t e n lösen und — ganz oder teilweise — oxydieren. Deshalb tragen alle diese Prozesse des Abbaues den gemeinsamen Namen D e s m o l y s e im Gegensatz zur Hydrolyse (griech. *desmós*, Band).

Das letzte Endziel dieser Desmolyse liegt klar: es handelt sich darum, den gesamten Prozeß der Assimilation wieder rückgängig zu machen; die gesamte aufgespeicherte Energie wieder in Bewegung zu setzen. Geht der Aufbau aus von $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ und verläuft reduktiv unter Abgabe von O_2 , so soll also die Desmolyse bewirken: Entstehung von $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ unter A u f n a h m e v o n S a u e r s t o f f. Dies der Hauptvorgang; von der Dissimilation des organisch gebundenen Stickstoffes, der bei der Desmolyse wieder zu NH_3 wird, sei bei dieser prinzipiellen Erörterung abgesehen. Es handelt sich also bei dem Endzweck um eine O x y d a t i o n, um ein Hereinziehen von freiem Sauerstoff in die chemischen Vorgänge.

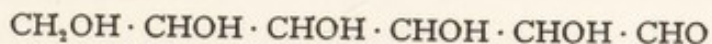
Nun gibt es einen Weg, um Kohlenstoffverbindungen analoger Natur, also Kohlenhydrate und Fette, jäh und unmittelbar diesen Weg zu führen, wenn man sie nämlich bei hoher Temperatur mit Sauerstoff zusammenbringt, wenn man sie „v e r b r e n n t“. Infolge der äußerlichen Analogie hat man seit LAVOISIER's Zeiten von einer „Verbrennung der Nährstoffe“ im Tierkörper gesprochen; indem man mehr oder weniger ausdrücklich solche Vorgänge schneller und sozusagen direkter Verbindung mit Sauerstoff gemeint hat, also verbunden mit Auftreten hoher Temperaturen. Man folgerte daraus den Charakter des Organismus als einer W ä r m e m a s c h i n e (wie die Dampfmaschine) und führte so theoretisch die ganze Stoffwechselphysiologie auf einen Irrweg, aus dem sie sich nur mühsam befreien konnte. Darauf wird im Kapitel „Energetik“

näher einzugehen sein. Diese primitive Vorstellung einer „Verbrennung“ der Nährstoffe existiert für die moderne Zellphysiologie nicht mehr, wenn man auch bisweilen noch dies Wort als eine bequeme Bezeichnung des Gesamtprozesses anwendet.

Wir stellen uns die Desmolyse ganz anders vor: als eine Anzahl von Folgereaktionen, die jede für sich mit einer Verminderung der Energie des Systems erfolgt, so daß also auch schon bei der Reaktion als solcher Wärme auftritt; aber diese Wärmemengen werden in zahllosen Elementen von solcher Kleinheit, also mit gewaltigen Oberflächen, relativ langsam abgegeben, daß jähe Temperatursteigerungen über das Niveau der allgemeinen Durchschnittstemperatur von (beim Säugetier) 39° C nicht auftreten. Dieser langsame Oxydationsvorgang erstreckt sich über zahlreiche Zwischenstufen hin, indem er immer neue Gebilde schafft, an denen wieder neue Abbauprozesse einsetzen, bis schließlich das Endziel erreicht ist.

Wenn auch nach dem Gang des Prozesses schließlich das Eingreifen freien Sauerstoffes notwendig ist, so hat doch die Erforschung dieser Probleme die ungemein wichtige Tatsache gelehrt, daß durchaus nicht in jeder Phase dieser verwickelten Vorgänge der Sauerstoff der Luft beteiligt ist. Wir können sogar mit einem gewissen Maß von Schematisierung sagen, daß der Anfang der Desmolyse zum mindesten in dem klassischen Schulfall des am besten bekannten Abbaues der Hexosen stets ohne Beteiligung von freiem Sauerstoff verläuft. Wir verzeichnen hier nichts anderes als Vorgänge, bei denen ohne Hinzutritt anderer chemischer Stoffe als des Wassers Verschiebungen von Wasserstoff und Sauerstoff in der Weise eintreten, daß der eine Teil des reagierenden Moleküls wasserstoffreicher bzw. sauerstoffärmer, ein anderer Teil wasserstoffärmer bzw. sauerstoffreicher wird. Es sind also Prozesse ganz allgemein ausgedrückt der Oxydoreduktion, chemisch präziser der **Hydrierung**, d. h. Wasserstoffanreicherung eines Teiles, **Dehydrierung**, d. h. Entziehung von Wasserstoff, an dem anderen Teil. Grundsätzlich ändert sich daran auch noch nichts, wenn unter dem Einfluß dieser intramolekularen Verschiebungen nun schon die erste Desmolyse eintritt, wenn also z. B. ein Hexosemolekül so ungleichmäßig belastet wird, daß es an dem Mittelpunkt der Kette bricht und so zwei C₃-Ketten entstehen. Dann können an Stelle der Dehydrierung bzw. Hydrierung im Molekül selbst Austauschprozesse zwischen diesen Phasen entstehen, die immer noch ohne Luftsauerstoff verlaufen, also reine Oxydoreduktionen sind.

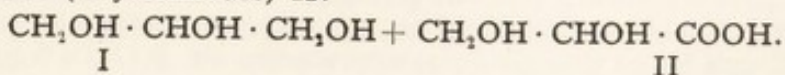
Es sei hier rein schematisch ein solcher Fall formuliert: die Hexose mit ihrem ziemlich gleichmäßig verteilten Sauerstoff



zerfällt zunächst durch innere Verschiebungen in zwei noch gleiche Bruchstücke (Glycerinaldehyd):



Nun geht die Verschiebung unter Aufnahme von Wasser an die Aldehydgruppen weiter; die **Dismutation** schafft eine hydrierte Phase I (Glycerin) und eine dehydrierte Phase (Glycerinsäure) II:



In Wirklichkeit verläuft der erste Akt des Zuckerabbaus nicht genau nach diesem Schema, schon deswegen nicht, weil noch Phosphorsäure dabei mitwirkt; aber für die reine Schematisierung der Art dieser Vorgänge mag es um so eher hingehen, als alle Vorgänge des Zuckerabbaus nicht zu streng isoliert vorhandenen „Stoffen“, sondern zu höchst verwickelten Gleichgewichten mit und ohne Einbeziehung von Wasser zu „Hydratformen“ führen.

Es können sich in diesem in mannigfachen Stufen verlaufenden Prozeß sogar fremde Phasen hineinmischen: Stoffe, die an sich gar nicht in den Abbau hineingezogen werden, sondern nur dazu dienen, vorübergehend Wasserstoff aufzunehmen, als „Acceptoren“ zu dienen, und ihn wieder an andere stärkere Acceptoren abzugeben, vor allem nun an den dann eintretenden Sauerstoff. Wenn ein solcher Vorgang den Endeffekt hat, daß der so verlagerte Wasserstoff nunmehr schneller oxydiert wird, als ohne Intervention dieses fremden Acceptors, so wirkt dieser als Katalysator; auf diesem Modus der Hereinziehung von Systemen, die abwechselnd Wasserstoff aufnehmen und wieder abgeben können („reversible Redox-Systeme“) beruht die ganze Katalyse des desmolytischen Abbaus, sowohl durch Fermente („Gärungsfermente“, „Oxydasen“), wie durch nicht enzymatische „Zwischenkatalysatoren“ (Glutathion, einige Hormone und Vitamine); darüber im IV. H.T.

Das Endbild dieser Oxydoreduktionen formt sich also so, daß ein Teil der Phasen mit einem Maximum an Wasserstoff beladen ist, ein anderer Teil nur ein Minimum enthält. Das Minimum entspricht bei organischen Verbindungen einer Carboxylgruppe COOH , und in der Tat wird das Endziel der oxydo-reduzierenden Desmolyse grundsätzlich dadurch erreicht, daß sich Carboxylgruppen ausbilden, und dann als CO_2 abgespalten werden; es entsteht also bereits auf diesem Wege Kohlendioxyd, das eine wesentliche Endprodukt des Stoffwechsels.

Die anderen Phasen sind höchstmöglich hydriert: ihre Weiterverarbeitung geschieht nun dadurch, daß der Wasserstoff endgültig aus dem System herausgeschafft wird, und zwar durch Bindung an Sauerstoff zu Wasser.

Wir haben guten Grund, anzunehmen, daß das Eintreten des Sauerstoffes in den Prozeß der endgiltigen („terminalen“) Desmolyse niemals einen anderen Sinn hat, als die Oxydation von Wasserstoffen zu Wasser. Die beiden typischen Stoffwechsel-Endprodukte entstehen also in zwei verschiedenen Mechanismen: das CO_2 rein durch Oxydoreduktion, als Produkt von Dehydrierungsprozessen ohne freien Sauerstoff, das H_2O als wahres Oxydationsprodukt aus überständigen gelockerten Wasserstoffen, und zwar durch freien Sauerstoff.

Das will aber nichts anderes besagen, als daß der ganze Prozeß der „Atmung“, d. h. der terminalen Oxydation durch Luftsauerstoff, nichts anderes ist als eine Knallgasreaktion, der einfachste Vorgang von der Formel $2 \text{H}_2 + \text{O}_2 = 2 \text{H}_2\text{O}$.

Alle anderen Vorgänge des Zellstoffwechsels dienen nur dazu, diesen Endeffekt vorzubereiten, zu dem letzten Vorgang der gewaltigen Energieentwicklung der Knallgasreaktion hinzuführen, die je Mol H_2O 68275 gcal im Wärmemaß, ca. 57000 an freier Energie (bei 25°) liefert. Die Energie der anderen Reaktion $\text{C} + \text{O}_2 = \text{CO}_2$ tritt nicht in dem Endstadium auf. Sie ist an sich natürlich vorhanden, wird aber dadurch verschleiert, daß die Zelle ja nicht H_2 an sich mit seiner großen Energie oxydiert, sondern Stoffe vom Typus CH_2O , die natürlich eine viel geringere relative Verbrennungswärme haben. Anders ausgedrückt: bei der Bildung der organischen Stoffe, also z. B. von CH_2 -Gruppen aus C und H, ist Energie freigesetzt worden als Bildungswärme der

betr. Stoffe; dieselbe Menge muß nun intern aufgewendet werden, um C und H wieder zu trennen und einzeln zu oxydieren. Es wird also sozusagen die latente Energie der Reaktion $C + O_2$ im System festgehalten und dazu verbraucht, um aus dem energieärmeren System CH_2O energiereicheren Wasserstoff zu machen.

Diese Stoffe vom Typus CH_2O werden also mit sehr geringem Verluste an freier Energie so lange umgemodelt, bis einerseits CO_2 sich abspalten kann, andererseits eben die Knallgasreaktion vor sich geht, die mit einem Schlage fast die ganze Energie der Stoffe liefert.

3. Anoxybiose und Oxybiose.

Bis dahin, also bis zum Einsetzen der „Atmung“, gehen nur *anoxymbiontische*¹⁾ Prozesse vor sich, und damit gewinnen wir den Zusammenhang mit den anderen biologischen Prozessen der Anoxybiose, die seit langem bekannt und unter dem Namen **Gärung** zusammengefaßt worden sind. Zahlreiche Mikroben vollziehen ohne Anteilnahme freien Sauerstoffes an den Zuckern diese Prozesse der Umlagerung, bei denen als primäre Produkte, sei es Milchsäure, sei es Alkohol und Kohlendioxyd, sei es daneben noch Glycerin und Essigsäure entstehen; zahlreiche andere Stoffe sind sekundäre Umwandlungsprodukte, die hier nicht interessieren.

Wichtig sind hier zwei Fälle. Einmal der glatte Zerfall in Milchsäure: $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2 C_3H_6O_3$. Hier machen die Prozesse der Oxydoreduktion schon auf einem früheren Stadium halt; Einzelheiten werden wir später besprechen. Andererseits aber die typische alkoholische Gärung $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2 CO_2 + 2 C_2H_5OH$: hier finden wir als Endprodukte, eben wegen des Nichteinsetzens der terminalen Oxydation, neben dem Endprodukt der höchstmöglichen Oxydation, CO_2 , das der höchstmöglichen Hydrierung, den Äthylalkohol C_2H_5OH .

Wenn wir nun von der Grundanschauung ausgehen, daß der *Atmung*, d. h. der terminalen Oxydation durch die Knallgasreaktion, ebenfalls solche Prozesse der anoxymbiontischen Umlagerung vorausgehen, so liegt der Gedanke nahe, daß diese auch in der Tierzelle ähnlicher Natur sein werden, wie bei den *Gärungen* der Mikroben. Daß dies tatsächlich der Fall ist, hat die moderne Forschung sichergestellt. Die Zelle der höheren Lebewesen hat bei Abschluß von Sauerstoff einen anoxymbiontischen Stoffwechsel mit Bildung von Milchsäure, aber auch (wenn auch seltener) Alkohol + CO_2 , und dieser zu denselben Endprodukten führende Prozeß verläuft auf grundsätzlich denselben Wegen und mit denselben Mechanismen.

Wir haben also als Ergebnis von grundlegender Bedeutung zu verbuchen, daß diese *Hauptvorgänge des Lebens* bei allen Lebewesen zu einer gewaltigen Einheit verschmelzen: daß es nicht, wie man bis vor kurzem annahm, zwei Typen des Zellstoffwechsels gibt, die in Mechanismen und Zielen verschieden sind, sondern nur einen einzigen; der

¹⁾ *An* = nicht, *oxy*, Abkürzung für Sauerstoff (Oxygenium), *bios*, Leben; also Leben ohne Sauerstoff.

Zellstoffwechsel besteht stets aus einem anoxybiontischen Spaltstoffwechsel, der **Gärung**, und einem oxybiontischen, in der Knallgasreaktion gipfelnden Endstoffwechsel, der **Atmung**.

Jede Zelle kann vorübergehend auf den Endstoffwechsel mit Sauerstoff verzichten, hat eine beschränkte Anoxybiose, und so ist es kein prinzipieller Gegensatz, sondern nur eine starke Differenzierung, wenn viele Mikroben stets einen vorwiegend anoxybiontischen Stoffwechsel neben geringfügiger Atmung haben (Kulturhefen), oder dauernd so gut wie ganz anoxybiontisch leben können (fakultative Anaerobier) oder sogar müssen: obligate Anaerobier, bei denen der Sauerstoff ein tödliches Gift ist, weil sie keine Katalase besitzen, welche das bei Anwesenheit von O_2 entstehende giftige Hydroperoxyd H_2O_2 bei anderen Zellen zerstört.

Der Sinn dieser Kombination von zwei Grundvorgängen ist ein doppelter: ein chemischer und ein biologischer.

Der chemische Sinn ist in Kürze folgender: die zur Erhaltung des Zellstoffwechsels bestimmten Stoffe sind selbst dann in der gebotenen Form nicht durch die Mittel des Stoffwechsels, durch den Sauerstoff mit Unterstützung der Zellkatalysatoren, der Enzyme, angreifbar, wenn wir nur an die reaktionsfähigsten Stoffe, die Zucker, denken. Es werden also ständig durch anoxybiontische Umlagerungen solche Stoffe hergestellt und im Vorrat gehalten, die viel leichter geneigt sind, ihren Wasserstoff dem zutretenden Sauerstoff zur Verfügung zu stellen, als die Zucker¹⁾. Dabei treten dann noch besondere katalytische Mechanismen auf, welche die Neigung zur Abgabe von Wasserstoff noch erhöhen, die enzymatische Dehydrierung im Sinne WIELANDS. Der anoxybiontische Stoffwechsel hat also dort, wo er nur die Vorbereitung der Atmung ist, den Sinn einer ständigen chemisch bedingten Bereitschaft der lebenden Substanz zum Einsetzen der Atmung.

Auf solche Zusammenhänge deuten auch die merkwürdigen Zahlen in den Verhältnissen zwischen Anoxybiose und Atmung, die MEYERHOF bei allen Lebewesen gefunden hat. Die MEYERHOF'sche Reaktion besagt folgendes: bei jedem anoxybiontischen Zuckerabbau werden wesentlich mehr Anteile des Zuckers in Gärprodukte umgesetzt, als dann bei der Atmung total oxydiert werden. So bildet der Muskel bei der Anoxybiose eine erhebliche Menge Milchsäure. Tritt nun Sauerstoff hinzu, so wird nicht diese gebildete Menge ganz oxydiert, sondern nur etwa (rein zahlenmäßig) der vierte bis sechste Teil davon; der Rest wird wieder zu Glykogen aufgebaut.

Das ist nur die äußerliche Bilanz; in Wirklichkeit wird wohl die gesamte Milchsäure in einer gekoppelten Reaktion unter Energieverbrauch wieder zu Glykogen, und die dafür nötige freie Energie liefert die Totaloxydation der entsprechenden Menge Zucker.

¹⁾ Im Hinblick auf spätere Auseinandersetzungen sei hier gleich angemerkt, daß man dieses „Geneigtsein“ des Wasserstoffes, vom Metaboliten weg zum Sauerstoff (oder zu einem anderen „Acceptor“) zu gehen, zahlenmäßig ausdrücken kann sozusagen durch einen „Druck“ des H von seinem chemischen Orte weg, durch ein Potential, ein Reduktionspotential, dem ein Oxydationspotential des Acceptors gegenübersteht. Diese Potentiale sind elektrisch in Volt zu messen, da jede Oxydoreduktion mit einer Wanderung von Elektronen einhergeht, worauf wir zurückkommen, ebenso wie auf die Bedeutung dieser „Red-Ox-Potentiale“ im Einzelnen.

Im Prinzip genau dasselbe findet sich bei Mikroben, die fakultativ anaerob sind. Bei Abschluß von Sauerstoff bilden sie wesentlich mehr Spaltprodukte (Milchsäure oder Alkohol + CO_2), bei Anwesenheit von Sauerstoff aber wird die Bildung der Spaltprodukte zugunsten der Bildung der Oxydationsprodukte eingeschränkt, die Gärung geht teilweise in Atmung über, um nun diese viel reichlicher fließende Energiequelle auszunützen. Dies hatte schon PASTEUR bei Schimmelpilzen gefunden und bei Hefen behauptet, seine Befunde wurden nicht anerkannt, und ihre prinzipielle Richtigkeit erst mit modernen Präzisionsmethoden durch MEYERHOF erwiesen. Die PASTEUR-MEYERHOF'sche Theorie von dem Zusammenhange zwischen Gärung und Atmung, die Bereitstellung in der Anoxybiose von größeren Mengen Spaltprodukten, als die Atmung brauchen kann, ist ein durchgehendes biologisches Grundgesetz.

Damit im Zusammenhang steht nun aber auch der biologische Sinn dieser Kombination. Er ist vorwiegend ein energetischer. Wenn auch der Energiegewinn der Gärung nicht groß ist, bei der Milchsäurebildung ca. 5 % der Energie des Zuckers, so ist er doch genügend, um — angesichts des schnellen Verlaufes aller Gärungen — bei großen Zuckerumsätzen (Mikroben, parasitische Würmer) den Energiebedarf des Stoffwechsels dauernd zu decken. PASTEUR faßte deshalb die Gärung der Hefen auf als eine Anpassung an den Mangel an Sauerstoff, als eine *vie sans air*. Und auch für die höher organisierte Zelle kann die Anoxybiose hinreichend sein, um sie über kurze Zeiten der Sauerstoffnot hinweg zu bringen, den Energiehaushalt vorübergehend zu decken, indem auch dann relativ große Mengen Kohlenhydrat in Bewegung gesetzt werden. Daß dann beim Eintreten genügender Sauerstoffversorgung nun nicht die gesamte Masse an Abbaustoffen („Milchsäure“) oxydiert wird, weil sie einmal da ist, sondern daß die PASTEUR-MEYERHOF'sche Reaktion einen erheblichen Teil wieder in Kohlenhydrat zurückverwandelt, ist eine Maßregel der Ökonomie, eine Ersparnis an Material, wohl auch eine Vermeidung übermäßiger und schädlicher Wärmebildung.

Hydrolyse, anoxybiontische Umlagerung und terminale Oxydation des Wasserstoffes sind also generell die Wege des Abbaues, die wir nunmehr an den wichtigsten Einzelgruppen in ganz großen Zügen verfolgen wollen.

II. Die Abbaustufen der Zellstoffe.

Was wir über diese Abbaustufen wirklich wissen, beschränkt sich der Hauptsache nach auf zwei Zellgruppen, die Nucleinsäuren und die Kohlenhydrate. Bei den ersteren tritt der Hauptmenge nach bei vielen Tieren nur ein Teilabbau ein; soweit ein Totalabbau zu Harnstoff erfolgt, ist sein Weg in den letzten Phasen auch noch zweifelhaft. Bei den Aminosäuren und Fettsäuren kennen wir nur die Abbauewege im großen und vereinzelte Etappen, ein volles Bild können wir nicht geben.

1. Abbau der Zucker.

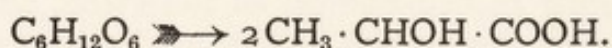
Bei den Kohlenhydraten wissen wir viel, aber noch nicht alles. Wir sind dank den neuesten Forschungen in der Lage, den anoxybionti-

schen Abbau klarzustellen, mit Ausnahme des allerersten Anfangs; dagegen haben wir für den endgiltigen Abbau zu H_2O und CO_2 noch keine ins Einzelne gehenden Kenntnisse. Der anoxybiontische Abbau zeigt zwar bei Mikroben und Tieren einige wohl grundsätzliche Differenzen; aber im Allgemeinen sind die Hauptlinien bei allen Lebewesen identisch. Da es ohnehin an dieser Stelle ganz unmöglich ist, auf die z. T. noch sehr unklaren und strittigen Einzelheiten einzugehen, wird ein Teil dieser Unterschiede hier garnicht zu erwähnen sein; wir können hier ohnehin nur das Allergrößte geben, was aber kein Verlust ist, weil die Einzelheiten zwar für den Spezialisten ungemein interessant sind, desto weniger aber für das Allgemeinbild der Vorgänge.

a) *Anoxybiontischer Abbau, Gärung.*

Im anoxybiontischen Abbau finden wir zwei Haupttypen, die beide längst bekannt und in der Natur weit verbreitet sind.

Der eine Typus ist die **Milchsäuregärung**. Durch den Lebensprozeß zahlreicher Mikroben ebenso wie durch die Wirkung der tierischen Zelle wird Zucker in Milchsäure übergeführt, und zwar entsteht sie quantitativ und ohne primäre Nebenprodukte zu zwei Molekülen aus einem Molekül Hexose:



Der andere Haupttypus ist die **alkoholische Gärung**, die Bildung von Alkohol und Kohlendioxyd nach der Gleichung $C_6H_{12}O_6 = 2 C_2H_5OH + 2 CO_2$. Sie wird bewirkt vor allem durch echte Hefen; findet sich aber anaerob auch bei Bakterien, Schimmelpilzen und höheren Pflanzen.

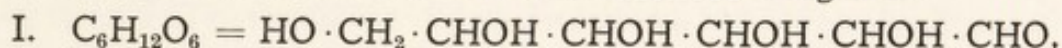
Auch hier bleibt kein Rest. Die zahlreichen „Nebenprodukte“, die man bei der Gärung durch lebende Hefen beobachtet, stammen entweder überhaupt nicht aus den Zuckern, sondern, wie z. B. die Bernsteinsäure, die Fuselöle, aus Aminosäuren, oder es sind sekundäre Umwandlungsprodukte.

Es ist nun ohne weiteres klar, daß sowohl die Milchsäurebildung wie die alkoholische Gärung nicht tatsächlich nach dem einfachen Schema des „Auseinanderfallens“ des Hexosemoleküls erfolgen kann. Es sind vielmehr ganz sicher Zwischenstufen in dem Prozeß vorhanden, und um deren Aufindung und Entstehungsweise dreht sich seit Jahrzehnten das wissenschaftliche Bemühen. Es mußte ein Stoff gefunden werden, der vier Bedingungen entspricht: erstens muß seine Entstehung aus Hexosen plausibel sein; zweitens muß er einen Weg zur Milchsäure weisen, drittens zum Alkohol und viertens zum Totalabbau.

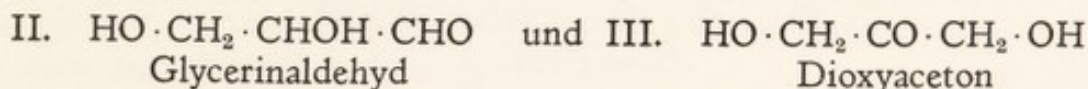
Bevor wir aber daran gehen, ein oberflächliches Bild davon zu geben, wie man sich nach den neuesten Ergebnissen den Abbau der Zucker vorstellt, müssen wir nochmals betonen, mit welch erheblichen Einschränkungen man bei diesen Vorgängen überhaupt von einem oder mehreren bestimmten Stoffen sprechen kann. Wir haben kein Mittel, die wirklichen Zustände in solchen komplizierten Gemischen hochempfindlicher organischer Stoffe in wässriger Lösung statisch zu erfassen; jede der

versuchten Deutungen ist ebenso richtig wie falsch, und zahllose mühevollen und heftigen Streitfälle sind nichts anderes gewesen, als eben Dispute um solche papiernen Gleichnisse. Um es also nochmals deutlich zu sagen: Wenn eine Hexose unter dem Einfluß eines Agens, das katalytisch ihre vorhandene Neigung zum Zerfall begünstigt, ob Alkali oder Metallsalze im Licht oder endlich Enzyme, beginnt sich zu zersetzen, so entstehen unendlich verwickelte Gleichgewichte mindestens zunächst von Hexose an sich in den verschiedensten Formen und von C_3 -Körpern verschiedener Struktur und verschiedenen Zuständen der Hydratisierung. Mindestens, denn in den allermeisten Fällen treten nun noch weitere Gleichgewichte hinzu, indem Ester der Phosphorsäure mit den verschiedensten Stufen dieser Gleichgewichte entstehen, die nun untereinander ebenso in Gleichgewichten stehen, wie die phosphorfreien Stufen an sich, und jeder PhS-Ester mit seiner phosphorfreien Stufe. Je nach den Bedingungen verlagern sich diese Gleichgewichte, und nur wenn man chemisch-präparativ in dieses feine Gewebe hineinfährt, dann erst bekommt man aus diesen Gleichgewichten bestimmte reine Stoffe heraus, indem dann nach dem Massengesetz sich diese Gleichgewichte ganz nach diesem einen bestimmten Stoff verlagern. So können wir aus den Gemischen des Zuckerabbaues je nachdem gewinnen Milchsäure oder Brenztraubensäure oder Methylglyoxal oder PhS-Ester verschiedener Art, die man nun alle mit gleichem oder beinahe gleichem Recht als „Zwischenprodukte“ des Zuckerabbaues ansehen kann. Nur so ist der neuerdings wieder entfachte Streit zu werten, ob das PhS-freie Methylglyoxal oder PhS-Ester ähnlicher Stoffe die „eentlichen“ Zwischenprodukte sind. Diese Dinge sind von höchstem Interesse für den Spezialisten; hier müssen wir uns damit begnügen, die allgemeinen Richtlinien wiederzugeben. Dazu müssen wir zunächst die Bekanntschaft der in Frage kommenden chemischen Stoffe als solche machen, sonst kommen wir nicht zu einer Klarheit.

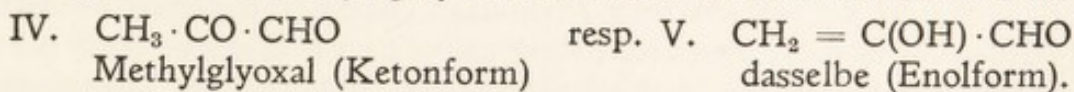
Wenn wir von dem Formelbild einer Hexose ausgehen:



und zunächst die PhS-freien Umwandlungsprodukte betrachten, so interessiert für den Abbau in erster Linie der formelmäßig glatte Zerfall in die Triosen, Zucker mit drei Kohlenstoffatomen $C_3H_6O_3$, von denen es zwei gibt, eine Aldose und eine Ketose: Glycerinaldehyd und Dioxyaceton.

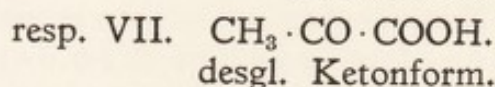
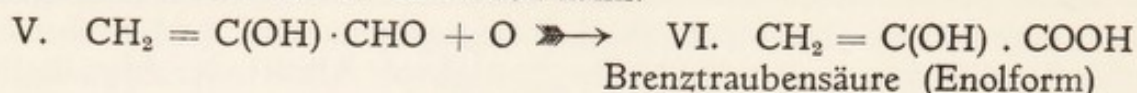


Ein weiteres wichtiges Produkt, das sich aus Zuckerabbau-gemischen isolieren läßt, ist das Methylglyoxal, zu schreiben als Keton oder als Enol.

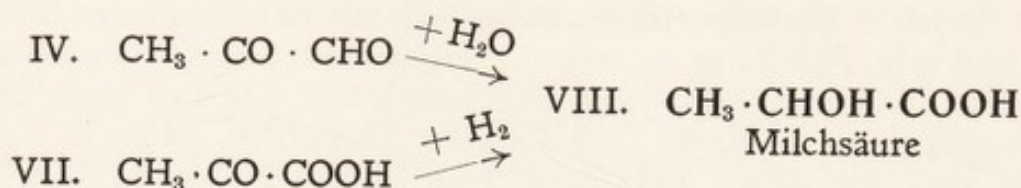


Die Form V ist für die biologische Entstehung wichtiger, weil man sie auffassen kann als durch Austritt von Wasser aus II entstanden. Auch für den weiteren Abbau ist sie insofern wichtiger, als sie durch Oxydation übergeht in die heute einstimmig als wichtigste

Abbaustufe angesehene **Brenztraubensäure** in der Enolform (VI); diese kann aber ebenso leicht in die Ketonform (VII) übergehen, wie diese auch direkt aus IV entstehen kann.

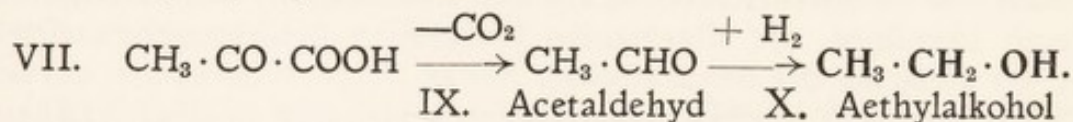


Andererseits sind auch die Ketonformen IV und VI mit der ausgebildeten **Methylgruppe** (CH_3) wichtig für andere Phasen des Abbaus. Aus IV kann durch Anlagerung von H_2O **Milchsäure** entstehen, das eine Endprodukt des sauerstofflosen Abbaus ($\text{IV} \rightleftharpoons \text{VIII}$)

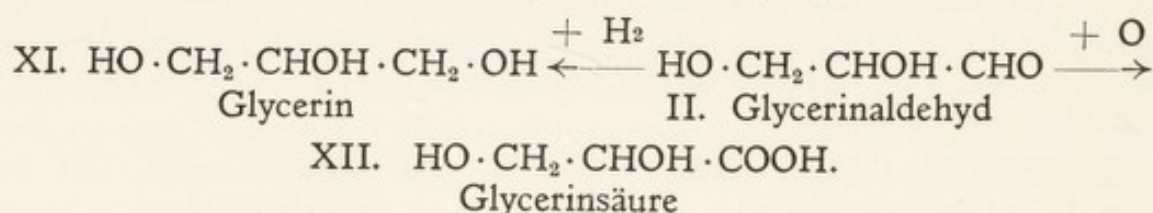


Milchsäure kann aber ebensogut entstehen aus Brenztraubensäure durch Reduktion ($+\text{H}_2$), ($\text{VII} \rightleftharpoons \text{VIII}$); und es ist heute anerkannt, daß sie sehr häufig derart entsteht.

Endlich führt noch von der Brenztraubensäure weiter der Weg zum **Acetaldehyd** (Abspaltung von CO_2 , IX) und weiter durch Reduktion des Acetaldehyds zum **Aethylalkohol** (X), dem zweiten Endprodukt des Gärungsstoffwechsels, der also stets gleichzeitig mit Kohlendioxyd (CO_2) entsteht:



Zu diesen schon bisher stets als die entscheidenden Durchgangsstufen angesehenen Stoffen sind bei den Erörterungen der jüngsten Zeit noch zwei getreten, die zwar bekannt, aber als „Nebenprodukte“ angesehen waren, nämlich **Glycerin** (XI) und **Glycerinsäure** (XII):



Diese beiden Stoffe sind, wie die Formeln zeigen, am einfachsten als entstanden zu denken aus Glycerinaldehyd durch „Dismutation“, d. h. gleichzeitige Oxydation und Reduktion, wie bereits oben bemerkt. Diese beiden Stoffe sind heute sehr stark als wahre Zwischenprodukte in den Vordergrund der Erörterungen getreten, im Zusammenhang damit, daß man den **Phosphorsäure-Estern** eine noch größere Bedeutung zumißt, als dies schon vorher der Fall war. PhS-Ester treten in allen Stufen auf bis ausschließlich Milchsäure, Acetaldehyd und Äthylalkohol. Sie beginnen schon mit den Zuckern selbst, von denen

mehrere PhS-Ester mit einer PhS von Glucose und Fructose bekannt sind, und ein Ester mit 2 PhS-Resten an einer Fructose, das von A. HARDEN vor etwa 30 Jahren entdeckte „Zymophosphat“. Weiter spielen mit PhS-Ester der beiden Triosen, des Glycerins, der Glycerinsäure und der Brenztraubensäure.

Es ist mit Sicherheit erwiesen, daß zwei der wichtigsten Abbautypen der Zucker, in den Hefen und im Muskel (ebenso in den roten Blutkörpern) zwangsläufig über Zuckerphosphate verlaufen. Daneben gibt es noch in anderen tierischen Zellen einen phosphorfreien Abbau, über den noch nicht viel Sicheres bekannt ist, und von dem wir hier ganz absehen wollen. Über Zuckerphosphate geht der Abbau also jedenfalls, aber dabei bleiben zwei Hauptfragen offen: erstens über welche PhS-Ester geht der Abbau? Und zweitens, auf welcher Stufe wird die PhS wieder abgespalten, an den Zuckern selbst resp. gleich dahinter, oder erst auf tieferen Stufen? Eine dritte Frage, die nach der Entstehung dieser PhS-Ester im allerersten Stadium, dem „ersten Angriff“ der Zucker, schließt sich daran unmittelbar an.

Alle diese Fragen hängen eng zusammen: denn das heute im Vordergrund der Erörterungen stehende eine Schema des Abbaus geht davon aus, das HARDEN'sche Zymophosphat ganz in den Mittelpunkt zu stellen, während man bisher meist der Ansicht war, in diesem Stoff ein ziemlich belangloses und nur unter gewissen Umständen entstehendes Nebenprodukt des Abbaus zu erblicken. Demgemäß richtete sich bisher die Aufmerksamkeit mehr auf die Mono-Ester der PhS mit den Zuckern, von denen mehrere sowohl im Muskel wie in der Hefe in verschiedenen nach dem Namen ihrer Entdecker bezeichneten Gemischen auftreten, der NEUBERG-Ester, der ROBISON-Ester und der EMBDEN-Ester. Die Gemische bestehen stets aus einem PhS-Ester der Glucose und zweien der Fructose, aber es ist bisher nicht gelungen, für einen von ihnen sicherzustellen, daß er ein wahres Zwischenprodukt ist. Es ist daher nur natürlich, daß sich die Aufmerksamkeit allmählich von ihnen ablenkt und wieder mehr auf das Zymophosphat gerichtet wird. Die Sachlage ist noch immer höchst verwickelt und unklar, wir können hier nur ganz prinzipiell auf die beiden heute noch diskutierten Abbaumöglichkeiten hinweisen, wobei durchaus nicht gesagt werden soll, daß die eine Ansicht die andere etwa ausschließt; es können ebenso gut beide neben einander laufen mit Betonung des einen oder anderen Modus in den Gleichgewichten je nach den physiologischen Bedingungen oder dem chemischen Eingriff bei der Analyse der Gleichgewichte.

Die eine Theorie sieht ein Abbauschema vor, das wir hier nach seinem Hauptbearbeiter NEUBERG einfach das NEUBERG'sche Schema nennen wollen. Es stellt die Phosphate in den Hintergrund, sei es daß der Abbau überhaupt in der Hauptlinie ohne diese Bindung an PhS verläuft oder daß die PhS bereits in den ersten Stadien wieder abgestoßen wird, wenn sie beim „ersten Angriff“ ihren Zweck erfüllt hat.

NEUBERG läßt die ersten Stadien offen und stellt als erstes greifbares Produkt das Methylglyoxal hin, wobei man stillschweigend annehmen kann, daß es seinerseits wohl über den nicht nachweisbaren Glycerinalde-

hyd entstanden ist. Methylglyoxal (IV) läßt sich überall chemisch nachweisen, wo Zucker abgebaut wird; und es bietet wie oben beschrieben alle Möglichkeiten der Weiterumwandlung einerseits zu Milchsäure (VIII) wie zu Brenztraubensäure und weiter zum Alkohol (VII, IX, X).

Demgegenüber vertreten insbesondere EMBDEN und MEYERHOF die Ansicht, daß die überragende Rolle des Methylglyoxals dadurch vorge-täuscht ist, daß dieser Stoff sehr leicht aus allen möglichen anderen Vorstufen durch rein chemische Maßnahmen künstlich entsteht, daß also sein Nachweis (bis 100 % auf den verbrauchten Zucker berechnet) nichts entscheidendes für seine wirkliche Rolle als Zwischenprodukt aussagt. Sie stellen an die Stelle des NEUBERG-Schemas ein anderes, das wir ebenso kurz als EMBDEN-Schema bezeichnen wollen. Es ist gekennzeichnet durch zwei Hauptmomente: erstens stellen die Autoren die PhS-Ester ganz in den Vordergrund in dem Sinne, daß die PhS haften bleibt während des ganzen weiteren Abbaus über die C₃-Körper bis zur Stufe der Brenztraubensäure, einer Phospho-brenztraubensäure, an der erst die Abspaltung der PhS erfolgt. Zweitens erklären sie die Bildung von Milchsäure als beständiges Endprodukt des sauerstofflosen Zuckerabbaus, die eine Hauptstütze des NEUBERG-Schemas darstellt, nicht aus einer einfachen Anlagerung von Wasser an Methylglyoxal, sondern aus einer Hydrierung (Reduktion) der Brenztraubensäure (VII zu VIII). Es ist also wichtig festzuhalten, daß bei der Stufe der Brenztraubensäure die beiden Schemata zusammenstoßen, die entscheidende Wichtigkeit dieser Substanz für den weiteren Abbau zu Alkohol + CO₂, resp. für den sich ebenfalls auf den Acetaldehyd aufbauenden unter Eingreifen von Sauerstoff verlaufenden oxydativen Endabbau der Zucker ist von keiner Seite bestritten.

Das gesamte Schema EMBDEN's, das zuerst von ihm nur für den Muskel erdacht war, und dann von MEYERHOF mit gewissen Änderungen auch für den Abbau zu Alkohol und CO₂ vorgeschlagen wurde, beruht darauf, als greifbares Anfangsstadium des Abbaues das Zymophosphat anzusetzen, also dem alten Streit über die Bedeutung dieses Stoffes in diesem Sinne ein Ende zu machen.

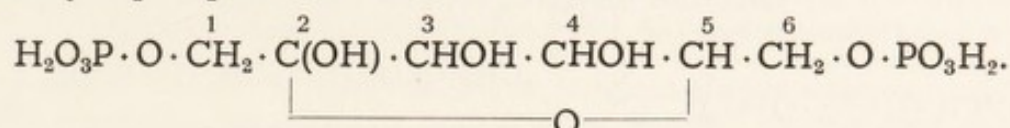
Damit wäre aber auch gleichzeitig ein anderes Problem im Prinzip mit gelöst, das bisher die allergrößten Schwierigkeiten machte, nämlich den Prozeß des „ersten Angriffes“ der Zucker wenigstens für den Fall aufzuklären, daß man den Zellen Glucose als Objekt des Abbaues vorsetzt, wie dies z. B. bei der Gärung durch Hefen und andere Mikroben der Fall ist. Daß damit noch nicht alle Probleme des ersten Angriffes geklärt sind, speziell nicht die beim Abbau der Kohlenhydrate des Muskels, also des Glykogens, werden wir später sehen. Aber immerhin wäre dies ein sehr wesentlicher Anfang.

Es würde dies in der Hauptsache darauf hinauslaufen, alle anderen künstlich isolierten Zuckerphosphate, also die verschiedenen einfachen oben erwähnten Phosphate der Zucker selbst als nebensächliche Kunstprodukte in den Hintergrund zu schieben; denn nur dieses Di-phosphat, das Zymophosphat, gilt als physiologisches Umwandlungsprodukt. Aus ihm entstehen dann durch an sich längst bekannte Spaltungen durch Fermente die Gleichgewichte der verschiedenen Mono-phosphate, die 3 genannten Ester-gemische, aber sie liegen wie es scheint eben nicht auf dem Hauptwege des Abbaus.

Nun hat dieses Zymophosphat eine sehr eigenartige Struktur, deren Kenntnisnahme selbst für unsere oberflächliche Schilderung notwendig ist.

Es ist nämlich erstens von der *Fructose* abzuleiten, während wir wie gesagt *Glucose* als Ausgangspunkt gewählt haben, und ferner enthält es nicht die gewöhnliche kristallisierte *Fructose*, sondern dieselbe alloiomorphe Form, wie sie auch im Rohrzucker vorkommt, nämlich die *Fructo-furanose*, die nun in C1 und C6 je eine Phosphorsäure gebunden hat: Zymophosphat ist eine *Fructo-furanose-di-PhS*.

Das Zymophosphat hat also die Formel:



Es ist also eine *Fructofuranose* mit der $< 2,5 >$ Sauerstoffbrücke, und es trägt an beiden Enden, an C1 und C6, also *s y m m e t r i s c h*, je eine Phosphorsäure

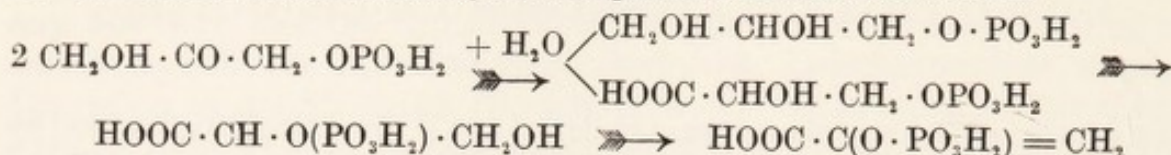
OP $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{---} \\ \text{OH} \end{array}$ (O · PO₃H₂). Das ist nun insofern höchst bemerkenswert, als man für den Fall, daß dieser Stoff das erste und eigentliche Umwandlungsprodukt der *Glucose* ist, für den „ersten Angriff“ gleich zwei wesentliche Umwandlungen voraussetzen muß: die Umwandlung der *Aldose Glucose* in die *Ketose Fructose* und die Verschiebung der Sauerstoffbrücke von der $< 1,5 >$ -Bindung der normalen *Glucose* zur $< 2,5 >$ -Bindung der am *Fructose*. Diese beiden Umwandlungen wären also der Hauptzug des „ersten Angriffes“ der *Glucose*.

Ein Wort noch über den Zusammenhang dieses Zymophosphats mit den Mono-Estern. Wenn man es bei Ausschluß des Systems der „Gärungsfermente“, also mit abgetrennten, nur PhS abspaltenden Fermenten (*Phosphatasen*) behandelt, entstehen trotzdem *Gemische*, die 3 oben genannten Ester, die nun neben zwei einfachen *Fructose-monophosphaten* (Abspaltung einer PhS, je nachdem in C₁ oder C₆, *ROBISON*) stets auch ein *Glucose-phosphat* enthalten; es tritt also eine Rückverwandlung in *Glucose* ein. Es ist nun sehr interessant, daß *ROBISON* vor kurzem festgestellt hat, daß diese Umlagerung *Fructose* → *Glucose* durch das reine Ferment nicht stattfindet, daß vielmehr ein besonderer *Aktivator*, eine „*Kinase*“ dazu nötig ist. Für diese Rückverwandlung von *Fructose* in *Glucose* ist also ein besonderer Apparat vorhanden, und so muß sie auch eine besondere Bedeutung haben, die man wohl in der Umwandlung der labilen *Fructose* in die beständige normale *Glucose* zum Zweck sei es der *Glykogenbildung*, sei es des Transportes zu suchen hat.

Wir setzen also mit *EMBDEN-MEYERHOF* dieses Zymophosphat als Anfangsstufe voraus. Dann haben wir den nächsten Schritt dank *MEYERHOF* gesichert: es gibt eine durch ein Enzym katalysierte Reaktion, in der das Zymophosphat glatt in 2 einseitig mit PhS beladene Moleküle *Triose*, und zwar *Dioxy-aceton* zerfällt, CH₂OH · CO · CH₂ · O · PO₃H₂. Es wird also durch die Belastung mit je einer PhS an beiden Enden das Zuckermolekül so gespannt, daß es in der Mitte in zwei völlig gleiche Hälften auseinanderbricht. Von dieser *Dioxy-aceton-PhS* geht dann der Abbau durch *Oxydo-Reduktion* weiter, wobei unter Durchlaufung der Stufen *Glycerin-PhS* und *Phospho-glycerinsäure* in verschiedenen Reaktionen, die hier nicht zu schildern sind, *Phospho-brenztraubensäure* entsteht, von der *Enolform* abzuleiten, als CH₂ = C(O · PO₃H₂) · COOH. Erst auf dieser Stufe wird die PhS abgespalten, indem nun durch eine

Reaktion mit der Glycerin-PhS eine Hydrierung der entstehenden Brenztraubensäure zu Milchsäure statthat, womit das eine Endziel des sauerstofflosen Zuckerabbaus, das Stadium der Milchsäure erreicht ist.

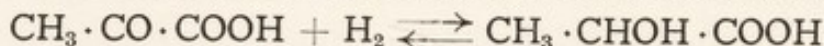
Der Weg zur Phosphobrenztraubensäure führt von der Dioxy-aceton-PhS durch eine Art Dismutation zu einem Gemisch von Glycerin-PhS und Phosphoglycerinsäure, bei der dann nach MEYERHOF die PhS von C₃ nach C₂ wandert, und aus der dann durch Wasserabspaltung die Phosphobrenztraubensäure entsteht:



Der letzte Akt ist dann die Abspaltung der PhS und die Hydrierung der Brenztraubensäure auf Kosten der Glycerin-PhS, bei der dann wieder Dioxy-aceton-PhS entsteht.

Es kann hier natürlich nicht unsere Aufgabe sein, zu der Frage kritisch Stellung zu nehmen, inwieweit dieses Schema nach EMBDEN-MEYERHOF nun mehr oder weniger die Allein herrschaft im sauerstofflosen Zuckerabbau hat. An sich besteht es zweifellos zu Recht, es sind beinahe alle Etappen dieses Weges experimentell belegt. Es gibt nur noch zwei Fragen: erstens ob es für alle Zellen gilt. Für die Hefegärung kann man die Phasen experimentell herbeiführen, und MEYERHOF hat zudem durch einige Erweiterungen das Schema auch für die alkoholische Gärung zurechtgemacht; ob es aber bei der natürlichen Alkoholgärung voll zutrifft, wissen wir noch nicht. Ebenso wissen wir es nicht bei anderen Organen als Muskel. Die zweite Frage ist, wie man die ja zweifellose Möglichkeit, aus allen Abbaugemischen Methylglyoxal herauszubekommen, damit vereinbaren kann. Ob nun Methylglyoxal immer nur ein rein chemisch aus den labilen Gleichgewichten umgebildetes Kunstprodukt ist, oder ob es auch beim natürlichen Vorgang auf irgend einer Stufe aus einer Phosphorsäure-verbinding entsteht, so daß beide Schemata ihre Bedeutung haben, das ist auch noch nicht aufgeklärt.

Für uns ist allein von Wichtigkeit, daß diese modernen Forschungen mit Sicherheit ergeben haben, daß der sauerstofflose Zuckerabbau unter der Wirkung der in den Zellen vorhandenen Gärungsfermente (Zymasen) unter allen Umständen zu den beiden Schlüsselsubstanzen **Brenztraubensäure und Milchsäure** führt. Beide Stoffe stehen im Verhältnis eines leicht umkehrbaren Gleichgewichtes mit einander, die Reaktion



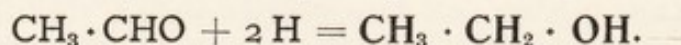
vollzieht sich bei starker Reduktionslage (Vorhandensein von „aktivem“ Wasserstoff) ebenso leicht von links nach rechts, wie sie bei Oxydationslage (Anwesenheit stärkerer „Acceptoren“ für Wasserstoff, z. B. freiem Sauerstoff), von rechts nach links verläuft. Das will sagen, daß beim anoxydativen Stoffwechsel, bei der „Gärung“, wo stets infolge Fehlen von Sauerstoff die Reduktionslage herrscht, Brenztraubensäure stets zum Hauptteil in Milchsäure übergehen muß, so daß diese unter den genannten Bedingungen als das stabile Endprodukt des sauerstofflosen Stoffwechsels auftritt. Das ist aber ebenso der Fall, wenn Milchsäure nach dem NEUBERG-Schema durch einfache Wasseranlagerung aus Methylglyoxal entsteht, wenn also keine oxydierenden Kräfte vorhanden sind, die am Methylglyoxal angreifen und es in Brenztraubensäure überführen. Von die-

sem allgemeinen Standpunkt aus betrachtet verschwindet die Bedeutung des feineren Mechanismus, ob nach NEUBERG oder nach EMBDEN, vollkommen; in jedem Falle kommen wir in der Anoxybiose unter den Bedingungen, wie sie in allen tierischen Zellen und bei den meisten Mikroben vorherrschen, zur Milchsäure als dem stabilen Endprodukt der Anoxybiose.

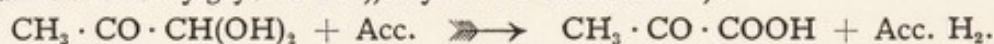
Mit dieser klaren Entscheidung hat eine unendliche Diskussion ihr Ende gefunden, ob nämlich die Milchsäure ein „Zwischenprodukt“ oder ein Endprodukt sei. Ein Zwischenprodukt nämlich, wenn der Abbau beim Eingreifen freien Sauerstoffs nunmehr zum Totalabbau weiterschreitet. Wir können heute sicher sagen, daß Milchsäure auch dann kein Zwischenprodukt ist. Beim Vorherrschen der Oxydationslage wird sie nicht erst gebildet und dann wieder oxydiert, sondern dann entsteht sie eben erst garnicht, weder aus Methylglyoxal noch aus Brenztraubensäure, weil dann eben die oxydierenden Kräfte bereits an diesen Vorstufen der Milchsäure ansetzen, und es weder zur Hydratisierung noch zur Hydrierung kommen kann. Der Sachverhalt ist u. a. dadurch verdunkelt worden, daß Gewebe mit Oxydationslage auch zugesetzte Milchsäure weiter oxydieren können, aber das ist nun ganz selbstverständlich geworden: bei Vorherrschen der Oxydationslage geht zugesetzte Milchsäure im Maße dieser Oxydationslage in Brenztraubensäure über und diese, nicht die Milchsäure wird dann oxydierend weiter abgebaut. Alle diese Diskussionen sind wesenslos geworden, seitdem wir gelernt haben, nicht immer von „Stoffen“, sondern von Gleichgewichten zu sprechen. Die Lage eben auch dieses Gleichgewichtes Milchsäure $\longleftrightarrow$ Brenztraubensäure hängt völlig vom Redox-potential ab, und weitere oxydierende Kräfte setzen selbstverständlich nicht an der hydrierten Phase Milchsäure, sondern an der dehydrierten Phase Brenztraubensäure an.

In diesem Sinne haben wir also Milchsäure als das Endprodukt der Anoxybiose anzusehen. Indessen gilt dies nicht für alle Lebewesen. Es gibt einen sehr wichtigen zweiten Typus der Gärung, nämlich die Entstehung von Alkohol und CO_2 . Dieser Typus ist hauptsächlich bei den echten Hefen vertreten (Bierhefen, Weinhefen, Brennereihefen), findet sich aber in fast völliger Reinheit bei höheren Pflanzen (Samen, Knollen, Blättern), wenn man sie unter Luftabschluß gären läßt, und gemischt mit Milchsäuregärung bei Bakterien und Schimmelpilzen. Nur in der Tierzelle fehlt er anscheinend ganz, hier entsteht nur Milchsäure. Bei den Zellen der Organismen mit alkoholischer Gärung ist also ein anderes Fermentsystem vorhanden, worüber wir im einzelnen noch nicht völlig orientiert sind. Eine scharfe Trennung liegt nicht vor, denn man kann nach NEUBERG auch bei Hefen einen Milchsäure-stoffwechsel künstlich herbeiführen. Im normalen Stoffwechsel dieser Organismen spielt also die Milchsäure gar keine Rolle. Der weitere anoxybiontische Abbau zweigt hier bei der Stufe Brenztraubensäure ab. Auch hier ist es wieder für die allgemeine Betrachtung gleichgiltig, wie wir die Entstehung dieser Schlüsselsubstanz ansehen, ob aus Methylglyoxal oder aus Phospho-glycerinsäure. Auf der Stufe Brenztraubensäure ist nun an einer Stelle des Moleküls die Umbildung in die höchstmögliche Oxydation bereits erreicht: es ist ein Carboxyl, COOH , entstanden. Und nun wird durch die Wirkung eines besonderen Fermentes, der Carboxylase NEUBERG's, dieses Carboxyl einfach als CO_2 abgestoßen. Es ist dies eine sehr einfache katalytische Reaktion, die ohne jegliche Energieabgabe verläuft. Das Ferment findet sich vor allem in Hefen; sein Vorkommen in Tierzellen ist unregelmäßig und spärlich; es ist also möglich, daß der unbedingte Übergang in Milchsäure eben vor allem

dem Ausbleiben dieser Abstoßung der Kohlensäure durch die Carboxylase zuzuschreiben ist, obgleich diese Annahme wieder zu neuen Unklarheiten führt. Bei diesem Vorgang entsteht nun neben CO_2 **Acetaldehyd**: $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{CO}_2$. Damit ist also eine Etappe des Endzustandes der alkoholischen Gärung ersichtlich geworden, es ist **Kohlendioxyd**, CO_2 , gebildet, das eine Ziel ist damit erreicht. Gleichzeitig ist aber die für das andere Endprodukt der alkoholischen Gärung charakteristische Bild der C_2 -Gruppierung bereits gegeben. Für das Entstehen des Äthylalkohols aus dem Acetaldehyd bedarf es nur noch eines einzigen Schrittes, der Anlagerung von 2 H, der Hydrierung:



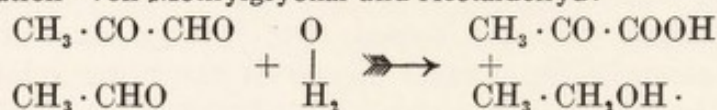
Diese beiden H, als „aktiver Gärungs-Wasserstoff“ sind aber bei dem oxydo-reduktiven Spiel der Kräfte in der Anoxybiose stets verfügbar, gleichgültig welchen feineren Mechanismus man zugrundelegt. Nur als einfachste Schreibform können wir folgendes Schema geben: wenn man Methylglyoxal als Durchgangsstufe annimmt, so bedingt der Übergang in Brenztraubensäure hier Abstoßung von 2 H an irgend eine andere Phase, einen „Acceptor“ für H. Zu dem Zweck muß man das Methylglyoxal als „Hydrat“ schreiben ¹⁾:



Von diesem Acceptor übernimmt nun der Acetaldehyd die beiden H und wird zu Alkohol:



Man kann das noch einfacher symbolisch schreiben, wenn man nun Acetaldehyd selbst gleich als Acceptor einsetzt, dann schreiben wir den Vorgang als eine „gemischte Dismutation“ von Methylglyoxal und Acetaldehyd:



Diese Reaktion zwischen zwei Aldehyden, die **Dismutation**, auch **CANNIZZARO'sche Reaktion** genannt, vollzieht sich formal dadurch, daß unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser H_2O der eine Aldehyd durch O oxydiert, der andere durch H_2 hydriert wird. Sie ist aber wahrscheinlich — wenigstens wenn sie biologisch durch Enzyme bewirkt wird — richtiger als eine Hydrierung — Dehydrierung, also eine Oxydo-reduktion zu schreiben, wobei also das eine Aldehydmolekul als Wasserstoff-acceptor, das andere als Wasserstoff-donator auftritt, nach dem Schema:

$\text{R} \cdot \text{CH}(\text{OH})_2 + \text{R}' \cdot \text{CHO} \rightleftharpoons \text{R} \cdot \text{COOH} + \text{R}' \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$; also im Falle Methylglyoxal + Acetaldehyd:



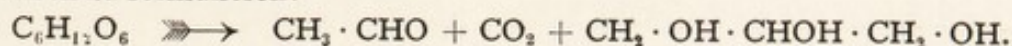
Alle diese Formulierungen sind ja tatsächlich nichts anderes als bequeme Schreibsymbole, im einen Faden für die komplizierten Umsetzungen in den Gleichgewichten in der Hand zu haben. Es kann nun die Entstehung von Äthylalkohol aus Acetaldehyd auch anders geschrieben werden, indem man nämlich den **Acetaldehyd** an sich, also zwei Moleküle dismutieren läßt:



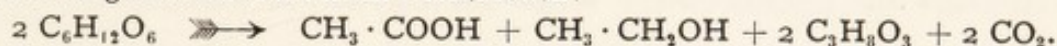
¹⁾ Das ist keine theoretische Spielerei: alle Aldehyde bilden in wässriger Lösung solche „Hydrate“, die in Wirklichkeit die in freiem Zustande nicht beständigen zweiwertigen Alkohole (Dirole) sind: $\text{R} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array} + \text{H}_2\text{O} = \text{R} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$

Bei dieser Schreibform entsteht also neben Äthylalkohol Essigsäure; und diese tritt uns tatsächlich entgegen sowohl bei Gärungen unter abnormen Bedingungen, wie auch sehr wahrscheinlich als Zwischenprodukt beim oxydativen Endabbau; diese Schreibform hat also auch eine gewisse praktische Bedeutung.

Daß Acetaldehyd irgendwie schließlich als „Acceptor“ für den verfügbaren Gärungswasserstoff auftritt, kann man aus künstlichen Umwandlungen des normalen Gärtypus erschließen. Wenn man nämlich nach NEUBERG den Gärgemischen Stoffe zusetzt, die den Acetaldehyd chemisch binden, und ihn dadurch „abfängt“, dann kann er den aktiven Wasserstoff nicht mehr aufnehmen und mit ihm Alkohol bilden. Dann muß sich der Wasserstoff einen anderen Acceptor suchen, den er in irgend einem Gleichgewicht der C₃-Körper des Gärgemischen findet, vom Typus Glycerinaldehyd, und dann entsteht als völlig hydriertes Endprodukt nicht Äthylalkohol, sondern Glycerin, CH₂OH · CHOH · CH₂OH (Zweite Vergärungsform NEUBERGS), schematisch zu formulieren:



Auch die reine Dismutation des Acetaldehyds an sich (s. o.) läßt sich praktisch demonstrieren, wenn man die Hefegärung bei schwach alkalischer Reaktion vor sich gehen läßt (III. Vergärungsform). Dann kann der Acetaldehyd, da er eben in sich dismutiert, wieder nicht als Acceptor für H auftreten, und es entsteht wieder Glycerin, neben Alkohol und Essigsäure aus der reinen Dismutation:



Hierzu sei nur noch ganz kurz erwähnt, daß bei Annahme des EMBDEN-Schemas auch für die Hefegärung Methylglyoxal ausfällt, also auch nicht als H₂-Donator für den Acetaldehyd dienen kann. Für diesen Fall hat MEYERHOF die Hypothese aufgestellt, daß Glucose selbst als Donator auftritt unter gleichzeitiger Aufnahme von Phosphorsäure, so daß bei der Wasserstoffabgabe Phosphoglycerinsäure entsteht nach dem Schema: 1 Glucose + 2 PhS + 2 Acetaldehyd $\rightleftharpoons$ 2 Äthylalkohol + 2 Phosphoglycerinsäure. Diese und andere Einzelheiten würden uns zu weit führen.

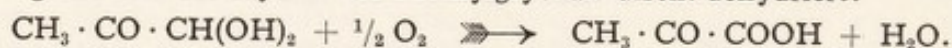
Alle diese kleinen Verschiebungen im Verlauf der Hefegärung sind nur insofern von biologischem Interesse, als dadurch die entscheidende Rolle des Acetaldehyds als Schlüsselsubstanz nur noch klarer ins Bild tritt. Als allgemeines Ergebnis können wir also ansehen: wenn nicht bei einem anoxybiontischen Umsatz als ganz ausschließliches Stabilisierungsprodukt Milchsäure entsteht, so treten jedenfalls über Brenztraubensäure Acetaldehyd und CO₂ auf. Tatsächlich ist durch Abfangung Acetaldehyd bei jeder Art von Zuckeraabbau, bei Mikroben, Pflanzen und Tieren nachweisbar.

b) Oxydativer Endabbau.

Vom oxydativen Endabbau der Zucker zu CO₂ + H₂O wissen wir noch recht wenig Sicheres. Es gibt eine Menge Hypothesen, die durch Versuche mehr oder minder gestützt sind, und die alle eine gewisse Wahrscheinlichkeit haben, mehr aber nicht. Wir können hier nur ein ganz oberflächliches Bild geben, denn die bestrittenen Einzelheiten sind tatsächlich nur für den Fachmann interessant. Jedenfalls müssen wir von den uns nun bekannten Endstadien der Anoxybiose ausgehen, denn ohne Zweifel baut sich der endgiltige Abbau auf diesen durch Gärung entstandenen Produkten auf, ein direkter Angriff der Zucker selbst durch Sauerstoff ist für den Hauptvorgang auszuschließen; es gibt direkte Oxydationen der Hexose selbst, aber sie führen auf Nebenwege und nicht zum Endabbau. Bleiben also die Endstadien der Anoxybiose, Milchsäure und Acetaldehyd. Milchsäure

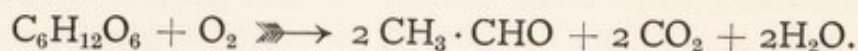
scheidet aus, denn sie geht bei der oxydativen Dehydrierung jedenfalls erst in Brenztraubensäure über, und dieser Vorgang mündet somit in denselben Weg ein, der über diese Substanz zum Acetaldehyd führt. Wir müssen also vorläufig einmal vom A c e t a l d e h y d ausgehen und sehen, wie wir einen Weg durch die Wirrnisse finden. Das Auftreten von Acetaldehyd im oxydativen Zuckerabbau ist nicht bloß ein theoretisches Postulat, sondern durch Abfangung in den verschiedensten atmenden Zellen durch NEUBERG u. a. sichergestellt; WARBURG hat ihn auch in einem zellfreien rein enzymatischen Prozeß bei Anwesenheit von O_2 nachweisen können. Aus dem Acetaldehyd wird dann in jedem Fall E s s i g s ä u r e und von dieser müssen wir den oxydativen Weiterweg suchen. Wir wissen aber bisher noch nicht die wichtigsten Dinge, nämlich weder wie der Acetaldehyd — außer bei der Hefe — entsteht, noch wie es nachher von der Essigsäure aus weitergeht; das erstere noch weniger als das letztere, denn für dieses haben wir immerhin gute Anhaltspunkte. Nur eine Tatsache steht unzweifelhaft fest: die B r e n z t r a u b e n s ä u r e ist auch hier die Schlüsselsubstanz, die auf irgend einem Wege der Oxydation weiterleitet.

Ihre Entstehung kann verschieden gedeutet werden. Nehmen wir Methylglyoxal als Vorstufe, so könnte man am einfachsten annehmen, daß schon hier der freie S a u e r s t o f f angreift und das Hydrat des Methylglyoxals direkt dehydriert:



Wir können uns aber genau so gut die Brenztraubensäure noch anoxydativ entstanden denken ebenso wie beim anoxybiontischen Abbau, durch Acceptor-dehydrierung des Methylglyoxals oder nach dem EMBDEN-Schema über Phosphoglycerinsäure; das ist Alles ganz nebensächlich. Nehmen wir also diese Stufe als gegeben an, so ist auch nach dem Besprochenen der Weiterweg zum Acetaldehyd bei allen Zelltypen, die C a r b o x y l a s e enthalten, ganz eindeutig klar; dies sind nicht nur die Hefen (die ja auch sämtlich neben ihrem Gärstoffwechsel auch einen wenn auch bisweilen sehr kleinen oxydativen Atmungs-Stoffwechsel haben), sondern alle p f l a n z l i c h e n Zellen. Nur bei den T i e r z e l l e n stehen wir bis jetzt ziemlich hilflos da; diesen fehlt m e i s t die Carboxylase, so daß man nach anderen Wegen suchen muß, — und diese sind eben noch nicht gefunden. Wir müssen uns vorläufig damit begnügen, d a ß Acetaldehyd die Durchgangsstufe ist.

Damit ist nun schon ein Teil des oxydativen Abbaus vollzogen; denn wenn wir die Bildung von Acetaldehyd unter dem Gesichtspunkt betrachten, daß schon Sauerstoff irgendwo eingegriffen hat, so daß — also im Gegensatz zum anoxydativen Abbau — keine stark hydrirte Phase, kein „aktiver“ Gärungswasserstoff mehr besteht, dann können wir den Vorgang wie folgt schematisieren:

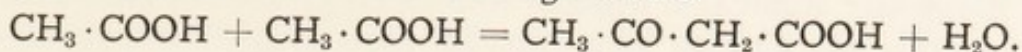


Es ist also bereits neben CO_2 das z w e i t e Hauptprodukt des Endabbaus, W a s s e r, entstanden; und zwar sind von den 6 C des Zuckers zwei in CO_2 übergeführt, von den 12 H 4 in Wasser. Übrig bleiben 4 C und 8 H in 2 Molekülen Acetaldehyd; der Abbau ist also zu $\frac{1}{3}$ vollzogen. Fragt sich nun, wie der Rest vom Acetaldehyd ab oxydiert wird.

Mit großer Wahrscheinlichkeit entsteht als nächste Etappe Essigsäure: hierfür ist es ganz gleichgültig, ob sie unter den hier angenommenen aeroben Bedingungen durch D i s m u t a t i o n oder durch direkte

Dehydrierung mit Sauerstoff aus Acetaldehyd entsteht;
 $2 \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{CH}_3 \cdot \text{COOH} + 2 \text{H}_2\text{O}.$

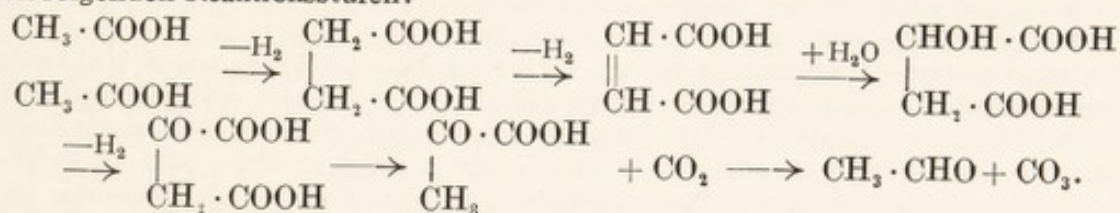
Für ihren Abbau gibt es nun zwei Möglichkeiten; Erstens die erneute Synthese zu einer leichter angreifbaren Verbindung, und zwar vermutlich zu Acetessigsäure:



Acetessigsäure kommt zweifellos im Stoffwechsel vor, und wird leicht abgebaut, aber wir wissen auch hier nicht wie. Immerhin hat sie eher Angriffspunkte als die Essigsäure selbst. HENZE hat festgestellt, daß Acetessigsäure mit Methylglyoxal reagiert, und dabei eine höchst aktive C_6 -Verbindung entsteht, das Hexanol (3) dion (2,5): $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Es wäre denkbar, daß dies erneut wie eine Hexose in den Abbau hineingezogen wird; es ergibt bei gelinder Oxydation glatt Brenztraubensäure und bildet im Tierkörper Glykogen. Diese Beobachtungen geben vielleicht wirklich wichtige Hinweise, besonders auch auf den Fettabbau (s. u.).

Diesen anscheinend wichtigen, aber noch unsicheren Befunden gegenüber steht nun die große Wahrscheinlichkeit einer direkten weiteren Dehydrierung der Essigsäure zu Bernsteinsäure (THUNBERG).

Diese Reaktion ist vor kurzem, allerdings bisher nur an Hefezellen, von WIELAND experimentell nachgewiesen worden: gelüftete Hefe dehydriert aerob Essigsäure zu Bernsteinsäure. Damit ist die ganze Kette des weiteren Abbaus experimentell zu fassen, Bernsteinsäure tritt überall im Stoffwechsel auf und ist dehydrierbar, durch ein spezifisches Enzym, zu Fumarsäure, und diese geht unter Wasseraufnahme in Äpfelsäure über; diese ist dehydrierbar zu Oxalessigsäure, und diese wird decarboxyliert zu Brenztraubensäure und ev. Acetaldehyd nach folgenden Reaktionsstufen:



Was besagt diese Kette? Zwei Moleküle Essigsäure mit 4 C und 8 H, die nach dem oben Gesagten den Rest von $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ repräsentieren, liefern 2 CO_2 und 2 H_2O aus den übrig gebliebenen 4 C und 8 H. Übrig bleibt noch 1 Mol. Acetaldehyd = 2 C und 4 H. Mit dem Acetaldehyd sind wir aber wieder in den normalen Prozeß des Zuckerabbaues eingetreten; es sind also zwei Drittel des Kohlenstoffes und zwei Drittel des Wasserstoffes von 1 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ endgültig oxydiert und nun kann es glatt ebenso weitergehen.

Besonders interessant ist die immer wachsende Rolle, die bei allen diesen Erwägungen und Formulierungen die Bernsteinsäure spielt. Diese eigentlich erst seit wenigen Jahren als ständiges Stoffwechselprodukt bekannte Substanz scheint sich als eine der wichtigsten Schlüsselsubstanzen des intermediären Stoffwechsels herauszustellen. Sie scheint ebensowohl aus Zuckern, wie aus Aminosäuren und auch direkt aus Fettsäuren zu entstehen und wiederum nach Umwandlung in Fumarsäure resp. Äpfelsäure und Oxalessigsäure als Quelle weiterer wichtiger Reaktionen zu dienen.

Ungeachtet aller bestehender Zweifel und Schwierigkeiten wird man — zum wenigsten vorläufig als Arbeitshypothese — daran festhalten

dürfen, daß die entscheidenden Etappen des oxydativen Zuckerabbaues *Acetaldehyd*, *Essigsäure* und *Bernsteinsäure* sind. Acetaldehyd ist zu regelmäßig gefunden worden, als daß man ihn trotz der Unklarheit über seine Vorstufen — im Tierkörper — ausschalten kann: Essigsäure ergibt sich beinahe zwangsläufig; und die THUNBERG'sche Reaktionskette ist nun an allen Stellen experimentell belegt bis zum kritischen Punkt: Brenztraubensäure. Im Prinzip ist also das gewaltige *Zentralproblem des Betriebsstoffwechsels*, die totale Oxydation der Zucker zur Entbindung ihrer freien Energie, als gelöst anzusehen.

Dies kann man auch dann gelten lassen, wenn man noch den Vorbehalt macht, daß wir nicht mehr berechtigt sind, den Ablauf *eines* Abbauprozesses als selbständig zu betrachten, also hier den des Zuckerabbaues. Es ist ganz selbstverständlich, daß die überaus reaktionsfähigen Stoffe, die hierbei entstehen, nicht gradlinig und ohne Rücksicht auf das sonstige chemische Milieu der Zelle weiter verändert werden. Im Gegenteil müssen sie mit den ebenso reaktionsfähigen Stoffen, die aus *Fettsäuren* und *Proteinen* entstanden in der Zelle zu finden sind, irgendwie reagieren. Das ist nur insofern *prinzipiell* nicht so sehr wichtig, weil ganz sicher auch diese intermediären Reaktionsprodukte schließlich wieder auf dieselben Wege gelangen, wie wir sie hier skizziert haben: ganz neue und überraschende Reaktionsabläufe werden wir schwerlich zu erwarten haben.

Von diesen sich kreuzenden Reaktionen der verschiedenen Stoffwechselabläufe wissen wir bisher noch nicht viel; aber das Wenige, z. B. über die Reaktionen der Zuckerabbaustoffe mit Aminosäuren, von Methylglyoxal mit Acetessigsäure (die ein Abbauprodukt der Fettsäuren ist) (s. o.) ist sehr interessant und verspricht weitere Einblicke in dieses ebenso wichtige wie unendlich schwierige Gebiet.

Endlich muß noch erwähnt werden, daß es auch Oxydationen an der *unverkürzten* Glucose-Kette gibt, deren zahlenmäßige Bedeutung noch nicht zu ermessen ist.

Erstens kommt fast regelmäßig *Glucuronsäure* im Stoffwechsel vor, bei der seltsamerweise die Aldehydgruppe erhalten geblieben, die primäre Alkoholgruppe oxydiert ist: $\text{HOOC} \cdot (\text{CHOH})_5 \cdot \text{CHO}$. Diese Säure tritt auf, wenn es sich um die Entgiftung aromatischer Stoffe handelt, die entweder als zugeführte Gifte oder als Produkt der Darmfäulnis in den Stoffwechsel gelangen, also etwa Borneol oder Indoxyl; diese besetzen die Aldehydgruppe der Zucker und schützen sie so vor der Oxydation. Als normales Abbauprodukt ist Glucuronsäure nicht aufgefunden worden. Ferner gibt es Fermente, die Glucose zu *Gluconsäure* oxydieren, bei der die Aldehydgruppe zum Carboxyl geworden ist; ferner entsteht durch Oxydation der unverkürzten Kette die *Ascorbinsäure* (Vitamin C). Mit diesen Hinweisen wollen wir uns begnügen.

c) Der „erste Angriff“ der Hexosen.

Diese Oxydationen an der unverkürzten Kette führen uns nun zu der bisher absichtlich zurückgestellten Frage, was denn überhaupt zu allererst mit der Hexose geschieht. Wir sind bisher davon ausgegangen, daß die Abbauprozesse an einem C_3 -Körper ansetzen, sei es an einer phosphorfreien Stufe, die man als „Methylglyoxal“ symbolisieren kann, oder an einer phosphorylierten: für diese haben wir mit MEYERHOF die *Dioxy-aceton-PhS* eingesetzt und dann den weiteren Abbau diskutiert. Diese Stufe soll nach EMBDEN und MEYERHOF ihrerseits entstehen aus der Fructose-di-PhS, dem *Zymophosphat*. Damit wäre eine der Hauptfragen des ersten Angriffes beantwortet; eben die nach der letzten noch 6 C enthaltenden Stufe, bei der demnach

der desmolytische Abbau mit dem Zerfall in zwei gleiche C_3 -Bruchstücke beginnt.

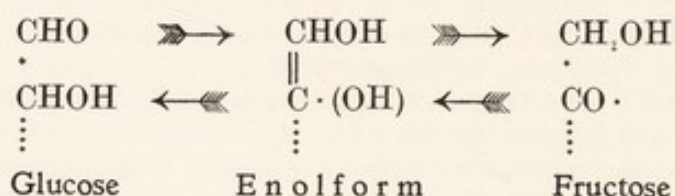
Aber auch diese scheinbar so befriedigende Lösung wenigstens dieser einen Hauptfrage hat noch einen Haken. Sie erhebt nämlich kategorisch das Zymophosphat zur Rolle des wichtigsten Zwischenproduktes und entscheidet damit dem Willen nach eine Frage, die zu den umstrittensten und schwierigsten des ganzen Problemkreises gehört. Denn bisher waren die Autoren viel eher geneigt, grade diesem Stoff gar keine physiologische Rolle zuzumessen und ihn als ein unter unphysiologischen Bedingungen entstehendes Beiprodukt, als ein Stabilisierungsprodukt der anderen eigentlichen Durchgangsformen anzusehen, das sich nur dann anhäuft, wenn die Abbauprozesse irgendwo ins Stocken geraten. Da nun die gesamten Studien zur Auffindung der neuen phosphorylierten Abbaustufen derart vorgegangen sind, daß man vom künstlich isolierten Zymophosphat ausging, so hängt eben Alles in der Luft, solange man damit rechnen muß, daß der wirklich physiologische Angriff der Zucker sozusagen am Zymophosphat vorbeigeht. Entscheidet man sich andererseits für das Zymophosphat, so greifen wieder die gesamten wertvollen Arbeiten über die anderen drei hauptsächlich Zuckerphosphate ins Leere, die man dann sozusagen als zufällige Abbauprodukte des Zymophosphats ansehen müßte.

Hierzu sei ganz kurz folgendes bemerkt: wenn man von einigen wohl sicher ganz sekundär entstandenen PhS-Estern der Mannose und Trehalose absieht, so gibt es zwei Fructose-phosphate, die zweifellos auch durch einfache Abspaltung einer PhS aus dem Zymophosphat entstehen können; das eine hat eine PhS in 1, das andere in 6. Daneben aber bildet sich biologisch immer ein Glucose-6-Phosphat, das also nicht unmittelbar aus Zymophosphat entstehen kann. Diese scheinbar unüberwindliche Schwierigkeit ist allerdings in jüngster Zeit von ROBISON weggeräumt worden. Wenn man Zymophosphat mit Hilfe eines sehr reinen Enzyms „Phosphatase“ zerlegt, so wird eine PhS abgespalten und es entsteht zunächst Fructose-6-PhS, die sich nicht verändert. Rohes Phosphatase dagegen enthält ein Agens, das einen Teil dieser Fructose-6-PhS nun in Glucose-6-PhS umlagert, eine „Phospho-hexokinase“. Mit diesem Befund ist die bisher unerklärte Tatsache gedeutet, daß Muskel bei der Spaltung von Zymophosphat nicht reine Fructose-Phosphate, sondern stets Gleichgewichte dieser Ester mit Glucose-6-Phosphat bildet, den „EMBDEN-Ester“ (früher Lactacidogen genannt). Damit ist also jedenfalls einer der Mono-Ester als wahrscheinlich nicht unmittelbar für den weiteren Abbau geeignet ausgeschieden: diese im Gleichgewicht entstehende Glucose-PhS wird wohl nur indirekt, d. h. durch Wieder-Einbeziehung der Glucose in die Prozesse des ersten Angriffes verwertet, vielleicht zum Zwecke der Regulierung des Umsatzes (s. u.).

Davon abgesehen weiß man auch heute noch nichts über die wirkliche Rolle der bekannten Mono-Phosphate überhaupt und ist vielfach geneigt, sie sämtlich als sekundäre Produkte zu betrachten, während das eigentliche Durchgangsprodukt des ersten Angriffes noch unbekannt und vielleicht garnicht als stabiler Stoff herzustellen ist; man denkt z. B. an einen Ester der Enolform (s. u.). Unter diesen Umständen ist es schwierig, nun alle diese Fragen als nicht vorhanden zu betrachten und das Zymophosphat als alleinige biologisch wichtige Stufe einzusetzen. In der Tat begünstigt diese EMBDEN'sche Theorie noch Widerspruch, und auch MEYERHOF hat gegen diese Annahme Bedenken. Er versucht eine Art Kompromiß, das gleichzeitig auch den Weg der Bildung dieses Zymophosphats erklären könnte. Er nimmt an, daß zu allererst ein Monophosphat entsteht; dieses soll nun aus einem zweiten Molekül Monophosphat die PhS zu sich herüberziehen, so daß das Di-Phosphat entsteht, während

der nun der schützenden PhS beraubte Rest des labilen Zuckers (s. u.) von selbst zerfällt. Er stellt auf dieser Basis eine Gleichung des Gesamtumsatzes von Zucker und PhS. auf, die geeignet ist, ältere Zahlenbeziehungen von A. HARDEN endgiltig zu deuten. Wir können darauf nicht näher eingehen; wichtig ist nur das Grundsätzliche, daß auch bei diesem Versuch ein Monophosphat als biologisch wichtig in den Abbauprozess eingeordnet wird.

Das einzige, was für den Hauptprozeß des „ersten Angriffes“ nunmehr sicher feststeht, ist das Auftreten von PhS-Estern der Hexose überhaupt, sowie die Tatsache, daß diese sicherlich nicht von der normalen Hexose, weder Glucose noch Fructose, abstammen, sondern labile Zucker, und zwar **Furanosen** enthalten. Da wir von der Glucose-6-PhS nun absehen können, sind die beiden bekannten und biologisch in Frage kommenden Zuckerphosphate furoid, sowohl das Zymophosphat wie die Fructose-6-PhS. Damit ist nun aber Licht auf den entscheidend wichtigen Akt des ersten Angriffes geworfen. Er bedeutet nichts anderes, als die Umwandlung der beständigen Normalform der Zucker, der Hexo-pyranosen, die als solche dem Zugriff der Zellkräfte überhaupt nicht zugänglich sind, in eine leichter umwandelbare „Reaktionsform“ der Hexose, in die an sich überhaupt nicht beständige Furanose-Form. Um diese nicht ganz regellos und somit unökonomisch zerfallen zu lassen, wird sie durch Bindung an PhS zeitweise stabilisiert, damit sie in gemessenem Tempo, angepaßt dem Bedürfnis des Zellstoffwechsels, weiter abgebaut werden kann. Da die zuerst nachweisbare Form in jedem Fall von der Fructose abgeleitet ist, auch wenn Glucose der Zelle dargeboten wird, so kann man mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der allererste Akt die Ausbildung der beiden Zuckern gemeinsamen „Enolform“ ist, die mit beiden im Gleichgewicht steht; dann wäre



also wohl der erste greifbare chemische Körper der PhS-Ester dieser Enolform, der sich dann zu Fructose-6-PhS resp. Zymophosphat umlagert. Mag sich dies nun bekräftigen lassen oder nicht, jedenfalls ist der chemische Verlauf des ersten Angriffes auf die normalen Zucker aufgeklärt.

Wenn wir nun aber den Mechanismus dieser ersten Reaktionen aufsuchen, so ergeben sich überaus interessante und wichtige Dinge, die aber noch nicht völlig geklärt sind. Es sind nämlich — wie zu erwarten — ganz verschiedene Enzym-apparate, welche den „ersten Angriff“ und den weiteren Abbau katalysieren. Enzym-apparate, das soll aussagen, daß wir noch nicht wissen, ob ganz verschiedene Enzyme an sich oder dieselben Enzyme mit verschiedenen „Aktivatoren“ am Werke sind. Den Akt der Phosphorylierung besorgt ein Enzym aus dem Komplex der Gärungsfermente, den man zusammen als Zymase

bezeichnet, mit Hilfe wohldefinierter „C o - Z y m a s e n“ als Aktivatoren, die für Hefe und Muskel verschieden sind: für den weiteren Abbau gibt es besondere Enzyme. Aber auch der allererste Akt, die U m l a g e r u n g i n d i e R e a k t i o n s f o r m, bedarf eines besonderen Katalysators, der wahrscheinlich ein eigenes Enzym ist.

Dies ist von MEYERHOF in eigenartiger Weise festgestellt worden. An der Hefe, resp. den daraus gewonnenen Fermenten, sind die Dinge nicht zu klären, da Hefe über den gesamten Apparat des Abbaus verfügt und somit auch normale Zucker, Glucose wie Fructose, spielend vergärt. Muskelextrakt verhält sich dagegen ganz anders. Es greift Glucose nur sehr spärlich und mit schnell versagender Wirkung an, wohl aber sehr leicht Zymophosphat und — was überaus wichtig ist, s. u. — die durch die Diastase des Muskels entstandenen Abbauprodukte des Glykogens. Setzt man aber nun ein bestimmtes Extrakt aus Hefe zu, so ist die Wirkung auf Glucose da. Dieses Extrakt enthält also ein besonderes Prinzip, das im Muskel zwar auch vorhanden ist, aber eben nur in geringer Menge und großer Zersetzlichkeit in die Extrakte übergeht. MEYERHOF nennt das Agens **Hexokinase**: es ist aber wohl eher ein Enzym für sich, und zwar eben das spezifische **Enzym des ersten Angriffs**. Ist dieser schon vorher vollzogen, d. h. setzt man dem Muskelextrakt Zymophosphat vor, so braucht es dieses Enzyms nicht mehr; der Abbau geht auch durch Muskelextrakt ohne weiteres vor sich.

Daß nun aber dasselbe Bild sich entrollt, wenn wir als Material des Abbaus das dem Muskel selbst eigene Glykogen wählen, läßt tiefe Blicke in die Zellprozesse einerseits, den Bau des Glykogens andererseits tun (der mit dem der pflanzlichen Stärke identisch ist). Wenn dieses Kohlenhydrat durch das diastatische Ferment des Muskels abgebaut wird, so entstehen dabei demnach nicht unmittelbar dieselben normalen Zuckerformen, wie sie der gewöhnliche Abbau der Stärke etc. durch die Diastasen des Malzes, des Speichels etc. scheinbar unmittelbar bildet, sondern eben jene labilen Formen, wie sie auch in den Zuckerphosphaten bestehen und wie sie den Muskelfermenten ohne Weiteres zugänglich sind. Das spricht aber dafür, daß auch beim sonstigen Abbau der Stärke solche labilen Formen entstehen, die sich dann aber, wenn einmal freigesetzt und nicht sofort von den Kräften des Muskels ergriffen, zu den bekannten stabilen Formen (Maltose) umlagern.

Und andererseits zeigt es sich, daß das Reservekohlenhydrat des Muskels, das Glykogen, sofort und unmittelbar bei der einfachen hydrolytischen Zerlegung in solche Zuckerformen übergeht, die nicht erst der Umwandlung bedürfen, vielmehr sofort, so wie sie sind, reif zum Abbau sind. Das ermöglicht zweifellos ein schnelleres Ingangsetzen der Abbauprozesse; und dies ist wieder für die plötzlich einsetzenden Anforderungen an den Muskel recht wesentlich. Prozesse des „ersten Angriffs“ finden also an den aus Glykogen gebildeten Zuckern gar nicht mehr statt, die entstehenden labilen Zucker sind sofort reif zur stabilisierenden Anlagerung von PhS. und werden als Zuckerphosphate im Muskel in Vorrat gehalten, um plötzlichen Anforderungen fürs Erste zu genügen. Inzwischen tritt dann die Aufspaltung von Glykogen in Kraft und so werden neue Vorräte gebildet. Diese Zuckerphosphate sind also die stets bereiteten Arbeitsreserven des Muskels.

Andererseits verfügt aber auch der Muskel, wie die MEYERHOF'schen Versuche ergeben, über den Apparat, um auch Glucose anzugreifen, also den ganzen Apparat des ersten Angriffs, wenn auch anscheinend in wenig wirksamem Maße. Aber an sich muß er auch physiologisch betrachtet vorhanden sein. Zwar arbeitet der Muskel so lange es geht, auf Kosten seines eigenen Glykogens; aber bei schwerer

Arbeit reicht dies nicht aus, der Muskel muß Zucker aus dem Blute an sich ziehen und neues Glykogen bilden, ebenso natürlich nach der Arbeit zur Wiederauffüllung der Reserven. Der Blutzucker aber ist normale Glucose, eben die beständige „Transportform“ des Zuckers. Und zu dieser biologisch unbedingt nötigen Funktion muß der Muskel über den Apparat der Umwandlung in labile Formen zwecks Aufbau des Glykogens verfügen.

Bei anderen Organzellen liegen die Dinge anders. Nur die roten Blutkörper besitzen dasselbe Enzymsystem wie der Muskel. Andere, etwa die Nierenzelle, können natürlich auch ihr eigenes Glykogen verwerten, haben aber auch eine erhebliche Fähigkeit, Glucose umzusetzen. Dabei kann die Phosphorylierung wie es scheint ganz wegfallen und Glucose direkt abgebaut werden; die Dinge sind noch wenig geklärt. Den regelmäßigen oder häufigen Fortfall der Phosphorylierung kann man so deuten, daß hier die Aufspeicherung einer besonders arbeitsbereiten Substanz nicht nötig ist. Für das gemächlichere Tempo einer sagen wir Nierenzelle genügt der Vorrat an Glykogen und die Möglichkeit, jederzeit wieder Zucker aus dem Blute zu entnehmen und in Glykogen umzuformen. Das Glykogen wird dann sofort abgebaut, ohne daß die am-Formen erst nochmals stabilisiert zu werden brauchen.

Besonders verwickelt liegen die Probleme des „ersten Angriffes“ bei der Leberzelle und haben zu vielen Mißverständnissen Anlaß gegeben, die überflüssig sind, wenn man sich die allgemeine Rolle der Leber als Speicher für Glykogen vorstellt. Sie muß nämlich eine doppelte Rolle spielen, weil sie zwei dem Zwecke und Wesen nach entgegengesetzte Funktionen ausübt. Erst muß sie in der Lage sein, große Mengen n-Zucker, die ihr mit der Pfortader zufließen, zunächst in am-Zucker und dann in Glykogen umzuwandeln; sie muß also einmal dasselbe System des ersten Angriffes haben wie der Muskel. Zum zweiten aber hat sie ja die Aufgabe, das in ihr gespeicherte Glykogen wieder abzubauen und als Zucker durch die Blutbahn zu versenden. Dazu muß aber in der Leber ein Apparat vorhanden sein, um die aus Glykogen entstandenen am-Formen in stabile Zucker umzuwandeln; denn das strömende Blut enthält ausschließlich Glucopyranose als stabile „Transportform“. Die Leber muß also einmal als Speicherorgan die Transportform des Blutes in die „Reaktionsform“ umwandeln; und dann als sekretorische Drüse die aus ihrem eigenen Glykogen gebildete Reaktionsform wieder in die Transportform. Wie letzteres vor sich geht, wissen wir nicht, wahrscheinlich ganz spontan durch Umlagerung der bei der Hydrolyse des Glykogens entstehenden labilen Formen, die ohne Stabilisierung als Phosphat direkt in n-Formen übergehen.

Dieses Bild, das wir vom ersten Angriff hier entworfen haben, wird wohl in erster Annäherung richtig sein, und für unsere ganz oberflächliche Orientierung mag es hingehen. Es muß aber gesagt werden, daß hier beinahe Alles noch Theorie ist. Unzählige Einzelheiten sind teils noch unbekannt, teils ihre Deutung bisher kaum möglich. Es mag meinen Lesern zum Troste gereichen, daß die Dinge auch nicht klarer würden, wenn ich sie mit aller wissenschaftlichen Gründlichkeit behandeln würde. Wir wollen uns also damit begnügen, einen flüchtigen Blick in ein noch kaum erforschtes Land getan zu haben.

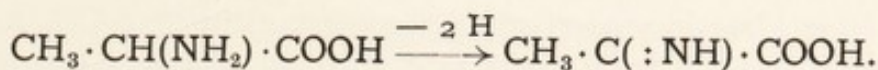
2. Aminosäuren.

Desaminierung. Der Abbau der Aminosäuren vollzieht sich in zwei prinzipiellen Phasen. Die erste ist die Abspaltung der Aminogruppe, die Desaminierung, bei der freies Ammoniak, NH_3 , entsteht; die zweite die Weiterveränderung der stickstofffreien Reste.

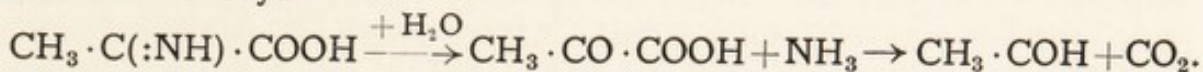
Die Desaminierung wurde früher als eine einfache Hydrolyse aufgefaßt, in der also Wasser einwirkt und OH an die Stelle von NH_2 tritt, so daß sich etwa Milchsäure direkt aus Alanin bilden sollte, um so mehr als Bak-

terien und Hefen solche Prozesse auch an anderen Aminosäuren vollziehen, also etwa $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH} + \text{NH}_3$.

In Wirklichkeit kommt dieser einfache Vorgang im Tierkörper wahrscheinlich überhaupt nicht in Betracht: die Desaminierung ist stets ein dehydrierender Vorgang, bei dem jedenfalls zunächst die Iminosäure entsteht:



Dann erfolgt erst der Ersatz der NH-Gruppe durch O, also Ausbildung einer Ketonsäure, dann Abspaltung von CO_2 , also Übergang zum nächstniederen Aldehyd:



Dieser Vorgang findet in derselben Form auch an den zweibasischen Aminosäuren statt; dies ist insofern wichtig, als auf diesem Wege auch beim Eiweißabbau die Schlüsselsubstanzen des Zuckerabbaus entstehen; aus Asparaginsäure über Oxal-essigsäure Brenztraubensäure, und aus Glutaminsäure Bernsteinsäure (H. A. KREBS).

Der katalytische Mechanismus dieser dehydrierenden Desaminierung ist noch nicht voll aufgeklärt. Rein chemisch kann man den Vorgang leicht nachahmen, da Aminosäuren durch allerlei „oxydierende“ Stoffe, d. h. solche, die als Acceptoren für Wasserstoff geeignet sind, dehydriert werden, so z. B. Chinon und andere chinoiden Farbstoffe; auch solche, die biologisch vorkommen, so das Chinon des Adrenalins der Nebenniere, der „O-mega-Stoff“ Kisch's. Trotzdem scheint in der lebenden Zelle nur freier Sauerstoff als Acceptor zu wirken, wobei noch ein spezifisch auf Aminosäuren eingestelltes Ferment, eine Dehydrase mitwirkt (H. A. KREBS), über die noch wenig bekannt ist.

Es entstehen also jedenfalls zunächst freies NH_3 und die sehr reaktionsfähige Ketonsäure, deren Schicksal dann mit dem weiteren Abbau der anderen stickstofffreien Abbauprodukte aus Zuckern und Fettsäuren untrennbar verbunden ist; unter aeroben Bedingungen werden sie also restlos in $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ übergeführt. Unter anaeroben Bedingungen, z. B. bei Bakterien und Hefen, wenn also „aktiver Gärungswasserstoff“ vorhanden ist, tritt häufig eine Rück-hydrierung der Ketongruppe zur Alkoholgruppe ein, so daß hierbei spezielle höhere Alkohole entstehen, so z. B. aus den Ketonsäuren mit 4 und 5 Kohlenstoffen die Butyl- und Amylalkohole der „Fuselöle“ etc. („alkoholische Gärung der Aminosäuren“).

Schicksal des Ammoniaks, Harnstoffbildung. Was aus dem zuerst abgespaltenen Ammoniak wird, weiß man seit langem, wenn man nur das Ende betrachtet. Wenn man von den uns im Einzelnen noch ganz unbekannten Aufbaureaktionen absieht, die zu komplizierten Stickstoffringen führen, wie dem Pyrrol der Blutfarbstoffe, dem Indol des Tryptophans etc., sowie der rückläufigen Synthese anderer Aminosäuren, was ja beim Tier nur einen zeitlichen Aufenthalt des Abbaus bedeutet, so wissen wir, daß bei allen Wirbeltieren nur zwei Endprodukte in Frage kommen; bei einem Teil der Reptilien und allen Vögeln Harnsäure, womit also der Eiweißstoffwechsel in den Stoffwechsel der Nucleinsäuren einmündet (s. u.); bei allen anderen ausschließlich Harnstoff, das Amid der Kohlensäure (Carbamid): $\text{O} = \text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$.

Wie aber dieser Übergang aus NH_3 durch Anlagerung an Kohlensäure sich vollzieht, darüber gibt es seit beinahe 100 Jahren unzählige Theorien. Eine ziemlich restlose Aufklärung dieses sehr wichtigen Stoffwechselvorganges ist erst kürzlich H. A. KREBS gelungen. Der Schlüsselpunkt seiner Annahme ist die Mitwirkung einer an sich längst bekannten Aminosäure, des Ornithins, als eines echten Katalysators dieser Reaktion. Ornithin (eine Diamino-valeriansäure) nimmt nämlich 1 CO_2 und 2 NH_3 chemisch gebunden auf und wird zu Arginin, dem längst bekannten wichtigen Spaltprodukt aller Proteine. Der zweite Akt ist die Abspaltung dieser aufgenommenen Gruppen zusammengebunden eben als Harnstoff, und Rückbildung des Ornithins, so daß der Prozeß immer wieder vor sich gehen kann. Die Abspaltung von Harnstoff aus Arginin geschieht wie längst bekannt durch ein spezifisches Ferment Arginase, das vor Allem in der Leber vorkommt und dort nur bei solchen Tieren, die eben Harnstoff bilden, also nicht bei Vögeln und Reptilien mit Ausnahme der Schildkröten. Tatsächlich findet, wie ebenfalls lange bekannt, die Harnstoffsynthese nur in der Leber statt.

Diese Synthese ist eine Reaktion, der Energie zugeführt werden muß, sie ist also dem eigentlichen Sinn des Abbaus zuwiderlaufend und als eine Entgiftungsreaktion zu betrachten, um das giftige Kation des Ammoniaks zu beseitigen. Es läßt sich nachweisen, daß die Reaktion unter dem Bilde einer gekoppelten Reaktion verläuft, bei der ein Zellstoff (Zucker) oxydiert wird, dabei also freie Energie abgibt, die zur Deckung des Energiebedarfs der Harnstoffsynthese dient. Dieser Vorgang ist ein spezifischer Stoffwechselprozeß der Leberzelle, von der sonstigen Zellatmung abzutrennen.

Es sei noch ganz kurz erwähnt, daß einige Aminosäuren nicht ganz desaminiert werden; vor allem wird das Cystin zum großen Teil noch in Polypeptid-komplexen verankert im Harn ausgeschieden („Neutral-schwefel“ des Harns). Bei den höheren Pflanzen gibt es keinen Eiweißabbau dieser Art in größerem Stil, bei ihnen geschieht die Beseitigung überschüssiger Aminosäuren z. T. durch Aufbau zu komplizierteren Ringen verschiedenster Art, wie sie den Alkaloiden u. a. Stoffen zugrundeliegen, z. T. durch den eigenartigen Prozeß der Anlagerung von Methylgruppen an den Stickstoff, wobei die weit verbreiteten Betaine entstehen, die wieder — durch Abspaltung der Gruppe $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ — zu den zahlreichen aromatischen Alkoholen, Aldehyden, Carbonsäuren etc. führen, die in Pflanzen so unendlich zahlreich vorhanden sind. Von dieser Methylierung finden wir auch im Tierkörper die Spuren: auf diesem Wege entsteht das Cholin der Phosphatide und das Kreatin, der charakteristische Muskel-Stoff.

Weiterer Abbau. Der Abbau der stickstofffreien Reste ist im einzelnen völlig unbekannt, soweit er nicht, wie beim Alanin, das Brenztraubensäure liefert, unmittelbar in den Zuckerabbau einmündet, und bei Asparaginsäure, die über Äpfelsäure, resp. Oxalessäure zur Brenztraubensäure führt. Ähnlich noch bei Glutaminsäure, die über Citronensäure oder auf anderen Wegen Bernsteinsäure liefert, und diese führt ebenfalls weiter zu Brenztraubensäure $\rightarrow$ Acetaldehyd. Sonst wissen wir nur, daß im Allgem. Stoffwechsel aus Proteinabbauprodukten Glykogen gebildet wird; es muß also Mechanismen geben, welche auch die Abbaustoffe der höheren Aminosäuren auf den Weg zu C_3 - oder C_6 -Körpern zuckerähnlicher Natur leiten, jedoch sind diese Reaktionen bisher ebensowenig bekannt, wie bei den in der Struktur ja ganz ähnlichen Fettsäuren; auch bei diesen kennen wir den allgemeinen Mechanismus, nämlich die β -Oxydation, aber die Einzelheiten sind unbekannt.

Ein Kapitel für sich ist der Abbau der Ringe, von dem wir noch so gut wie nichts wissen. Nur für Histidin ist ein Ferment bekannt, das den Imidazolring zu Glu-

taminsäure und NH_3 aufspaltet; auch der Pyrrolring kann leicht in Glutaminsäure übergehen. Der Benzolring wird zweifellos durch Oxydation zu einer offenen Kette aufgespalten und dann total oxydiert; die näheren Mechanismen sind nicht bekannt. Tyrosin und Phenylalanin werden vor der Ringzerstörung desaminiert.

3. Fette und Lipide.

Diese beiden Fragen müssen zusammen besprochen werden, weil sie garnicht mehr zu trennen sind. Die Lipide — Phosphatide und Cholesterin — schieben sich überall im Fettstoffwechsel maßgeblich mit ein: aber die Rolle, die sie spielen, ist heute weniger geklärt als je. Es ist zweifellos, daß sich der erste Akt des Fettstoffwechsels, die Verdauung im Darm durch fettspaltende Fermente, ganz einfach so vollzieht, daß Glycerin und Fettsäuren freigesetzt werden. Aber schon der zweite Akt, die Aufnahme durch die Darmwand (Resorption) ist nicht mehr so einfach anzusehen, wie bis vor kurzem, als die Ansicht vorherrschte, daß die Zellen der Darmwand nur die Synthese derselben Fette wieder vornehmen, so daß die vorherige Spaltung nur den Zweck hatte, überhaupt die Resorption der an sich völlig wasserunlöslichen Fette dadurch zu ermöglichen, daß sie in wasserlösliches Glycerin und wenigstens kolloidal lösliche fettsaure Alkali-salze (Seifen) zerlegt werden. Das stimmt zum großen Teil noch: es läßt sich dadurch erweisen, daß man bei Fütterung körperfremder Fette (z. B. Sesamöl) das verfütterte Fett in den Fettgeweben wiederfinden kann. Aber es stimmt nicht ganz, es gilt wahrscheinlich überhaupt nur für die sog. Depotfette, wie sie an bestimmten Stellen (Unterhautgewebe, großes Netz der Bauchhöhle etc.) massenhaft abgelagert werden. Aber das „Fett“ der Organzellen, z. B. das sehr reichliche der Leber, hat einen ganz anderen Charakter, es ist erstens in seiner Zusammensetzung völlig unabhängig von der Ernährung, und zweitens besteht es zum größten Teil garnicht aus „Fett“, sondern aus Phosphatiden und Fettsäureestern des Cholesterins. Dieser Vorgang, Anlagerung von Cholin und Glycerin-phosphorsäure an 2 Fettsäuren, resp. Veresterung einer Fettsäure mit Cholesterin, scheint bereits in den Zellen der Darmwand zu beginnen und im Blut durch die Blutkörper fortgesetzt zu werden. Da nun die Phosphatide stets reich an ungesättigten Fettsäuren sind, und zwar auch mehrfach ungesättigten vom Typus der Linolensäure, so folgt daraus, daß die Organfette ebenfalls stark ungesättigt sind.

Die Deutung dieser an sich klaren Tatsache ist sehr umstritten. Man schwankt zwischen der Auslegung, daß die Bildung der Phosphatide der erste Akt des Abbaus sei in dem Sinne, daß durch das Eintreten der basischen und sauren Gruppen (Cholin resp. Phosphorsäure) die Angreifbarkeit der Fettsäuren erhöht ist, und der anderen, daß die Bindung an Lipide hauptsächlich dem Transport der Fette diene, und daß die hohe Ungesättigtheit der Organfette lediglich einer bevorzugten Aufnahme dieser Fette zuzuschreiben ist.

Wir können darauf nicht weiter eingehen: diese Stoffwechselfrage hat für uns nur deswegen überhaupt Interesse, weil sie mit der rein zellbiolo-

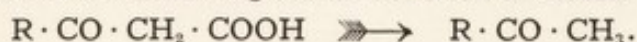
gischen Frage der *Abbauege* der höheren Fettsäuren eng zusammenhängt. Denn als einer der möglichen Wege bietet sich der, daß durch *Dehydrierung* der Ketten in ihrer Mitte reaktionsfähige Gruppierungen ungesättigter Art, $—C=C—$, ausgebildet werden, an denen dann die oxydative Katalyse angreifen und so die Ketten zersprengen kann. Diese an sich sehr plausible Vorstellung scheint aber nicht der Wirklichkeit zu entsprechen, zum mindesten liegt bisher kein irgendwie ins Gewicht fallendes Material dafür vor. Man hat zwar kürzlich nach langem Bemühen Fermente aufgefunden, die *Fettsäuren dehydrieren*, aber über ihre specielle Wirkung steht noch nichts fest: wahrscheinlich wirken sie nur an den *Enden* der Ketten und bereiten den einzigen Abbaumodus vor, den wir sicher kennen, die β -Oxydation (s. u.).

Gegen eine Dehydrierung innerhalb der Ketten spricht ferner die unlängst bekannt gewordene Tatsache, daß die *Zufuhr* stark ungesättigter Fette *lebenswichtig* ist: das Tier scheint sie also garnicht oder nicht genügend selbst herstellen zu können. Auch die vielfach angestellten Versuche der katalytischen Oxydation von ungesättigten Fettsäuren sprechen eher gegen diesen Abbaumweg als dafür: sie nehmen zwar Sauerstoff auf, bilden eine Art Peroxyde, aber eine darauf folgende oxydative Spaltung scheint nicht zu erfolgen. Die Idee eines Zerfalls der Ketten führt also nicht weiter.

β -Oxydation. Es weisen vielmehr die experimentellen Befunde an körperfremden fettaromatischen Säuren sowie bei der Durchströmung der Leber auf einen ganz anderen Weg, nämlich den *stufenweisen Abba*, wobei eine oxydative Spaltung jedesmal zwischen dem der Carboxylgruppe zunächst stehenden α -Kohlenstoffatom und dem nächsten (β) vor sich geht, so daß man diesen gesamten Vorgang kurz als die β -Oxydation der Fettsäuren bezeichnet (KNOOP). Auf diese Stufenreaktion weisen schon rein physiologische Beobachtungen. Bei höheren Lebewesen kommen ausschließlich Fettsäuren mit *gerader* Anzahl von C-Atomen vor. Nimmt man den wichtigsten Typ, die Gruppe der C_{18} -Säuren als Ausgangspunkt, so entstehen nun tatsächlich bei der β -Oxydation daraus nacheinander die Säuren C_{16} , C_{14} bis C_4 . Alle diese Säuren kommen in der Natur vor, dagegen niemals (außer bei bakteriellen Prozessen) die Säuren C_{17} , C_{15} bis C_5 .

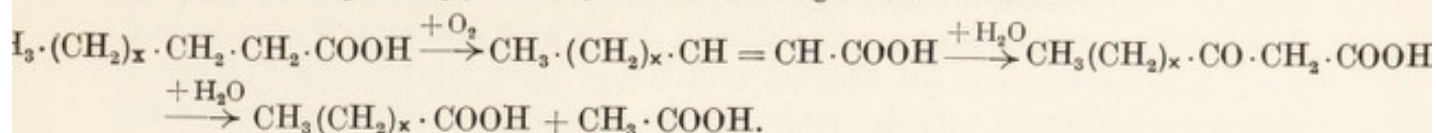
Ein besonders markanter Fall ist das *Milchfett*, das alle Säuren von C_{18} bis C_4 enthält, die der paarigen Reihe angehören. Es sieht also tatsächlich so aus, als ob aus den Säuren C_{18} , die in die Milchdrüse eintreten (Stearin- und Ölsäure) nun ganz Schritt für Schritt die niederen Säuren unter jedesmaliger Ablösung von 2 C entstehen; dem entspricht auch die Tatsache, daß nur gradzählige Fettsäuren im Tierkörper Acetessigsäure bilden (s. u.).

Eben darauf weisen Befunde mit Verfütterung von Fettsäureketten, die durch einen Phenylrest der leichteren Erkennung zugänglich gemacht werden. Hier findet man ähnliche Ergebnisse wie beim Milchfett. Es werden stets zwei oder mehrmals zwei C abgespalten. Auch Mikroben bauen Fettsäuren durch β -Oxydation ab, sekundär entstehen aus den Ketonsäuren durch Decarboxylierung Ketone, die an einem Carbonyl *Methyl* tragen und z. T. das Ranzigwerden der Fette bewirken.



Der *chemische Weg* ist so zu denken, daß sich zunächst zwischen dem β -C und dem dritten in der Kette eine Doppelbindung ausbildet, wohl unter der Wirkung der

genannten dehydrierenden Enzyme, und daraus eine **Ketongruppe** wird, an der die **Spaltung** erfolgt, so daß jedesmal **Essigsäure** entsteht:



Wir stoßen hier also wieder auf die **Essigsäure**, und damit verschmilzt das Problem von deren weiterem Abbau mit dem oxydativen Endabbau der Kohlenhydrate, bei dem sehr wahrscheinlich ebenfalls Essigsäure interveniert, und der zunächst über Bernsteinsäure führt (S. 147). Indessen tritt hier Essigsäure viel stärker in den Vordergrund, weil sie wahrscheinlich die Quelle ist der **Acetessigsäure**, die aus 2 Mol. Essigsäure synthetisch entsteht und zweifellos das charakteristische Zwischenprodukt des Abbaus der Fettsäuren ist. $\text{CH}_3 \cdot \text{COOH} + \text{CH}_3 \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$.

Sie ist aber nur dann als Stoffwechsel-Endprodukt nachzuweisen, wenn der Abbau der Zucker gestört ist, so bei schwerer Erschöpfung und vor allem beim **Diabetes**, der Zuckerkrankheit. Dann erscheint sie in großen Mengen im Harn, zugleich mit ihren sekundären Umwandlungsprodukten, β -Oxybuttersäure und Aceton. Diese „**Ketonkörper**“ entstehen auch bei der Durchblutung der isolierten Leber mit Fettsäuren, und zwar wieder nur aus denen mit paarigen Ketten, C_6 , C_8 etc. Im übrigen ist Alles Genauere um diese Ketonkörper herum noch höchst unklar, vor Allem, warum sie nicht weiter oxydiert werden, wenn der Abbau der Zucker gestört ist; es hängt dies mit den auch noch völlig ungelösten Problemen des Diabetes und der **Pankreasfunktion** (Insulin) zusammen. Einen Fingerzeig geben die bereits erwähnten Befunde von HENZE, daß **Abbauprodukte der Zucker** (Methylglyoxal) mit Acetessigsäure einen sehr reaktionsfähigen zuckerähnlichen C_6 -Körper bilden; das könnte erklären, wie bei normalem Zuckerabbau die aus Fettsäuren entstandene Acetessigsäure verschwindet, indem sie nämlich auf diesem Wege in den Stoffwechsel der Kohlenhydrate mit einbezogen wird. Es wäre möglich, daß auf diesem oder ähnlichem Wege auch eins der „klassischen“ Probleme der Stoffwechsellehre eine Lösung findet, nämlich ob der Tierkörper aus Fettsäuren Kohlenhydrate bilden kann. Diese Frage wird ebenso energisch bejaht wie verneint. Chemisch ist die Umbildung durchaus möglich, auch ohne den Weg über Acetessigsäure, denn auch Essigsäure an sich kann ja über Bernsteinsäure in den Abbauweg der Zucker geführt werden. Aber daß sie vor sich geht, ist noch nicht erwiesen.

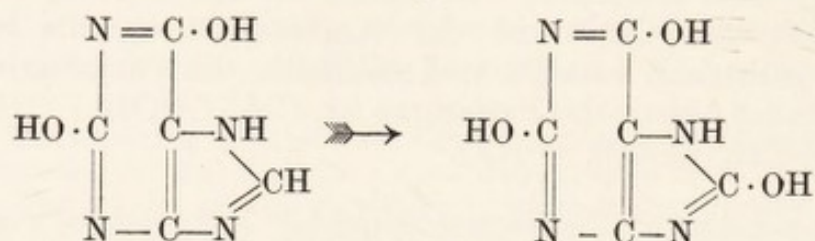
Es sei noch ganz kurz erwähnt, daß es nach VERKADE eine zweite Art des Abbaus der Fettsäuren gibt, die sog. ω -**Oxydation**. Bei ihr bleibt die Kette zunächst bestehen, und es wird die endständige Methylgruppe zu COOH oxydiert, so daß eine zweibasische Säure entsteht; und diese wird dann weiter von beiden Enden her allmählich abgebaut. Welche Rolle dieser Weg im Stoffwechsel spielt, ist noch nicht festgestellt.

4. Nucleinsäuren.

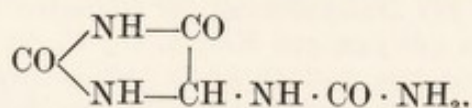
Der Abbau der Nucleinsäuren ist ein quantitativ unerhebliches Nebengebiet des Stoffwechsels. Physiologisch gesprochen handelt es sich um nur geringe Werte an Energiegewinn; der Abbau vollzieht sich eigentlich nur zum Zwecke der leichteren Ausscheidung, also der Herstellung harnfähiger Substanzen. Bei manchen Tieren ist er noch unvollkommener, da er überhaupt nur bis zur **Harnsäure** führt, auch beim Menschen ist dies ganz vorwiegend der Fall: Carnivoren u. a. bauen die Harnsäure noch weiter ab zu **Allantoin**, und endlich gibt es bei einigen Tieren (Frosch) noch einen Totalabbau zu Harnstoff.

Der Gang des Abbaues ist derart, daß meist erst die Spaltung der Nucleotide in Nucleoside erfolgt, also Entfernung der Phosphorsäure. An den Nucleosiden selbst oder an den daraus durch hydrolytische Spaltung freigesetzten **P u r i n e n** (in Muskel und Leber auch schon an den Nucleotiden) vollzieht sich nun der erste Akt des eigentlichen Abbaues, indem die NH_2 -Gruppen durch OH ersetzt werden, also eine Art **D e s a m i n i e r u n g** eintritt. Jedenfalls entstehen als Endprodukte dieser Kombination von Hydrolyse und Desaminierung **H y p o x a n t h i n** und **X a n t h i n**.

An beiden setzt nun die Oxydation ein, die zunächst zur **H a r n s ä u r e** führt, bei Xanthin nach der Gleichung



Wo es einen Weiterabbau der Harnsäure gibt, führt er zunächst zu **A l l a n t o i n**, indem einer der Ringe unter CO_2 -Abgabe oxydierend aufgesprengt wird:



Beim Frosch wird auch Allantoin noch weiter oxydiert, indem die beiden Harnstoffgruppen als solche abgespalten werden und die beiden mittleren C zu **O x a l s ä u r e** werden. Inwieweit dies auch bei Säugetieren vorkommt, ist unsicher.

Bei Mikroben ist der Abbau der Nucleinsäuren dem der Tiere ähnlich; dagegen verläuft er bei höheren **P f l a n z e n** anscheinend anders. **H a r n s ä u r e** ist nicht nachzuweisen, wohl aber Allantoin, das also vielleicht auf einem anderen Wege entstanden ist.

IV. Die chemischen Mechanismen der Zellvorgänge.

A. Katalyse, Fermente und Wirkstoffe.

Die Gesetze, welche den Ablauf der chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz beherrschen, sind keine anderen als sie in der Chemie überhaupt gelten. Eine besondere Lenkung der Prozesse durch eine eigenartige Kraft, die *Lebenskraft*, gibt es nicht. Wo wir vorläufig, wie leider noch vielfach, auf Verhältnisse von unübersehbarer Kompliziertheit stoßen, liegt das zum Teil an noch mangelhaften experimentell erworbenen Kenntnissen, zum Teil aber daran, daß wir überhaupt noch keine gesicherte Stellung zum Problem „Leben“ einnehmen können. Nicht die einzelnen Vorgänge sind „vital“, sondern nur ihre vielfach unfafßbar feine Regulierung und Lenkung. Nicht die herrschenden Kräfte an sich sind andersartig, nicht der chemische Vorgang, der durch diese Kräfte geleitet wird, sondern die Regulierung des Vorganges, die Anpassung an die Bedürfnisse der Zelle, die bis aufs feinste gelenkte *Ökonomie* dieser Kräfte im Einsetzen und wieder Ausschalten macht die an sich einfachen Prozesse eben zu „Lebensprozessen“. Das Mittel nun, das die einzelne Zelle an sich oder die im Gesamtverband eines Organismus befindliche und von ihm zentral gelenkte Zelle benutzt, um diese unerhört feine Anpassung der Einzelvorgänge an die Bedürfnisse und Ziele der lebenden Substanz zu erreichen, ist die **Katalyse**.

Die Katalyse beherrscht das Feld nicht ganz allein: da in dem Bereich der lebenden Substanz allerlei Gelegenheiten dazu gegeben sind, werden auch an den Stoffen ganz einfache Reaktionen vor sich gehen, z. B. Ionenreaktionen der verschiedensten Art. Es werden weiter reaktionsfähige organische Gruppen ohne weiteres mit einander reagieren, wie Aminogruppen mit Carbonylen u. dgl. Wir haben schon erwähnt, daß man geneigt ist, auf solche Zufallsreaktionen die Entstehung der Alkaloide der Pflanze etc. zurückzuführen. Aber wir können dies nur im Prinzip festlegen, nicht im Einzelnen. Wir wissen absolut nicht, wo die Grenze ist, wenn wir die vielfachen Aufbau- und Umwandlungsreaktionen im lebenden Körper betrachten, so die Entstehung des Kreatins, der Betaine, der Pyrrole, Sterine usw. Wir können mit großer Wahrscheinlichkeit eher annehmen, daß hier auch bereits *katalytische Prozesse* obwalten, besonders dann, wenn wir uns entschließen, der **Definition der Katalyse** eine neue Form zu geben.

Wir haben diese Frage bereits in der Einleitung kurz gestreift und müssen hier mit besonderer Betonung der biologischen Beziehungen darauf zurückkommen. Es erscheint nötig, unter Rückgriff auf die historische erste Definition der Katalyse durch BERZELIUS die seit 40 Jahren auf die Autorität Wl. OSTWALDS gestützte Kennzeichnung der Katalyse zu *erweitern*. Wir hatten uns daran gewöhnt, Katalyse zu definieren einfach als die

Beschleunigung von an sich, wenn auch vielleicht unmerkbar langsam, von selbst verlaufenden chemischen Vorgängen. Das genügte bis vor kurzem sowohl für die Katalysen der reinen Chemie, wie auch der Biochemie, nämlich die Fermentwirkungen. Die Wandlung der Idee ging aus von der Technik, die ja heute die Katalyse im weitesten Umfang in die Industrie eingeführt hat. Es stellt sich mehr und mehr heraus, daß man mit der einfachen „Beschleunigung“ die katalytischen Vorgänge nicht mehr deuten kann. Denn die moderne Technik hat grade dadurch häufig grosse Erfolge erzielt, daß man durch Katalyse Vorgänge ganz bestimmter Richtung aus allen möglichen Vorgängen auswählen kann, bis zu dem Grenzfall, nur einen grade gewünschten Prozeß ablaufen zu lassen. Um nur ein Beispiel zu wählen: man kann bei der katalytischen Vereinigung von Kohlenstoff mit Wasserstoff, auf dem Wege der Reduktion von Kohlenoxyd durch Wasserstoff, je nach den Bedingungen nur Methan, CH_4 , oder höhere Kohlenwasserstoffe (Benzine u.a.) oder sauerstoffhaltige Produkte erzielen, wenn man die Bedingungen abwandelt, wobei als wichtigster Faktor die Wahl verschiedener Katalysatoren zu gelten hat. Man kann also nicht mehr sagen, daß hier ein Katalysator nur „beschleunigt“, wenn der eine den ablaufenden Prozeß in der einen, ein anderer in einer anderen Richtung ablaufen läßt. Es tritt als neues Moment die Richtung und Lenkung der chemischen Prozesse neben die allgemeine Beschleunigung, wie dies eben BERZELIUS bereits angedeutet hatte.

Übertragen wir dies auf das Geschehen in der lebenden Substanz, so will das besagen, daß die Zelle bei gleichbleibendem Ausgangsmaterial und unter den sonst ja stets in vieler Hinsicht konstanten Bedingungen — gleicher Druck, gleiche Temperatur, gleiche Acidität — doch in der Lage ist, ganz verschiedene Reaktionen sei es abgestimmt neben einander verlaufen zu lassen, sei es ausschließlich vor sich gehen zu lassen, wenn sie verschiedene Katalysatoren einsetzt.

Dies ist nun in der Tat ein völlig neuer Gedanke. Zwar kennt man unter den wichtigsten biochemischen Katalysatoren, den Fermenten, eine grosse Anzahl verschiedener Arten; aber diese unterscheiden sich eben nach dem Material, an dem sie ansetzen. Es gibt Fermente für die verschiedenen höheren Kohlenhydrate, die Eiweißkörper und ihre Abbaustufen u.s.w., aber noch nie hat man von einem Ferment sprechen können, das aus einem Pepton etwas anderes herstellt als die darin enthaltenen Aminosäuren, eben durch einen einfachen, vom Enzym nur beschleunigten Spaltvorgang, eine Hydrolyse.

Schon nicht mehr so einfach liegen die Dinge bei den Enzymen der Gärung und der vitalen Oxydation. Bei diesen unendlich verwickelten Vorgängen sind viele Abläufe nebeneinander zu verschiedenartigen Stufen möglich, und hier sprachen schon seit einiger Zeit Beobachtungen dafür, daß diese Verschiedenheiten eben auf verschiedene Typen von Katalysatoren zurückzuführen sein müßten. Klargestellt sind diese Dinge noch nicht, man hat diese Beobachtungen auch noch nicht ein System gebracht, um sie der bisher angenommenen einfachen „Beschleunigung“

durch die hydrolytischen Fermente gegenüberzustellen. Es ist mehr eine Entwicklung für die Zukunft auf dem Enzymgebiet, die wir hier andeuten, als bereits fest begründete Lehre.

Wir führen diese Dinge hier auch nur deswegen an, weil sie auf den Weg führen, noch andere Wirkstoffe, deren Wichtigkeit für die Vorgänge in den Zellen auf der Hand liegt, ohne daß man sie bisher generell deuten konnte, unter den Begriff der biologischen Katalysatoren zu bringen, nämlich vor Allem die **Hormone** und **Vitamine**. Sie haben ja tatsächlich die allgemeine Funktion, aus den zahlreichen rein chemisch gegebenen Möglichkeiten bestimmte Abläufe zu verstärken, andere abzubremesen.

Wenn wir also nunmehr, ohne diesen neuen Standpunkt weiter zu begründen, diese Wirkstoffe zu dem System der biologischen Katalysatoren zuziehen wollen, so gewinnen wir eine neue Möglichkeit, sie zu ordnen. Früher rechnete man überhaupt nur die Fermente unter die Katalysatoren biologischer Herkunft, womit ausgedrückt sein sollte, daß diese von der lebenden Zelle erzeugt sein müßten; dadurch konnte man sonstige nur grade anwesende Katalysatoren, etwa Spuren von Metallen, die ebenfalls gewisse Katalysen auch in der Zelle ausüben können, begrifflich von den Fermenten trennen. In neuerer Zeit hat man erkannt, daß diese Definition zu umfassend war. Es gibt nämlich auch zellerzeugte Katalysatoren, die keine Fermente sind, die man aber bisher zu ihnen gerechnet hatte. Es gehört nämlich unbedingt zur Definition des Begriffes „Ferment“ die kolloidale Struktur, weil auf ihr eben die besondere Wirkung beruht, wie wir noch ausführlicher berichten werden. Es lautet also jetzt die angenommene Definition: „Fermente sind biologische Katalysatoren kolloidaler Natur“. Damit schließt man also Katalysatoren von dieser Gruppe aus, die nicht kolloidal sind. Mit solchen hat man schon früher Bekanntschaft gemacht, ohne sie recht deuten zu können; sie sind aber in jüngster Zeit mit besonders großer Bedeutung hervorgetreten, indem sie sich in und zwischen die eigentlichen Fermentprozesse einschieben; sie spielen somit vielfach die Rolle von „Zwischenskatalysatoren“. Einen solchen haben wir oben bei der Harnstoffsynthese kennen gelernt, es ist der einfache chemische Stoff Ornithin, der hier alle Eigenschaften eines echten Katalysators hat. Anderen werden wir noch begegnen. An diese chemischen Stoffe mit bekannter Wirkung schließen sich endlich als dritte Gruppe eben die Hormone und Vitamine an, aber eigentlich trennen wir sie bisher nur deshalb ab, weil die Art ihres Eingreifens in die Lebensprozesse noch unbekannt oder noch nicht sicher bekannt ist. Diese ganze Einteilung ist wohl überhaupt nur theoretisch: es hat die größte Wahrscheinlichkeit, daß es überhaupt nur zwei Arten von Katalysatoren in der lebenden Zelle gibt, nämlich einfache chemische nicht kolloide Stoffe, und kolloide Systeme. Denn wir wissen heute bereits von einigen Hormonen, daß sie mindestens den Kolloiden nahestehen, und von einigen Vitaminen, daß man sie zwar in reiner kristallisierter Form isolieren kann, daß sie aber nach ihrer Einführung in den Tierkörper insofern eine kolloidale Form annehmen, als sie sich mit einem Eiweißkörper „verbinden“ im

Sinne einer lockeren Nebenvalenz-verbindung, was in Wirklichkeit nichts anderes besagt, als daß sich die chemisch wirksame Gruppe auf der Oberfläche eines Kolloids ausbreitet und dadurch, wie wir S. 165 näher ersehen werden, ihre spezifische Wirksamkeit vervielfacht. Dies aber ist, wie wir gleich sehen werden, eben ein Definitionsmoment der *Fermente*. Es fließen also alle Wirkstoffe, die zu ihrer Tätigkeit eines „kolloiden Trägers“ bedürfen, zu einer großen Einheit zusammen, und man wird andere Unterscheidungsmerkmale suchen müssen, sei es nach der feineren Struktur, sei es nach den feineren Einzelheiten der *Wirkung*. Es ist also kein Zufall, daß grade jetzt v. EULER vorgeschlagen hat, neben den althergebrachtem Begriff der Enzyme (Fermente) die neuen Begriffe der „Hormozyme“ und „Vitazyme“ zu setzen, womit er eben die Hormone und Vitamine kennzeichnen will, die in ihrem Aufbau und ihrem Wirkungsmechanismus sich den Fermenten annähern. Andere aus dieser Gruppe werden eher zu den nicht kolloiden Katalysatoren zu rechnen sein, wir wissen noch zu wenig Einzelheiten, um da überall scharf ordnen zu können, und für unsere kurze Einführung ist das am wenigsten nötig.

Für uns muß es genügen, ein ganz oberflächliches Bild der Katalyse selbst zu geben und zu zeigen, daß der gemachte Unterschied zwischen kolloiden und nicht kolloiden Katalysatoren eine innere Berechtigung hat, weil er nämlich auf zwei grundsätzlich, wenn auch natürlich nicht völlig scharf, getrennte Arten der Katalyse hinweist, die Katalyse in echter Lösung, also im „homogenen System“ und die Katalyse an Oberflächen, also im „heterogenen System“, biologisch gesprochen also an der Oberfläche von Kolloiden, im „mikro-heterogenen System“.

I. Die Katalyse.

Die Katalyse ist allgemein definiert als die **Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit** eines chemischen Vorganges durch einen zugleich mit den Reaktionsteilnehmern selbst vorhandenen weiteren chemischen Stoff, resp. ein chemisches System, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Stoff oder dies System sich scheinbar überhaupt an der Reaktion nicht beteiligt, d. h. in der **Endgleichung der Reaktion nicht vorkommt**. Ein Stoff, der sich an der Reaktion bis zu ihrem Ablauf beteiligt, ist also kein Katalysator, der Verlauf keine Katalyse.

Es ist ersichtlich, daß man diese allgemeine Definition auch dann beibehalten kann, wenn man im oben besprochenen Sinne annimmt, daß die Katalyse mehr leisten kann als die einfache Beschleunigung eines Vorganges. Sie kann insofern auch „richten und lenken“, als sie von allen nach den Reaktionsbedingungen an sich möglichen Vorgängen einen oder eine Gruppe von Vorgängen in den Vordergrund schiebt, alle anderen hemmt; dann lenkt eben die Katalyse das ganze Getriebe der zahllosen an sich möglichen Vorgänge in der lebenden Substanz. Nachdem wir dies einmal festgestellt haben, daß wir also unter diese einfache Definition alle Wirkstoffe unterbringen können, kommen wir darauf hier nicht mehr zurück und erörtern die katalytischen Vorgänge in der lebenden Substanz zunächst nur am Beispiel der *Fermente*. Entscheidend

für eine Katalyse ist die zweite Hälfte der Definition, daß die echten Katalysatoren in der Endgleichung der Reaktion nicht auftreten. Wenn man Rohrzucker katalytisch spaltet, so treten in der Endgleichung nur Traubenzucker und Fruchtzucker auf, während der Katalysator dieser Reaktion nirgends erscheint. Dieses Nichterscheinen in der Endgleichung ist noch kein Beweis dafür, daß sich nicht der Katalysator als chemischer Stoff betrachtet in irgendwelchen Phasen des Prozesses doch chemisch-strukturell durch wahrhafte Bindung beteiligt; aber es gehört zur Begriffsbestimmung der Katalyse, daß im weiteren Verlauf der Reaktion der Katalysator wieder freigesetzt und somit die Bedingung des Nichtauftretens in der Endgleichung erfüllt wird. Rein theoretisch dürfte also ein Katalysator sich bei der Umsetzung der Stoffe nicht verbrauchen, und in der Tat ist dieses Postulat weitgehend erfüllt. So hat man berechnen können, daß z. B. die Katalase je Mol und Sekunde 100000 Mole H_2O_2 umsetzt, eine ähnlich grosse Wirksamkeit hat das Ferment-Hämin WARBURGS.

Da die Katalyse nur an sich mögliche Vorgänge sei es beschleunigen, sei es richten oder lenken kann, so spielt sie in der lebenden Substanz ihre Rolle nur bei solchen Prozessen, die freiwillig ablaufen, d. h. arbeitssleistende Vorgänge mit freier Energie sind (s. im H. T. V). Sie beschleunigt oder ordnet solche Vorgänge durch Wegräumung von Hemmungen infolge innerer oder äusserer Bedingungen, z. B. dadurch, daß der Katalysator einen neuen Reaktionsweg eröffnet, der zu einem Ziel führt, das die Reaktionsteilnehmer sonst garnicht (Reaktions-Lenkung) oder unmeßbar langsam (Reaktions-Beschleunigung) erreichen würden: dieses Ziel ist in jedem Falle das durch die Gesetze der Thermodynamik vorgeschriebene Gleichgewicht der betr. Reaktion.

Als bekanntestes Beispiel sei die katalytische Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff genannt. Beide Gase reagieren bei gewöhnlicher Temperatur praktisch überhaupt nicht miteinander, trotz der großen freien Energie, die hinter dem Vorgang ihrer Vereinigung steht. Fügt man einen Katalysator wie etwa fein verteiltes Platin hinzu, so erfolgt die Vereinigung in meßbar kurzer Zeit. Genau so ist es auch in allen biologischen Fällen, bei der Spaltung von Stärke so gut wie bei der Milchsäurebildung aus Hexosen.

Neue Energien, zur Überwindung eines Potentialgefälles, zur Herbeiführung unfreiwilliger Vorgänge — wie wir sie z. B. bei der Assimilation der Kohlensäure betrachtet haben — können nicht direkt durch Katalyse beschleunigt werden, sondern nur indirekt auf dem Wege der Reaktionskoppelung. Dieser Modus spielt aber biologisch eine sehr erhebliche Rolle, denn hauptsächlich darauf beruht die Möglichkeit, daß die Fermente — und sicherlich ebenso die anderen Wirkstoffe — nicht nur beim Abbau, sondern auch beim Aufbau der lebenden Substanz mitwirken können.

Es gibt dieser Möglichkeiten zwei, neben der Reaktionskoppelung auch die Umkehr leicht reversibler Reaktionen im Sinne der Synthese.

Es gibt biochemische Reaktionen, deren freie Energie so gering ist, daß sich meßbare Gleichgewichte einstellen. Diese Gleichgewichte sind zahlenmäßig dieselben,

ob man von der einen oder der anderen Seite der chemischen Reaktionsgleichung ausgeht, ob von der Spaltung oder der Synthese. Und in diesen Fällen hängt es also ausschließlich von den Gleichgewichtsbedingungen ab, ob die Fermente nun die Spaltung oder die Synthese beschleunigen; denn ihre einzige Funktion ist ja eben die *schnellere Herbeiführung des an sich bedingten Gleichgewichtes*. So ist es zu verstehen, daß dieselben Enzyme je nach den Bedingungen Fette in Glycerin und Fettsäuren spalten oder aus diesen Komponenten aufbauen, und ebenso sind Aufbau und Spaltung von höheren Zuckern aus den einfachen, oder von Eiweißkörpern aus Aminosäuren solche Vorgänge, die der Beeinflussung durch Katalyse in beiden Richtungen zugänglich sind.

Wichtiger für den wirklichen *Aufbau* und ganz besonders die Bildung chemischer Stoffe mit höherer Energie im Lebenshaushalt ist der andere Weg, auf dem Vorgänge an sich unfreiwilliger Art durch einen besonderen Mechanismus katalytisch beschleunigt werden, und zwar durch den Vorgang der **Reaktionskoppelung**. Das will besagen, daß eine Reaktion dadurch in Gang kommt, daß nicht ein einzelner Stoff, sondern eine neue Reaktion anderer Art interveniert, die eben durch ihr Eintreten günstigere Bedingungen für die sekundäre mit ihr „gekoppelte“ Reaktion schafft. Meistens liegt die Sache so, daß die eine dieser Reaktionen, die „induzierende“, eine freiwillig verlaufende Reaktion mit freier Energie ist, während die andere, die „induzierte“, eine unfreiwillige Reaktion mit Erhöhung des chemischen Potentials ist. Solche Reaktionskoppelungen finden wir insbesondere in dem Gebiet der *Oxydationen*. Hier ist stets die eine Phase, nämlich die Ablösung des Wasserstoffs bei der *Dehydrierung*, ein unfreiwilliger Vorgang, dessen Energieaufwand durch Abgabe von Energie bei der freiwillig verlaufenden Phase der *Hydrierung* (namentlich der Hydrierung von Sauerstoff, der Bildung von Wasser) gedeckt wird.

Es ist nun besonders interessant und biologisch wichtig, daß nun wiederum solche gekoppelten Reaktionen katalytisch beschleunigt werden können und somit schneller zum Gleichgewicht führen als bei der gekoppelten Reaktion ohne Katalysator. Der einfachste Fall dabei ist der, daß die freiwillig verlaufende induzierende Reaktion als solche katalytisch beschleunigt wird, und damit automatisch die ganze Reaktionskoppelung in ein schnelleres Tempo gerät. Bedingung dafür ist, daß beide Prozesse wirklich „gekoppelt“ sind, d. h. beide gemeinsam auf der Oberfläche desselben Katalysators verlaufen. Solche Prozesse kommen vielfach in der lebenden Substanz vor; in einigen Fällen hat man diese Koppelung schon zahlenmäßig festlegen können.

Es führen also die Katalysen gekoppelter Reaktionen wieder auf die Grundlage einfacher katalytischer Reaktionen zurück, und so erhebt sich denn die allgemeine Frage nach den **Mechanismen der Katalyse**, die nach allem, was wir bisher wissen, recht mannigfaltig sein können. Aber sie lassen sich doch der Hauptsache nach in *zwei große Gruppen* sondern, und diese entsprechen eben der Einteilung der biologischen Katalysatoren, die wir oben gegeben haben. Es gibt auf der einen Seite die Katalyse im wahrhaft **homogenen System**, was besagen will, daß man durch Zusatz einer echt löslichen Substanz zu anderen in echter Lösung die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen kann.

So z. B. zerfällt Rohrzucker bei Anwesenheit freier Säure, d. h. H-Ionen, in Glucose + Fructose; dies ist eine Katalyse durch die H-Ionen, da diese in der Endgleichung

nicht erscheinen. Ein anderes Beispiel ist die freiwillige Oxydation von Fructose bei Gegenwart von Phosphat und Spuren von Kupfersalzen. Für die eigentliche Katalyse gilt nun im allgemeinen das Grundprinzip, daß sie durch **chemische Bindung des Katalysators** an das ursprüngliche Substrat zustande kommt. Dabei soll eine Verbindung entstehen, die schneller zerfällt als die ursprüngliche und dabei den Katalysator wieder frei gibt. Dieser Modus ist im homogenen System der einzig wichtige. Die Bindung kann durch Haupt- oder Nebervalenzen zustande kommen, jedenfalls ist sie eine chemische mit wahrhaften Affinitäten.

Auf der anderen Seite steht das gewaltige Gebiet der Katalyse an Oberflächen, also im **heterogenen System**. Ihr Grenzfall ist die **reine Oberflächenkatalyse**, bei der also anscheinend der Katalysator nichts weiter ist, als ein „Kontakt“, wie ihn die katalytische Industrie in Form von Kohle, Bimsstein, Kaolin, Tonerde etc. verwendet. Es ist möglich, daß es eine reine Kontaktkatalyse gibt, wenn es sich z. B. um die Wasserentziehung oder die Oxydation flüchtiger Stoffe handelt. Dann hätte der Katalysator nichts anderes zu leisten, als durch reine Oberflächenbindung, durch **Adsorption**, die Moleküle des zu zersetzenden Stoffes in der Weise gerichtet anzulagern, daß eine erhebliche Steigerung ihrer Reaktionsbereitschaft sich ergibt. Aber in den meisten Fällen ist auch die heterogene Katalyse eine **chemische Katalyse** mit bestimmten Affinitäten. Entweder treten an der Oberfläche wirksame Gruppen des **Katalysators selbst** mit dem Substrat in Verbindung: oder es befindet sich auf dem an sich nicht katalytisch wirksamen „Kontakt“ eine besondere Substanz als „Wirkgruppe“ des Katalysators, die eben durch diese Ausbreitung auf der Oberfläche des „Trägers“, durch Adsorption, eine enorm gesteigerte Aktivität gewinnt, die sie ausnutzt, um nun das ebenfalls an der Oberfläche des Katalysators adsorbierte Substrat anzugreifen. Solche Typen finden sich in vielen Abwandlungen in der chemischen Technik: hier ist die **chemische Wirkung** dadurch gesichert, daß eben **verschiedene Katalysatoren** ganz verschiedene Reaktionswege bewirken. Zu diesem Typus gehören aber auch die Katalysen durch die meisten **biologischen Katalysatoren**, speciell die Fermente. Hier wird die Oberfläche gebildet durch die zahllosen kleinen Teilchen der **kolloiden Stoffe** in Scheinlösung, es ist zwar ein heterogenes, aber nicht durch den bloßen Augenschein als solches erkennbares, es ist ein **Mikroheterogenes System**. Die Fermente sind also Kolloide, haben enorm vergrößerte Oberflächen, und auf diesem „**kolloiden Träger**“ ruht, durch Nebervalenzen zu einem **Symplex** gebunden, ausgebreitet und dadurch aufs höchste aktiviert, die spezifische, mit dem Substrat **chemisch reagierende „Wirkgruppe“**, welche die Sonderheit der katalytischen Wirkung je nach Art des Enzyms verbürgt. Das ist die moderne, durch R. WILLSTÄTTER eingeführte Betrachtungsform der Enzyme, auf die wir unten näher eingehen werden.

II. Oxydationskatalyse.

Zuvor müssen wir aber noch wenigstens die allgemeinsten Grundlagen jenes Prozesses besprechen, der in der Technik ebenso wie in der lebenden

Substanz eine ausschlaggebende Rolle spielt, der katalytischen Oxydation. Ist sie es doch, die der Zelle als Hilfsmittel dient, um den totalen Abbau der Metabolite zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ durchzuführen, der das Endziel des Atmungs-Stoffwechsels ist, und der lebenden Substanz die nötige Energie zur Aufrechterhaltung der Lebensprozesse liefert.

Es lassen sich bei organischen Substanzen, die also gebundenen Wasserstoff enthalten, die Prozesse der „Oxydation“ in zwei Grundprozessen schematisieren, die man, um ein bequemes Wortsymbol zu haben, als „Aktivierung“ je nachdem von Sauerstoff oder von Wasserstoff bezeichnet. Über die Deutung dieser Begriffe hat sich jahrelang ein alle Kräfte anspannender Streit zwischen zwei Gruppen von Forschern hingezogen, an deren Spitze einerseits OTTO WARBURG, andererseits HEINRICH WIELAND standen. Beide wollten denselben Kreis von Erscheinungen erklären, WARBURG durch Aktivierung des Sauerstoffes, WIELAND durch Aktivierung des Wasserstoffes. Heute ist die Sache in den Hauptpunkten bereinigt; die Differenzen, die noch vorhanden sind, können wir hier nicht auseinandersetzen. Es ist so gekommen, daß die fraglichen Vorgänge in der Hauptsache so zu erklären sind, wie WIELAND es gewollt hat, — daß WARBURG mit die wichtigsten Beiträge zur endgiltigen Aufklärung geliefert hat, tut dafür nichts zur Sache —, daß aber andererseits von einer eigentlichen „Aktivierung des Wasserstoffes“ als primärem Vorgang nicht mehr im Wortsinne gesprochen werden kann, vielmehr andere Mechanismen zu grunde liegen.

Dagegen gibt es eine primäre Aktivierung des Sauerstoffes, indem aus dem trägen Molekül $\text{O}=\text{O}$ eine wirklich „aktive“ Form wird, etwa ein Per-

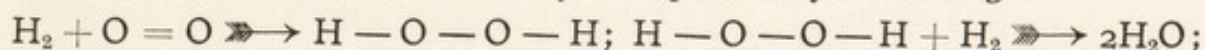
oxyd $\text{X} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ | \\ \diagdown \text{O} \end{array}$, das nun Sauerstoff dorthin übertragen kann, wo Platz dafür ist, also

in der Organischen Chemie etwa an doppelte Bindungen. Ob dieser Modus einer direkten „Oxydation“ durch Eingreifen solchen „aktiven Sauerstoffes“ beim Vorgang der biologischen Oxydation eine Rolle spielt, ist unsicher; wesentlich kann sie nicht sein; wir werden darauf nicht mehr zurückkommen.

Alle Prozesse, die uns hier interessieren, beruhen auf einer Bewegung des Wasserstoffes, so daß man sie, wie gesagt, kurz mit dem Schlagwort „Aktivierung“ des Wasserstoffes bezeichnen kann, obgleich wirklich „aktive“ freie Wasserstoffatome dabei nicht notwendig auftreten. Diese „Bewegung“ von Wasserstoff von einem Stoff zum anderen bedeutet, daß der eine Stoff, dem H entzogen wird, dadurch „oxydiert“ wird, der andere, zu dem Wasserstoff hingeht, „reduziert“ wird. Dafür ein ganz einfaches Beispiel: wenn man H_2S und Jod zusammenbringt, so wird H_2S zu Schwefel „oxydiert“, Jod zu HJ „reduziert“: $\text{H}_2\text{S} + 2\text{J} \rightarrow \text{S} + 2\text{HJ}$. Man ist nun mit Recht dazu übergegangen, diese Prozesse genau so zu bezeichnen, wie sie wirklich verlaufen, nämlich als **Dehydrierung** (Oxydation) und **Hydrierung** (Reduktion) ¹⁾.

¹⁾ Eigentlich Hydrogenierung (Hydrogen = Wasserstoff) resp. Dehydrogenierung, man hat sich indessen an die Abkürzung gewöhnt. Anlagerung von Wasser (hydor) bezeichnet man als Hydratisierung.

Diese beiden Vorgänge verlaufen stets in enger Verbindung, denn wenn irgendwo H weggenommen wird, muß es wo anders hingehen, es gibt also keine Dehydrierung ohne Hydrierung¹⁾. Auch die „echte“ Oxydation durch freien Sauerstoff, wenn sie wasserstoffhaltige Stoffe betrifft, ist stets eine solche Dehydrierung — Hydrierung, denn dabei wird eben der Sauerstoff hydriert. Das gilt ganz genau so, ob man gebundenen Wasserstoff — etwa im Äthylalkohol — mit Sauerstoff reagieren läßt, oder freies Wasserstoffgas H_2 . Stets verläuft der Vorgang als Hydrierung des Moleküls $O = O$, z. B. indem dies „aufgeklappt“ wird und sich mit H zunächst zu Hydroperoxyd vereinigt:



dies geht dann durch weitere Hydrierung in H_2O über. Es ist also auch (nachweislich!) die einfache Knallgasreaktion, die „Verbrennung“ von Wasserstoff mit Sauerstoff, nichts anderes als eine Hydrierung des Sauerstoffmoleküls. Hier ist also Sauerstoff der **Acceptor** (Empfänger) des Wasserstoffes, irgend ein wasserstoffhaltiger Stoff der **Donator** (Geber). Es ändert aber am inneren Mechanismus absolut nichts, wenn ein beliebiger anderer Stoff an die Stelle des Sauerstoffes tritt, wenn er nur eben Raum für Anlagerung von Wasserstoff hat, Acceptor sein kann, wie wir dies sehen bei der Beschreibung der chemischen Vorgänge im Abbau kennen gelernt haben. Da bei den biologischen Reaktionen stets paarige Wasserstoffe übertragen werden, kann man den Vorgang ganz allgemein schematisieren; $DH_2 + Acc \rightleftharpoons D + AccH_2$.

Es ist dafür — wenn wir nun von Eingreifen freien Sauerstoffes vorerst absehen — ganz gleichgültig, wodurch der H-Acceptor in der Lage ist, H anzulagern. Wir finden also biologische H-Acceptoren mit den verschiedensten reagierenden Gruppen; es können sauerstoffhaltige Salze sein wie Nitrate oder Chlorate, oder organische Komplexsalze des Eisens und Kupfers, die durch H zu einer niederwertigen Stufe reduziert werden, so dreiwertiges Fe(3) zu zweiwertigem Fe(2): es können Doppelbindungen verschiedenster Art sein, wie $C = C$, $C = O$, $C = NH$, endlich auch Disulfid-gruppen $-S-S-$, die zu 2 SH hydriert werden. Alles dies ist für den Endverlauf völlig gleichgültig, nicht aber für den feineren Mechanismus, und deshalb nicht für die Katalyse solcher Vorgänge. Hier müssen verschiedene solcher Acceptoren nacheinander eingespannt werden, um das Endziel, den definitiven Übergang des im Stoffwechsel gebildeten Wasserstoffes an Sauerstoff, die Bildung von Wasser zu erreichen. Es hat sich herausgestellt, daß die Reaktion des Endabbaus vom sagen wir Zuckerabbau-stoff nicht direkt an den Sauerstoff heranführt, sondern daß sich mehrere solcher Acceptor-Systeme dazwischen schalten müssen; welche und warum, werden wir später erörtern.

Dieser verwickelte Verlauf der Endoxydation ist eben seine Katala-

¹⁾ Die einzige Ausnahme sind einige Gärungsprozesse, bei denen der aus organischer Materie abgespaltene Wasserstoff frei, als H_2 -Gas entweicht.

lyse, und alle die Acceptorsysteme sind die Katalysatoren des Endabbaus mit der Aufgabe, den ganzen Prozeß sinngemäß zu lenken, indem sie ihn in die richtigen und am schnellsten zum Ziele führenden Reaktionswege umleiten, was denn ja eben die generelle Aufgabe jeder Katalyse ist.

Ehe wir darauf eingehen, müssen wir erst feststellen, weshalb überhaupt eine Katalyse nötig ist. Denn an sich sind alle diese Reaktionen freiwillig verlaufende Reaktionen mit ziemlich hoher Energie, also Arbeitsfähigkeit; und die Endreaktion, die Hydrierung von O_2 zu Wasser, sogar mit sehr hoher freier Energie. Trotzdem verlaufen alle diese Reaktionen nicht ohne Katalyse, weil sie durch den festen Zusammenhang der Moleküle gehemmt sind. Das gilt genau so für die organischen Moleküle, denen Wasserstoff entzogen werden soll, wie für das empfangende Sauerstoffmolekül bei der Wasserbildung. Nehmen wir diesen einfachsten Fall zuerst, so ist festzustellen, daß das festgeschlossene Molekül $O=O$ durchaus nicht geneigt ist, irgendwelchen Wasserstoff aufzunehmen, weder freien noch gebundenen. Nur „aktivierter“ Wasserstoff greift das träge Molekül an, spaltet es auf und lagert sich nun an die freien „Atome“ O an, wie wir es vorläufig ausdrücken wollen. Die Katalyse beginnt also mit einer Aktivierung des Wasserstoffes, worunter wir vorläufig nichts anderes verstehen wollen, als eine Erhöhung seiner Reaktionsbereitschaft, also seiner Angriffsfähigkeit. Dies geschieht durch den Katalysator, der den Wasserstoff so „bindet“, wie wir dies eben bei allen Katalysen annehmen, nennen wir es also „Nebenvaleanzbindung“. Das gilt ganz genau so, ob wir freies Wasserstoffgas H_2 haben oder gebundenen Wasserstoff, etwa am Äthylalkohol oder irgend einem anderen Donator D ; und wenn wir nicht O_2 als Acceptor nehmen, sondern einen beliebigen chemischen Acceptor „Acc.“

Bei allen solchen Acceptor-reaktionen muß man folgendes festhalten: der Wasserstoff ist mit starken Hauptvalenz-Kräften im Molekül DH_2 festgehalten: die erste Reaktion, die Dehydrierung, also I

I $DH_2 \rightleftharpoons D + 2H$; II $D + 2H + \text{Acc.} \rightleftharpoons D + \text{Acc.}H_2$.
erfordert Aufwand von Energie; erst die Verkoppelung mit der Reaktion II, der Hydrierung, liefert die freie Energie der ganzen Reaktion, so daß sie überhaupt von statten gehen kann. Die Funktion des Katalysators ist also zunächst die, den Wasserstoff durch anziehende Kräfte an seinem Sitz im organischen Molekül des Donators zu „lockern“, was eben eine Form der „Aktivierung“ ist, und ihn so durch „Anregung“ des Moleküls auf den Weg zu ziehen, wo er sich nun dem — ebenfalls vom Katalysator irgendwie gebundenen — Acceptor so weit nähert, daß er nun in dessen Kraftbereich übergeht und ganz zu ihm, — nunmehr unter Arbeitsleistung — hinübergleitet. Damit ist die ganze gekoppelte Reaktion der Dehydrierung — Hydrierung unter dem Einfluß des Katalysators vollendet.

Über den feineren Mechanismus dieser Dehydrierungskatalyse hat man in den letzten Jahren viel erkundet; wir können aber hier nur einige Andeutungen geben. Die Hauptsache ist, daß der Katalysator nicht zur Umsetzung jedes

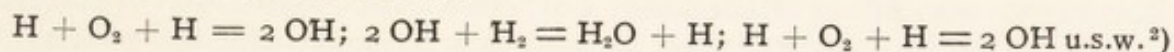
einzelnen Moleküles benötigt wird. Seine Funktion ist, zu Beginn des ganzen Ablaufes einmal ganz besonders reaktionsfähige Formen zu schaffen, und dann muß der Prozeß ohne weitere „Anregung“ in Form der sog. „Kettenreaktionen“ weiter laufen. Das will besagen: durch die Reaktion selbst entstehen immer wieder neben dem gewünschten Endprodukt hochreaktionsfähige Gruppierungen, die immer wieder von selbst mit einem der stabilen Reaktionsteilnehmer weiter reagieren, und zwar mit enormer Schnelligkeit, bis entweder das Material erschöpft ist, oder irgend ein äußerer Umstand die „Kette“ unterbricht. Diese Lehre erklärt ohne Weiteres, warum ein Katalysator in so geringer Menge mit größter Schnelligkeit das Millionenfache seiner eigenen Masse umsetzen kann, wie wir oben vermerkt haben.

Welcher Art diese hoch reaktionsfähigen Gruppen sind, die unter dem Einfluß des Katalysators durch „Anregung“ des zuerst trägen Moleküles entstehen, kann verschieden sein; vielfach wissen wir es noch nicht. Zwei Fälle kommen in Frage: erstens „angeregte Moleküle“, das sind solche, bei denen zwar noch die Atome gebunden bleiben, aber in erhöhtem Energiezustande, der sich in lebhafteren „Schwingungen“ der Atome ausdrückt, wodurch eben das ganze Molekül reaktionsbereiter wird.

Im zweiten Falle werden die zuerst „angeregten“ Moleküle zerlegt, es entstehen entweder freie Atome oder „freie Radikale“; das sind Bruchstücke von Molekülen mit noch freien Hauptvalenzen, die zwar meist nicht auf die Dauer existenzfähig sind, wohl aber für ganz kurze Zeiten, wie sie für Reaktions-zwischenprodukte in Frage kommen. Solche freien Radikale können ganz einfach sein, wie der

Rumpf des Wassers $\text{O}\cdot\cdot\cdot$ (Hydroxyl) oder dergl.; oder aber Radikale mit organischen Resten, wie etwa eines Alkohols ($\text{R}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$) : $\text{RCH}\cdot\text{OH}$ ¹⁾. Auf dieser

Grundlage lassen sich nun die Katalysen mehr oder weniger befriedigend deuten. Gehen wir auf das einfachste Beispiel, die Knallgas-Katalyse $2\text{H}_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ zurück, die z. B. durch fein verteiltes Platin bewirkt wird, so können wir als erste anregende Reaktion hier die Bildung freier Wasserstoff-atome auf der Oberfläche des Metalls annehmen, da der Wasserstoff hier auch als Metall (in Legierung) auftritt und als solches wie alle Metalle einatomig ist. Nach dieser Primär-Reaktion folgt dann die zweite nicht mehr anregungsbedürftige Reaktion, und dann geht die Kette immer weiter, etwa wie folgt:



Auch für den Ablauf der uns hier interessierenden biologischen Katalysen haben sich die allgemeinen Gesichtspunkte weitgehend geklärt. Indessen sind diese Fragen selbst in ihren allgemeinsten Umrissen nicht zu verstehen, wenn man nicht auf die Grundprobleme von Oxydation und Reduktion in ihrem Zusammenhang mit den elektrischen Ladungen, also den Ionen zurückgreift. Dies muß also auch hier versucht werden.

Es ist nämlich jeder Prozeß der Oxydation oder Reduktion nichts anderes als eine Wanderung von Elektronen (e): mit anderen Worten, da ein Elektron die Einheit negativer elektrischer Aufladung ist, Zunahme oder Abnahme dieser Aufladung, resp. reciprok damit Abnahme oder Zunahme einer positiven Aufladung.

Nehmen wir das Beispiel von vorhin, die Oxydation von H_2S durch J. H_2S ist entstanden durch Vereinigung von 2H^+ mit 1S^- , also ionisch zu schreiben $\text{H}^+ \text{S}^- = \text{H}^+$.

¹⁾ Man bezeichnet die freie Valenz einer Radikals mit $\cdot\cdot\cdot\cdot$ oder $\downarrow$.

²⁾ Dies ist die Kettenreaktion im freien Gasraum, an Oberflächen bildet sich, wie im biologischen Ablauf in der Zelle, aus $2\text{OH} : \text{H}_2\text{O}_2$.

Jod ist als Atom elektrisch neutral. Wird nun bei der Reaktion H_2S oxydiert, Jod reduziert, so bedeutet das Weggang der beiden Electronen vom S zum Jod, das also dadurch negativ aufgeladen wird und eben dadurch automatisch die beiden H^+ an sich bindet, d. h. „reduciert“ wird. Die eigentliche Reduktion ist aber schon vollzogen, wenn aus dem Atom J das negative Ion J^- wird, denn die (hier ganz lose) Bindung des H^+ an das J^- ist eine nebensächliche und sekundäre Erscheinung. Kurz definiert ist also Oxydation Abgabe von ϵ , Reduktion Aufnahme von ϵ :



Etwas anders zu schreiben ist der — biologisch sehr wichtige — Fall, daß ein Metallsalz, etwa vom Eisen, aus einer zweiwertigen zur dreiwertigen Stufe oxydiert wird, wenn man z. B. FeCl_2 durch freies Chlor in FeCl_3 umwandelt. Die „Wertigkeit“ eines Metalls bedeutet, wieviele negative Ionen es binden kann, d. h. wieviele positive Aufladungen sein Ion besitzt. So hat $\text{Fe}(2)$ eben zwei Ladungen. Nun kommt ein (elektrisch neutrales) Chloratom hinzu. Dann geht ein ϵ vom Fe weg, es bekommt dadurch automatisch eine dritte positive Ladung, wird also durch Oxydation dreiwertig; das ϵ geht an das Cl-Atom und wandelt es in Cl^- um, Cl wird also reduziert; Formelbild:



Nach genau demselben Grundschema verläuft nun auch die Dehydrierung organischer Stoffe. Wenn man einer Gruppe, wie $\cdot\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, ein H-Atom entzieht, so entzieht man ihr damit eben $\text{H}^+ + \epsilon$ (ein ganzes neutrales Atom). Das heißt, der Rest ist um ein ϵ ärmer, ist oxydiert; das frei gewordene ϵ geht an irgend einen Acceptor, lädt diesen negativ auf, d. h. reduziert ihn, und nun kann er auch durch diese neue Mehraufladung das abgestoßene H^+ -Ion an sich binden, die ganze Reaktionskoppelung, eingeleitet durch die Elektronenwanderung, ist vollzogen.

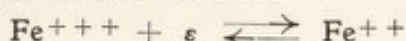
Da also jede Oxydo-Reduktion mit Elektronenverschiebungen verbunden ist, so kann man die freie Energie solcher Reaktionen unter günstigen Umständen, wenn nämlich die Reaktion voll umkehrbar ist, auch elektrisch messen, genau wie in einem galvanischen Element, in dem ja auch eine Oxydoreduktion vor sich geht (Oxydation des z. B. Zinkatoms zu Zn^{++} , Reduktion des etwa Kupferions Cu^{++} zu Cu). Ist die Reaktion voll reversibel, so wird sich irgendwo ein Gleichgewicht¹⁾ der Oxydo-reduktion einstellen, in dem die Geschwindigkeiten der Reaktionen $\text{DH}_2 + \text{Acc} \rightleftharpoons \text{D} + \text{Acc.H}_2$ in jeder Richtung gleich groß sind. In diesem Zustand stellt sich für die Hin- und Herwanderung der Elektronen ein bestimmtes elektrisches Potential ein, das Red-Ox-Potential, das (in Volt) gemessen werden kann; und da das Gleichgewicht abhängig ist von der Affinität, d. h. der freien Energie der Reaktion, so kann man aus diesen Potentialen direkt die freien Energien berechnen. Stoffe, die sehr geneigt sind, die negativen

¹⁾ Die Lehre vom chemischen Gleichgewicht besagt: keine chemische Reaktion verläuft nur in einer Richtung; immer ist auch die entgegengesetzte Reaktion vorhanden; nur die Reakt.-Geschwindigkeiten sind (u. U. sehr weitgehend) verschieden. Je mehr aber die Reaktion in einer Richtung zahlenmäßig fortschreitet, um so langsamer wird sie (nach dem Massengesetz) im Verhältnis zur entgegengesetzten, die immer schneller wird (je mehr von den neugebildeten Molekülen vorhanden sind, die sich wieder zurückbilden wollen). Bei einem bestimmten Mischungsverhältnis sind beide Geschwindigkeiten gleich groß, dann geschieht also nichts mehr, das Gleichgewicht ist erreicht. Dieser Punkt hängt ab von den wirksamen Massen, d. h. in erster Annäherung den Konzentrationen; ferner der Temperatur etc., vor Allem aber von der chemischen Affinität der Reaktions-teilnehmer.

Elektronen an sich zu ziehen, d. h. reduziert zu werden, haben also ein hohes positives Potential, ein „Oxydations-potential“, wie z. B. Sauerstoff, dreiwertiges Eisen; solche, die mit Elektronen zusammen Wasserstoff gern abgeben wollen, also stark reduzieren, haben ein negatives, ein „Reduktions-potential“, wie z. B. die Zuckerabbau-stoffe. Mit diesen Potentialen misst man zunächst natürlich nur die Energieverhältnisse, also die Thermodynamik dieser Gleichgewichte: sie haben aber auch indirekt eine Bedeutung für die Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die Katalyse.

Es gibt zahlreiche chemische Stoffe, die sich in völlig umkehrbarer Weise ebenso leicht oxydieren, wie wieder reduzieren lassen. Sie gehen also, wenn „aktiver“ Wasserstoff vorhanden ist, ebenso leicht in die hydrirte (reducierte) Stufe über, wie sie bei Anwesenheit stärkerer Wasserstoffacceptoren das H wieder abgeben. Solche Systeme nennt man **reversible Red-Ox-Systeme**; sie treten also auf in einer „Red-Stufe“, symbolisch XH und einer „Ox-Stufe“, symbolisch X: sie haben eine entscheidende Bedeutung für die Oxydationskatalyse, auch die biologische.

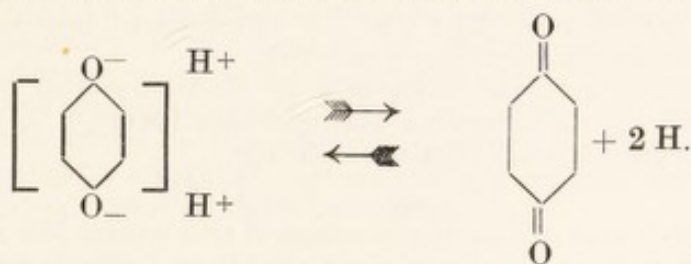
Am einfachsten sind zwei Fälle zu betrachten. Einerseits die Salze von Metallen, die in mehreren Stufen auftreten. Wie bereits erwähnt, gehen die zweiwertigen Kationen des Eisens Fe^{++} durch Oxydation, Abgabe eines e , in die dreiwertigen Kationen Fe^{+++} über, und umgekehrt. Diese reversible Reaktion kann man also unter Weglassung aller chemischen Einzelheiten schreiben



Will man sie chemisch ganz ausdeuten, so kann man schreiben, daß FeCl_3 durch ein H-Atom $= \text{H}^+ + e$ reduziert und so zu FeCl_2 wird: $\text{Fe}^{+++} + 3\text{Cl}^- + \text{H}^+ + e \rightleftharpoons \text{Fe}^{++} + 2\text{Cl}^- + \text{H}^+\text{Cl}^-$.

Nach diesem Schema reagieren auch die so wichtigen organischen Komplexsalze des Eisens, z. B. die Hämine, bei denen 2 Valenzen des Fe an Pyrrol-N gebunden sind. Als Hämine haben sie $\text{Fe}(3): > \text{Fe}^+$, in der reduzierten Häm-Stufe $\text{Fe}(2): > \text{Fe}$.

Der andere typische Fall, wegen der auffallenden Farbänderungen am längsten bekannt, ist der der reversibel zu reduzierenden „chinoiden“ Farbstoffe. Sie haben ihren Namen von dem einfachsten Typus, dem System Hydrochinon $\rightleftharpoons$ Chinon + 2H. Auch hier handelt es sich um eine Elektronenwanderung. Hydrochinon (Red-Stufe) ist als Anion dissociert, Chinon (Ox-Stufe) ist elektrisch neutral:



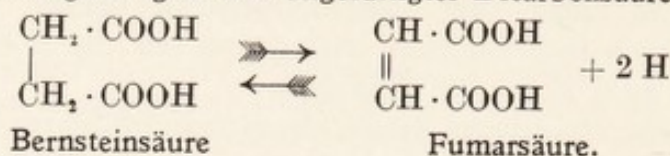
Diese Reaktion ist stets verbunden mit einer Farbänderung; die hydrierten (ionisirten) Red-Stufen sind stets farblos, die (irgendwo eine „chinoide“ Doppelbindung tragenden) Ox-Stufen sind gefärbt. Es gibt eine große Anzahl solcher Farbstoffe chinoider Natur, die in reversibler Reaktion die gefärbte Ox-Stufe und die farblose Red-Stufe zeigen, welche letztere man auch als die Leuko-Körper (*leukós*, weiß) bezeichnet¹⁾. Da wir künftig häufig den Farbstoff Methylenblau als Beispiel

¹⁾ Auf dieser umkehrbaren Reaktion an Farbstoffen beruht die im Princip uralte Küpenfärberei. Wenn man z. B. Indigo (der an sich wasserunlöslich, also zur direkten Färberei nicht zu gebrauchen ist) durch Reduktionsmittel hydriert (wozu die primitive Technik gärende Massen, also den „aktiven Gärungswasserstoff,

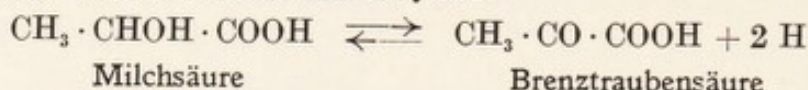
nehmen werden, der ein farbloses Leuko-methylenblau hat, wollen wir die reversible Reaktion dieser Farbstoffe ein für alle Mal schreiben: $\text{LMb} \rightleftharpoons \text{Mb} + 2\text{H}$.

Eine dritte Gruppe von Fällen sind nun die biologischen Stoffe, die in Red- und Ox-Stufen auftreten; hier sind die Elektronenverschiebungen nicht so einfach ersichtlich, so daß wir die Reaktionen rein chemisch schreiben wollen. Solcher reversiblen Reaktionen gibt es sicherlich viele im biologischen Geschehen, sichergestellt als echte Redoxsysteme sind nur wenige. Als wichtigste Beispiele seien genannt:

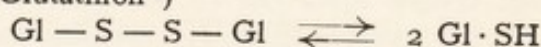
Gleichgewichte von gesättigter und ungesättigter Dicarbonsäure



Gleichgewichte von Ketonsäure und Oxysäure



Gleichgewicht beim Glutathion ¹⁾

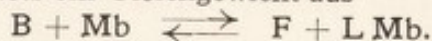


Jedes dieser Redox-Systeme hat entsprechend seiner freien Energie ein ganz bestimmtes Redoxpotential; diese liegen sehr verschieden von ziemlich stark negativen, also stark reduzierenden bis zu positiven, also oxydierenden Systemen.

Die Bedeutung dieser Systeme für den Ablauf der Dehydrierung-Hydrierung liegt nun in Folgendem: Wenn man beispielsweise ein System hat von einer Mischung von Bernsteinsäure und Fumarsäure, so ist dieses stationär, es geschieht gar nichts. Denn wenn man sich vorstellt, daß von einer Anzahl Molekülen Bernsteinsäure 2 H weggehen und zur Fumarsäure wandern, so wird in demselben Umfang eben aus der bisherigen Bernsteinsäure Fumarsäure und umgekehrt aus Fumarsäure Bernsteinsäure; es ist also ganz gleichgültig, ob wir dieses Gleichgewicht als statisch oder als dynamisch ansehen: jedenfalls bleibt die Konzentration beider Stoffe absolut unverändert.

Ganz anders aber sieht die Sache aus, wenn man nun zwei solcher Systeme von verschiedenen Redox-potentialen zusammenbringt. Dann treten Ausgleichs-bestrebungen auf, thermodynamische Gefälle, die zur Reaktion der beiden Systeme miteinander führen können. Können, d. h. zur tatsächlichen Umsetzung führen, wenn keine Widerstände die Reaktionsgeschwindigkeit allzu stark herabsetzen, oder wenn man diese Widerstände durch Katalyse wegräumt. Ob also die betr. Reaktion wirklich eintritt, oder nur an sich möglich ist, ist eine sekundäre Frage, die wir vorläufig bei Seite stellen wollen. Es gibt übrigens Beispiele genug, bei denen die Reaktion auch ohne Katalyse verläuft, so z. B. die oben erwähnte Hydrierung von Farbstoffen durch Zucker oder dgl.; aber uns interessieren natürlich grade die am meisten, die katalytischer Beschleunigung bedürfen.

Ein solches System ist z. B. eine Mischung des Redox-Systems Bernsteinsäure (B) und Fumarsäure (F) mit dem System Methylenblau (Mb) + Leukomethylenblau (L Mb.). Hier bildet sich stets ein Gleichgewicht aus



Das will sagen: fängt man mit praktisch reinem B und reinem Mb an, so beginnt die Dehydrierung von B zu F und die Hydrierung von Mb zu L Mb. Je mehr diese Reaktion

verwendet hat, während man heute Kochen mit Traubenzucker oder andere rein chemische Reduktionsmittel verwendet), dann wird der Indigo zu wasserlöslichem Indigweiß (Leuko-indigo). Damit tränkt man die Faser und hängt sie dann an die Luft. Der Sauerstoff dehydriert dann das Leukoprodukt wieder zu Indigblau; die Färbung ist vollzogen.

¹⁾ Glutathion ist ein Tripeptid, das im hydrierten Zustande Cystein enthält: $\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, im Ox-Zustande Cystin, bei dem 2 Cysteine durch

Bindung zum Disulfid $\begin{array}{c} \text{S} \cdot \text{CH}_2 \dots \\ | \\ \text{S} \cdot \text{CH}_2 \dots \end{array}$ verbunden sind.

fortschreitet, desto mehr macht sich in entgegengesetzter Richtung die Hydrierung von F zu B unter Dehydrierung von LMb geltend; und umgekehrt, wenn man etwa mit $F + L \text{ Mb}$ anfängt. Wo das Gleichgewicht liegt, hängt von den verschiedenen Affinitäten, d. h. vom Redox-potential ab. Es wird immer ein Stoff, der ein etwas höheres Oxydationspotential hat, einen anderen mit etwas niedrigerem dehydrieren, wie in diesem Falle Mb die Bernsteinsäure, weil dann eben das thermodynamische Postulat erfüllt ist, daß die Hydrierung des Mb mehr Arbeit leistet, als die Dehydrierung der Bernsteinsäure Arbeit verlangt. Bringt man nun das so entstandene Leuko-Mb mit wieder einem anderen System zusammen, das ein höheres Oxydationspotential hat, so wird der Wasserstoff wieder vom LMb weg zu diesem System wandern. Ein solcher Stoff ist nun z. B. Sauerstoff mit seinem sehr hohen Oxydationspotential. Sauerstoff dehydriert tatsächlich LMb, und zwar geht dieser Vorgang ohne besondere Katalyse vor sich. Man bezeichnet das mit dem Ausdruck: LMb ist „autoxydabel“, d. h. oxydiert sich (an der Luft) von selbst.

Wir kommen also zu dem höchst wichtigen Ergebnis, das es möglich ist, erstens, den Wasserstoff vom Metaboliten weg an andere Redox-Systeme zu verlagern, eventuell noch an weitere, und daß es zweitens möglich ist, ihn endgültig an Sauerstoff zu verlagern, wenn man ein System findet, das im Red-Zustand autoxydabel ist. Solche Systeme, und nur solche, können also die Endoxydation des metabolischen Wasserstoffes zu Wasser vollziehen. Natürlich ist Mb nur ein — unphysiologisches — Modell: aber wir werden gleich sehen, daß es tatsächlich in der lebenden Substanz nur ein entscheidend wichtiges autoxydables System gibt, nämlich das Fermenthäm in Warburg's. Daneben spielt noch das „gelbe Ferment“ (Lactoflavin) eine bescheidene und in dieser Hinsicht noch nicht völlig geklärte Rolle.

In der Tat verläuft die biologische Oxydation der Metabolite in dieser Art. Es wird der Wasserstoff mehrfach von einem Redox-System zum anderen verlagert, bis er endlich an das letzte solche System, das autoxydable Fermenthäm gelangt, das ihn dann endgültig an Sauerstoff abgibt. Diese Redox-Systeme wirken wie eine Art Schöpftrad, sie holen den Wasserstoff vom Metaboliten weg und bringen ihn über mehrere Stufen hinweg zum Fermenthäm.

Warum mehrere Stufen nötig sind, warum also z. B. Bernsteinsäure ihren Wasserstoff nicht direkt an das Fermenthäm abgibt, wissen wir noch nicht ganz sicher; aber der wahrscheinliche Grund ist der, daß für jeden einzelnen Schritt der Dehydrierung-Hydrierung die betr. Potentiale ziemlich nahe bei einander liegen müssen: der Wasserstoff kann bildlich gesprochen nicht auf einmal den Sprung machen vom Potential der Bernsteinsäure zu dem sehr stark positiven des Fermenthämins, sondern muß wie auf einer Leiter allmählich dorthin gebracht werden; diese Leiter hat noch verschiedene Sprossen, worauf wir noch zurückkommen.

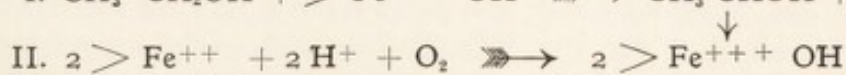
III. Die Fermente.

Nun haben generell gesprochen, alle diese Redox-Systeme in der lebenden Substanz die Eigenschaft, die Oxydationsprozesse zu lenken, zu richten und nach dem Ziel hin zu beschleunigen; es sind also Katalysatoren. Ob sie weiter Fermente sind, hängt nach der Definition nur noch davon ab, ob sie einfache chemische Stoffe sind, oder Kolloide: es ist dies für die Wirkung an sich nicht ausschlaggebend, wohl aber für die spezifische Wirkung. Es gibt im Zell-

geschehen auch zweifellos *unspecifische* einfache Redox-Systeme als „Zwischenkatalysatoren“: es seien hier nur Glutathion, Adrenalin, Ascorbinsäure genannt. Aber es gibt auch *specifische* Fermente, die nur von einer Stoff-Gruppe den Wasserstoff wegnehmen können, weil sie nur diese Gruppe spezifisch binden. Neben die relativ unspezifischen Zwischenkatalysatoren, deren Wirkung oder Nichtwirkung ausschließlich vom gegenseitigen Redox-Potential abhängt, stellen sich also die spezifischen „Dehydrasen“, die andere sind für Bernsteinsäure, für Alkohol, für Purine etc. So erklärt sich die oben bereits ange deutete Tatsache, daß auch die Wirkung eines Redox-Systemes u. U. noch wieder enzymatisch katalysiert werden muß. Die angegebene Dehydrierung von Bernsteinsäure durch Mb findet nämlich nicht statt, wenn nicht gleichzeitig noch ein Zellextrakt zugesetzt wird, welches die spezifische Dehydrase der Bernsteinsäure enthält. Man kann das etwas schematisch so ausdrücken: Bernsteinsäure und Mb treten nicht miteinander in Reaktion, weil die bindenden Kräfte zu klein sind, um den Wasserstoff zu „lockern“; wenn aber beide durch Nebervalenzkräfte an das kolloide Enzym gebunden sind, so geht über das Enzym hinweg der Wasserstoff von der Bernsteinsäure zum Mb.

Man wird nicht fehlgehen, wenn man auch diese Enzyme selbst als Redox-Systeme anspricht. Sie nehmen erst den durch „Adsorption“ des Donators gelockerten Wasserstoff auf, und geben ihn selbst weiter; darauf kann man nun eine Theorie der enzymatischen Oxydationskatalyse aufbauen, auf die wir gleich zu sprechen kommen. Dazu brauchen wir aber vorner noch einen kurzen Blick auf die Art dieser Katalysatoren und Enzyme. Die in den Anfangsstufen der allmählich fortschreitenden Dehydrierung wirkenden Zwischenkatalysatoren sind einfache organische Stoffe, grundsätzlich keiner anderen Natur wie die Metabolite auch: von der chemischen Natur der Dehydrasen wissen wir bisher nichts. In den Stadien, die sich dem Ende nähern, finden wir nun Eisensysteme, und zwar Hämine. Der Wasserstoff geht über mehrere solche Häminsysteme, die Cytochrome, hinweg schließlich zum Fermenthäm, dem nach WARBURG einzigen autoxydablen „Atmungsferment“, das also das Endstadium katalysiert. Diese Art Redoxsysteme beruhen, wie oben bemerkt, darauf, daß Fe (3) Wasserstoff aufnimmt, und das derart entstandene Fe (2) in dieser komplexen Häminbindung eben autoxydabel ist.

Unter Benutzung dieser Vorstellungen haben HABER und WILLSTÄTTER vor kurzem eine Theorie der Oxydationskatalyse durch Enzyme aufgestellt, die gleichzeitig auch durch Hereinziehung der oben erwähnten Kettenreaktionen die enorme Wirksamkeit dieser Enzyme erklären kann. Wir können das endgiltig oxydierende Enzym als komplex gebundenes dreiwertiges Eisen, $\text{Fe}^{+++} \text{OH}$, (Hämatin) symbolisieren. Dann beginnt die Oxydation, beispielsweise von Äthylalkohol $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ damit, daß das Enzym dem Alkohol ein Atom H entzieht. Dabei reduziert sich das Enzym, wird zum „Desoxy-enzym“ mit Fe^{++} , und aus dem Alkohol entsteht ein „freies Radikal“:



Das freie Radikal reagiert nun ganz unabhängig vom Enzym in irgendwelchen Ketten-

reaktionen, etwa mit freiem Sauerstoff, und oxydiert so Nachbarmoleküle mit; gleichzeitig aber wirkt der Sauerstoff auf das Desoxy-enzym und führt es nach II wieder in den Ox-Zustand zurück, den wir als Hämatin symbolisiert haben.

Nachdem auf ähnlicher Basis auch MICHAELIS, sowie WIELAND und WARBURG selbst generelle Deutungen der Katalyse der endgiltigen Oxydation gegeben haben, darf man dieses Fundament als gesichert betrachten. Die Endoxydation verläuft in der Norm durch **Aufnahme des metabolischen Wasserstoffes** von seiten von **Eisenkatalysatoren**, die im dreiwertigen Zustande wirken und eben durch diese Aufnahme zweiwertig werden: dann erst nehmen sie den Sauerstoff auf und kehren derart in den wirksamen Fe (3)-Zustand zurück. Eine eigentliche „Aktivierung“ des Sauerstoffes findet also nicht statt, und auch die Aktivierung des Wasserstoffes beschränkt sich auf die Abgabe eines H^+ , während das dazugehörige Elektron an den Katalysator geht und ihn „reduziert“. In den Vorstadien, im vorbereitenden anoxybiontischen Abbau, findet nur eine mehrfache Verschiebung von Wasserstoff vom Metaboliten an andere Acceptoren statt, unter dem Einflusse spezifischer dehydrierender Fermente, der **Dehydrasen**. Auf die Fermente selbst und Einzelheiten dieser Prozesse kommen wir noch zurück.

Enzyme als kolloide Systeme. Wir haben oben als Definition der Enzyme gegenüber anderen Katalysatoren festgelegt, daß sie **kolloidaler Natur** sind. Das ist an sich lange bekannt, schon nach den äußeren Eigenschaften; sie sind schwer diffusibel, empfindlich gegen Erhitzen und Strahlung, beeinflussbar durch Elektrolyte etc.; ferner ist charakteristisch ihre Adsorbierbarkeit durch anorganische Oberflächen-Körper, wie Kaolin, Tonerde u. dgl. Diese ist für die einzelnen Fermente verschieden und wird für ihre Trennung von anderen Enzymen ebenso wie für die Befreiung von wesenlosem Beiwerk kolloidaler Natur in den Extrakten benutzt.

Man hat früher deshalb die Fermente einfach als besondere **Eiweißkörper** angesehen, da sie deren äußerliche Reaktionen aufweisen, und für einige wird diese Ansicht auch heute noch von ersten Sachkennern vertreten. Man wird aber zum mindesten im Allgemeinen die Sachlage mit WILLSTÄTTER anders aufzufassen haben. Die Fermente sind überhaupt keine einzelnen „Stoffe“, sondern **Systeme**. Sie bestehen aus einem der Masse nach weitaus überwiegenden — also das ganze äußere Verhalten bestimmenden — Kolloid, das wir hier einfach als ein **Protein** betrachten wollen. Auf seiner **Oberfläche** ausgebreitet und dadurch zu höchster Wirksamkeit verstärkt, liegt die eigentliche chemisch bestimmte Substanz des Fermentes. Das Kolloid ist der „**Träger**“, das **Pheron** nach KRAUT, die Wirksubstanz das **Agon**. Es liegt hier keine einfache **Adsorption** vor, sondern eine besondere und ziemlich feste **Nebenvaleanzbindung**, das Produkt dieser Bindung ist das System „**Enzym**“. Ein solches System, bei dem einer der Partner (oder beide) ein hochmolekularer Stoff mit starken Nebenvalezen ist, bezeichnet Willstätter als **Symplex**.

Nur der vollständige **Symplex** wirkt. Das Agon, als spezifische Substanz, ist für das wichtigste Merkmal der Enzym-

tätigkeit, die strenge *Specificität* der Wirkung, verantwortlich, das Pheron als Kolloid mit seinen Oberflächenkräften dafür, daß der zu verarbeitende Stoff, das *Substrat*, überhaupt einmal gebunden wird und derart in die Wirkungssphäre des Agons gelangt. Agon und Pheron stehen nach KRAUT in einem echten (dissociablen) Gleichgewicht miteinander: infolgedessen ist die optimale Wirkung nur dann erreicht, wenn beide in einem richtigen Verhältnis zueinander gegeben sind. Lähmt oder zerstört man das Agon durch gewisse *Gifte*, so schwächt man die Gesamtwirkung ebenso, wie wenn man das Pheron teilweise aus der Symplexbindung herausholt, z. B. durch Koagulation beim Erhitzen oder durch zu weitgehende Adsorption, oder durch zu hohen Grad von saurer oder alkalischer Reaktion.

Mit dieser Annahme sind alle bisher rätselhaften Erscheinungen an den Enzymen zu erklären. So z. B. die Tatsache, daß man durch Adsorption zwar erst die Enzyme weitgehend *reinigen* kann, mit einer Wirkungssteigerung auf das Vieltausendfache, daß sie aber dabei am Ende immer labiler werden und schließlich dem Forscher unter den Händen verschwinden können. Man entfernt nämlich erst ganz gleichgiltige „*Ballaststoffe*“; dann aber nimmt die Adsorption bereits Pheron weg, von dem ein erheblicher Überschuß für die *Stabilität* notwendig ist, und wenn man allzuviel des kolloiden Pheron wegnimmt, ist die Wirkung verschwunden. Denn das als rein gedachte Agon wirkt nicht; das wissen wir aus den wenigen Fällen, wo wir die Wirkgruppe kennen. Weder die Hämine noch die Flavine wirken als isolierte Stoffe enzymatisch; nur in Bindung mit einem Eiweißträger können sie ihre Funktion als Oxydations-Katalysatoren erfüllen.

Wir haben Grund zu der Annahme, daß der eigentliche Symplex, also das Enzym im engsten Sinne, ein *spezifisches*, d. h. für jedes Enzym andersartiges Pheron besitzt, wenn auch der Versuch zeigt, daß man bis zu einem gewissen Grade mangelndes Pheron durch gewöhnliche Eiweißkörper, z. B. Albumin, *ersetzen* kann. Aber dieser engere Symplex steht nicht allein und für sich da. In allen Präparaten ist er weiterhin — wenn auch mit abnehmender Intensität — gebunden an weitere kolloidale Systeme, die „*Begleitstoffe*“, die nicht völlig nebensächlich sind. Wenn sie auch nicht für die eigentliche Wirkung an sich nötig sind, so sind sie es zum mindesten für die Stabilität, die Giftfestigkeit u. dgl.; außerdem aber wohl sicher auch für die *Stärke der Wirkung*: die Begleitstoffe können als Beförderer (*Aktivatoren*) wie als Hemmer (*Paralysatoren*) wirken. So ergeben sich ungemein verwickelte Beziehungen, die wir hier nicht zu schildern haben.

Hier interessieren uns diese Dinge nur, um noch zwei wichtige Fragen kurz zu streifen. Die eine ist die nach dem *Zustande der Enzyme in der lebenden Zelle*. WILLSTÄTTER hat hier zwei Grundtypen aufgedeckt. Wenn man ein Organ fein zerkleinert oder dem Selbstzerfall, der „*Autolyse*“ (durch die eiweißabbauenden Fermente der Zelle selbst) überläßt, so geht ein gewisser Anteil eines bestimmten Enzyms in Lösung (*Lyo-Enzym*)¹⁾, ein anderer Anteil bleibt fest an das Protoplasma verankert, in *chemischer Bindung*, und ist nur durch energische Mittel teilweise frei zu bekommen. Diese *Desmo-enzyme* verhalten sich auch gegen äußere Einflüsse etwas verschieden. Bisweilen schwer davon zu unterscheiden ist ein Zustand

¹⁾ Lyo-Enzyme = gelöste, Desmo-enzyme = gebundene Enzyme (*lösen*, lösen; *desmós*, Band); Endo-enzyme = „innere“ Enzyme.

der Zelle, bei dem die Enzyme zwar an sich frei gelöst, Lyo-enzyme, sind, aber aus der Zelle nicht herauskönnen, weil sie durch undurchlässige Membranen abgesperrt sind (**Endo-enzyme**); es gelingt hier aber, sowohl durch Autolyse der Zelle wie durch feinste mechanische Zermahlung, diese „Wände“ zu zerstören und das Enzym freizulegen; dadurch sind sie von den Desmo-enzymen zu unterscheiden.

Die zweite Frage ist die, ob die Enzyme „**Proteine sind**“. Sie ist in neuerer Zeit in ausgezeichneten Arbeiten von NORTHROP und SUMNER wieder für Pepsin, Trypsin u. a. bejaht worden. Sie haben z. B. kristallisierte Enzyme dargestellt, die Proteine sind. Das besagt aber zunächst nichts weiter, als daß hier das ganze weitere System durch einen bestimmten kristallisierten Eiweißkörper vertreten ist. Der Anspruch, daß das Enzym ein Protein ist, würde aber darüber hinausgehen: er würde besagen entweder, daß das vorliegende Protein nichts weiter enthält als Agon + Pheron, so daß damit also ein Enzym als System völlig rein dargestellt wäre; oder es würde noch weitergehend aussagen, daß das ganze Enzymsystem überhaupt nichts weiter ist, als ein bestimmtes Protein, bei dem die Wirkgruppe nicht symplexmäßig auf der Oberfläche angelagert gebunden ist, sondern innerhalb der Aminosäurekette der Proteine eingelagert, vielleicht also selbst ein Polypeptid ist. Eine solche Struktur wird heute auch für viele Hormone, z. B. das Insulin, die Hormone der Hypophyse und der Schilddrüse diskutiert. Bei den genannten Enzymen ist die Entscheidung noch nicht gefallen. Andere sind sicherlich keine Proteine in diesem Sinne, so die Saccharase, die Amylasen, die bei voller Wirkung keine Eiweißreaktionen mehr zeigen.

Ist somit über die **chemische Natur der Enzyme** als System bisher nur wenig darüber hinaus bekannt, daß das Pheron eiweißähnlich ist, so wissen wir über die chemische Natur des Agons nur bei sehr wenigen Enzymen Näheres, nämlich bei einigen Oxydationsfermenten. Beim WARBURG'schen Atmungsferment wie bei den ähnlich wirkenden Peroxydasen und Katalasen sind es spezielle Hämine; beim „gelben Ferment“ eine Lactoflavin-phosphorsäure. Bei anderen können nur in einigen Fällen Rückschlüsse aus Giftwirkungen gezogen werden: so scheint nach ihrem Verhalten gegen besondere Gifte die Saccharase als Agon einen Zucker zu enthalten; für wieder andere lassen chemische Modellreaktionen mit einfachen Stoffen gewisse Vermutungen zu.

Dagegen ist Alles das, was wir über das physikochemische Verhalten der Enzyme wissen, zwanglos auf das Pheron zu beziehen. Dieses protein-ähnliche System ist ein amphoterer Elektrolyt, der je nachdem bei den verschiedenen Enzymen am besten als Säure oder als Base oder in undissociierter Form wirkt. Dadurch erklären sich die für die Theorie und Praxis der Enzymforschung so außerordentlich wichtigen Einflüsse der Temperatur (die bei Erhöhung einerseits die Katalyse an sich steigert, aber gleichzeitig das System Enzym zerstört), der Strahlung, ferner von Säuren und Basen, Salzen, organischen Stoffen etc. Als am besten untersucht sei hier nur der Einfluß der Konzentration an Wasserstoffionen, $[H^+]$, genannt; der „optimale pH“ ist für viele Enzyme eine Konstante. Aber alle diese Einflüsse werden in weitgehendem Maße wieder durch das weitere System der „Begleitstoffe“ und vielfach sogar der „Ballaststoffe“ verändert, so daß sich hier ungemein verwickelte Verhältnisse ausbilden.

Ebenso werden durch diese sekundären Einflüsse die Beziehungen zwischen der Menge des Enzyms und dem Ausmaß seiner Wirkung, die „Fermentgesetz“, z. T. recht kompliziert; wir können darauf nicht eingehen.

Die bisweilen recht erheblichen Veränderungen, welche die effektive Wirksamkeit der Enzyme durch zugesetzte chemische Stoffe erfährt, verdichten sich nun in einigen Fällen dahin, daß durch gewisse Zusätze das Ferment entscheidend beeinflusst wird. Solche können absolut und spezifisch nur grade ein Ferment hemmen, ohne daß man sie an sich als Gifte bezeichnen kann. Diese „Antifer-

m e n t e“ sind in ihrer Wirkung noch völlig unaufgeklärt, bis auf einige Fälle, bei denen die wahrscheinlichste Erklärung die ist, daß sie eine ausgesprochene Affinität zum Enzym haben, es also fest binden und vom eigentlichen Substrat „ablenken“, selbst aber nicht angreifbar sind. Dies gilt z. B. für die eiweißartigen Antiproteasen, wie sie im Blut und den Organen vorkommen.

Etwas besser sind wir über die spezifischen **Aktivatoren** informiert, die man als **Co-Enzyme** oder **Kinasen** (*kineîn* = bewegen, vorantreiben); aber auch hier geht allerlei Verschiedenes noch ziemlich wirr durcheinander.

Zunächst muß man schärfer definieren: als Aktivatoren oder Kinasen darf man nur noch solche Stoffe anerkennen, die nicht bloß mit der enzymatischen Reaktion zu schaffen haben, sondern auch unmittelbar mit dem **Enzym selbst**.

Dann fallen schon verschiedene bisher dazu gerechnete Stoffe resp. Stoffsysteme aus dem Rahmen. So z. B. hat man unter die „**Co-enzyme**“ sicherlich Stoffe gerechnet, die nichts mit dem Enzym zu tun haben, sondern ganz **selbständige Katalysatoren** sind. Als best bekannter Fall sei der der **Co-zy-mase** genannt, eines „Aktivators“ des Gärungsabbaus der Zucker. Man weiß, daß sie unentbehrlich ist bei den Vorgängen der **Phosphorylierung**. Es hat sich nun gezeigt — principiell, gewisse Einzelheiten sind noch unklar —, daß die Cozymasen der Hefe und des Muskels nahe verwandte aber nicht identische Systeme sind, in denen die Hauptrolle höhere Phosphorsäuren der **Adenylsäure** spielen. Ihre Funktion ist also sicherlich die selbständiger Katalysatoren, die PhS. aufnehmen und weiter übertragen, — damit sind sie im Prinzip aus der Reihe der Co-Enzyme auszuscheiden, da ihre Funktion nicht direkt mit den Enzymen des Zuckerabbaus zusammenhängt.

Ein anderer sehr wichtiger Fall ist der, daß ein Stoff oder ein Stoffsystem nichts anderes leistet, als die **allgemeinen Bedingungen** für die Wirkung eines bestimmten Enzyms günstiger zu gestalten. Früher hat man auch ganz einfach solche Fälle zu den Aktivatoren gerechnet, z. B. an eine „Verbindung“ von „Propepsin“ mit Salzsäure zum „Pepsin“ angenommen. Heute wissen wir, daß Pepsin nur wirkt, wenn das Milieu erheblich **sauer** ist (optimaler $\text{pH}^1 = 2$). Die Bedeutung von Säure als „Aktivator“ ist also sehr einfach; aber es scheinen auch andere „Aktivatoren“ nur derartig zu wirken. Bei einigen Enzymen scheint nämlich die Wirkung stark von der „Oxydationslage“, d. h. davon abzuhängen, ob die Zellstoffe stark reducieren oder Sauerstoff anwesend ist. Ebenso wie Säuren die „Aciditätslage“ regulieren und damit die Fermentwirkung, so können gewisse Redox-systeme diese Oxydationslage regulieren. So treten Eisensysteme, Glutathion, Ascorbinsäure als „Aktivatoren“ besonders der Eiweiß abbauenden Zellfermente auf; die Einzelheiten sind noch unklar. Diese Erscheinung geht nun freilich dicht an die wirklichen Aktivatoren heran; denn man kann sie bisher am wahrscheinlichsten dahin deuten, daß das Enzym **an sich** nur wirkt, wenn seine eigene Substanz als ebenfalls reversibles Redoxsystem je nachdem nur im oxydierten oder reduzierten Zustande ist, und daß eben dieser Zustand durch ein anderes passendes Redox-System herbeigeführt wird. Da wir von der Wirkgruppe nichts wissen, können wir dies nicht näher präzisieren; es ist jedoch z. B. wahrscheinlich, daß Proteasen selbst wirksame Schwefelgruppen besitzen, die nur im Red-Zustande als SH-Gruppen aktiv sind, nicht als S-S-Gruppen.

Ebenfalls an der Grenze steht die Erscheinung, daß ein Stoff dadurch aktiviert, daß er Hemmungen am Enzymsystem selbst, z. B. Vergiftung durch **Schwermetalle**, besonders Kupfer, beseitigt. Dies scheint z. T. der Fall zu sein bei der „Aktivierung“ von Zellproteasen durch solche Stoffe, welche die ionisierten Schwermetalle in unwirksame (unlösliche oder nicht ionisierte) Verbindungen überführen, wie H_2S und HCN . Auch dies ist noch nicht völlig klar.

¹⁾ pH ist die übliche Schreibform für die Angabe der Konzentration an Wasserstoff-Ionen, $[\text{H}^+]$ oder h. p bedeutet den **negativen Logarithmus** von $\text{h. pH} = 2$ ist also $= \text{h} = 10^{-2}$, d. h. die Konzentration ist $= 1/100$ molar; 10^{-4} also $= 1/10000$ etc. Da pH ein Logarithmus ist, ist die Schreibform „**de r**“ pH die richtige.

Übrig bleiben einige wenige Fälle, wo wirklich das *F e r m e n t s e l b s t* in aktivem Zustande besteht aus einem an sich unwirksamen Grundsystem und einer *c h e m i s c h* damit verbundenen, an sich ebenfalls unwirksamen Kinase. Dies ist der Fall beim *T r y p s i n* des Pankreas. Es kann völlig unwirksam erhalten werden und wird aktiv durch eine *E n t e r o k i n a s e* (aus Darmschleimhaut, aus Pankreasgewebe selbst). Dies ist eine richtige chemische Verbindung, wohl sicher ein höherer Symplex, und ist sogar wieder in die Komponenten zerlegbar (*W A L D - S C H M I D T - L E I T Z*). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei einem natürlichen Aktivator der Amylase des Malzes (*A m y l o k i n a s e*).

B. Allgemeine Bedeutung der Wirkstoffe.

Daß alle Wirkstoffe der lebenden Substanz als *K a t a l y s a t o r e n* wirken, wenn wir die erweiterte Begriffsbestimmung annehmen, also als Katalyse nicht nur Beschleunigung, sondern auch Richtung und Lenkung chemischer Prozesse ansehen, haben wir berichtet. Dann gehören also die Fermente zu einer größeren Gruppe, die außer ihnen noch manches andere umfaßt. Eine systematische Ordnung ist hier noch nicht möglich: die alten Schablonen sind nicht mehr zu gebrauchen, und eine neue Disponierung ist noch nicht gefunden. So hat man bis vor Kurzem *H o r m o n e* und *V i t a m i n e* unterschieden; rein äußerlich, Hormone erzeugt der Tierkörper selbst, Vitamine nur die Pflanze. Das stimmt nicht mehr, denn manche Tiere bilden z. B. Vitamin C (Ascorbinsäure), alle Pflanzen das weibliche Geschlechtshormon. In der Wirkung schmelzen sie ganz zusammen, fast zu jedem Vitamin gehört ein Hormon, das ungefähr ebenso wirkt. Chemisch gehören alle ganz verschiedenen Klassen an, und zudem verschmelzen sie wieder definitionsgemäß mit den Fermenten, so ist Vitamin B₂ identisch mit dem gelben Oxydationsferment, und manche Hormone sind kolloidale Katalysatoren, also auch Fermente, so das Insulin u. a. Zudem gibt es eine Unmenge Wirkstoffe, die keiner der drei historischen Gruppen im strengen Sinne angehören. „Hormone“ hat *STARLING*, ihr Entdecker, dahin definiert, daß sie *n u r* von einem bestimmten „*e n d o k r i n e n*“ Organ gebildet worden. Nun bildet aber der Tierkörper auch *ü b e r a l l* Wirkstoffe, die auf gewisse Funktionen wirken, und die man nach Belieben Hormone nennen kann oder nicht, so Cholin, Acetylcholin, Glutathion, die Blutdruckhormone u. v. a. Ob die *W a c h s t u m s s t o f f e* der Pflanzen, *A u x i n e* und *B i o s*, Vitamine oder pflanzliche Hormone sind, ist wieder eine reine Definitionsfrage: ebenso wohin man die Katalysatoren stellen soll, die für die *O r g a n b i l d u n g a m r i c h t i g e n O r t* beim Embryo sorgen oder die Träger der Vererbung in den Zellkernen, die *G e n e*, sind.

Das Alles ist noch ganz junge Wissenschaft, und wir wissen noch viel zu wenig über die *E i n z e l h e i t e n* der Wirkung, um hier systematisch vorgehen zu können. Von den Vitaminen in engeren Sinne wissen wir bisher meist nur, d a ß sie unentbehrlich sind, und daß ihr Mangel schwere Ausfallserscheinungen nach sich zieht: im Wachstum (B₂), in der Knochenbildung (Vitamin D), in der Nervenfunktion (B₁), im Kreislaufsystem (C), der Fruchtbarkeit (E), der Funktion des Epithels (A) u. s. w. Der

Mechanismus ist noch völlig unbekannt; nur bei C und vielleicht A kann man an einen direkten Eingriff in die Oxydationsprozesse denken, denn C ist ein reversibles Redox-System und A könnte an seinen vielen Doppelbindungen als Sauerstoffüberträger dienen. Bekannt ist nur an sich die Wirkung von B₂; denn dies ist eben das gelbe Oxydationsferment, ein typisches Redox-System; aber auch hier führt noch keine Brücke von dieser gesicherten Erkenntnis zu den krankhaften Veränderungen, welche die „Avitaminose B₂“ mit sich bringt.

Und eine „allgemeine“ Wirksamkeit der Hormone im engeren Sinne gibt es nicht. Sie haben nur spezielle Wirkungen, sei es auf die Entwicklung von Organen und die damit verbundenen physischen und psychischen Vorgänge (Sexualhormone), sei es auf den Gesamtstoffwechsel (Schilddrüse), sei es auf einzelne Teile des Stoffwechsels (Hypophyse, Nebenniere, Pankreas), sei es auf den Mineralstoffwechsel (Nebenschilddrüse), sei es auf das Wachstum (Thymus, Hypophyse), sei es auf die Gefäße und Muskeln (Hypophyse-Hinterlappen, Nebenniere) etc. Es ist hier ein ganzes ungeheuer kompliziertes System von Haupt- und Nebenwirkungen, gegenseitigen Unterstützungen und Widerstreben (Synergismen und Antagonismen), das einer generellen Behandlung ganz unzugänglich ist. Dazu stehen die Hormone noch in engsten Beziehungen zum Nervensystem, verlieren dadurch also jede Berührung mit der allgemeinen Biochemie. Sie wirken zwar — wenigstens kann man das annehmen — z. T. direkt auf die Zelle, vermutlich auf die Oberflächen; aber sie sind kein Teil des lebenden Systems der Zelle selbst; denn für die Einzelzelle, zu der sie durch die Blutbahn hineschafft werden, sind sie Fremdstoffe, absolut nicht anders, als wenn man auf demselben Wege körperfremde Gifte zu ihnen führt, was eben auch nichts anderes als „Wirkstoffe“ bezeichnet. Eine elementare Darstellung der allgemeinen Biochemie muß sich damit begnügen, auf die Existenz solcher Wirkstoffe im Rahmen der Lehre von den Katalysatoren in der lebenden Substanz hingewiesen zu haben.

Nur für die Fermente im engeren (d. h. also bisherigen) Sinne kann man eine allgemeine Darstellung ihrer Wirkung und Bedeutung geben; denn sie sind erstens wirklich zelleigene Bestandteile der lebenden Substanz, und zweitens ist ihre allgemeine Wirkung klar und durchsichtig: wie wir mehrfach betont haben, werden durch die rein enzymatische Katalyse die Vorgänge des Stoffwechsels beschleunigt.

In dieser knappen Definition stecken durch Ausschluß eine Reihe ungemein wichtiger Gesichtspunkte. Es ist damit ausgedrückt, daß die Enzyme keinerlei neue Energien in das System der lebenden Substanz hineinbringen: sie können weder Vorgänge herbeiführen, die an sich der lebenden Substanz unzugänglich sind, noch können sie, innerhalb des Bereiches dieser Vorgänge, die Gleichgewichte irgendwie verschieben, keine — absolut genommen — höheren chemischen Energieniveaus erzeugen.

Wo im Getriebe der lebenden Substanz solche höheren Potentiale auftreten, also Synthesen sich vollziehen, da handelt es sich stets — mit einziger Ausnahme des einmaligen gewaltigen Potentialhubs bei der Umwandlung von H₂CO₃ in assimilationsfähige Stoffe, unter Aufnahme von äußerer Energie — um gekoppelte Reaktionen, bei denen die abbauende Phase die freie Energie für die aufbauende Phase liefert, wobei also das Gesamtsystem eine Verminderung der freien Energie erfährt.

Bisweilen kennen wir im Betriebe des Stoffwechsels die Energie liefernde Phase, so bei der Glykogensynthese in der MEYERHOFSchen Reaktion, bisweilen kennen wir sie

nicht und können nur ganz allgemein angeben, daß beim energieliefernden Abbau der Zellstoffe eben auch Energie für die Reaktionskoppelung bei der Synthese bereitgestellt wird; das ist für die allgemeine Betrachtung gleichgültig, die besagt, daß auch auf diesem Umwege synthetische und reduktive Vorgänge mit Energieverbrauch durch enzymatische Katalyse beschleunigt werden können. Wo es sich aber um einfache Synthesen mit ganz minimalen Energieanforderungen handelt, so von Fetten aus Glycerin und Fettsäuren, von Doppelzuckern und Glykosiden, sowie von Polyosen aus einfachen Zuckern, von Proteinen aus Aminosäuren, da haben wir einfache umkehrbare Gleichgewichts Vorgänge, die von denselben Fermenten beschleunigt werden, wie die Spaltung dieser höheren Stoffe; besondere synthetisierende Fermente, Synthesen, gibt es nicht.

Die Enzyme wirken also sicherlich auch beim Aufbau der lebenden Substanz mit, aber im Einzelnen wissen wir davon noch sehr wenig; was wir experimentell unter biologischen Bedingungen verfolgen können, ist vor Allem der Abbau der hochkomplizierten Zellstoffe zum Zwecke der Gewinnung von Energie, von Arbeit und Wärme. Denn — abgesehen von dem ganz isoliert stehenden Vorgang der Assimilation der Kohlensäure — nimmt die lebende Substanz nur chemische Energie auf; sie muß also ihren ganzen Energiebedarf durch Abbau dieser Potentiale und damit Abbau der chemischen Träger dieser Potentiale decken.

Dieser Abbau vollzieht sich in zwei Phasen. Die eine ist die Hydrolyse, welche die Stoffe erst zum eigentlichen Abbau vorbereitet. Die Hydrolyse mit ihren enzymatischen Werkzeugen, den Hydrolasen, bringt die Stoffe (Fette, Proteine, Kohlenhydrate) erst in einen Zustand, in dem die eigentlichen Kräfte des Abbaues zum Zwecke der Energiegewinnung erst ansetzen können: Gärung und Atmung. Hier sind Enzyme am Werk, die ausschließlich im Stoffwechsel tätig sind, die Stoffwechselfermente im strengsten Sinne, die wir nunmehr als kettenlösende Enzyme, als Desmolasen bezeichnen (*desmós*, Band: *lúein*, lösen), die in den von ihnen katalysierten Abbaureaktionen schließlich jene Endstadien herbeiführen, die für den betreffenden Stoffwechsel charakteristisch sind.

Alle diese Stufenreaktionen sind also freiwillig verlaufende, d. h. thermodynamisch an sich mögliche Reaktionen; und die Enzyme haben durchaus keinen anderen biologischen Einfluß, als diese Vorgänge durch Katalyse zu beschleunigen. Sie leisten also nichts anderes, als daß die je nach den Bedingungen an sich möglichen Gleichgewichte schneller eintreten.

Diese scheinbar nebensächliche Funktion ist aber unter den Bedingungen der lebenden Substanz geradezu ausschlaggebend für den geordneten Ablauf der Zellvorgänge. Alle im Abbau vor sich gehenden chemischen Reaktionen im Stoffwechsel sind ausgesprochene Zeitreaktionen an organischen Stoffen, sowohl die hydrolytischen, wie die desmolytischen. Das will sagen, die hinter den Vorgängen steckenden, sie antreibenden Affinitäten sind stark, aber die Widerstände in den festgefügteten Komplexen oder Ketten sind so groß, daß die Reaktionsgeschwindigkeit eine geringe ist. Aber gerade auf diese kommt es im biologischen Geschehen sehr wesentlich an. Die lebende Substanz soll nicht nur fortwährend Arbeit leisten, sondern auch je nach den Anforderungen in denselben Zeitabschnitten ganz verschiedene Mengen.

Es kommt nicht darauf an, daß die Darmkräfte in irgendeiner Zeitspanne eine gewisse Menge Eiweiß zu Aminosäuren abbauen, sondern dies muß zum Zweck der genügenden Ernährung in einer bemessenen kurzen Zeit geschehen. Wenn eine Keimpflanze wachsen soll, so müssen die Reservestoffe des Samens im richtigen Zeitmaß aufgeschlossen und zu ihrer Verfügung gestellt werden. Und wenn ein Muskel durch einen Nervenreiz von der Zentrale aufgefordert wird, eine bestimmte Arbeit zu vollziehen, so muß er das Material für den dazu notwendigen Energieaufwand sofort und ausreichend zur Verfügung haben.

Es werden mit anderen Worten nicht Anforderungen an ein gewisses **A r b e i t s m a ß** gestellt, sondern an den **E f f e k t**, d. h. die Arbeitsleistung in der Zeiteinheit. Und für diesen Zweck werden die Fermente in den Dienst der Zellarbeit gestellt. Sie beschleunigen die Reaktion so, daß eben in der Norm der Effekt genügend zur Leistung des Verlangten ist. Aber sie können wieder anders gesehen diesen Zweck auch nur dadurch erfüllen, daß sie nicht immer und nicht wahllos wirksam sind. Eine dauernde Wirkung der Fermente wäre ebenso verhängnisvoll wie ihr Versagen im Falle ihres Einsetzens. Denn neben der **A k t i v i t ä t** braucht die Ökonomie des Organismus auch eine **S t a b i l i t ä t**; gerade deshalb ist ja seine Substanz aus schwer beweglichen organischen Gerüsten erbaut. Tritt kein besonderer Reiz ein, so werden die Katalysen gedrosselt, die Enzyme zum Hauptteil inaktiviert, der Stoffwechsel verläuft in einem normalen Durchschnittstempo. Aber der Apparat ist bereit, auf jeden geeigneten Reiz hin zu funktionieren, er garantiert die **A r b e i t s b e r e i t s c h a f t** der Zelle. Auf der Möglichkeit also, den katalytischen Apparat mit mehr oder minder großer Intensität in Betrieb zu setzen und außer Betrieb zu stellen, beruht jegliche Ökonomie des Stoffwechsels. Ohne diese wäre der Organismus kein an die Forderungen des „Lebens“ anpassungsfähiges Gebilde, sondern entweder ein gleichmäßig träge ablaufendes Uhrwerk oder eine Feuersäule, die sich in Minuten verzehrte.

Wie diese so entscheidenden **Regulationen des Fermentgetriebes** zustandekommen, davon wissen wir überaus wenig. Mit der „Erklärung“, daß Hemmungsmechanismen der Enzyme eingeschaltet oder ausgeschaltet werden, umschreiben wir nur die Grundtatsache, daß die Enzyme mehr oder weniger energisch wirken. Kausal können wir ganz grob unterscheiden zwischen **a u t o m a t i s c h e n** Regulationen im Zellgetriebe selbst und übergeordneten Regulationen von der zentralen Leitung aus. Im letzteren Falle vollziehen sie sich beim höheren Tier wohl ganz überwiegend auf dem Wege zuerst über die Nerven und dann über die mit den betreffenden Nervenbahnen biologisch verkoppelten **H o r m o n e**.

So wissen wir z.B., daß der Kohlenhydratstoffwechsel der **L e b e r**, als des allgemeinen Reservoirs für die Versorgung des Gesamtkörpers mit „Brennstoff“, d.h. Glucose, aufs feinste reguliert wird durch Nervenreize, die vom Blute ausgehend zum Grosshirn gehen. Soll mehr Zucker abgegeben werden, so mobilisiert das „Zuckerzentrum“ über den Nervus sympathicus und das innere Sekret des Nebennierenmarks, das **A d r e n a l i n**, die Glykogenspaltung in der Leber; bei Zuckerüberfluß wird über den Vagus und das Pankreas (Insulin) der Abbau gehemmt. Der letzte Einfluß dieser Hormone geht wahrscheinlich über die Oberflächenwirkungen in der Zelle: sowohl **G l y k o g e n** wie das dazu gehörige Ferment **A m y l a s e** befinden sich in verschiedenen Bindungszuständen an das Kolloidgerüst der Zelle, von denen ihre gegenseitige Wirkung abhän-

gig ist, und durch Änderung der Struktur können diese Vorgänge beeinflußt werden; beide, sowohl das Ferment wie sein Substrat sind im Allgemeinen nur insoweit reaktionsfähig, wie sie nicht fest gebunden sind.

Für die allgemeinen Zellprozesse wichtiger sind die automatischen Regulationen in der Zelle selbst. Diese können mannigfachster Art sein, im Laufe der Abbauvorgänge selbst können durch Änderungen der $[H^+]$, durch kolloidchemische Verschiebungen etc. Förderungen und Hemmungen eintreten. Eine besondere Rolle spielen dabei die Aktivatoren der Zelle selbst, die reversiblen Redox-Systeme, vor Allem das Glutathion, jedoch sind die Einzelheiten sehr unklar und hier nicht zu verfolgen.

Wir können also aus diesen kurzen Andeutungen den Schluß ziehen, daß die katalytische Beschleunigung aller Abbauprozesse, verbunden mit der Regulierbarkeit dieser Katalysen, der wichtigste Modus ist, um die Ökonomie des Organismus den Anforderungen anzupassen. Dieser an sich schon feinfühligste Apparat erfährt aber noch eine gewaltige Steigerung seiner Bedeutung dadurch, daß die Katalyse spezifisch gerichtet werden kann. Die Enzyme sind nicht generelle Katalysatoren, sondern spezifisch auf bestimmte chemische Strukturen eingestellt. Das ermöglicht der zentralen Leitung, je nach Bedarf Eiweiß spaltende oder Glykogen abbauende Katalysatoren zu aktivieren, und so die Zelleistung nicht nur der Quantität nach, sondern auch der Qualität nach zu regulieren. Haben wir also bisher die Enzyme als Gesamterscheinung gewürdigt, so müssen wir nunmehr auf die Spezifitätsfrage und die darauf beruhende Einteilung eingehen.

C. Spezifität und Systematik der Enzyme.

Da wir die Enzyme nicht nach ihrer chemischen Struktur, ja nicht einmal nach ihren äußeren Eigenschaften klassifizieren können, so gibt es keine andere Möglichkeit, als sie nach ihren Wirkungen einzuteilen. Das setzt aber voraus, daß immer einer gewissen Wirkung tatsächlich auch ein besonderes Enzym zugrunde liegt: mit anderen Worten, daß die Wirkungen der Enzyme spezifisch für eine bestimmte Substanz „Enzym“ sind. Das natürliche System der Fermente läßt sich also nur dann begründen, wenn wir über die Grenzen der spezifischen Wirkung im klaren sind.

Nun ist glücklicherweise eine Hauptsache völlig sicher: in bezug auf die großen Gruppen der chemischen Reaktionen herrscht Klarheit im Sinne einer unbedingten Spezifität. Ein Enzym, das Fette angreift, ist in seiner Natur, seiner Substanz verschieden von einem, das Eiweiß oder Stärke angreift: Überschneidungen dieser großen Grenzgebiete sind noch niemals beobachtet worden. Die Hauptgruppen des natürlichen Systems stehen fest. Dies gilt sowohl für die beiden ganz großen Gruppen der Hydrolasen und Desmolasen, wie auch die Hauptgruppen der Hydrolasen: Lipasen, Carbohydrasen, Proteasen sind ganz scharf geschiedene Begriffe.

Dies gilt aber nur für die Hydrolasen, bei den Desmolasen kann man ein derartiges scharf gegliedertes System noch nicht aufstellen; dafür ist die Theorie in Einzel-

heiten noch zu wenig durchgebildet. Wir werden auf eine genauere Einteilung hier verzichten und nur einen ganz kurzen Blick auf die einzelnen besser bekannten Gruppen dieser Enzyme werfen.

Die Spezifität innerhalb der Hauptgruppen, die wie gesagt unbedingt ist, hängt augenscheinlich wirklich an der chemischen Natur des Enzyms, an der Wirkungsgruppe. Eine „Lipase“ hat also tatsächlich keine meßbare Affinität zu einem Polypeptid oder zum Rohrzucker.

Dagegen kommen wir in immer schwierigere Probleme, wenn wir innerhalb der Hauptgruppen die Spezifitätsgrenzen festzustellen versuchen. Die Frage, ob ein Enzym mehrere nahe verwandte Stoffe angreift, oder ob für jeden Stoff ein eigenes Enzym postuliert werden muß, bedarf in jedem Einzelfall einer sorgfältigen Untersuchung und wird auch heute noch in vielen Fällen verschieden beantwortet. Immerhin ist eins klar geworden: es ist nicht nötig, für jeden Einzelfall ein besonderes Enzym anzunehmen. Die Enzyme zeigen für nahe verwandte Stoffe eine „relative“ Spezifität, d. h. die zahlenmäßige Wirksamkeit kann bei verschiedenen Präparaten in erheblichen Grenzen schwanken, so daß es aussieht, als ob in den Präparaten verschiedene Mengen zweier Enzyme vorhanden seien. Nur als Beispiel sei angegeben, daß verschiedene Hefen ganz verschieden starke Wirkungen je nachdem auf Saccharose und die verwandte Raffinose zeigen, so daß man an eine eigene „Raffinase“ glauben könnte; sie enthalten aber alle nur eine Saccharase mit wechselnder relativer Affinität je nachdem zur Saccharose und Raffinose. Trotzdem durch diese Theorie viele Fragen geklärt sind, steht auch heute noch die Frage nach der Existenz vieler Einzelenzyme besonders bei den Carbohydrasen in ungelösten Diskussionen.

Wir wollen hier das natürliche System der Hydrolasen mit nur den Hauptgruppen geben und einige kurze Bemerkungen hinzufügen. Zur Benennung sei bemerkt, daß man meist den Namen vom Substrat mit „...ase“ ableitet, z. B. Maltose — Maltase, Protein — Proteinase.

Hydrolasen.

I. Esterasen. Untergruppen Lipasen, Lecithasen, Phosphatasen, Sulfatasen.

II. Carbohydrasen. Untergruppen Oligasen und Polyasen.

III. Amidasen.

IV. Proteasen. Untergruppen Peptidasen und Proteinasen; letztere einzuteilen in Pepsinasen, Tryptasen und Papainasen.

Die Esterasen spalten Säureester, und zwar in den echten Fetten und anderen Estern einfacher Carbonsäuren (Typus Methyl-butyrat) (Lipasen) oder in den Phosphatiden (Lecithasen); ferner Ester der Phosphorsäure in Phosphatiden, Nucleotiden, Zuckerphosphaten (Phosphatasen), sowie der Schwefelsäure, z. B. Phenol-schwefelsäure (Sulfatasen). Weiter hierzu Tannase, die Gallussäureester (Gerbstoffe) spaltet, und Chlorophyllase (Abspaltung von Phytol).

Carbohydrasen. Untergruppe Oligasen spaltet die höheren Zucker; Saccharose, Maltose, Cellobiose, Lactose, Melibiose; Enzyme nach diesen Zuckern benannt (Saccharase etc.). Ferner zahlreiche Glykoside dieser Zucker mit phenolischen u. a. „Agliconen“, z. B. Salicin. Dieses Ferment hieß früher „Emulsin“, heute β -Glucosidase, da es

alle β -Glucoside angreift. — Untergruppe *P o l y a s e n* greift die komplexen Polysaccharide an: Stärke resp. Glykogen (*Diastasen*, *A m y l a s e n*), Cellulose (*Cellulase*), Inulin, Mannane etc.

Amidasen spalten Amidgruppen ab unter Freisetzung von NH_3 , so aus Harnstoff (*U r e a s e*), Asparagin, Arginin, Aminopurinen etc.

Proteasen umfassen alle Enzyme, die Eiweißkörper bis zu den freien Aminosäuren zerlegen. Die *P o l y p e p t i d e* werden zerlegt durch die *P e p t i d a s e n* mit mehreren Untergruppen: die eigentlichen Proteine selbst greifen drei durch ihre Wirkung und die Reaktionsbedingungen verschiedene Gruppen von *P r o t e i n a s e n* an. Das *P e p s i n* des Magensaftes wirkt nur bei stark s a u r e r Reaktion, $\text{ph} = 2$; die *T r y p t a s e n* (Pankreastrypsin, Leucocyten-tryptase u. a.) nur bei schwach alkalischer Reaktion. Die dritte Gruppe der *P a p a i n a s e n* umfaßt pflanzliche (Papain) und tierische (Kathepsin) *G e w e b s f e r m e n t e*, die auf Proteine bei deren isoelektr. Punkt, also $\text{ph} = 4-6$, am besten wirken.

Diese 3 Eiweiß angreifenden Enzymgruppen sind also bei (ungefähr) gleicher Endwirkung in ihrer Angriffsweise verschieden: Pepsin wirkt auf Eiweiß als *B a s e* (kationisches Eiweiß) bei Gegenwart starker Säure; Trypsin auf Eiweiß als *S ä u r e* (anionisches Eiweiß) und die Papainasen auf den u n g e l a d e n e n Anteil des Proteinampholyten. Die eigenartige Aktivierung des Trypsins durch *E n t e r o k i n a s e* ist oben erwähnt. Papainasen werden durch *B l a u s ä u r e* aktiviert. Zur letzteren Gruppe gehören alle Proteinasen der höheren Pflanzen, auch die der Samen, die der Hefe u. a. Pilze, die meisten der Bakterien; ferner die Verdauungsfermente der wirbellosen Tiere und die Gewebsfermente (*K a t h e p s i n e*) aller Tiere; endlich mit großer Wahrscheinlichkeit auch das Milch koagulierende *L a b f e r m e n t* (*C h y m a s e*) des Magens junger Tiere.

Die große Schar der übrigen Enzyme hier im Einzelnen zu schildern, liegt nicht im Plane dieses Buches. Allgemein biochemisch interessiert uns nur, daß es für alle Einzelphasen des hydrolytisch abbauenden Stoffwechsels bei allen Lebewesen die dazu n ö t i g e n Fermente gibt, und daß demgemäß die Verteilung der einzelnen Enzyme bei den verschiedenen Klassen der Lebewesen insoweit verschieden ist, als eben gewisse Stoffe bei ihnen Stoffwechselsubstrate sind oder nicht.

Allen Lebewesen zukommend ist z. B. der Stoffwechsel der *P r o t e i n e*, Fette und Nucleinsäuren. Diese Enzyme finden sich demgemäß überall. Fette und Phosphatide werden durch Esterasen zerlegt, Proteine erst durch die drei — verschieden verteilten — Gruppen der *P r o t e i n a s e n*, die dabei entstehenden Peptone und Polypeptide durch mehrere verschieden wirksame Untergruppen der *P e p t i d a s e n* zu freien *A m i n o s ä u r e n*. Die *N u c l e i n s ä u r e n* werden durch Polynucleotidasen, Nucleotidasen und Nucleosidasen in ihre Bausteine zerlegt, weiterhin durch Purin-amidasen das N der freien Aminogruppen beim Adenin und Guanin entfernt. Spezielle Fermente zerlegen gewisse Abbauprodukte der Proteine wie Arginin und Histidin.

Diese Enzyme finden sich also überall oder fast überall. Dagegen sind die *C a r b o h y d r a s e n* scharf differenziert, je nach Art des Stoffwechsels. Für die Tierzelle — von einigen Sonderfällen bei Wirbellosen abgesehen — ist z. B. von allen Polyosen n u r Stärke (einschl. Glykogen) Substrat des Stoffwechsels; sie enthalten mithin nur die beiden (in ihrem Angriffspunkt etwas verschiedenen) *A m y l a s e n*; und da aus Stärke als Abbauprodukt n u r M a l t o s e entsteht, auch wieder n u r das Maltose spaltende Enzym Maltase. Da ferner mit der Nahrung noch Saccharose und Lactose eingeführt werden, so enthält der *D a r m s a f t* und nur dieser zu ihrer Nutzbar-

machung auch Saccharase und Lactase. Dagegen enthalten Pilze, und zwar besonders Schimmelpilze, sowie Bakterien, entsprechend ihrem Stoffwechsel eine große Anzahl weiterer Enzyme, die auf Cellulose, Mannane, Chitin u. a. Polyosen einwirken, und ebenfalls die weiter zur Aufspaltung der zunächst entstehenden Zucker notwendigen, wie Cellobiase u. dgl. Die Zelle der höheren Pflanze steht in der Mitte: namentlich die Samen sind viel reicher an allerlei Enzymen als die Tierzelle; aber auch andere Pflanzenteile. Bei der Pflanze treten noch besonders hervor die Glykosidasen, die viele natürliche Glykoside zerlegen in Zucker (meist β -Glucose) und die Aglucone (Phenole, Flavone, sterinähnliche Stoffe etc.).

D. Die Desmolyse.

I. Das Fermentsystem und seine Wirkungen.

Desmolyse ist der Inbegriff aller enzymatischen Vorgänge, die an den Nährstoffen vor sich gehen, sobald die zuerst einsetzenden hydrolytischen Prozesse diese Stoffe so weit vorbereitet haben, daß nun die Kräfte des eigentlichen, Energie freisetzenden Abbaus eingreifen können, um die dafür bestimmten Zellstoffe ihrem letzten Schicksal zuzuführen. Der letzte Schluß ist bei allen atmenden Zellen, soweit es die Kohlenwasserstoffketten der energietragenden Nährstoffe anlangt, die endgültige Oxydation zu CO_2 und H_2O , wobei also Luftsauerstoff eingreifen muß.

Nur in relativ wenigen Fällen führt der Gesamtstoffwechsel des Lebewesens nicht (oder nur quantitativ untergeordnet) zu diesem Ziele; bei dem Vorherrschen eines anoxybiontischen Endstoffwechsels. Das ist insbesondere der Fall bei zahlreichen Mikroben; bei einigen Bakterien geht dies so weit, daß sie „obligate Anaerobier“ geworden sind, die an der Luft zugrunde gehen, die also den Luftsauerstoff nicht nur nicht verwenden können, sondern durch ihn getötet werden; und zwar wegen allzu starker Giftwirkung des aus O_2 entstehenden H_2O_2 , das mangels einer Katalase nicht beseitigt werden kann. Da der Urtypus des anoxybiontischen Stoffwechsels die verschiedenen Gärungsvorgänge an Zuckern sind, so hat man sich in jüngster Zeit daran gewöhnt, für alle Vorgänge des anoxybiontischen Stoffwechsels den kurzen Begriff **Gärung** einzuführen und ihn der **Atmung** gegenüberzustellen.

Das ist dadurch herbeigeführt worden, daß man die engen Zusammenhänge zwischen beiden Stoffwechseltypen erkannt hat. Diese Zusammenhänge sind mannigfacher Art. Erstens läßt sich, biologisch betrachtet, feststellen, daß die Anoxybiose zwar eine isoliert auftretende Erscheinung sein kann, aber nicht muß. Wir können für einige sehr wichtige Fälle mit aller Sicherheit feststellen und daraus für den Großteil aller Abbauvorgänge bei Tier und Pflanze erschließen, daß stets ein anoxybiontischer Abbau erfolgt, auch dann, wenn nur die endgültige Oxydation als Enderfolg die Lage beherrscht. Die Oxybiose baut sich erst auf die Anoxybiose auf: vor die Atmung ist eine Gärung geschaltet; das ist das ungemein wichtige Ergebnis der modernen Forschungen an isolierten Geweben und Zellen. Der Unterschied zwischen Anaerobiern und Aerobiern liegt nur darin, daß die ersteren den Sauerstoff nicht gebrauchen können, weil ihnen der Atmungsapparat (mehr minder vollständig) fehlt; während

aerobe Zellen die Gärung nur dann erkennen lassen, wenn man im Versuch den Sauerstoff künstlich fernhält.

Die Zusammenhänge sind chemisch dadurch gegeben, daß der Hauptteil der Oxybiose nicht an den genuinen Zellstoffen selbst ansetzt, sondern eben an den Zwischenstoffen, welche durch die Gärung bereitgestellt sind. Es verlaufen also bei allen Zellen die Gärungen nach demselben Reaktionsschema bis zu gewissen Stufen, und das Auftreten ganz bestimmter Endstufen (Milchsäure, Alkohol + CO_2) bedeutet nichts anderes als die Stabilisierung dieses anoxybiontischen Abbaus, wenn ihm keine Oxybiose folgt.

Die Wege dieser chemischen Vorgänge haben wir besprochen; ebenso den allgemeinen Mechanismus der Oxydo-reduktion; hier nur noch einige Worte über die Fermentsysteme, die einerseits die Reaktionen des Gärungsabbaus, andererseits die der terminalen Oxydation katalysieren. Diese ganze Gruppe von Enzymen bezeichnen wir nun eben als die Enzyme der Desmolyse, als **Desmolasen**.

In diese Gruppe ist noch kein rationelles System hineinzubringen, es ist Alles noch im Fluß, wir müssen nur hier auf wenige Andeutungen beschränken. Allenfalls ist eine Einteilung zunächst einmal möglich in die Enzyme des Hauptzuges der Desmolyse, und die „Hilfsfermente“, die an sich sehr wichtige, aber eben nicht im Hauptzug der Dehydrierung liegende Reaktionen katalysieren.

So gibt es ein Enzym **Carboxylase**, das nur die Funktion hat, im Abbau fertig gebildete Carboxyl-Gruppen abzuspalten, z. B. aus Brenztraubensäure Acetaldehyd zu bilden; ferner Enzyme, die Wasser anlagern (**Hydratasen**), z. B. aus Fumarsäure Äpfelsäure bilden¹⁾; ferner ein Enzym **Katalase**, das keine andere Funktion hat, als das im Verlaufe der terminalen Oxydation gebildete giftige H_2O_2 in Wasser umzuwandeln, also eine Regulation des Getriebes zu vollziehen.

Die Enzyme des Hauptzuges, also der stufenweise fortschreitenden Reaktionen der Dehydrierung-Hydrierung, hat man bis vor kurzem unterschieden als Gärungsfermente oder **Zymasen** für den anoxybiontischen Abbau, und **Oxydasen** für die endgiltige Oxydation. Beide Namen sind historisch begründet eben dadurch, daß man beide Gruppen von Vorgängen für verschieden ansah, und weiterhin bei der Oxydation davon ausging, daß eine primäre „Aktivierung des Sauerstoffes“ den Angriff auf die Metabolite vorbereitet, also sozusagen eine echte „Oxydation“ statthat. Will man beide Namen als rein historische Gruppennamen beibehalten, als kurzen Ausdruck für bestimmte Gemische von Enzymen, die je nachdem die Anoxybiose oder die Oxybiose beherrschen, so mag dies ganz praktisch — und wohl auch unausrottbar — sein, aber für eine systematische Ordnung sind die Namen nicht mehr zu gebrauchen.

„Oxydasen“ gibt es wahrscheinlich überhaupt nicht, wenn wir ihre Wirkung streng dahin fassen, daß sie eben wirklich Sauerstoff aktivieren; vielleicht über Peroxyde.

¹⁾ Hydratasen wirken wahrscheinlich auch bei der Dismutation der Aldehyde zu Alkohol + Säure mit, als **Mutasen** (vgl. S. 191).

Solche enzymatischen Prozesse hat man bisher vergeblich sicherzustellen versucht. Wir werden den Namen nicht mehr verwenden. — Zymase ist als Inbegriff der z. T. noch unbekannten Teilenzyme der Anoxybiose bisher kaum zu entbehren. Denn an den Prozessen des „ersten Angriffes“ der Zucker haben sicherlich noch weitere Enzyme Anteil; es sei dazu hier nur erwähnt, daß vor kurzem MEYERHOF und LOHMANN ein ungemein wichtiges Enzym aufgefunden haben, das die Fructose-di-phosphorsäure glatt in der Mitte aufspaltet, so daß sie in 2 Moll. Diox y-a c e t o n-P h S. zerfällt. Es ist dies ein echt desmolytisches Ferment, aber im bisherigen System einfach nicht unterzubringen.

Abgesehen also von den Hilfsfermenten und allen noch unklaren Dingen tritt eine Gruppe von Desmolasen mit überragender Wichtigkeit hervor, die **Dehydrasen** WIELAND's. Ihm gebührt das gewaltige Verdienst, den ganzen Mechanismus zunächst der Anoxybiose dadurch aufgeklärt zu haben, daß er die Enzyme nachwies, resp. die zerstreuten Angaben über sie theoretisch konzentrierte, welche den Übergang des Wasserstoffes vom Donator zum Acceptor katalysieren, und zwar durch Wirkung auf die Beweglichkeit des Wasserstoffes, was WIELAND kurz als die „Aktivierung“ des Wasserstoffes bezeichnete. Wir haben den typischen Fall S. 168 bereits gekennzeichnet: wenn alle thermodynamischen Vorbedingungen für diesen Übergang $DH_2 + Acc \rightarrow D + AccH_2$ gegeben sind wie bei Bernsteinsäure + Methylenblau, und das Ferment fehlt, so geht die Reaktion nicht vor sich. Die Gewebe enthalten ein solches Ferment, das auf die Bernsteinsäure dehydrierend wirkt, eine Succino-dehydrase¹⁾. Ebenso gibt es Aldehydrasen, Purin-dehydrasen u. a. Es sind also substratspezifische Enzyme, und danach kann man sie gruppieren. Daß die Grenzen der Specificität und damit die Zahl und Ordnung der Dehydrasen noch nicht sicher stehen, ist dafür nebensächlich.

Diese Dehydrasen beherrschen den gesamten anoxybiontischen Abbau, vor Allem der Zucker; und da es sich hier meist um Aldehyde oder ähnliche Gruppen handeln, sind es hier die Aldehydrasen, die Stufe um Stufe den Wasserstoff verschieben, bis die Endprodukte, Milchsäure oder Alkohol + CO_2 gegeben sind; im letzteren Falle wirkt (an der Brenztraubensäure) die Carboxylase mit. Die Donatoren wie die Acceptoren entstehen beide im Abbau selbst, von außen wird nur Wasser aufgenommen. Als Beispiel: Acetaldehyd ist Acceptor, wenn er zu Äthylalkohol wird; Donator, wenn er zu Essigsäure wird.

So ist WIELAND's Theorie der „enzymatischen Dehydrierung“ für die gesamte Anoxybiose als umfassend gültig längst anerkannt. Ganz anders aber stand es bis vor kurzem mit dem oxybiontischen Endstoffwechsel mit Eingreifen freien Sauerstoffes. Hier standen sich diese Theorie WIELAND's und die von OTTO WARBURG über die „Sauerstoffübertragung“ durch sein Fermenthäm (Atmungsferment) unvereinbar gegenüber. Das hat sich glücklicherweise gewandelt durch neue Erkenntnisse wie durch Modifikationen der Theorie von beiden Seiten her. Es ist nunmehr möglich, grundsätzlich ein Bild von der enzymatischen Katalyse auch der Oxybiose zu geben;

¹⁾ *Acidum succinicum* = Bernsteinsäure.

was an Zweifeln und Unklarheiten noch besteht, muß hier unerwähnt bleiben.

Wir haben das allgemeine Schema der katalytischen Oxydation S. 170 gegeben. Danach müssen wir also damit rechnen, daß auch die substratspezifischen Dehydrasen selbst reversible Redox-Systeme sind, daß sie den Wasserstoff nicht bloß katalytisch „lockern“, sondern selbst aufnehmen und weitergeben. Das Schema wäre also zwischen D und Acc noch zu ergänzen: $DH_2 + \text{Enz} \rightleftharpoons D + \text{EnzH}_2$ ¹⁾; $\text{EnzH}_2 + \text{Acc} \rightleftharpoons \text{Enz} + \text{AccH}_2$. Das Enzym muß also „Affinitäten“ haben sowohl zum Donator, wie zum Acceptor, d. h. beide an seinen Oberflächen durch „Nebenvalenzen“ binden können.

Grade dieser Punkt aber ist es, der die Vermittlung zwischen WARBURG und WIELAND herbeiführen kann: die Acceptor-Spezifität der Dehydrasen, die der ursprünglichen WIELAND'schen Theorie gefehlt hat, die aber von der WIELAND'schen Schule (BERTHO) selbst betont wird. Die frühere Theorie konnte deshalb nicht erklären, weshalb bei vielen katalytischen Dehydrierungen keine Oxydation erfolgt, trotzdem Sauerstoff anwesend ist, z. B. bei Gärung durch Hefe an offener Luft. Diesen Dehydrasen fehlt die Acceptor-Spezifität zum Sauerstoff, und deshalb können sie den lockeren Wasserstoff nicht an ihn weiterleiten, es tritt keine Oxydation zu Wasser ein.

Hier tritt nun WARBURG's Enzymsystem ein: es hat eine ausgesprochene „Affinität“ zum Sauerstoff (was WARBURG eben als „Aktivierung“ des Sauerstoffes bezeichnet hat). Mit anderen Worten: das eisenhaltige reversible Redox-System des Atmungsfermentes ist „autoxydabel“, es geht das durch Aufnahme von Wasserstoff entstandene Fe(2)-System in Fe(3) über, unter Abgabe dieses Wasserstoffes an freien Sauerstoff: es wirkt oxydierend. Wir können also nunmehr auch WARBURG's Fermenthäm in zu den Dehydrasen rechnen. Es ist aber eine „Dehydrase“ besonderer Art, da sie eben — im Gegensatz zu den meisten (nicht allen) anderen Dehydrasen — diese ausgesprochene Acceptorspezifität zum Sauerstoff hat. Darum ist sie in der stark atmenden Zelle höherer Lebewesen ausschlaggebend für das Eintreten der Endoxydation, und WARBURG's Anspruch auf diese Rolle seines Atmungsfermentes bekräftigt ²⁾.

Nun ist aber eine eigenartige Sachlage entstanden: wenn tatsächlich das Fermenthäm in praktisch der einzige Katalysator ist, der als autoxydabel mit Sauerstoff reagiert, so muß es also den gesamten metabolischen Wasserstoff in dieser Weise aufneh-

¹⁾ Oder nach der Theorie HABER-WILLSTÄTTER (S. 174) EnzH ; dies ist hier nebensächlich.

²⁾ Daneben spielt noch im Endstoffwechsel eine bescheidene Nebenrolle des „gelbe Ferment“, das ebenfalls autoxydabel ist; so bei Bakterien, die kein Fermenthäm in haben; sonst spielt es wohl seine Rolle in der anoxybiontischen Vorbereitung. Ferner gibt es noch Fermente, die eine Acceptorspezifität zum H_2O_2 haben, und als Dehydrasen auf dieses metabolischen Wasserstoff übertragen, die Peroxydasen. Auch sie spielen eine Rolle in der Zelle, da H_2O_2 ja biologisch bei der Hydrierung von O_2 entsteht.

men, ganz gleichgültig, woher er stammt. Das würde besagen, daß diese „Dehydrase“ das wichtigste Merkmal der Gruppe nicht hat, die *Substratspezifität* ¹⁾.

Aber auch diese Schwierigkeit ist grundsätzlich behoben. Tatsächlich nimmt das Fermenthäm in gar nicht sozusagen überall her Wasserstoff auf, sondern nur von einem einzigen Donator, dem **Cytochrom** ²⁾. Dies ist rein definitorisch auch ein Enzym, da es nur mit einem kolloiden Träger wirkt; seine Wirkgruppe ist ebenfalls ein Häm in, das als reversibles Redoxsystem fungiert (KEILIN) und als solches eben metabolischen Wasserstoff aufnimmt. Es ist aber nicht autoxydabel, sondern kann seinen Wasserstoff nur an das Fermenthäm weitergeben (WARBURG); und nur vom Cytochrom entnimmt ihn das Fermenthäm, um ihn endgültig an Sauerstoff weiterzuleiten. Das Fermenthäm ist also sozusagen die „Dehydrase des Cytochroms“, es ist auf Cytochrom als Donator, also substratspezifisch eingestellt.

Damit ist im Grundsatz der ganze **Hauptzug der enzymatischen Desmolyse**, also die Vorgänge der Dehydrierung — Hydrierung klar gestellt. Vom Metaboliten an — also etwa einer frühen Abbauphase des Zuckers — beginnt die **katalytische Verschiebung des Wasserstoffes** vom ersten Donator über die erste Dehydrase zum ersten Acceptor, und dann geht eine mehr oder weniger häufige Wiederholung dieses Grundvorganges mit neuen Dehydrasen, neuen Acceptoren vor sich, bis endlich der Wasserstoff entweder **anoxybiontisch** irgendwo zur Ruhe kommt, also auf der Stufe Milchsäure oder Alkohol; oder bis er **oxybiontisch** über weitere Zwischenstufen an das Cytochrom gelangt. Dies gibt ihn an das Fermenthäm, und dies endlich an Sauerstoff weiter. In diesen Phasen spielen außer eigentlichen Dehydrasen noch andere Redox-Systeme mit, so die Flavine, das Glutathion, wahrscheinlich auch die Ascorbinsäure, und wohl noch andere ³⁾.

Der Sinn dieses komplizierten Spieles liegt wie bereits erwähnt (S. 173) wohl in einer allmählichen Wandlung des Redoxpotentials. Der Beginn (Zuckerabbaustoffe) liegt stark negativ (starkes Reduktionspotential). Hier herrschen außer den Dehydrasen die ebenfalls negativen Redoxsysteme (Flavine, Ascorbinsäure). Dann nähert sich das Potential dem Werte Null, hier könnten die Schwefelsysteme (Glutathion) eingreifen; dann geht es über immer positivere Werte (Cytochrome, Fermenthäm) schließlich zu dem sehr hohen Oxydationspotential des Sauerstoffes.

Auf Grund dieser Annahmen sind auch die Wirkungen der Hilfsfermente der Desmolyse zu deuten. Einerseits sind die Prozesse des Hauptzuges nicht immer gradlinig fortzusetzen: es müssen sich gewisse Zwischenprozesse einschleichen, um dann den Verlauf wieder auf den Hauptweg zu lenken; andererseits müssen an bestimmten Stellen andersartige Vorgänge einsetzen, um zu den Endprodukten zu führen.

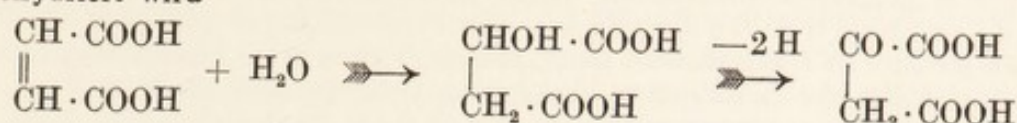
¹⁾ Das nahm WARBURG früher tatsächlich an, sein „Atmungsferment“ sollte ja Sauerstoff aktivieren, der dann wahllos Alles zur Oxydation reife Zellmaterial angreifen kann.

²⁾ Cytochrom ist nicht einheitlich, es besteht aus 3 Anteilen, die anscheinend alle 3 mitwirken. Ob sie alle Enzyme sind oder z. T. nicht enzymatische Zwischenkatalysatoren, ist wie viele andere Einzelheiten noch unklar.

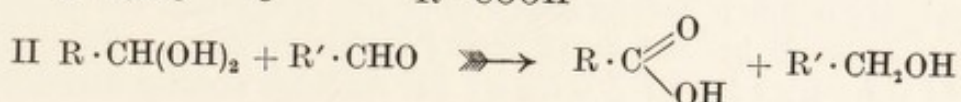
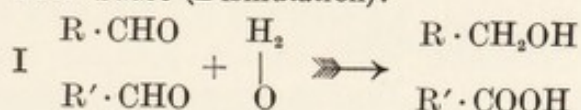
³⁾ Bei Bakterien spielen einige Farbstoffe mit (Pyocyanin u. a.), bei Pflanzen vielleicht einige andere Farbstoffe, im Tierkörper wie es scheint noch das Adrenalin, speziell bei der Oxydation der Aminosäuren.

Zum ersten Punkt: es müssen häufig die Elemente des Wassers eingeschoben werden, um neue Hydratstufen zu bilden, an denen wieder eine Dehydrierung erfolgen kann. Die typischen Fälle sind:

Hydratisierung einer Doppelbindung; dabei wirken Hydratase mit, z. B. beim Übergang von Fumarsäure in Äpfelsäure, die dann wieder dehydriert wird



Hydratisierung eines Aldehyds (2 Moll.) zu 1 Mol. Alkohol und 1 Mol. Säure (Dismutation):



Hier ist es nun bisher nicht zu entscheiden, ob die Reaktion aufzufassen ist als eine einfache Hydratisierung (I) unter dem Einfluß eines zu den Hydratase zu rechnenden Enzyms Mutase; oder ob hier eine Dehydrierung eines Aldehyds (in der in Wasser stets vorhandenen Hydratform) als Donator und einem anderen Aldehyd als Acceptor durch die übliche Aldehydrase stattfindet (II).

Herbeiführung von Endzuständen: sobald Carboxylgruppen, $-\text{COOH}$, ausgebildet sind, spaltet sie das Enzym Carboxylase ab, z. B. aus Brenztraubensäure zu Acetaldehyd.

Bei der Hydrierung von Sauerstoff entsteht biologisch zunächst H_2O_2 . Dies ist kein Endprodukt, noch dazu stark giftig; ein Enzym Katalase zerlegt es in Wasser $+ \text{O}_2 : 2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightleftharpoons 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$.

Auch durch Peroxydase wird H_2O_2 , aber hydrierend, in Wasser umgewandelt: $\text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{H} \rightleftharpoons 2 \text{H}_2\text{O}$. Diese Enzyme sind spezifisch eingestellt auf H_2O_2 als Acceptor und Phenole als Donator. Sie dienen in Pflanzenzellen wahrscheinlich dazu, die phenolischen u. a. Zwischenkatalysatoren, nachdem diese metabolischen Wasserstoff aufgenommen haben, zu dehydrieren, sie also wieder aktionsfähig zu machen. In tierischen Zellen kommen sie nicht überall vor und haben hier wohl andere Donatoren, aber denselben Zweck.

Bei allen stark atmenden Zellen, vom Bakterium an bis zur Tierzelle, beherrscht also schließlich das WARBURG'sche Fermenthäm in den Abschluß aller dieser Prozesse, die Überführung des metabolischen Wasserstoffes an Sauerstoff, die Bildung des Wassers als Endprodukt mit Freisetzung der ganzen großen Energie dieses Prozesses. Dieses Häminsystem ist also das einzig hier wichtige autoxydable Fermentssystem. Es gibt aber noch einige andere autoxydable Systeme ohne Schwermetall, die biologisch eine Rolle spielen können. Bei einigen Bakterien, die anaerob wie aerob leben können, ist nachzuweisen, daß sie eine „eisenlose Atmung“ haben, wenn sie zu diesem Zweck gewisse chinoide Farbstoffe producieren. So besitzt der *Bac. pyocyaneus* einen Farbstoff Pyocyanin, ein reversibles Redox-System, mit dessen Hilfe er eine ganz erhebliche Atmung erreichen kann. Der Gang ist genau derselbe wie beim Fermenthäm in, aber eben ohne Beteiligung von Eisen. Der organische Kern des Pyocyanin selbst nimmt Wasserstoff auf und geht aus diesem Red-Zustand mit Sauerstoff wieder in den Ox-Zustand über. Ähnliche Farbstoffe kommen bei anderen Bakterien, bei wirbellosen Tieren und höheren Pflanzen vor; es ist bisher schwer zu sagen, ob sie in der Norm, d. h. bei Anwesenheit von Fermenthäm in, nennenswert von ihrer Eigenschaft, autoxydabel zu sein, wirklich Gebrauch machen, d. h. „Atmungs-chromogene“ sind; wahrscheinlich spielen sie ihre Rolle dann nur als Zubringer des H an das Fermenthäm in, also in der noch anoxybiontischen Vor-phase. Nur im Ausnahmefall, bei Versagen oder bei Nicht-Vorhandensein von Fermenthäm in sind sie wahrhafte Atmungskatalysatoren. Dies gilt z. B. sicher für das „gelbe Ferment“, das System Lactoflavin $-\text{PhS} + \text{koll. Träger}$. Es wirkt zwar zweifellos auch als

Ursache „eisenloser Atmung“, z. B. bei einigen Bakterien, die kein Fermenthäm in besitzen, weil sie in der Norm anaerob leben; aber WARBURG hat wohl sicher Recht, wenn er das eben für einen abnormen Zustand ansieht, wenn man diese Anaerobier zum Atmen zwingt, und wenn er dem gelben Ferment seine normale Rolle in den anoxybiontischen Stadien zuweist, als H-Überträger noch vor dem Cytochrom. So bleibt auch bei der nun möglichen Einordnung dieser verschiedenen Zwischenkatalysatoren die vorherrschende Bedeutung des Fermenthämins gesichert, wenn auch Nebenprozesse gelegentlich eine „Atmung“ ohne seine Mitwirkung gestatten; es ist sogar nicht unwahrscheinlich, daß solche Nebenprozesse auch in höheren Zellen vorkommen; ebenso wie sie im Versuch zu erreichen sind, könnten sie auch während des Lebens eine bescheidene Rolle spielen.

II. Gärung und Atmung.

Aus den vorangegangenen Erörterungen über die Wege und die Mittel des Abbaues der Zellstoffe hat sich als sicheres Fundament das eine ergeben, daß im Stoffwechsel der Zucker die Anfänge absolut dieselben sind, ob wir eine Zellmenge im Zustand der Gärung, der Anoxybiose, oder der Atmung, der Oxybiose untersuchen. Und auf die Zucker kommt es zunächst einmal allein an. So lange die Zelle diese Nährmaterialien hat, greift sie, praktisch gesprochen, keine anderen an.

Über einen Fettstoffwechsel der Zelle, isoliert betrachtet, wissen wir noch so gut wie nichts, und auch Aminosäuren greift die Zelle (außer den darauf besonders eingestellten Zellen der Leber und Niere) zum Zwecke des Betriebsstoffwechsels nur bei Zuckermangel an, sowie experimentell zugesetzte Aminosäuren. Wir begehen also keinen großen Fehler, wenn wir die meßbaren chemischen Lebensäußerungen der isolierten Zellen (Mikroben, Gewebsbrei, Blutkörper u. s. w.) nur als auf den Zuckeraabbau gerichtet ansehen.

Wollen wir nun also diesen Ablauf nochmals ganz generell, ohne Rücksicht auf die Einzelheiten der Prozesse, beobachten, so ist es ein Fundament von gar nicht hoch genug einzuschätzender Bedeutung, daß wir davon ausgehen können, Gärung und Atmung seien biologisch eng verbunden, Teilvorgänge eines und desselben biologischen Elementarprozesses. Diese Erkenntnis als sicherer Besitz ist erst neueren Datums.

Früher hielt man die „Gärung“ für einen besonderen, den Mikroben vorbehaltenen Stoffwechseltypus, und eigentlich war es nur LOUIS PASTEUR, der an dem von ihm angenommenen Zusammenhang beider Stoffwechseltypen festhielt, trotzdem seine mangelhafte analytische Methodik, noch dazu an einem gänzlich ungeeigneten Objekt, der Bierhefe, ihn den Beweis nicht erbringen ließ, und seine Nachfahren mit ebenso mangelhafter Methodik ihn sogar widerlegt zu haben glaubten.

Erst die moderne Präzisionsmethodik hat es gestattet, die Zusammenhänge aufzudecken, die zwischen der „Gärung“ der Zelle und der „Atmung“ der Zelle bestehen. Da es OTTO MEYERHOF war, der durch seine Forschungen die alte PASTEUR'sche Theorie wieder zum Leben erweckte, so ist es nicht mehr als billig, wenn man diesen Markstein biologischer Forschung nunmehr als Pasteur-Meyerhof'sche Theorie bezeichnet. Diese besagt, daß es bei allen Lebewesen — die obligaten Anaerobier, die bei Sauerstoffzutritt absterben, ausgenommen — einen einzigen Grundtypus des allgemeinen Stoffwechselablaufes, somit des Lebens

von dieser Seite her betrachtet, gibt. In jedem Falle erfolgt zunächst an den Zuckern ein anoxybiontischer Angriff, es tritt eine „Gärung“ ein, die zunächst zu C_3 -Körpern führt. Bleibt es bei der Anoxybiose, so stabilisiert sich dieses System entweder nach den Erscheinungsformen der alkoholischen Gärung, oder als Milchsäure, wie in der Tierzelle und den meisten Bakterien. Es ist physiologisch gleichgültig, ob die Anoxybiose deswegen persistiert, weil kein Sauerstoff vorhanden ist, oder weil die Zelle ihn nicht gebrauchen kann infolge eines Nichtfunktionierens des Atmungsapparates.

Tritt nun an die Stelle der Anoxybiose die Oxybiose, so schlägt die Gärung in Atmung um: Die entstandenen Zwischenprodukte werden zu $CO_2 + H_2O$ total oxydiert. Es hat sich nun herausgestellt, daß zwischen Anoxybiose und Oxybiose auch enge zahlenmäßige Beziehungen obwalten: Der Umfang der Anoxybiose wird durch Eintreten der Atmung stark eingeschränkt.

Dies ist die Erscheinung, nach der PASTEUR suchte, als er seine Theorie von der „*vie sans air*“ der Hefen aufgestellt hatte, und die er zwar an Schimmelpilzen, aber nicht an dem Hauptobjekt, den Bierhefen, sicherstellen konnte. MEYERHOF konnte sie aber zuerst am Muskel feststellen, und dann, nachdem er die Erscheinung einmal erkannt hatte, auch an Hefen.

Es wird überall in der Anoxybiose mehr Material bereitgestellt, als nachher die eintretende Oxybiose verbraucht. Beim Muskel entsteht 4—5-mal so viel Milchsäure als oxydiert wird; der Rest geht in einer gekoppelten Reaktion wieder in den Ausgangsstoff Glykogen über. Das will sagen, die Zelle ist darauf eingerichtet, beim Ausbleiben von Sauerstoff ihre energetischen Anforderungen behelfsmäßig durch Gärung zu befriedigen; da dabei nur etwa 5 % der Gesamtenergie frei werden, so setzt sie eben in der Zeiteinheit relativ viel Kohlenhydrat um. Dies ist die „*vie sans air*“ PASTEUR's, die zwangsläufige energetische Anpassung an die Anoxybiose. Tritt nun die Oxybiose ein, so wäre es eine enorme Vergeudung, das angehäuften Material bloß deswegen total zu oxydieren, weil es einmal vorbereitet ist: So ist die MEYERHOF'sche Reaktion, die teilweise Rückbildung zu Glykogen, eine Maßregel der biologischen Ökonomie.

Ist, wie bei der Tierzelle unter normalen Bedingungen, die Gelegenheit zur Oxybiose von vornherein gegeben, so kann man die primäre Mehrproduktion von Milchsäure natürlich gar nicht nachweisen: Sie wird zu dem entsprechenden Anteil je nach dem Umfang der Oxybiose, wie MEYERHOF sagt, „*am Erscheinen verhindert*“. Tritt also bei äußerlich voller Aerobiose doch neben der Atmung Milchsäure als Produkt des Gärstoffwechsels auf, so ist dies ein Zeichen dafür, daß das Werkzeug der Oxybiose, das Atmungssystem, nicht genügend funktioniert, um die gesamten Produkte der Anoxybiose quantitativ und mit zureichender Geschwindigkeit zu oxydieren. Dies ist eben der Fall bei Zellen mit schwachem Atmungssystem: vielen Bakterien, Hefen, roten Blutkörperchen, Tumorzellen.

Die Anfangsstadien der Zellatmung. Die PASTEUR-MEYERHOF'sche Theorie von dem engen biologischen Zusammenhang zwischen Anoxybiose und Oxybiose besagt ferner rein chemisch, daß die Anfangsprozesse überall dieselben sein müssen, bei Tieren, Pflanzen und Mikroben, anaerob und aerob. Dadurch rücken die Probleme des Zell-

stoffwechsels für die ersten Stadien ganz dicht zusammen: Wenn wir die Geeignetheit bestimmter Nährstoffe für die ersten Phasen des Abbaues prüfen wollen, so ist es ganz gleichgültig, ob wir „gärende“ oder „atmende“ Zellen untersuchen. Die frühere Isolierung der gärenden Organismen und die scharfe Trennung von der „Gewebsatmung“ hat für die Anfangsprozesse ihren Sinn verloren.

Es ist nur noch eine Frage der Methodik. Wollen wir wissen, ob ein bestimmter Zucker oder Zuckerabbaustoff ein zellvertrauter „Nährstoff“ ist, so können wir ihn ebenso gut mit Hefen auf seine „Gärfähigkeit“ prüfen, bzw., was dasselbe ist, auf seine Fähigkeit zur Milchsäurebildung im Glykolyseversuch mit tierischen Geweben, wie auf seine Eignung als Donator im „Acceptorversuch“, etwa mit Methylenblau, wie endlich auch im „Zellatmungsversuch“.

Natürlich gilt dies nur im Prinzip; im einzelnen zeigen die verschiedenen Zelltypen recht erhebliche Abweichungen, und es wird zur genauen Kenntnis der Dinge immer nötig sein, alle Erscheinungen gesondert zu prüfen.

So ist es, um nur einen der markantesten Fälle herauszugreifen, bisher noch nicht völlig klar, warum Hefen und höhere Pflanzen anoxybiontisch ganz betont Alkohol bilden, Bakterien und Tierzellen vorwiegend oder ausschließlich Milchsäure. Auch das Enzymsystem des ersten Angriffs ist verschieden: Hefe greift ohne Weiteres die Normalformen der Zucker an, und das dazu nötige Enzym läßt sich extrahieren; Muskel greift sie dagegen schwieriger an als Glykogen und Zymophosphat, und das Enzym ist kaum zu extrahieren.

Mit solchen Besonderheiten muß man rechnen, wenn man die Qualität der Stoffe, im Zellstoffwechsel angegriffen zu werden, untersucht. Diese Forschungen haben das Material ergeben, das wir ganz empirisch vorweggenommen haben. Von den Zuckern sind „zellvertraut“, im Gärversuch wie im Atmungsversuch, überhaupt nur die „Zymohexosen“, Glucose, Fructose und Mannose, sowie sehr bedingt, wohl nur infolge besonderer Anpassungen, Galactose.

Es sind also als „Donatoren“, um diesen kurzen Ausdruck für alle im ersten Angriff verwertbaren, umwandelbaren Stoffe zu gebrauchen, nur wenige Zucker geeignet, und von diesen nur die Reaktionsformen, wie sie bei der Hydrolyse aus Glykogen und Stärke direkt entstehen, sonst durch das System des ersten Angriffs durch Umlagerung aus Glucopyranose gebildet werden. Weiterhin sind Donatoren die Zuckerphosphate, die wieder am-Formen enthalten, und schließlich die ersten Abbauprodukte, die C₃-Körper, Glycerin, Brenztraubensäure, Methylglyoxal, Milchsäure, sowie deren Phosphorsäure-ester.

Weiterhin sind als Donatoren erkannt worden die tieferen Abbauprodukte der Zucker: Essigsäure, Bernsteinsäure, Oxalessigsäure, Zitronensäure, sowie Acetaldehyd und Äthylalkohol, ferner — besonders bei Bakterien nachweisbar — Ameisensäure.

Bei den Aminosäuren ist kürzlich die oxydative Desaminierung durch Gewebsschnitte von KREBS nachgewiesen worden; auch eine Dehydrierung von Fettsäuren, die aber sicher nicht zu weitergehendem Abbau führt, soll durch Zellfermente bewirkt werden.

Aus allen diesen Vorgängen erst anoxybiontischer Natur, dann unter Eingriff des Sauerstoffes, setzt sich nun das Phänomen der **Zellatmung** zusammen, auf das nun noch zusammenfassend ein Blick geworfen sei. Zellatmung ist nicht jede Aufnahme von Sauerstoff, sondern nur eine solche, die ein kompletter Stoffwechselvorgang ist, also einen **respiratorischen Quotienten** $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ hat. Und da in der normalen Zelle die

Kohlenhydrate absolut dominieren, so ist dieser RQ fast genau = 1¹⁾. Bei ausgehungerten Zellen finden sich niedrigere Zahlen, was auf Fett-oxydation deutet bzw. auf Angriff der Aminosäuren.

Die Zellatmung kann man studieren an frei lebenden Zellen, z. B. Mikroben, Eiern von Wirbellosen, kernhaltigen Blutkörpern, oder an Gewebsbreien bzw. feinen Gewebsschnitten. Im allgemeinen ist der Umfang der Zellatmung limitiert nicht durch die Wirkung der Enzyme der Anoxybiose, also die Menge des zur Oxydation bereitgestellten Materials, sondern durch die Intensität der Wirkung des **Atmungsfermentes**. Diese ist meist fast unabhängig von dem äußeren Druck (Tension) des Sauerstoffes; wenn die Diffusion — z. B. bei Einzellern — genügend schnell ist, reichen schon minimale Spannungen, bis auf 10^{-5} Atm. herunter aus. Da die Tätigkeit des Atmungsfermentes sehr weitgehend abhängig ist von der normalen Oberflächenstruktur der Zelle, so ist auch für die Zellatmung als allgemeines Phänomen das **Erhaltenbleiben der Struktur** ausschlaggebend: Wenn man die Zellen zerreibt, so hört die Atmung schnell fast ganz auf. Aus ganz anderen Gründen hört sie aber ebenfalls praktisch auf, wenn man die Zellen auswäscht; dann werden einerseits die abbaureifen „Brennstoffe“ entfernt, andererseits die Enzymsysteme der Dehydrierung mit ihren Aktivatoren, der Co-Zymase u. ä., die beim ersten Angriff der Zucker, der Phosphorylierung usw., notwendig sind. So kann man nachweisen, daß die gesamte Zellatmung durch beide Faktoren limitiert wird: Dehydrasensysteme und Atmungssystem. Da bei den normalen Zellen, vor allem den tierischen, beide Systeme in genügendem Maße funktionieren, so ist es nicht verwunderlich, daß normale Tiergewebe bei Warmblütern einen in der Größenordnung gleichen Umsatz haben, nur junge Tiere haben eine etwas stärkere Zellatmung.

Da wir für normal ernährte Gewebe also den Vorrat an Metaboliten ebenso als ausreichend ansehen können, wie — im Versuch — den Zutritt von Sauerstoff, so hängt der **Umfang** der Zellatmung in isolierten Geweben in der Hauptsache von der Intensität des **Oxydationssystems** ab, und danach sind sehr aktive, zellreiche Gewebe stärker atmend als solche mit mehr bindegewebigen Elementen.

Über die Beeinflussung der Zellatmung durch äußere Faktoren ist nicht

¹⁾ Der resp. Quot. (RQ) berechnet sich aus der erzeugten Kohlensäure im Verhältnis zum verbrauchten Sauerstoff. Da bei den Zuckern der **eigene** Sauerstoffgehalt nach ihrer Formel $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ genügend ist, um den gesamten Wasserstoff zu verbrennen, so braucht man nur noch auf jedes C ein O_2 , es ist hier also $\text{O}_2 = \text{CO}_2$. Bei Fetten und Proteinen braucht man aber noch Sauerstoff, um den **Wasserstoff** zu H_2O zu verbrennen, der also nicht als CO_2 wieder erscheint, hier ist also $\text{RQ} < 1,0$, bei Fetten etwa 0,7, bei Proteinen 0,85.

viel bekannt, weder über die pharmakologischen noch die pathologischen. Es bestehen Zusammenhänge mit Hormonen und mit Vitaminen; jedoch sind die Einzelheiten noch sehr umstritten. Zweifellos sind zwei fundamentale Dinge: die spezifische Hemmung durch die Katalysatorgifte des Atmungsfermentes: HCN , H_2S und CO , sowie die durch *Narcotica*, die durch Adsorptionsverdrängung das Herangelangen der Brennstoffe an die Eisenorte und damit die Oxydation leicht oxydabler Stoffe an den Oberflächen hindern.

Dies gilt für die Atmung isolierter Gewebe; im Gesamtorganismus steht die Zellatmung unter dem Einfluß der allgemeinen Regulationen, die sie aktivieren oder hemmen. Das geschieht z. T. indirekt über die Sauerstoffversorgung, also durch Regulierung des Blutzuflusses, indem z. B. arbeitenden Geweben sehr viel mehr Blut zugeleitet wird; z. T. durch direkte Einwirkung auf die beteiligten Faktoren, also auf die Fermente, wobei Hormone und Elektrolyte als Regulationsstoffe eingesetzt werden, die ihrerseits wieder vor Allem auf die Oberflächen der Zelle wirken, die für alle enzymatischen Vorgänge maßgeblich sind, am meisten aber eben für die Oxydationskatalysatoren.

3. Bedeutung der Oberflächen.

In fast jedem Abschnitt dieses Buches ergab sich die Notwendigkeit, auf die Bedeutung der Oberflächen für den Ablauf der Zellprozesse hinzuweisen; sie sind das wichtigste der Mittel der Lebensvorgänge, allgemein betrachtet; aber sie zeigen ihre Bedeutung so zerstreut bei den verschiedenartigen Vorgängen, daß es wohl nicht unzweckmäßig ist, in einem kurzen Schlußwort nochmals im Zusammenhang darauf einzugehen. Die Tatsache, daß Oberflächen vorhanden sind, d. h. daß die Lebensvorgänge im mikroheterogenen System ablaufen, kann von vornherein doppelte Bedeutung haben.

Einmal können die halbdurchlässigen¹⁾ Scheidewände, wie wir sie sicherlich an den Oberflächen der biologischen Kolloide annehmen können, als maschinelle Vorrichtungen dienen, an denen die wirklich reversiblen Vorgänge in den Zellen ablaufen. Von allen diesen Vorgängen sehen wir eigentlich bisher nur die Ergebnisse, nicht den Ablauf und die Mechanismen. Sie sind aber ungemein wichtig: aus reversiblen Anteilen des allgemeinen Ablaufes werden alle Synthesen gespeist, die im Organismus nötig sind. Und ferner wird auf Kosten dieser Anteile alle Arbeit geleistet. Solange wir wohl mit Recht annehmen, daß die Zelle nicht über den Apparat eines galvanischen Elementes verfügt, werden wir als die eigentlichen Maschinen des arbeitsleistenden Zellstoffwechsels ausschließlich eben die Membranen ansehen müssen, an denen sich die ganz oder beinahe reversiblen Teilprozesse, die zur Arbeit geeignet sind, innerhalb des großen irreversiblen Hauptprozesses vollziehen. An den Kolloiden des Muskels studieren ja schon Generationen von Forschern die Prozesse an den Oberflächen, die ohne Heranziehung von Sauerstoff, also abseits vom großen „Verbrennungsprozeß“, zur arbeitsleistenden Kontraktion führen, wenn auch bisher ohne sicheres Ergebnis. So ungeheuer wichtig diese Rolle der Oberflächen ist, experimentell ist sie bisher wenig greifbar. Wir müssen uns bisher im allgemeinen auf die

¹⁾ Halbdurchlässige (semipermeable) Membranen sind solche, deren Durchlässigkeit für Wasser und Elektrolyte wählerisch ist: manches lassen sie passieren, anderes nicht. Dadurch entstehen durch Festhaltung von Ionen elektrische Potentiale (Membranpotentiale); und aus diesen Spannungen kann freie Energie, d. h. Arbeit gewonnen werden.

Feststellung beschränken, daß wir in diesen maschinellen Anlagen der Zelle die wichtigsten Mittel erblicken können, die sowohl die Synthesen, wie auch den Arbeitsstoffwechsel besorgen, aber exakte Kenntnisse haben wir darüber bisher kaum.

Viel augenfälliger ist die andere Seite des Oberflächenproblems, ihre Bedeutung für die *Katalyse*. Faßt man den Begriff genügend weit, indem man auch die Oberflächen in den Solen der gelösten Enzyme mit einbegreift, so ist die Wirkung der Oberflächen in der gesamten Fermentlehre nicht zu vernachlässigen. Aber die gelösten, aus der Zelle heraus extrahierten Enzyme sind sogar schon bei den *Hydrolasen* nur mangelhafte Modelle für die Intensität und die Art ihrer Wirkung. In der lebenden Zelle selbst stehen sie in viel innigeren Beziehungen zu den Oberflächen des Protoplasma; vielfach sind sie fest daran gebunden (*Desmolyse*) (S. 176); es spielt sich also auch schon der vorbereitende hydrolytische Spaltstoffwechsel vorwiegend an den intakten Oberflächen ab.

Die Bedeutung der Oberflächen vertieft sich aber weitgehend, sobald wir die *Desmolyse* ins Auge fassen. Man kann zwar auch noch eine Anzahl von Dehydrasen in die übliche frei wirkende Lösung bringen, aber in jeder Beziehung verschieben sich hier die Dinge zugunsten der Oberflächenwirkung: auch die gelösten Dehydrasen sind nur ein kleiner Teil der in der Zelle wirksamen Enzyme, sie sind ferner überaus empfindlich, sobald sie von der Struktur losgerissen sind. Man hat hier von jeher, und mit Recht, eine viel engere Verbindung mit dem „*Protoplasma*“ angenommen, was in dieser Beleuchtung eben nichts anderes heißt, als Abhängigkeit von der *intakten Zellstruktur*. Die Architektonik der Zelloberflächen ist eben eine der wichtigsten Grundlagen der Koordination, die wir „*Leben*“ nennen. Wir können die Sache ganz einfach so beschreiben, daß wir sagen: die wichtigen Stoffwechselermente der *Desmolyse* wirken nur dann in voller Kraft, wenn sich ihre Leistung auf die *intakte Architektonik der Oberflächen* stützen kann; bei der Loslösung geht ihre Wirkung entweder ganz zugrunde, oder es bleiben relativ winzige Reste erhalten. Vor allem das eigentliche *Atmungsferment*, das Fermenthäm in *WARBURG's*, scheint praktisch *absolut strukturgebunden* zu sein. Bei seiner sehr intensiven Wirkung müssen wir ein Höchstmaß von Reaktionsbereitschaft für dieses System annehmen.

Man wird sich vorzustellen haben, daß diese wirksamen Komplexe frei an ganz bestimmten Stellen der Oberfläche liegen, daß sie besondere „*Eisenorte*“ bilden, zu denen der Wasserstoff hintransportiert werden muß. Dabei treten wahrscheinlich die nicht kolloiden „*Zwischenkatalysatoren*“ als „*Transporteure*“ in Wirkung, um den aktivierten, an sie selbst gebundenen Wasserstoff nunmehr zur endgültigen Oxydation den Eisenorten zuzuführen. Von weiteren „*vitalen*“ Grundprozessen sind strukturgebunden die *PASTEUR-MEYERHOF'sche* Reaktion, die *Assimilation* der Kohlensäure und noch andere.

„*Vital*“ sind alle diese Vorgänge aber eben nur in dem Sinne, daß die Architektonik der wirksamen Oberfläche als solche unbedingt mit der erhaltenen Struktur der *lebenden Zelle* verknüpft ist; mit dem Tode oder bei gewaltsamer Zertrümmerung geht diese Architektonik und damit

die Wirkung verloren; nimmt man aber die Struktur einmal als gegeben an, so ist der enzymatische Vorgang an sich nichts „Vitales“ mehr, er ist ebenso physikalisch-chemisch zu bewerten wie andere auch, nämlich hier unter Betonung der Adsorptionsbindung. Mit dieser ausschlaggebenden Rolle der Oberflächen, d. h. eben den Wandlungen der Permeabilität und sonstigen kolloidchemischen Wandlungen, ist auch die Rolle der verschiedenen *Regulatoren* eng verknüpft: der *Elektrolyte* und der *Hormone*. Dies gilt ganz genau so für die Frage der Reversibilität, also der Arbeitsleistung und der aufbauenden Synthese, wie für die Katalyse, den energieliefernden Abbau überhaupt.

Und hinter den Hormonen stehen beim Tiere wieder die Regulationen vom Nervensystem aus über die beiden auf die Zellprozesse wirkenden Leitsysteme des Sympathicus und Parasympathicus. So sehen wir bereits in Umrissen ein geschlossenes System der Lenkung des gesamten Stoffwechsels: als oberste Leitung das Zentralnervensystem, als Übermittlungsweg die Nerven, als ausführende Boten die Hormone, als direkte Werkzeuge an den Zelloberflächen die Elektrolyte, und endlich als Erfolg eine Regelung aller Zellvorgänge. Wir sehen fein abgestufte Synergismen und Antagonismen, so z. B. Sympathicus — Adrenalsystem — Kalium gegen Parasympathicus — Pankreas — Calcium, von denen das erste, allgemein gesagt, „reizend“, das andere „drosselnd“ wirkt usw. Die Einzelheiten dieser überaus wichtigen und interessanten Beziehungen sind uns zum großen Teil noch verschlossen; — sie sind ein Arbeitsgebiet für Generationen.

Trotz alledem: das gewaltige Gebiet der Mechanismen der Zellvorgänge ist in den letzten Jahren wesentlich klarer geworden; wir sehen deutlich vor uns die großen Leitlinien und haben Hoffnung, auch die noch dunklen Einzelprobleme zu lösen.

V. Energetik der lebenden Substanz.

I. Einleitung.

Eine Energetik der lebenden Substanz sollte Alles umfassen, was an Beziehungen zwischen stofflichem Umsatz und Energieverschiebungen gegeben ist. Denn die Aufnahme und Umsetzung chemischer Stoffe hat ja neben der Erhaltung der Struktur und Masse der lebenden Substanz selbst eben als Hauptziel die Gewinnung von verwertbarer Energie für die Lebensäußerungen als solche. Die Lehre von diesen Zusammenhängen zerfällt nun aber in zwei Teile. Erstens soll die Energetik die Wege und die Mechanismen untersuchen, die von der latenten Energie der chemischen Stoffe zur äußerlich wirksamen Energie führen; diese Forderung ist heute ziemlich restlos zu erfüllen. Die andere Frage ist aber die nach Zahlenverhältnissen. Wir sollten feststellen, welche Arbeiten die lebende Substanz leistet, und wieviel Energie sie dazu verbraucht. Dieses Postulat ist absolut unerfüllbar. Wir können zwar bei ganzen Organismen und auch einzelnen isolierten Organen dieses Verhältnis $\frac{\text{Arbeitsleistung}}{\text{Energieverbrauch}}$ bis zu einem gewissen Grade messen; aber das ist nicht mehr allgemeine Biochemie, denn hier spielen die centralen Regulationen eine gewichtige Rolle. Bei der Energetik der lebenden Substanz müssen wir auf solche Zahlenwerte völlig verzichten, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil wir bei jeder von solchen höheren Regulationen losgelösten Menge lebender Substanz, ob Einzelzelle oder Zellbrei, gar keine Vorstellung von dem Umfang der wirklich geleisteten Arbeit haben. Wir kennen also von dem Verhältnis Arbeitsleistung A zu Energieverbrauch ΔU , mit anderen Worten von dem Bruch $A/\Delta U$, der den „Wirkungsgrad“ in Prozenten darstellt, den Zähler nicht einmal der Größenordnung nach.

Eine Ausnahme bilden nur die wenigen Fälle, wo chemische Assimilationsarbeit meßbar wird, wie bei der Ausnutzung der strahlenden Energie zur Synthese von Kohlenhydrat aus H_2CO_3 , oder bei dem Aufbau der Zellsubstanz einiger autotropher Bakterien. Hier kann man die „Arbeit“ aus den Bildungswärmen der entstandenen Kohlenhydratmengen berechnen, dann die dazu nötige Energiezufuhr messen und so einen wahren Wirkungsgrad finden.

Diese wenigen Fälle einer isoliert zu messenden chemischen Potentialerhöhung sind aber ganz vereinzelt. Sonst ist der Energieverbrauch in der lebenden Substanz gerade zu den umgekehrten Zwecken bestimmt: Es findet grundsätzlich ein Abbau chemischer Potentiale, eine Umwandlung chemischer Energieformen in andere Energieformen statt, nämlich in

Arbeit irgendwelcher Art und in **Wärme**. Arbeit bedeutet Überwindung einer Kraft über eine Strecke. Es kann sich bei den Arbeitsleistungen der lebenden Substanz um mechanische Arbeit handeln (Muskel) oder um allerlei physikochemische Arbeit (osmotische, Quellungsarbeit, elektrische usw.): jedenfalls ist Arbeit Aufbau von irgendwelchen **Ungleichgewichten**. Wenn wir aber isolierte lebende Substanz betrachten, so leistet diese zwar ununterbrochen irgendwelche Arbeit (auch mechanische, durch innere Bewegungen), aber keine **bleibende**; Alles, was sie an Ungleichgewichten errichtet, wird wieder abgebaut. Und so kommt es, daß schließlich bei solchen Umsetzungen die ganze Energie der chemischen Abläufe irreversibel in **Wärme** überführt wird. Wir messen also **nur** Wärmeabgaben, nur die Gesamtenergie, ΔU des oben genannten Bruches: von A, den dazwischen vor sich gegangenen Arbeiten, haben wir nicht die geringste Vorstellung.

Wir können also bei unserer Darstellung nur qualitativ vorgehen, wir können nur die allgemeinen Grundlagen untersuchen, wie und zu welchem Zwecke die lebende Substanz die chemische Energie der ihr zur Verfügung stehenden Nähr- und Zellstoffe umwandelt, in Wärme und Arbeit transformiert.

Wir nehmen also als einzige gegebene Grundlage der Transformationen die **chemische Energie** an; soll dies die Basis einer Energetik der lebenden Substanz sein, so müssen wir vorerst die Gewißheit haben, daß tatsächlich keinerlei andere Energien zu diesem Zwecke von der lebenden Substanz aufgenommen werden, daß also nicht etwa zugeführte Wärme oder elektromagnetische Energie in der lebenden Substanz in Arbeit übergeführt werden können. Wir haben bisher keinen Grund, an diesem Fundament zu zweifeln. Wenn wir von dem **einen** naturnotwendigen und genau umgrenzbaren Fall der Schaffung chemischer Potentiale durch die Zellen der grünen Pflanzen absehen (sowie von einigen bakteriellen Prozessen, die ebenfalls Strahlung verbrauchen), finden wir keinen Hinweis darauf, daß jemals irgendwo im lebenden Geschehen andere Energien als chemische den Arbeitsvorgängen dienen.

Wenn aber keine anderen Potentiale zu diesem Zwecke verfügbar sind als eben chemische, so folgt daraus weiter, daß in der lebenden Substanz keine im chemischen Sinne **unfreiwilligen** Prozesse, also solche mit Energieaufwand vorhanden sein können, wenn man den Vorgang in seiner Gesamtheit betrachtet. Es können zwar Teilprozesse — in Form gekoppelter Reaktionen — unfreiwillig verlaufen, aber sie werden bedingt und überkompensiert durch andere, freiwillig verlaufende mit stärkerer Energieabgabe. Der Gesamtprozeß der Abläufe in der lebenden Substanz ist **einseitig gerichtet** im Sinne freiwillig verlaufender chemischer Prozesse mit **Absinken des chemischen Potentials**, der freien Energie. Dies ist das **Grundgesetz der Energetik der lebenden Substanz**; diese Beziehungen näher zu untersuchen, die Aufgabe dieses Abschnittes. Dieses Grundgesetz wollen wir nochmals feststellen:

Die lebende Substanz formt chemische Energie ihrer Zellstoffe und Nährstoffe derart um, daß sie in freiwillig verlaufenden Prozessen auf Kosten

dieser Energieabgaben ihre Funktionen jeglicher Art erfüllt, kurz gesagt „lebt“, und die Energie im letzten Schluß, wenn sie keine bleibenden Energiemengen in anderer Form (äußere Arbeit, Elektrizität, Licht) nach außen abgibt, also „ruht“, endgültig in Wärme transformiert.

Diese Energietransformation ist nicht etwas für die lebende Substanz Nebensächliches oder Zufälliges: Im geraden Gegenteil ist sie etwas absolut Notwendiges und Typisches. Man kann es geradezu als eine der möglichen Definitionen des „Lebens“ ansehen, daß, solange es dauert, ununterbrochen der Strom der Energie fließt, diese vom chemischen Potential heruntersinkt und im letzten Schluß als zerstreute Wärme aus dem System abfließt. Die lebende Substanz hat also, auch wenn sie frei von jeder äußeren Arbeitsleistung ist, einen Verbrauch von Energie, der gedeckt werden muß. Im Gesamtkörper bildet dieser Verbrauch der Zellen einen nicht unerheblichen Anteil des „Ruheverbrauches“, an dem sich freilich in großem Ausmaß auch wirklich mechanische Arbeiten, so des Herzens, der Atemmuskeln usw. beteiligen. Die Aufklärung dieses „Ruhewertes“ bildet einen Teil der Untersuchungen unseres Kapitels, soweit er sich qualitativ auf die Einheit der lebenden Substanz bezieht; die Energetik der „ruhenden“ Organe und des ganzen Organismus haben wir hier nicht zu behandeln.

II. Die Energiesätze.

1. Der erste Hauptsatz.

Bevor wir indessen auf diese rein bioenergetischen Fragen eingehen, ist es nötig, sich des Fundamentes zu versichern. Wir müssen nicht nur prüfen, ob die Grundlagen der Energetik überhaupt, die beiden Hauptsätze der Thermodynamik, sich auf die Probleme der lebenden Substanz anwenden lassen, sondern müssen auch ihren Inhalt und ihre Sprache kennen lernen.

Die Frage, ob der erste Hauptsatz, der Satz von der Erhaltung, der **Unzerstörbarkeit der Energie**, auch für die lebende Welt gilt, braucht heute nicht mehr diskutiert zu werden. Die Energie als Quantität ist ja nach dem heutigen Stande der Physik nur eine Erscheinungsform des einzig allen Vorgängen zugrunde liegenden Prinzipes, das ebenso in der anderen Erscheinungsform der Materie auftreten kann. Und „verschiedene“ Energien sind wieder nur ganz äußerlich bedingte Schaubilder der einen einzigen Energie. Hier können also überall nur wechselnde Bilder, Objekte für verschiedenartige Meßverfahren erscheinen, Änderungen der Quantität sind ausgeschlossen. Die Unzerstörbarkeit der Energie ist also denknotwendig in der ganzen Physik begründet.

Es ist also zweifellos der erste Hauptsatz auch hier für alle Beziehungen die erste Grundlage. Er sagt aber rein quantitativ aus, daß bei allen Energieumsetzungen die daran beteiligte Menge von Energie, die **Gesamtenergie des Systems**, konstant bleibt; ob aber eine Umsetzung, und damit ein Vorgang überhaupt eintritt, und welcher Art und welcher Richtung, darüber sagt der I. H.-S. nichts.

Um den I. H.-S. zu erläutern, müssen wir zuerst seine Schreibsymbole kennen lernen, die natürlich auch für den II. H.-S. gelten. Eine der entscheidenden Größen ist die *innere Energie*, die Gesamtenergie des ruhenden Systems; *ruhend*, das bedeutet nach außen abgeschlossen gedacht gegen Arbeit und Wärme, Zufuhr oder Abfuhr. Ist das System nicht abgeschlossen, so kann es Energie nach außen abgeben oder von außen aufnehmen. Im Falle der *Abgabe* kann sich diese innere Energie *umsetzen* in nach außen abgegebene *Arbeit* und in *Wärme*. Diese beiden Größen *wachsen* also, wenn die innere Energie sich *vermindert*, es kann aber auch auf ihre Kosten durch Aufnahme von außen her innere Energie *gebildet* werden.

Die innere Energie bezeichnet man als **U**, und zwar nicht die Veränderungen, sondern den *Vorrat*, **U** ist eine *Bestandsgröße*. *Änderungen* bezeichnet man als ΔU , und zwar Zuwachs an Bestand $+\Delta U$, Abnahme des Bestandes als $-\Delta U$. Dagegen sind *Arbeit* und *Wärme* keine Bestandsgrößen, sondern sozusagen „Bewegungsgrößen“: es wird dem System *Wärme* *zugeführt* oder geht von ihm weg; ebenso wird dem System *Arbeit* *zugeführt* (an ihm geleistet) oder *von ihm geleistet*. Hier fällt also die besondere Bezeichnung der Änderung des Bestandes (Δ) naturgemäß weg, *Wärme* ist einfach **Q**, und *Arbeit* **A**. Und zwar hat man sich endlich (wenigstens für Deutschland) dahin geeinigt, daß *Alles*, was zum System hingeführt wird, mit $+$ bezeichnet wird, *Alles*, was vom System weggeht, mit $-$. $+Q$ ist also Wärme, die dem System zugeführt wird, $-Q$ abfließende Wärme; $+A$ am System geleistete, $-A$ vom System geleistete, d. h. abgegebene Arbeit. Wenn man also einen Stein hebt, ist dies $+A$, wenn der Stein fällt und dabei irgend eine Arbeit leistet, $-A$. Dann lautet die Grundgleichung für die gegenseitigen Verschiebungen von **U**, **A** und **Q**:

$$\Delta U = A + Q \quad (1)$$

Diese Grundgleichung besagt also: jede Änderung der inneren Energie **U**, also ΔU , kann bestehen aus *Zufuhr* von Arbeit **A** oder Wärme **Q** oder einer Summe von beiden, wenn ΔU positiv ist: einer *Abgabe* von **A** resp. **Q**, wenn ΔU negativ ist. Bei *chemischen freiwilligen Reaktionen* heißt das, daß die *Abnahme* der inneren Energie sich *kundgeben* kann als Arbeit oder Wärme oder einer Summe von beiden. In diesem Falle setzen wir also für „innere“ Energie die speziellere Bezeichnung „*chemische Energie*“.

Das ist nun nicht etwa eine besondere Art von Energie, sondern nur ein praktischer Ausdruck der Zusammenfassung. Bei freiwilligen Umsetzungen chemischer Stoffe wird ein Gewinn an anderen Energieformen, eben Arbeit und Wärme, erzielt auf Kosten der gesamten *inneren Energie* des vorher ruhenden chemischen Systems.

Diese innere Energie setzt sich aus den verschiedensten Posten zusammen: Energien innerhalb des Atoms, Bindungsenergien zwischen den Atomen; ferner Rotationen und Schwingungen in den Molekülen, Ortsbewegungen der Moleküle (bei nicht festen Stoffen). Diese letzteren Bewegungen hängen von der Wärmezufuhr ab und bilden geradezu den Wärmeinhalt des Systems. Je geordneter diese Bewegungen sind, desto mehr Arbeit kann aus ihnen erzielt werden, je ungeordneter, desto weniger, und desto mehr anteilige Wärme. Dies ist der Inhalt des II. H.-S.

Aus dieser Grundgleichung kann man folgende Grenzfälle ablesen: wird in der Grundgleichung (1) $Q = \text{Null}$, wird Wärme weder zugeführt noch abgeführt, so wird $-\Delta U = -A$, die gesamte Verminderung der inneren Energie kann als äußere Arbeit auftreten, ein Grenzfall, der bei einigen praktisch isothermen und reversiblen Reaktionen fast erreicht wird, so beim Übergang von chemischer Energie in elektrische in einigen galvanischen Zellen.

Der andere Grenzfall ist der, daß $A = \text{Null}$ wird, d. h. daß die gesamte innere Energie in Wärme übergeht, gar keine Arbeit geleistet wird. Das ist der übliche Fall der vollkommen irreversiblen einfachen „chemischen Reaktion“, z. B. der „Verbrennung“ organischen Materials, oder der Auflösung von Zink in Schwefelsäure oder dgl. Aus diesen chemischen Reaktionen läßt sich also gar keine — richtiger gesagt, keine nutzbare, s. u. — Arbeit gewinnen. Dazwischen liegt nun das weite Bereich der Reaktionen, bei denen Beides entsteht, A wie Q ; das sind praktisch gesprochen alle Reaktionen, wie sie in Kraftmaschinen vorgenommen werden, also auch alle biochemischen Reaktionen. Bei ihnen entsteht immer neben der gewünschten Arbeit noch unerwünschte Wärme; je mehr Arbeit im Verhältnis zur umgesetzten Energie herauszuholen ist, desto höher wird der Wirkungsgrad der Maschine, desto besser arbeitet sie also; dies kann man auch so ausdrücken, daß der Grad der Umkehrbarkeit, der „Reversibilität“ höher ist. Dies genauer zu präzisieren, ist Aufgabe des II. H. S.: aber die Tatsache an sich, daß die „Güte“ einer Maschine von dem Grade der Reversibilität der in ihr verlaufenden chemischen Vorgänge abhängt, geht rein tatsachenmäßig schon aus Gleichung (1) hervor. Es hängt also auch in der Maschine „lebende Substanz“ der Wirkungsgrad davon ab, inwieweit es möglich ist, die energieliefernde Reaktion reversibel zu leiten, damit möglichst wenig Energie durch irreversible Vorgänge, d. h. Wärmebildung bereits im ersten Anfang verloren geht.

Bei der Gleichung (1) ist indessen noch eine sehr wichtige — und vielfach nicht genügend beachtete — Einschränkung des Begriffes „Arbeit“ zu beachten. Was uns bei jeglicher auf Kosten chemischer Energie arbeitenden Maschine interessiert, also auch bei der lebenden Substanz, ist nur solche Arbeit, die weiter nutzbringend verwertet werden kann, also etwa in mechanische, osmotische etc. Zellarbeit umgesetzt werden kann. Es gibt aber eine Art von „Arbeit“ bei chemischen Umsetzungen, die nicht solche „nutzbringende“ Arbeit ist, wenn nämlich bei der Reaktion Gase gegen den Atmosphärendruck gehoben werden, also bei Reaktionen an offener Luft, wie man sich ausdrückt, bei **konstantem Druck**. Eine solche Reaktion ist z. B. die Umsetzung von Zink mit Schwefelsäure, bei der nach der Gleichung $\text{Zn} + \text{H}_2\text{SO}_4 = \text{ZnSO}_4 + \text{H}_2$ ein Mol Wasserstoff freigesetzt wird und gegen den Atmosphärendruck entweicht. Dazu ist eine genau bekannte Arbeit nötig, die zunächst mal auf Kosten von $-\Delta U$ gebildet wird, nämlich $\text{Druck} \times \text{Vergrößerung des Volumens}$, $P\Delta V$. Der Rest ist Wärme, also wird aus (1)

$$-\Delta U = -Q - P\Delta V. \quad (2)$$

(Oder wenn, wie z. B. bei der Oxydation von Wasserstoff, $2\text{H}_2 + \text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O}$, das Volumen geringer wird, weil aus O_2 -Gas sich flüssiges H_2O bildet, wird $P\Delta V$ positiv, also $-\Delta U = P\Delta V - Q$). Nur wenn man bei **konstantem Volumen**, also in fest verschlossenen Gefäßen, die Reaktion ablaufen läßt, dann fällt diese reine (positive oder negative) Volumarbeit $P\Delta V$ fort, dann ist alle Arbeit A , die man noch

aus der Verminderung von U gewinnen kann, *nutzbare Arbeit*. Diese Unterscheidung ist wichtig für die Definition der „*freien Energie*“, der wirklich nutzbaren Arbeitsleistung chemischer Reaktionen, die bedeutungsvoll nur bei den üblichen Umsetzungen ist, also bei denen bei konstantem Druck; denn Reaktionen bei konstantem Volumen kommen in der Technik so wenig vor wie in der lebenden Substanz. Um den fortdauernden Verwechslungen ein Ende zu machen, hat LEWIS eine neue Größe eingeführt, die er den „*Wärmebestand*“ (*heat content*) eines Systems nennt und mit H bezeichnet. H ist sozusagen U unter Berücksichtigung der — für wahre Arbeitsleistungen nicht nutzbaren — reinen Volumarbeit; stationär eben als „Bestand“ gedacht ist $H = U + PV$. (3)

H hat an sich keinen Zahlenwert, ebensowenig wie U , messen kann man nur seine Änderung ΔH . Und diese Änderung ist, wenn keine nutzbare Arbeit A geleistet wird, sondern nur die Volumarbeit, eben gleich der zufließenden oder abfließenden Wärme Q ; bei konstantem Druck ist also $\Delta H = Q$. (4)

Nun bezeichnet man die *Wärmeverschiebungen* bei einer chemischen Reaktion, wenn gar keine nutzbare Arbeit A geleistet wird, als **Wärmetönung** der Reaktion; dafür haben wir nun ganz präzise Definitionen: bei konstantem Volumen, wenn also überhaupt keine Arbeit geleistet wird, ist die Wärmetönung ohne weiteres nach (1) $Q = \Delta U$; wenn aber bei konstantem Druck erst die Volumarbeit $P\Delta V$ in Betracht gezogen werden muß, so tritt eben anstelle von ΔU ΔH , und es ist $Q = \Delta H$. Man bestimmt diese Größe, z. B. für Zucker, Fett etc. zwar bei konstantem Volumen, die Angaben der Zahlenwerte (*Wärmewerte*) werden aber fast stets auf konstanten Druck umgerechnet, sie sind also nicht ΔU , sondern ΔH . Es muß dazu noch bemerkt werden, daß für einige der wichtigsten biochemischen Reaktionen, wie die Oxydation der Zucker, keine Volumenverschiebungen gegeben sind, hier ist also $\Delta H = \Delta U$; denn es bildet sich volumenmäßig ebensoviel CO_2 wie O_2 verbraucht wird (Respiratorischer Quotient, S. 195).

Mit diesen wenigen Formeln ist also der I. H. S. vollständig definiert; bei der grundlegenden Wichtigkeit dieser Formeln sei nochmals wiederholt, daß sie *zwei Arten von Symbolen* enthalten:

1. Solche, die an sich *Verschiebungen* bezeichnen, sei es von Wärme in das System oder aus ihm heraus, Q ; sei es Arbeit, abgegeben vom System oder zugeführt zum System, A . Diese Verschiebungen kann man direkt *messen*, im CGS-System (erg) oder in cal; sie müssen mit Vorzeichen versehen werden, resp. es bedeutet Schreibung ohne Vorzeichen $+$.

2. Solche, die *stationäre Zustände* bezeichnen, somit sinngemäß nur positiv sind, aber keinen absoluten Zahlenwert haben, als solche nicht meßbar sind; messen kann man nur ihre *Unterschiede* in verschiedenen Zuständen. Als solche extensiven Größen haben wir bereits U und H kennen gelernt, es gibt aber noch mehr, auf die wir beim II. H.-S. zurückkommen, F = freie Energie, S = Entropie.

Wenn wir sagen, daß wir diese Größen nicht messen können, so ist damit gemeint, daß wir den *absoluten Vorrat* nicht bestimmen können, auch von U nicht, wenn wir hier selbstverständlich von dem zwar ungeheuer großen, aber bekannten Vorrat an Energie der Masse im Sinne der Relativitätstheorie, $E = mc^2$ (c = Lichtgeschwindigkeit) absehen, da dieser Vorrat sich bei den hier zu behandelnden Vorgängen nicht ändert. Messen können wir nur Differenzen wie ΔU oder ΔS , Differenzen zwischen zwei Systemen oder zwei Zuständen desselben Systems, dies gilt für alle diese Vorratsgrößen. Absolute Werte kann man nur angeben, wenn man einen *Nullpunkt* entweder künstlich setzen würde, oder natürlich dargeboten erhält, wie bei der Entropie S , die beim absoluten Nullpunkt $T = 0$ = Null ist.

So grundlegend wichtig die Aussagen des I. H. S. sind, so sind sie doch dadurch beschränkt, daß der I. H.-S. nur Zustandsdifferenzen und Größen zu messen gestattet, aber gar keine Aussagen macht über den *Weg*, auf dem sie entstanden sind. Wenn z. B. in einem System innere Energie verschwindet und dafür Wärme auftritt, so kann diese ebensowohl *direkt*

entstanden sein, wie über irgendwelche Zwischenstufen. Die vom ersten System abfließende Energie kann etwa (ganz oder teilweise) zur Arbeitsleistung (Zufuhr äußerer Arbeit zu einem zweiten System) verbraucht werden, dann wieder von diesem abgegeben und einem dritten zugeführt werden, ehe die Energie endgültig zu Energie der Lage wird oder endgültig als Wärme zerstreut wird. Darüber können wir keinerlei Aussage machen; ebenso kann aber auch Arbeit ganz oder anteilsweise über Wärme entstanden sein. Wir können also auch der *Wärmebildung eines lebenden Systems* absolut nicht ansehen, ob die Wärme direkt aus der chemischen Energie U , oder auf dem Umweg über irgendeine Arbeit A entstanden ist. A ist aber jede andere Energieform als Wärme, denn jede andere kann in jede andere verlustlos umgewandelt werden, ist also im „Zustand“ des I. H.-S. nicht zu fassen. Es kann also $-Q$, die abfließende Wärme, über jede andere Energieform entstanden sein. Dies ist für die Analyse der Wärmebildung in der lebenden Substanz von großer Wichtigkeit.

Umgekehrt aber kann abgegebene Arbeit $-A$ auch über Wärme entstanden sein, wie dies der energetische Ausdruck der sog. *kalorischen Maschinen* (Dampfmaschine, Benzinmotor) ist, wo erst durch Oxydationsvorgänge Wärme hoher Temperatur entsteht, aus dieser *Volumenergie* von Gasen (Wasserdampf, Kohlendioxyd), und diese Volumenergie in andere Arbeit übergeführt wird. Auch das kann man der Gleichung (1) $\Delta U = Q + A$ nicht ansehen. Es können also, grundsätzlich betrachtet, alle Prozesse, bei denen aus chemischer Energie Arbeit und Wärme entstehen, in zwei *Grenzfällen* verlaufen.

1. Der *kalorische Vorgang* verläuft in zwei Stufen: Zunächst geht die gesamte Energieabnahme in Wärme über: dann die Wärme in Arbeit.

2. Der *chemodynamische Vorgang* verläuft so, daß die innere Energie direkt in Arbeit übergeht, wobei es von der Art und den Bedingungen des Vorganges abhängt, ob dies quantitativ oder teilweise erfolgt, und wieviel Wärme nebenher entsteht. Zur Klärung dieser Frage reicht nun aber der I. H.-S. nicht mehr aus. Dieser sagt nichts darüber aus, ob ein Vorgang überhaupt eintreten kann, und ebensowenig etwas über die *Richtung* eines Vorganges. Diese Fragen zu beantworten, ist Aufgabe des II. H.-S. der Thermodynamik.

2. Der zweite Hauptsatz.

Dieser Satz, der alle Tiefen und Höhen der Wärmelehre und der Energieumsetzungen überhaupt in sich schließt, ist in vielfach verschiedener Weise zu fassen, je nachdem, von welcher Seite man ihn beleuchtet, und bietet die mannigfachsten Möglichkeiten des Ausdrucks.

Einfach ist seine rein mathematische Formulierung, wenn man von dem technisch wichtigsten Falle, der Umwandlung von Wärme in Arbeit ausgeht, und nur ausdrücken will, daß Wärme niemals von selbst, also ohne Aufwendung fremder Energie, in einem periodischen Kreisprozeß, also in einer Maschine, verlustlos in Arbeit übergeführt werden kann. Für den dabei unvermeidlichen Arbeitsverlust gilt die ein-

fache Gleichung: $A = Q \frac{T_1 - T_2}{T_1}$, d. h. der Arbeitsgewinn hängt von der Anfangstemperatur und der Endtemperatur des Vorganges ab, dividiert durch die Anfangstemperatur. T_1 , die Anfangstemperatur, ist aber natürlich stets höher als T_2 , die Endtemperatur, da ja Wärme verbraucht wird.

$\frac{T_1 - T_2}{T_1}$ ist also immer ein echter Bruch, und A stets kleiner als Q . Wird die Differenz der Temperaturen ein Differential, d. h. geht eine jeweils unendlich kleine zugeführte Wärmemenge isotherm in Arbeit über, so nimmt die Grundgleichung die Form an: $dA = Q \frac{dT}{T}$ oder $Q = T \frac{dA}{dT}$; und wenn wir nun Q nach dem I. H.-S.

(1) durch A und ΔU ausdrücken, erhalten wir die beide Hauptsätze umfassende HELMHOLTZsche Formel für den isothermen und reversiblen Arbeitsgewinn aus einer Änderung der inneren Energie:

$$A = \Delta U + T \frac{dA}{dT}. \quad (5)$$

Will man nun aber in Worten den Sinn dieser Formeln umschreiben, so kann man die Gleichnisse von den verschiedensten Orten herholen. So kann man mit CLAUSIUS sagen, daß „Wärme niemals von selbst von einem kälteren auf einen wärmeren Körper übergeht“. Das will sagen, daß bei jedem Vorgang, bei dem Wärme erzeugt oder transportiert wird, ein „Wärmefluß“ von dem wärmeren auf den kälteren Körper statthat, daß dieser Vorgang unter keinen Umständen völlig umkehrbar ist, und daß diese transportierte, in ihrer Temperaturhöhe abgesenkte Wärme eine verminderte Arbeitsfähigkeit hat, ja sogar, wenn sich ihre Temperatur mit der der Umgebung ausgeglichen hat, überhaupt nicht mehr zur Arbeit befähigt ist. Ähnlich drückt PLANCK (Thermodynamik, 5. Aufl., S. 87) sich aus: „Es ist nicht möglich, eine periodisch funktionierende Maschine zu konstruieren, die weiter nichts bewirkt, als Hebung einer Last und Abkühlung eines Wärmereservoirs.“

Hier ist noch deutlicher ausgedrückt, daß das Vorhandensein von Wärmeenergie an sich noch durchaus nicht dazu ausreicht, um diese Wärme in Arbeit zu transformieren, sondern daß eben immer noch besondere Mechanismen, vor allem aber die Ausnützbarkeit einer Temperaturspannung vorhanden sein müssen, um Wärme in Arbeit überzuführen, daß man aber ein Wärmereservoir nicht gleichzeitig als „Motor und Eismaschine“ benutzen kann. Wir kommen damit auf die OSTWALDSche Zerlegung jeder Energie in zwei Komponenten, eine der Kapazität (Quantität), und eine der Intensität; was bei der elektrischen Energie Elektrizitätsmenge mal Spannung, das ist bei der Wärmeenergie Temperatur als Intensität mal spezifische Wärme (bzw. Entropie) als Kapazität. Dieselbe Menge von Wärmeenergie, die bei hoher Intensität reichlich Arbeit leisten kann, hat bei völliger „Zerstreuung“ keinen Arbeitswert mehr, sie ist nach OSTWALD „entwertete“ Energie, die man durch die Entropie ausdrücken kann (s. u.).

Diese Versuche, den II. H.-S. begrifflich klarzustellen, sind insbesondere gerichtet auf den für die Physik und Technik wichtigsten Fall, daß man durch Maschinen Wärme in Arbeit zu überführen hat. Für den uns hier hauptsächlich interessierenden Fall der Überführung chemischer Energie in Arbeit und Wärme gibt es andere, einleuchtendere und handlichere Ausdrucksformen.

Einerseits die allgemeinste Fassung des II. H.-S., die in

monumentaler Einfachheit sagt: Alle Naturvorgänge laufen in einer Richtung, sind nicht umkehrbar. Jeder Naturvorgang enthält Teilprozesse, in denen Energie einen Entwertungsprozeß (meist Zerstreuung von Wärme) durchmacht, und nicht wieder in Energie hoher Intensität übergeführt werden kann, folglich verbleiben immer „irreversible“ Prozesse, und der Hauptvorgang läuft in einer Richtung. Diese Fassung des II. H.-S. ist wie für den Biologen zugeschnitten; denn wenn es typische, einseitig gerichtete Vorgänge gibt, so sind es die stets ohne Umkehr vom Lebensanfang zum Tode einseitig verlaufenden Prozesse. Sie setzen sich aus lauter chemischen Prozessen zusammen, die stets irreversible Teilvorgänge (Wärmebildung und -abgabe) in sich bergen.

Die für die Energetik der Zellvorgänge einfachste und in ihrer Schlichtheit und Klarheit schönste Formulierung und Deutung des II. H.-S. ist der von HELMHOLTZ eingeführte und auch von ihm bei einem Vorgange der Umsetzung chemischer Energie in Arbeit (beim galvanischen Element) zuerst angewendete Begriff der freien Energie. Unter Verwendung des noch näher zu erläuternden Begriffes der „Entropie“ (S) formuliert HELMHOLTZ die freie Energie als $F = U - TS$, also als den Vorrat an innerer Energie abzüglich des durch die Entropie mal Temperatur festgelegten Energievorrates TS . Will man diese Formulierung in Worten begrifflich darstellen, so kann man dies durch folgende, etwa den Kern der Sache treffende Darstellung versuchen:

Wenn eine Änderung der inneren Energie eines Systems im Umfange ΔU eintritt, die nun zu irgendeiner Transformation bestimmt ist, so kann diese Umwandlung von vornherein zwei Richtungen zustreben. Ein Teil dieser Energie entspricht der Hauptsache nach den im Spiele befindlichen Wärmemengen; bei Ausschaltung von Temperaturänderungen (isothermen Vorgängen) ist S gleich der Wärmekapazität, TS also gleich dem nur als Wärme auftretenden Energieanteil des Systems; TS ist in diesem Fall $= Q$.

Dieser Anteil TS kann nun bei jeglicher Art der Transformation von Energie nur als Wärme auftreten, er ist also in seinem Schicksal „gebundene Energie“. Nur der nicht von vornherein so festgelegte Anteil ist geeignet, in jede andere Energieform, also in Arbeit, transformiert zu werden, dieser Teil der Energie (F) ist „frei“ und kann bei seiner Verminderung ($-\Delta F$) Arbeit abgeben. Es hängt also die Arbeitsfähigkeit eines Systems und damit die Richtung jedes Vorganges, bedingt durch seine Arbeitsleistung, nicht von ΔU , auch nicht von Q , sondern ausschließlich von ΔF ab. Wird die Reaktion unter den für die Arbeit optimalen Bedingungen, also isotherm unter Vermeidung eines durch die Temperaturänderung bedingten Wärmefflusses, und reversibel¹⁾ geleitet, so geht die gesamte freie Energie in Arbeit über und wird zu der maximalen Arbeit eines Vorganges. Bei nicht vollkommen reversibel geleiteten Vorgängen wird nicht die maximale, sondern geringere Arbeit geleistet, dann wird $-A < -\Delta F$, bzw. es geht auch ein Teil von F in Wärme

¹⁾ Isothermer und reversibler Verlauf einer chemischen Reaktion ist ein konstruierter Grenzfalle (der im übrigen bei gewissen galvanischen Elementen praktisch fast exakt realisierbar ist): es wird jeweilig eine unendlich kleine Menge innerer Energie, dU , in eine unendlich kleine Menge Arbeit, dA , so übergeführt, daß keine Temperaturerhöhung auftritt; die Verschiebung ist so klein, daß durch Richtungsänderung der wirklich in Arbeit A übergeführte Anteil von U wieder in U zurückverwandelt werden kann, der Vorgang also reversibel ist. Was auch dann noch bei der Umsetzung von dU nicht dA wird, ist der absolut unvermeidliche Anteil an Verlust bei diesem Vorgang (die Vermehrung der Entropie TdS).

über. Bei isothermen und reversiblen Vorgängen ist es also gleichgültig, ob man die Ursache der Arbeitsfähigkeit, nämlich die freie Energie des Systems, oder das Resultat, nämlich die maximale Arbeit als Maßstab nimmt, und in der Tat kann man unter diesen Umständen ohne weiteres setzen $A = \Delta F$. Da nun ferner die maximale Arbeit bei gleichen Umständen der Maßstab der **Affinität** gleicher aktiver Massen bei einem chemischen Vorgang ist, so ist auch die freie Energie eines chemischen Systems entscheidend für den Ablauf chemischer Vorgänge: Das Gleichgewicht stellt sich immer so ein, daß die Verminderung der freien Energie möglichst groß, die freie Energie sämtlicher Teile des Systems selbst also ein Minimum ist. Die Bedingung für das freiwillige Eintreten einer Reaktion ist also $\Delta F < 0$. Auch dies ist eine Ausdrucksform des II. H. S. und biologisch von besonderer Anschaulichkeit.

Wir können dies auch unter Benutzung der nicht voll exakten, aber sinnfälligen Begriffe W. OSTWALD's so ausdrücken: Die freie Energie ist proportional dem Intensitätsfaktor der Energie, hier dem der chemischen Energie, oder dem chemischen Potential, das wieder seinen Ausdruck findet in der der maximalen Arbeit entsprechenden Affinität A. Diese bedingt das Gleichgewicht einer Reaktion nach der VAN 'T HOFF'schen Formel für die Gleichgewichtskonstante K (wenn alle aktiven Massen = 1 gesetzt werden);

$$\log \text{nat } K = \frac{A}{RT}.$$

Da nun das Gleichgewicht die Richtung eines chemischen Vorganges festlegt, so ist auch diese bedingt durch die freie Energie des Vorganges; im Gleichgewicht hat F ein Minimum erreicht und ändert sich deshalb nicht mehr: $\Delta F = 0$.

Berthelot'sches Prinzip. Dagegen hat die Änderung der Gesamtenergie ΔU mit dem Eintreten und der Richtung eines chemischen Vorganges absolut nichts zu tun. Dies ist keine leicht erworbene Erkenntnis, es hat vielmehr die grundsätzlich falsche Lehre, daß ΔU — resp. bei konstantem Druck ΔH — maßgebend sei, in der Form des BERTHELOT'schen Prinzips ein Menschenalter hindurch die Verwandtschaftslehre beherrscht. BERTHELOT behauptete, daß von allen möglichen chemischen Vorgängen immer diejenigen eintreten müßten, deren Wärmetönung (ΔH , s. o.) ein Maximum sei.

Nach BERTHELOT sollte also entscheidend sein für das Eintreten einer freiwilligen Reaktion, daß $\Delta H < 0$, d. h. negativ ist. Diese Annahme scheitert im Prinzip ja eigentlich schon an jeder endothermen Reaktion, bei der auf Kosten von äußerer Wärmeaufnahme Arbeit abgegeben wird; das B. Pr. ist aber auch exakt zu widerlegen. Daß es sich trotzdem so lange halten konnte, rührt daher, daß es in vielen und besonders wichtigen Fällen praktisch stimmt, weil ΔF ziemlich gleich ΔU resp. ΔH ist, nämlich bei allen bei niedriger Temperatur sehr vollständig verlaufenden, also häufigen und wichtigen Reaktionen. So gewinnt das BERTHELOT'sche Prinzip indirekt Bedeutung für das biologische Geschehen, denn zu diesen bei niedrigen Temperaturen vollständig verlaufenden Reaktionen gehören die Oxydationen von Zucker und Fett; bei diesen ist tatsächlich die Wärmetönung nur wenig von der freien Energie verschieden; und das ist wieder für die Stoffwechsel-Energetik von höchster Bedeutung. Denn wir bestimmen ja alle Zahlen des Energiewechsels nach der Wärmetönung in Kalorien, nicht nach ihrer freien Energie, und wenn hierbei wesentliche Unterschiede vorlägen, wären alle diese Zahlen wertlos.

Freie Energie und „nutzbare“ Energie. Nach der Definition von HELMHOLTZ ist also Alles „freie“ Energie, was nicht „gebundene“ Energie ist. Dasselbe sagt NERNST aus, wenn er als Ergebnis der Umsetzung freier Energie die „maximale Arbeit“ einer chemischen Reaktion definiert. Aber das ist nicht genau das, was wir wissen wollen. Denn hier tritt derselbe Unterschied zwischen U und H auf, den wir oben entwickelt haben. HELMHOLTZ ging von U aus, d. h. er rechnet die eventuell zu leistende Volumentarbeit mit in die freie Energie ein, ebenso NERNST in die maximale Arbeit. Uns inter-

essiert aber nur, was bei einer unter konstantem Druck verlaufenden Reaktion außer dieser hier zwecklos abgegebenen Volumarbeit geleistet werden kann, also die **nutzbare Energie**. Ist $U = H$, wie bei den Reaktionen ohne Volumverschiebung, so ist Alles in Ordnung; wo dies aber nicht der Fall ist, müssen wir nicht von U , sondern von H ausgehen, um diejenige freie Energie zu finden, die wir als nutzbare Energie kennen lernen wollen. Diese Differenzierung hat LEWIS scharf betont und nennt F die von uns gesuchte freie Energie, die er von der maximalen Arbeit (unserer Bezeichnung $-A$, bei LEWIS $W = work$) durch Hinzufügung eben des Faktors der Volumarbeit $P\Delta V$ differenziert. Es ist also die freie Energie bei konstantem Druck, also einer offen verlaufenden chemischen Reaktion:

$$-\Delta F = -A - P\Delta V, \text{ oder } \Delta F = A + P\Delta V.$$

Die Verringerung der freien Energie bei einer Reaktion, die nutzbare Arbeit leistet, ist also $= -\Delta F$. Umgekehrt läßt sich also die wahre maximale Arbeit, die eine chemische Reaktion überhaupt leisten kann, nun definieren als Verminderung der freien Energie + der Volumarbeit:

$$-A = -\Delta F + P\Delta V.$$

Und diese freie Energie F ist es nun eben, welche die lebende Substanz bei ihren chemischen Umsetzungen zur Arbeit verwenden kann, die ihr nutzbare Energie.

Diese schärfere Definition von F ist nun auch praktisch sehr wichtig geworden, weil sie für die neue Methode der **Berechnung der freien Energien** gebraucht wird. Bisher konnte man die freien Energien chemischer Reaktionen nur finden, wenn es sich um reversible Reaktionen handelt; am einfachsten, wenn es möglich ist, die Reaktion in den Rahmen einer galvanischen Zelle zu bringen, dann ergeben sie sich direkt aus den elektrischen Potentialen. Der andere Weg führt über die Gleichgewichte der Reaktion, die ja bei reversibler Leitung direkt von den freien Energien abhängen. Dagegen gab es für irreversible Reaktionen bis vor Kurzem keine Möglichkeit, halbwegs exakte Werte für ΔF zu finden. Und gerade diese interessieren uns hier am meisten, denn zu ihnen gehören die totalen Oxydationen an offener Luft, also die wichtigsten biochemischen Reaktionen, wie die Verbrennung von Zucker und Fetten.

Eine völlige Wandlung ist darin in den letzten Jahren eingetreten, als es amerikanischen Forschern gelang, die absoluten Werte der Entropie (S) bei den reagierenden Stoffen aus thermischen Werten zu berechnen. Da (für konstanten Druck) $F = H - TS$ ist, so kann man $\Delta F = \Delta H - T \Delta S$ berechnen, wenn man außer ΔH , der Wärmetönung, auch ΔS , die Veränderung der Entropie kennt. Man kann nun zunächst aus den bekannten Entropien der Elemente die „Bildungsentropie“ der betr. Verbindungen berechnen, und daraus nach dieser Formel $\Delta F = \Delta H - T \Delta S$ die freie Bildungsenergie. Aus der Differenz der freien Bildungsenergien erhält man genau so einfach die freie Energie der Reaktion, wie man die Wärmetönung einer Reaktion aus der Differenz der Bildungswärmen der betr. Reaktions-teilnehmer berechnen kann. Diese neue Methode ist auch bei solchen Reaktionen als richtig erkannt worden, bei denen man die fr. E. bereits aus Gleichgewichten oder Redox-Potentialen kannte (z. B. für Wasserbildung: aus dem Gleichgewicht 56620, aus der Entropie 56681 gcal; für Bernsteinsäure $\rightleftharpoons$ Fumarsäure (Ionen) aus dem Potential 20140, aus der Entropie 20460 gcal).

Entropie. Da diese Funktion auf diese Weise ein großes — wenn auch indirektes — Interesse auch für die Biochemie erlangt hat, müssen wir auf dieses heikle Thema wenigstens mit einigen Worten eingehen. Die Ableitung der Entropiefunktion ist mathematisch sehr einfach,

aber es ist recht schwierig, ihr einen verständlichen Sachinhalt zu geben, und deshalb ist sie nicht nur in Laienkreisen sehr unbeliebt. Es ist aber nicht ganz so schlimm, man kann doch einigermaßen klarstellen, was Entropie dem Geiste nach ist.

CLAUSIUS, ihr Begründer, suchte nach einer Funktion, die bei freiwilligen Vorgängen, die ja nach dem II. H. S. nur in einer Richtung verlaufen, nur größer werden kann, sich also umgekehrt verhält wie die freie Energie, die nur kleiner werden kann. Und da nun die freie Energie das Maß ist für die noch vorhandene Arbeitsfähigkeit, den „Wert“ der Energie, so ist damit automatisch die ihr entgegengesetzte Funktion das Maß an zwar noch vorhandener, aber nicht mehr arbeitsfähiger Energie, das **Maß der Entwertung der Energie**. Es hat also jedes System in irgend einem „Zustand“ eine Entropie S , und wenn es freiwillig in einen anderen Zustand übergeht, eine andere und zwar größere Entropie S' , es ist also die Änderung der Entropie $\Delta S = S' - S$, positiv, wenn ΔF negativ ist.

S ist also eine „Bestandsgröße“ wie U , H und F , man kann sie also nicht an sich messen, sondern nur ΔS . Man kann sie aber messen, wenn man einen Nullpunkt setzt, und das ist hier dadurch möglich, daß beim absoluten Nullpunkt $T = 0$ auch $S = \text{Null}$ ist (s. u.).

Die Beziehungen zu U und H , resp. F ergeben sich aus folgendem: S ist keine volle Energiegröße wie diese, sondern nur eine Kapazitätsgröße, eine „Menge“ wie die Elektrizitätsmenge. Zur Energiegröße wird sie erst, wenn der Intensitätsfaktor hinzutritt, hier die Temperatur T ¹⁾: TS ist Energie, und zwar die gebundene Energie von HELMHOLTZ. Hier sehen wir den Gegensatz zur freien Energie: $U = F + TS$, d. h. die gesamte innere Energie besteht aus freier Energie + gebundener Energie. Sinkt die eine (F) bei freiwilligen Vorgängen, so muß die andere (TS) wachsen, das ist die von CLAUSIUS herbeigeführte Zwangsläufigkeit der Entropiefunktion.

Daraus ergibt sich noch weiter: ist T konstant, also bei isothermen Prozessen, so ist nach der Grundformel (1) TS einfach = Q , der Wärme, und die Entropie wird zur Wärmekapazität eines Systems, $S = \frac{Q}{T}$, oder auf 1 g berechnet = der spezifischen Wärme. Ändert sich aber T , so wird, da die Energiegröße TS konstant bleibt, S um so größer, je tiefer T sinkt: bei absinkender Temperatur steigt die Entropie der gleichen Menge gebundener Energie, d. h. sie wird immer weniger arbeitsfähig: „Kalte Wärme“ kann keine Arbeit mehr leisten. Änderung der Entropie ΔS bedeutet also bei freiwilligen Vorgängen stets eine Zunahme, d. h. mit jedem freiwillig verlaufenden Naturvorgang ist eine Entwertung von Energie verbunden, deren direktes Maß eben ΔS ist. Und weiter ist mit dieser Entwertung zwangsläufig verbunden die Nichtumkehrbarkeit der Vorgänge, das Niveau der Arbeitsfähigkeit ist eben abgesunken, und nur Zufuhr neuer Energie von außen her kann es wieder heben. Meist ist ΔS gleichbedeutend mit dem Absinken der Temperatur der abgegebenen Wärmemenge Q , die eben dadurch unfähig zur Arbeitsleistung wird; aber notwendig ist diese enge Beziehung zur Wärme nicht: die Entropiefunktion umfaßt auch gänzlich wärmelose Vorgänge, die nicht umkehrbar sind, z. B. die Ausdehnung eines Gases gegen ein Vakuum. Mathematisch formuliert ist nämlich $\Delta S = \frac{Q}{T}$, oder wenn man nach (1) Q durch U und A ausdrückt, und A durch $P \Delta V$ (Volumarbeit), in der Differentialformel $dS = \frac{dU + p dV}{T}$. Diese Formel gilt immer, auch wenn die Volumausdehnung $p dV$ keine Arbeit ist, wie in dem Falle der Ausdehnung eines Gases gegen ein Vakuum, bei dem wie gesagt, ebenfalls die Entropie zunimmt.

¹⁾ T ist die vom absoluten Nullpunkt (-273°C.) an gemessene Temperatur = $t + 273^\circ \text{C.}$

Entropie ist also ganz allgemein das Maß der *Einsinnigkeit* eines Vorganges, und damit gewinnt diese Funktion eine ganz grundsätzliche Bedeutung für das Weltgeschehen, indem sie eine ganz neuartige Auslegung des II. H. S. vermittelt, die sich gleichberechtigt neben die zwar mathematisch strenge, aber unbildliche Formulierung der klassischen Thermodynamik stellt, die „*statistische Theorie*“ des II. H. S. Diese geht aus von der kinetischen Gastheorie, welche die unzählig verschiedenen Bewegungen der vielen Einzelteilchen statistisch auf Durchschnittswerte bringt und dadurch aus diesen zahllosen Einzelvorgängen einen „Zustand“ des Gases berechnet, den man nun als scheinbar ruhend thermodynamisch untersuchen kann. Ebenso bedient sich diese statistische Theorie der Vorgänge überhaupt der Materie als Träger der Energie. „*Wärme*“ ist nichts anderes als der von der Temperatur abhängige Bewegungszustand der kleinsten Teilchen: und dieser Bewegungszustand ist das Ergebnis einer völlig *ungeordneten* großen Anzahl einzelner Bewegungen. Dagegen liegt es im Wesen der „*Arbeit*“, daß sie eine gerichtete Bewegung sein muß, denn aus völlig ungeordneter Bewegung kann man nicht Arbeit, d. h. Verschiebung einer Masse gegen eine Kraft über eine Wegstrecke, gewinnen.

BOLTZMANN faßt nun den ungeordneten Bewegungszustand der kleinsten Teilchen, also die *Wärme*, als den *wahrscheinlichsten Zustand* auf, und zeigt die Entropie auf als den Logarithmus dieser Wahrscheinlichkeit des Zustandes. Wo also in irreversiblen Prozessen neben Arbeit oder an Stelle von Arbeit Wärme entsteht, wächst die Wahrscheinlichkeit des Zustandes, der immer mehr in den wahrscheinlichsten, den Zustand der „*elementaren Unordnung*“ übergeht, für den die Natur eine größere „*Vorliebe*“ hat (PLANCK).

So ist es enorm viel wahrscheinlicher, daß Wärme dem Temperaturgefälle folgt, als von einem kälteren auf einen wärmeren Körper übergeht, wahrscheinlicher, daß sich Druckdifferenzen in einem Gas, oder Konzentrationsdifferenzen in einer Lösung ausgleichen, als daß umgekehrt in einem homogenen Medium sich von selbst solche Differenzen ausbilden.

Diese Lehren sind von unermeßlicher Tragweite. Denn nach der statistischen Theorie ist der II. H.-S. kein Naturgesetz von zwingender Notwendigkeit, auch nicht einmal, wie in der klassischen Form, ein bisher niemals durchbrochenes Erfahrungsgesetz, sondern nur ein statistisches *Durchschnittsgesetz*. Ganz zweifellos sind Vorgänge an sich denkbar, bei denen die Entropie sich vermindert, Temperaturen sich spontan erhöhen, zerstreute Wärme sich spontan zu Arbeit richtet, Gase sich entmischen, aber sie sind nur bei äußerst kleinen Beobachtungsgebieten („*mikroskopisch*“) faßbar; bei großen Beobachtungsgebieten treten sie ungeheuer selten an merklichen Mengen, bzw. innerhalb meßbarer Zeiten nur an so verschwindend wenigen Einzelteilchen ein, daß sie für den „*makroskopischen*“ Verlauf der Vorgänge praktisch absolut keine Bedeutung besitzen. So gehen alle Naturvorgänge den Weg zur elementaren Unordnung. Das ist der weltweite Sinn des CLAUSIUS'schen Satzes, daß „*die Entropie des Weltalls einem Maximum zustrebt*“.

Berechnung der absoluten Entropien. Wie erwähnt, kann man die Entropien der Elemente und einfachsten Verbindungen bestimmen und daraus die freien Energien berechnen. Es seien hier die Grundlagen angedeutet, eine eingehendere Darstellung ist zu schwierig und hier nicht am Platze. Das Verfahren beruht auf den Beziehungen der Entropie zur spezifischen Wärme, und zwar hier aus praktischen Gründen bei konstantem Druck C_p . Da $Q = Tc_p$, so ist $dS = \frac{Q}{T} = c_p \frac{dT}{T}$.

Wenn man nun diese spec. Wärmen über sehr weite Temperaturgebiete bis auf sehr tiefe Tempp. bestimmt, so bekommt man eine Kurve für dS von etwa 0° abs. bis zur Reaktionstemperatur (meist $25^\circ \text{C} = 298^\circ$ abs.), welche die Veränderungen von S von etwa dem absoluten Nullpunkt bis 298° enthält. Die Integration dieser

Kurve ergibt für S bei der Temperatur T : $S_T = \int_0^T c_p d \ln T + S_0$. Die Integrations-

konstante S_0 ist die Entropie beim absol. Nullpunkt $T = 0$. Diese ist aber selbst = Null ¹⁾; man kann sie also einfach weglassen und S_T berechnen nach

$S_T = 2,303 \int_0^T C_p d \log T$. Das gilt zunächst für einfache feste Körper (Elemente),

und daraus kann man weiter S für Verbindungen berechnen.

3. Bedeutung des zweiten Hauptsatzes für die vitalen Vorgänge.

Man hat früher ziemlich viel darüber diskutiert, ob der II. H.-S. denn nun auch wirklich für die lebende Welt „gilt“. Diese Frage hat nach der oben gegebenen Auffassung des II. H.-S. als ganz allgemein im praktischen Sinne „geltendes“ Erfahrungsgesetz keinen Inhalt mehr. Der II. H.-S. gilt für alle freiwillig verlaufenden Vorgänge mit den (rein theoretischen) Beschränkungen ganz allgemein: es besteht ganz besonders für die durchaus einsinnigen Lebensvorgänge keine Veranlassung, dies erneut zu erörtern.

Wir legen also den II. H.-S. in seiner allgemeinsten Fassung dem Studium der Zellchemismen zugrunde und wollen sehen, welche Aufschlüsse wir unter dieser Voraussetzung erhalten können. Die chemischen Vorgänge in jeder lebenden Zelle bedingen es, daß ständig chemische Energie in Arbeit + Wärme übergeht. Der Anteil an beiden Energiearten wird durch die freie Energie des Vorganges bestimmt, die als Maß der Arbeitsfähigkeit anzusehen ist. Bei reversibler Leitung wäre die Arbeit die maximale, die bei der Umsetzung der betr. Zellstoffe zu erzielen ist. In Wirklichkeit verlaufen aber die Zellprozesse im ganzen mit großen irreversiblen Anteilen, so daß ständig neben der Arbeit Wärme in erheblichen Mengen als Maß dieser irreversiblen Teilprozesse entsteht.

Für diese ganz allgemeine Übersicht ist es gleichgültig, im übrigen in kaum einem Fall mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Irreversibilität von an sich völlig irreversiblen Teilprozessen herrührt, oder ob die Mehrzahl aller Prozesse mit verschiedenen Anteilen von Irreversibilität verläuft. Jedenfalls rühren alle Arbeitsleistungen der lebenden Substanz nur aus den reversiblen Anteilen her, nur diese wirken in den „Maschinenelementen“ des Körpers, als welche wir hauptsächlich die

¹⁾ Das folgt nach PLANCK aus dem III. Wärmesatz und besagt, daß beim absol. Nullpunkt es keine „elementare Unordnung“ mehr gibt, weil alle Moleküle in fester Lagerung sich befinden.

semipermeablen Membranen anzusehen haben. — Eine Verwertung einmal irreversibel entstandener Wärme, etwa nach Art der kalorischen Maschinen, gibt es im Körper nicht. Die einmal gebildete Wärme bleibt Wärme und wird als zerstreute Wärme abgeleitet.

Hier ist nun von vornherein ein für die Erkenntnis der Stoffwechselvorgänge sehr wesentliches und häufig zu findendes Mißverständnis zu verhüten. Die im Gesamtoorganismus — auch wenn er nur aus einer Zelle besteht — bei seinem Stoffwechsel freigesetzte und nach Erfüllung ihrer Funktion, der Temperaturerhaltung, nach außen abgegebene „Stoffwechselwärme“ ist niemals nur Wärme irreversibler chemischer Prozesse, ist vielmehr zum großen Teil ganz sekundär aus verbrauchter Arbeit durch Reibung und andere physikalische irreversible Prozesse entstandene Wärme: sie hat mit der Energetik der lebenden Substanz nicht das mindeste zu tun. Dies gilt ebenso für die aus mechanischer Arbeit entstehende Wärme wie auch für jede andere, auch für die einzelner Zellen oder Zellsysteme, bei der Bewegung von Flüssigkeiten oder Ionen, für JOULE'sche Wärme, wenn sich ein elektrischer Strom durch Widerstände verzehren sollte, usw. Stets handelt es sich in solchen Fällen absolut nicht um das energetische Problem einer Bildung von Arbeit und Wärme aus chemischer Energie, sondern um eine ganz sekundäre Wärmebildung auf rein physikalischer Grundlage, und wir müssen diese Wärme ganz streng als **sekundäre Wärme** von der aus chemischen Prozessen direkt entstammenden **primären Wärme** in ihren verschiedenen Formen trennen.

Dieser Hauptzug der Zellprozesse, die Richtung auf eine dauernde und endgültige Zerstreuung von Energie, schließt natürlich nicht aus, daß in diese Hauptrichtung sich Unterbrechungen einschalten. Es schieben sich in diesen allgemeinen Abbau häufig Teilprozesse umgekehrter Richtung ein, die in gekoppelten Reaktionen Stoffe höheren chemischen Potentials schaffen, **Synthesen** bewirken; sei es, daß diese nur Zwischenstufen in dem chemischen Ablauf darstellen und bald wieder abgebaut werden, sei es, daß sich Dauerzustände einstellen: Synthesen von Bau- und Gerüststoffen, Reservestoffen (Fett, Stärke, Glykogen) oder lebendem Zellmaterial.

Die zahlenmäßige Bedeutung der dabei auftretenden Energieverschiebungen ist gering; im normalen Betrieb der Zellen aller höheren Lebewesen sind an gekoppelten Reaktionen mit einigermaßen nennenswerten Potentialhuben eigentlich nur zu nennen: die Synthese des **Harnstoffs**, die Umwandlung von Kohlenhydrat in Fette, und der MEYERHOF-Prozeß der Rückverwandlung von C_3 -Körpern in Glykogen.

Die gesamte Bereitstellung der immer wieder für den Abbau im Atmungsprozeß notwendigen Energiepotentiale drängt sich in der lebenden Natur in dem einen einzigen gewaltigen Potentialhub zusammen, in welchem die Kohlensäure in Kohlenhydrat übergeführt wird; er beträgt nicht weniger als 112 kcal. je Mol CO_2 . Bei grünen Pflanzen leistet dies die Sonnenenergie, bei C-autotrophen Bakterien liegen auch hier chemisch gekoppelte Reaktionen vor.

Über die Zahlenwerte der Reaktionskoppelungen in höheren Organismen können wir eigentlich noch gar nichts aussagen, da wir weder den chemischen Weg, noch den Grad der Nichtumkehrbarkeit kennen. Die wenigen zahlenmäßig bekannten Gleichgewichte, wie Bernsteinsäure $\rightleftharpoons$ Fumarsäure spielen keine erhebliche Rolle. So hat man vielfach versucht, für die gekoppelten Aufbauvorgänge bei autotrophen Organismen Zahlenwerte festzulegen. Man hat z. B. die gleichzeitige Nitrit-

bildung aus NH_3 und Reduktion von CO_2 durchgerechnet, sie ergibt eine freie Energie von $\Delta F = -2780$ g cal. Die Stickstoffbindung verlangt einen Aufwand von $\Delta F = +70000$ g cal.; da ein Mol. Zucker 711000 g cal. liefert, so könnte 1 Mol. Zucker zur Bildung von 10 Mol. NH_3 ausreichen. Aber alle diese Prozesse verlaufen mit sehr schlechten Wirkungsgraden (5–7 %), so daß man weitgehende Nichtumkehrbarkeit des oxydativen, die Energie liefernden Vorgangs annehmen muß.

III. Die lebende Substanz als chemodynamische Maschine.

1. Allgemeines.

Nach dem, was wir grundsätzlich vorausgeschickt haben, brauchen wir uns hier nicht mehr ernstlich mit der Frage zu beschäftigen, ob der Gesamtorganismus eine kalorische Maschine wie eine Lokomotive oder ein Benzinmotor ist, d. h. ob er die Energie seiner Arbeitsleistung erst aus einer zweiten Transformation von Wärme in Arbeit schöpft, während die erste Transformation nur von chemischen Energien zu Wärme führt. Die Zelle, ein in sich abgeschlossenes und energetisch selbständiges Quantum lebender Substanz, ist eine chemodynamische Maschine; d. h. die Umsetzung geht direkt von der chemischen Energie zur Arbeit, und somit hängt die Arbeitsfähigkeit des Systems nur von seiner freien Energie, nicht aber, wie man lange glaubte, von der Gesamtenergie ab. Jede Zelle, wahrscheinlich sogar noch kleinere energetische Einheiten innerhalb der Zelle stellen ein Maschinchen für sich dar, das seine eigenen, vom Zustande des Systems und den ihm zugeführten Stoffen abhängigen, chemischen Vorgänge zwecks Energielieferung in Gang setzt. Die Arbeit dieser Maschinen ist freiwillige Umsetzung chemischer Energie in Arbeit + Wärme, wobei also der Wärmeanteil (zunächst) nur auf die irreversiblen Teilprozesse zu beziehen ist. Die Bedingungen dieser Vorgänge können wir bei allen Lebewesen ohne wesentlichen Fehler als isotherm schematisieren, denn erheblichere Temperaturdifferenzen, die einen meßbaren Einfluß auf die Lage des chemischen Gleichgewichtes haben könnten, kommen nicht in Betracht. Alle diese Einzelvorgänge in den winzigen Maschinensystemen sind völlig unabhängig voneinander im Sinne der Energiegewinnung.

Damit ist nicht gesagt, daß sie etwa im Sinne der Ökonomie des Organismus unabhängig sind; es ist selbstverständlich, daß alle diese Einzelmaschinchen unter dem Gesetz allgemeiner Regulationen des Organismus stehen; dies hat aber mit dem Grundsatz ihrer energetischen Unabhängigkeit nichts zu tun. Es werden zwar durch die Allgemeinleitung Reize ausgeschickt, die den Zustand des Maschinchens dahin dirigieren, daß gewisse Prozesse beschleunigt oder verlangsamt werden, vor allem durch Regulierung des Fermentgetriebes; aber die Hauptsache ist: Die Energie, die eine Zelle erzeugt, dient direkt nur ihren eigenen Zwecken, erst indirekt dem allgemeinen Ganzen; Einrichtungen zur Fortleitung der Energie hat der Organismus nicht, außer für die zahlenmäßig überhaupt nicht in Betracht kommenden Reizleitungen in den Nervenbahnen. Alle Versuche also, den Organismus als eine einheitliche „Maschine“ hinzustellen, mit zentralisierter und weiter verteilter Energieerzeugung, sind abwegig, wie wir bereits in der Einleitung betont haben.

Jedes dieser Teilchen leistet eine Arbeit und verbraucht dafür chemische Energie, der **Wirkungsgrad** des Maschinchens,

$$W = \frac{A}{U},$$

wird durch den Grad der Irreversibilität des Prozesses bestimmt. Über diesen wissen wir im allgemeinen noch gar nichts: wir haben über den Wirkungsgrad der Arbeit in der lebenden Substanz in den allermeisten Fällen noch gar keine Vorstellung, weil wir bei allen Zellen, die keine nach außen hin gerichtete Arbeit leisten, von dem **Z ä h l e r** dieses Bruches, der effektiv geleisteten inneren Arbeit, nicht einmal die Größenordnung angeben können. Die einzige Ausnahme ist der **M u s k e l**, den wir unter günstigen Bedingungen als ein Aggregat parallel geschalteter Maschinen auffassen können: hier ist die äußere Arbeit bekannt, und ein physiologischer Wirkungsgrad zu berechnen, er beträgt rund 50 %. In allen anderen Fällen versagt also bei den Energieumsetzungen in der lebenden Substanz jegliche **q u a n t i t a t i v e** Betrachtung; wir können nur rein qualitativ untersuchen, was für eine Art von Arbeiten denn die lebende Substanz zu leisten hat, um einen immerhin erheblichen Energieverbrauch aufzuweisen.

Wenn wir also auch hier resignieren müssen, so bleiben doch noch wichtige Dinge genug, die man aus dem Grundprinzip der Zelle als chemodynamischer Maschine heraus endlich klarlegen kann, nachdem sie durch die ganze Zeit der mehr oder minder stillschweigend angenommenen Theorie der calorischen Maschine entweder gar nicht oder in ganz primitiver Weise diskutiert worden sind.

So wird unsere rein chemische Betrachtungsweise des Abbaues durch die energetische zu der Gewißheit ergänzt, daß das historische Bild von der „Verbrennung“ der Zellstoffe nicht der Wirklichkeit entspricht. Sowohl der Bau der Maschinen aus gerinnbaren Proteinen spricht gegen die Zulässigkeit, wie der Bauplan zahlloser winzigster Elemente mit gewaltigen Oberflächen gegen die Möglichkeit wesentlicher, wenn auch kurz dauernder Temperatursteigerungen, die denn auch tatsächlich nicht vorkommen. Diese Anordnung des Organismus ist geradezu ein Musterbeispiel für möglichst isotherm arbeitende Maschinen. Und eine solche ist hier das **I d e a l**, denn sie verbürgt — im strikten Gegensatz zur calorischen Maschine — den höchstmöglichen **W i r k u n g s g r a d**, weil ja bei **v ö l l i g** isothermen und gleichzeitig reversibel zu leitenden Prozessen $A = F$ würde.

Die Entthronung der calorischen Theorie hat aber eine noch viel wichtigere und weitergehende Folge. Wichtig freilich in allererster Linie für die Stoffwechselphysiologie der Organe und somit des **O r g a n i s m u s**; aber da sich dieser Gesamtstoffwechsel als die Summe aller Umsetzungen darstellt, so dürfen wir diese Frage auch hier nicht übergehen: Es handelt sich hier darum, ob und inwieweit die althergebrachte Wertberechnung der Nährstoffe nach ihrem **W ä r m e w e r t** durch die chemodynamische Betrachtung entwurzelt wird, ob die **Calorie als Maßstab** noch zulässig ist. Auf dieser Grundlage ist die ganze Stoffwechselphysiologie aufgebaut, und wenn sie fällt, so fällt auf den ersten Anblick das ganze Zahlenmaterial zusammen; es wäre dies eine wissenschaftliche Katastrophe ersten Ranges.

In der Tat kann es keinem Zweifel unterliegen, daß, soweit die vergleichende Messung nicht bloß von Wärmeabgaben, sondern von *Arbeitsleistungen* des Körpers in Frage kommt, die *Calorienrechnung* falsch ist. Sie beruht auf dem BERTHELOT'schen Prinzip, und fällt mit diesem. Es liegt an sich gar kein Grund vor, anzunehmen, daß die freie Energie im Verhältnis zur Gesamtenergie bei der Oxydation von Fetten ebenso groß sein müßte, wie die von Kohlenhydraten oder stickstofffreien Proteinspaltstücken. Dieser Fehler ist also theoretisch zweifellos gegeben; aber wir können sicher sein, daß er kleiner ist als der unserer Meßmethoden, daß wir also für die *Praxis* ruhig an der *Calorienrechnung* festhalten können.

Erstens hat das unermessliche Material bisher keinen Anhaltspunkt für fehlerhafte Berechnungen gegeben; wo sich Differenzen im „Wert“ der Nährstoffe gezeigt haben, so beim Minderwert der Eiweißkörper, finden sich rein physiologische Erklärungen. Ein Zwang, Differenzen in der freien Energie der Nährstoffe anzunehmen, liegt also nicht vor. Man darf nur nicht wie bisher die Calorienrechnung als eine theoretisch fest fundierte Grundlage annehmen; der darauf basierte Begriff „*Nährwert*“ bekommt eine mehr konventionelle Basis als genügend genaues Erfahrungsgesetz. Er stimmt tatsächlich gerade so genügend genau für unsere immerhin groben Stoffwechselrechnungen, wie sein Fundament, das BERTHELOT'sche Prinzip, für die hier in Betracht kommenden weitgehenden Oxydationsreaktionen stimmt.

Denn auch die Theorie kommt uns zu Hilfe: grade in den hier entscheidend wichtigen Fällen, der totalen Oxydation von Zucker und Fett, stimmt das BERTHELOT'sche Prinzip genügend genau. Man konnte dies von vornherein annehmen, weil es eben bei fast allen solchen Reaktionen, die bei niederen Temperaturen ohne meßbare Gleichgewichte, d. h. irreversibel und vollständig verlaufen, fast genau stimmt; d. h. daß bei diesen ΔH und ΔF fast gleich groß sind. Es ist aber auch durch die Festlegung der freien Energien nach den neuen Methoden grade für die biochemischen Reaktionen exakt nachgewiesen worden. So ist die Differenz $\Delta F - \Delta H$ bei Milchsäure und Glykogen nur 2,5—5,7 %, bei Glucose nach den neuesten Messungen nur 1 % (ΔF je Mol — 685800, ΔH = — 676100 gcal., BORSOOK). Dagegen zeigen einige *nicht oxydative* Vorgänge, z. B. Glykogen $\rightarrow$ Milchsäure, sehr erhebliche Abweichungen vom BERTHELOT'schen Princip; hier ist $\frac{\Delta F}{\Delta H} = 1,46$, also die freie Energie unverhältnismässig groß gegenüber der Wärmetönung.

Natürlich sind diese Zahlen an sich noch kein Beweis, daß die Kalorienrechnung richtig ist, denn auch bei gleicher freier Energie kann doch der Grad der *Nichtumkehrbarkeit* etwa für Fette und Zucker ganz verschieden sein, d. h. es könnte ein ganz verschiedener Teil von F ohne Arbeitsleistung in Wärme übergehen. Es ist ja zweifellos, daß ein erheblicher irreversibler Anteil immer gegeben ist. Die Zahlen zeigen nur, daß kein Zwang vorliegt, die Calorienrechnung aufzugeben; und da sie sich sonst als richtig bewährt hat, so können wir sie eben ruhig beibehalten, bis wir vielleicht einmal eine theoretisch bessere Grundlage finden.

2. Die Arbeit der lebenden Substanz.

Bisher haben wir einfach behauptet, daß die erste Transformation der chemischen Energie in der lebenden Substanz eine Umwandlung in *Arbeit* wäre; wir müssen nun aber diesen allgemeinen Leitsatz mit Inhalt erfüllen; denn ohne weiteres ist diese Transformation durchaus nicht ersichtlich. Daß in allen möglichen *Muskelsystemen* Arbeit im Alltagssinne, also *mechanische* Arbeit geleistet wird, hat mit dieser Prinzipienfrage nichts zu tun. Denn hier gibt ein aus vielen Einzel-

maschinen zusammengesetzter Apparat wegen seiner besonderen Konstruktion im Enderfolg mechanische Arbeit ab; aber diese ist bei näherer Untersuchung nicht die erste Transformation. Das was in der einzelnen Muskelmaschine, dem mikroskopischen Element des Muskels vor sich geht, ist an sich noch nicht mechanische Arbeit, sondern wird erst durch die einseitig gerichtete Veränderung der Oberflächen dazu. Sie ist keine grundsätzlich andere Art von Arbeit, als die, die in jeder Zelle geleistet wird, und die wir allgemein als „Zellarbeit“ zu bezeichnen haben. Ebenso wie die Muskelzelle als konstruktives Element dieses zur Leistung mechanischer Arbeit bestimmten Apparates leisten auch alle anderen Zellen Arbeit zu irgend einem „Zweck“, für sich selbst oder in der Allgemeinorganisation des Körpers, ob nun die Erhaltung der Zelle an dem betr. Orte als Bestandteil irgend eines Gewebes an sich nötig ist, ob sie Sekrete liefert oder Exkrete befördert; dieser physiologische Sinn der Vorgänge ist hier für uns ganz gleichgültig, uns interessieren hier nur die Vorgänge als solche, und wir fragen uns nun endlich: Welche *lei* Arbeiten hat die Zelle zu leisten, um sich selbst und ihre Funktionen zu erhalten?

Ein Teil dieser Arbeit ist *chemische Arbeit*. Es geht ständig lebende Substanz mit hohem chemischen Potential durch Verbrauch und Abbau zugrunde; sie muß durch erneuten Umbau und Aufbau (*Assimilation*) aus Nährstoffen ergänzt werden, und zwar, da andere Energie dafür nicht zur Verfügung steht, durch Hebung der chemischen Energie selbst auf ein höheres Potential mit Hilfe gekoppelter Reaktionen. Diese Vorgänge sind ziemlich eng begrenzt; denn *stark* gesenkte chemische Potentiale — nach Oxydationsprozessen — baut die heterotrophe Zelle niemals wieder auf, sondern entnimmt sie den *neuzugeführten* Nährstoffen durch relativ geringfügigen Umbau und Aufbau. Ein kleiner Teil ist wohl sicher auch *rein mechanische Arbeit* in den Zellen und an ihren Grenzflächen: Es werden Massen gehoben und bewegt, so bei der Protoplasmaströmung.

Der Hauptteil aber, wenigstens in quantitativer Beziehung, ist *physikochemische Arbeit* mannigfachster Natur. Wir kennen sicher noch nicht alle Möglichkeiten, aber wir kennen schon eine Menge: Osmotische Arbeit, Quellungsarbeit, Oberflächenarbeit verschiedener Art, sowie elektrische Arbeit in Form von Ionisierungsspannungen, Aufladungen, Ausbildung der verschiedenartigsten Potentialdifferenzen und bioelektrischer Ströme.

Im Grunde genommen sind alle diese Arbeiten einheitlich *elektrischer* Natur. Es gibt nämlich unter den Bedingungen der lebenden Substanz überhaupt nur zwei Möglichkeiten, eine Reaktion reversibel zu leiten, d. h. Arbeit aus ihr zu gewinnen. Die eine ist die *galvanische Zelle*, die andere Reaktionen an *semipermeablen Membranen*. Ob der erstere Modus bei den Umsetzungen von chemischer Energie in Arbeit in der lebenden Substanz zahlenmäßig irgendeine wesentliche Rolle spielt, ist unbekannt, aber kaum wahrscheinlich. Das entscheidende *Maschinenelement* der Zelle ist wohl die semipermeable Membran, an der sich elektrische Ungleichgewichte der verschiedensten Art an der Aufladung mit Ionen, und damit verbunden kolloidchemische Ungleichgewichte aufbauen können.

Es spielen sich also vermutlich alle oder so gut wie alle arbeitsleistenden reversiblen Prozesse an den kolloiden **Oberflächen der Zelle** ab, indem sich auf Kosten chemischer Energie Ungleichgewichte ausbilden. Alle diese Arbeiten verbrauchen Energie, und zwar immer mehr, als dem Arbeitsgewinn entspricht, weil sie irreversible Teilprozesse enthalten; diese liefern also die **primäre Wärme**. Dann aber bleiben die Arbeitsleistungen nicht in stabilen Gleichgewichten erhalten, sondern werden wieder ausgeglichen, die aufgespannte Energie der Lage geht wieder irreversibel in Wärme über, nämlich die **sekundäre Wärme**. Dabei ist es energetisch — wie stets — wieder gleichgültig, ob sich diese Entladung direkt irreversibel in Wärme vollzieht, oder ob andere abgegebene äußere Arbeit sich dazwischenschiebt, und erst diese wieder in Wärme übergeht.

Aus diesem Grundprinzip heraus ist es nun tatsächlich möglich, wenigstens qualitativ zu erschließen, was sich energetisch betrachtet in der lebenden Substanz ständig abspielt, und zu welchem Zwecke, allgemein gesprochen, es sich abspielt: Zuerst werden auf Kosten chemischer Energie irgendwelche **potentielle Energien** chemischer, mechanischer oder physikochemischer Natur gebildet, dann leisten diese Arbeit, und die Arbeit verzehrt sich zu (sekundärer) Wärme. Alles dies dient dazu, die **Leistungen der Zelle** jeglicher Art zu garantieren, die Zelle in jedem Moment in **Arbeitsbereitschaft** zu erhalten. Diese Arbeitsbereitschaft besteht eben im Vorhandensein von potentiellen Energien oder **Spannkräften** mit hoher, freier Energie. Diese aber werden dadurch gebildet, daß man stabile Gleichgewichte durch **Arbeitszufuhr** zum System **aufhebt**. Denn im Zustand des stabilen Gleichgewichts hat das System die geringste freie Energie, kann also überhaupt keine irgendwie geartete Arbeit abgeben. Nur wenn man das System vom Gleichgewicht weg bewegt, also ein **Ungleichgewicht** schafft, schafft man Arbeitsfähigkeit, und um so größere, je weiter das System vom Gleichgewicht entfernt wird, je stärker sozusagen die Feder gespannt, das Gewicht gehoben wird. Diese Ungleichgewichte gleichen auch darin gespannten Federn, daß sie nach Auslösung und Ausgleich zum stabilen Gleichgewicht drängen, und dieser Ausgleich kann nur durch Hemmungen, **Widerstände** irgendwelcher Art aufgehalten werden. Ein wesentlicher Teil der allgemeinen Regulationen besteht tatsächlich darin, daß durch **Reize** die Widerstände ausgeklinkt werden, und Ausgleichung von Ungleichgewichten, **Arbeitsleistung**, dann indirekt **Wärmebildung** ausgelöst wird.

Für diese prinzipiellen Betrachtungen ist es nebensächlich, ob die Ungleichgewichte in der Zelle selbst gebildet sind, wie die bisher genannten, oder der Zelle mit den **Nährstoffen** fertig **dargeboten** sind: Dann benutzt sie eben die Ungleichgewichte, welche die strahlende Energie in der Pflanze geschaffen hat, oder die eine andere Zelle aus diesen umgeformt hat. Da aber stets, wenn die Ungleichgewichte unter Abgabe von Arbeit sich ausgleichen, irreversible Teilprozesse dabei vorhanden sind, so wird in jedem Zeitmoment ein Anteil der Ungleichgewichte in dieser Form ausgeglichen und sofort in Wärme übergeführt. Die **abgegebene Arbeit** ist immer kleiner als die

gesamte Energieabgabe der Ungleichgewichte, und infolgedessen muß dauernd Energie aufgewendet werden, um wieder neue Ungleichgewichte zu schaffen. Und da eben dafür nur chemische Energie zur Verfügung steht, so kann aller Aufbau nur auf Kosten chemischer Energie geschehen. Wir haben also Vorgänge des Energieumsatzes, unfehlbar verknüpft mit irreversiblen Entwertungsvorgängen, bereits im Baustoffwechsel der Zelle, also einem Prozeß, der die Gewinnung freier Energie nicht zum Ziele hat, sondern bei dem die Energie sozusagen als Abfallprodukt auftritt.

Diese prinzipielle Mit-Einschaltung des Baustoffwechsels der Zelle wird dadurch nicht wesenlos, daß bei ihm die Energiehübe und somit die Gesamt-Umsätze sehr geringfügig sind. Für den Aufbau von Proteinen aus Aminosäuren ist überhaupt keine meßbare Energie nötig; bei Fettsynthesen sind es minimale Werte, bei Glucose $\rightarrow$ Glykogen je Gramm Glucose 5—10 gcal. Größer sind schon die Potentialhübe, die auf der Grenze zwischen reinem Baustoffwechsel und Betriebsstoffwechsel stehen. Der Aufbau von Glykogen aus Milchsäure verlangt in thermischen Werten je gr. Milchsäure ca. 180 gcal, und die freie Energie beträgt noch etwa 50 % mehr (s. o.); die Umbildung von Zucker in Fett (Mast der Tiere, Fettbildung in Samen) verlangt je Mol Palmitin 1 500000 gcal.

Assimilationsarbeit, Strukturenergie. Eine besonders interessante Frage knüpft sich nun an die Assimilation lebender Substanz, ob nämlich für den Übergang aus der rein chemischen, schon hochmolekularen, in die organisierte Substanz nochmals ein nachweisbarer Energieaufwand nötig ist. Man hat diese Frage sowohl am ganzen Organismus und am sich entwickelnden Ei, an Vogelblutkörpern, an wachsenden Schimmelpilzen geprüft und kein Anzeichen einer besonderen „Struktur-Energie“ gefunden. Energetisch scheint der Prozeß der Bildung neuer lebender Substanz in der Hauptsache bei den uns noch bekannten hochmolekularen Stoffen haltzumachen, und die Ausbildung der charakteristischen heterogenen Systeme sich freiwillig ohne weiteren Energieaufwand zu vollziehen. Das „Protoplasma“ hat also keine eigene Bildungswärme, Speicherung einer besonderen „Lebensenergie“ ist nicht vorhanden.

Dem entspricht, daß bei heterotrophen Organismen, die also Nährstoffe mit bereits hohem Potential aufnehmen, der Ausnutzungskoeffizient der Nährstoffe beim Wachstum, also bei dem Anwuchs neuer lebender Substanz mit hohen Potentialen, ein sehr guter ist, sowohl in stofflicher wie in energetischer Beziehung. Dies gilt für das Wachstum aller Tiere, gleichgültig ob sie schnell oder langsam wachsen, ebenso ist es auch für Schimmelpilze sehr exakt nachgewiesen worden; die „energetischen Koeffizienten“ liegen nach TERROINE u. WURMSER immer bei etwas über 70 %. Dies gilt für Heterotrophe, die schon hohe Potentiale aufnehmen, also nur den „Umbau“ und die eigentliche Strukturausbildung selbst vorzunehmen haben; dagegen sind die Ausnutzungskoeffizienten bei der Assimilation autotropher Organismen, die ihre Potentiale von Grund auf erbauen müssen, überaus klein, insbesondere bei der nötigen Reduktion der Kohlensäure. Hier liegen die Koeffizienten um 6 % (Nitrifikation, *Azotobakter*, Schwefelbakterien).

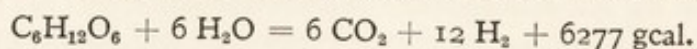
Betriebsstoffwechsel. Von diesen relativ geringfügigen Energieumsetzungen im Baustoffwechsel sei nunmehr abgesehen. Was das Bild

des Energieumsatzes in der lebenden Substanz zahlenmäßig vollkommen beherrscht, sind die Ansprüche des **Betriebsstoffwechsels**, des ständigen Abbaues und Wiederaufbaues physikochemischer Ungleichgewichte zum Zweck der Erhaltung der Arbeitsbereitschaft der Zelle. Und bei diesen Prozessen ist die chemische Grundlage der Energieumsetzungen der weitgehende Abbau durch mehr oder minder vollständige **Oxydation**. Auch der im Betriebsstoffwechsel an sich wichtige anoxybiontische Abbau setzt nur geringe Energiemengen frei, etwa 4—5 % beim Glykogenabbau zu Milchsäure; wo er also als endgültig dominiert (Bakterien, einige tierische Parasiten), bedingt er einen sehr großen Umsatz an Kohlenhydraten in der Zeiteinheit.

Der Hauptweg also zur Energiegewinnung ist der rein oxydative Abbau mit Hereinziehung des Luftsauerstoffes, der bei den eigentlichen Betriebsstoffen, Fetten und Kohlenhydraten, restlos verläuft, zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, und somit die gesamte innere Energie dieser Verbindungen zur Verfügung stellt. Man kann dies sogar unbedenklich noch weiter vereinfachen, indem man die **gesamte Energiegewinnung** aus den eigentlich dazu bestimmten Reaktionen, also der Oxydation von Kohlenhydraten, Fetten und desaminierten Eiweißabbauprodukten als eine **Knallgasreaktion** $2\text{H}_2 + \text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O}$ versinnbildlicht. Tatsächlich ist die einzige Reaktion, die endgültig die gesamte Energie liefert, die **Hydrierung von Sauerstoff zu Wasser**. Alle anderen vorbereitenden Reaktionen einschließlich der Ausbildung von **Carboxylen** setzen nach beiden Richtungen geringe Energiemengen um, deren Gesamtergebnis sich ausgleicht; die **Decarboxylierung** selbst, die Entbindung des CO_2 , verläuft ohne jegliche Abgabe von Energie. Ebenso wie also der große Hauptprozeß des Energieaufbaues, die Reduktion der Kohlensäure, nur dadurch bedingt wird, daß aus dem Wasser Sauerstoff **abgespalten** wird, so ist auch der energetische Abbau ausschließlich die Wiedervereinigung von H_2 und O_2 .

Eine energetisch sich auswirkende „Oxydation“ von Kohlenstoff zu CO_2 gibt es im biologischen Geschehen nicht: die bei diesem Endprozeß in Frage stehende Energieabgabe ist bereits sozusagen vorausgeschickt, sie ist in der gegenüber dem Wasserstoff bereits erheblich verringerten **Verbrennungswärme** je Gewichtseinheit der organischen Substanzen enthalten; sie ist also bereits als **Bildungswärme**, $-\Delta H$, dieser Stoffe abgegeben worden. So ist es also zu deuten, wenn alle Prozesse, die zur **Wiederherstellung des Kohlendioxyds** führen, im letzten Schluß energielos verlaufen und die gesamte Energie des ganzen biologischen Abbaus sich in die eine letzte Phase der Wasserstoffoxydation konzentriert. Der aufgenommene Luftsauerstoff kommt also **bilanzmäßig** ausschließlich als Wasser wieder zutage.

Man kann tatsächlich berechnen, daß die „Oxydation des C zu CO_2 “ durch den eigenen Sauerstoff der Zucker + Wasser und die Freisetzung des **H fast ohne jede freie Energie** verläuft, die winzige Abgabe liegt innerhalb der Fehlergrenze:



Es ist also vor allem der **reiche Wasserstoffgehalt** der organischen Substanzen, der sie als Energieträger bedeutsam macht. Diese Stoffe sind also die Reserven der Zelle, die hohen chemischen Potentiale, die abgebaut werden; und zwar endgültig; denn diese weitgehend ausge-

gleichenen Ungleichgewichte baut die Zelle niemals wieder auf, sondern führt eben zu ihrem energetischen Ersatz Nährstoffe mit annähernd gleichem Potential zu. Das Tier führt sie in der Nahrung ein, ergänzt die verbrauchten Ungleichgewichte durch etwa gleichwertige, in der grünen Pflanze durch Arbeitsleistung der strahlenden Energie aufgebaute; es baut sie nur durch Hydrolyse in die einfacheren Spaltprodukte und durch deren Wiederaufbau zu Glykogen, Fetten und körpereigenen Proteinen um. Auf Kosten dieser zahlenmäßig sehr umfangreichen Prozesse werden ebensowohl die gekoppelten Reaktionen zur Hebung des chemischen Potentials durchgeführt, wie vor allem die Schaffung der physikochemischen Ungleichgewichte, die wir oben skizziert haben, und deren Aufbau und Ausgleich eben den gesamten Zellstoffwechsel beherrschen. Wie diese Ungleichgewichte auf Kosten chemischer Energie zustande kommen, ist sehr verschieden und nur in wenigen Fällen geklärt. Manches ist sehr einfach: so, wenn durch Neubildung von Molekülen beim Zerfall der osmotische Druck steigt, wenn Säuren entstehen und charakteristische Änderungen an den Kolloiden auslösen, wenn Konzentrationsänderungen bestimmter Ionen auftreten usw. Sehr wichtig sind zweifellos Quellungsvorgänge, Oberflächenspannungen und elektrische Aufladungen; aber das gilt alles nur prinzipiell. Ein volles Bild können wir noch nicht zeichnen.

SACHREGISTER.

- Abbau, oxydativer, 11
- Abbau, Wege, 128
- Abietinsäure, 123
- Acceptor, 167, 188
- Acceptorversuch, 194
- Acetaldehyd, 145
- Acetessigsäure, 147, 157
- Adenin, 87
- Adenylsäure, 86, 178
- Adsorption, 21, 165
- Adsorptionskohle, 21
- Adsorptionskräfte, 52
- Affinität, 208
- Aggregate, 20
- Aglukone, 78
- Agon, 175
- Aktivatoren, 176, 178
- Aktivierung des Sauerstoffes, 166
- Aktivierung des Wasserstoffes, 166
- Albumine, 105
- Aldehydrasen, 188
- Aldolkondensation, 121
- Aldosen, 71
- Alkaloide, 45
- Alkohol und CO_2 , 143
- Alkoholische Gärung, 136
- Allantoin, 157
- Alloxazin, 88
- Aluminium, 44
- Amandin, 105
- Amidasen, 184
- Aminosäuren, 101
- Aminosäuren, Desaminierung, 152, 194
- Aminozucker, 107, 125
- Ammoniak als Aufbaumaterial, 125
- Ammoniak, Schicksal, 153
- Ampholyte, 29
- Amyloamylose, 84
- Amylopektin, 81, 84
- Amylose, 81, 84
- Androsteron, 70
- Anoxybiose und Oxybiose, 133
- Anpassung, 2
- Anregung, 168
- Antifermente, 177
- Äpfelsäure, 147
- Arabane, 76, 83
- Arabinose, 76
- Arachidonsäure, 60
- Arbeit, 202
- Arbeit, biolog., 196
- Arbeit, chemische, 217
- Arbeit der lebenden Substanz, 216
- Arbeitsbereitschaft der Zelle, 182, 218
- Arbeitsleistung der lebenden Substanz, 212
- Arginase, 154
- Arginin, 103
- Arsen, 42
- Aschenbestandteile, 33
- Ascorbinsäure, 77, 148, 179
- Asparaginsäure, 103
- Aspartase, 125
- Assimilation, 217
- Assimilationsarbeit, 219
- Assimilationsarbeit, chemische, 199
- Assimilation der Kohlensäure, 10, 114
- Assimilation durch Schwefelbakterien, 119
- Assimilationsquotient, 116
- Associate, 55
- Association, 25
- Ätioporphyrin, 89, 91, 97
- Atmung, 132, 134, 186
- Atmungs-chromogen, 191
- Atmung, eisenlose, 191
- Atmungsferment, 39, 195
- Atmungsferment, autoxydables, 174
- Atmungsferment, Warburgs, 43
- Atom, Aufbau, 46
- Aufbau, Weg des, 109
- Ausfällung durch Elektrolyte, 28
- Ausflockung, 26
- Ausnutzungskoeffizient, 219
- Aussalzung, 26
- Autotrophe Lebensweise, 113
- Autoxydabel, 173
- Auxine, 179
- Azotobakter, 127
- Bakterien, autotrophe, 199
- Baugruppen-Rümpfe, 54
- Baustoffe, 14
- Baustoffe der lebenden Substanz, 45
- Baustoffwechsel, 219
- Betriebsstoffwechsel, 219
- Benzol, 65
- Benzolring, Abbau, 155
- Bernsteinsäure, 147
- Berthelot'sches Prinzip, 208
- Betaine, 154
- Betriebsstoffe, 14
- Bildungsenergie, freie, 209
- Bildungsentropie, 209
- Bilirubin, 94
- Biochemie, allgemeine, 7
- Biochemie, angewandte, 5
- Biochemie, dynamische, 6
- Biochemie, statische, 6
- Biochemie, vitale, 4
- Bioelemente, 37
- Bios, 179
- Biosen, 71
- Blackman'sche Reaktion, 117
- Bluthämin, 92
- Blutkörper, 43
- Bor, 41
- Brenztraubensäure, 138, 146
- Brom, 39
- Calorie als Maßstab, 215
- Calcium, 39
- Cannizzaro'sche Reaktion, 144
- Carbamid, 153
- Carbohydrasen, 184
- Carboxylase, 143, 146, 187

- Carotin, 63
 Carotinoide, 63, 123
 Casein, 38, 107
 Caseinogen, 107
 C-autotrophe, 114
 Cellobiose, 78, 81
 Cellulose, 81
 Cerebroside, 63
 Chemaototroph, 114
 Chemie im Raum, 72
 Chemodynamische Maschine, 214
 Chemodynamischer Vorgang, 205
 Chemosynthese, 112
 C-heterotrophe, 114
 Chinoide Farbstoffe, 171
 Chitin, 82, 86
 Chlor, 39
 Chlorine, 97
 Chlorocruorin, 90, 94, 96
 Chlorophyll, 96, 115
 Chlorophyllase, 184
 Chloroplasten, 115
 Cholesterin, 68
 Cholin, 62
 Chromatine, 36, 86
 Chromoproteide, 93
 Citronensäure, 125
 Clostridium, 127
 Clupein, 106
 Co-Enzyme, 178
 Colamin, 62
 Corpus luteum, 70
 Co-zymase, 87, 151, 178
 Cyclohexan, 65
 Cystein, 102
 Cystin, 38
 Cytochrome, 174, 190
 Cytoplasma, 36
 Cytosin, 87
- Dehydrasen, 174, 188
 Dehydrirung, 34, 66, 131, 166
 Denitrifikation, 112
 Depotfett, 58, 155
 Desmo-Enzyme, 32, 176
 Desmolasen, 181, 183, 187
 Desmolyse, 130, 186
 Desoxy-enzym, 174
 Digitoxose, 77
 Dioxyaceton, 137
 Dioxy-aceton-PhS, 141, 148
 Dipol-momente, 52
 Dismutation, 121, 131, 144
 Dispersion, molekulare, 18
 Dispersionsmittel, 19
 Dispersitätsgrad, 20
 Dispersoid, 19
 Donator, 167, 188
 Donatoren, 194
- Edelgase, 47
 Edestine, 105
 Effekt, 182
 Eisen, 42
 Eisen im Blutfarbstoff, 92
- Eisenorte, 197
 Eiweiß-Ionen, 28
 Eiweiß, lebendes, 99
 Eiweißdepots, 99
 Elastine, 106
 Elektrische Doppelschicht, 28
 Elektrische Kräfte an Kolloiden, 27
 Elektronen, 46, 169
 Elektronen, einsame, 52
 Elektronen, Schalen, 47
 Elementare Unordnung, 211
 Emulsin, 184
 Emulsoide, 24
 Endo-Enzyme, 177
 Energetik der lebenden Substanz, 199
 Energie, 11
 Energieabgabe, 12
 Energie, chemische, 202
 Energie, Entwertung, 210
 Energie, freie, 204, 207
 Energie, gebundene, 207
 Energie, innere, 202
 Energie, nutzbare, 208
 Energie, Unzerstörbarkeit, 201
 Energiewandlungen, 7
 Enolform, 150
 Enterokinase, 179
 Entquellung, 27
 Entropie, 209
 Entropie des Weltalls, 211
 Entropien, Berechnung, 212
 Enzyme, chemische Natur, 177
 Enzyme als kolloide Systeme, 175
 Enzyme, Proteine, 177
 Enzyme, Spezifität, 183
 Enzymsystem des ersten Angriffs, 194
 Erbsubstanzen, 37
 Erholung, 3
 Ermüdung, 3
 Erythroamylose, 84
 Essigsäure, 146, 157
 Esterasen, 184
 Eukolloide, 18, 53
- Fadenmoleküle, 55
 Fäulnis, 112
 Fermente, 24, 34
 Fermente, Definition, 161
 Fermente, Regulationen, 182
 Fermentgesetze, 177
 Fermenthämin, 90, 94, 95, 173, 188
 Fette, 58
 Fette, Aufbau, 120
 Fette und Lipotide, Abbau, 155
 Fettsäuren, 58
 Fettsäuren, grade Kohlenstoffzahl, 59
 Fettsäureketten, 121
 Fettstoffwechsel, 68
 Fibrinogen, 105
 Fluor, 40
 Follikelhormon, 70
 Formaldehyd, 116
 Freie Radikale, 169
 Fructose, 76
 Fructose, Phosphate, 141, 149
 Fumarsäure, 125, 147

- Furanosen, 74, 150
 Fuselöle, 153

 Galactogen, 76, 86
 Galactose, 76
 Galacturonsäure, 83
 Gallenfarbstoffe, 94
 Gallensäuren, 69
 Gallerte, 19, 27
 Gärung, 133, 186
 Gärung u. Atmung, 192
 Gärungs-Wasserstoff, aktiver, 144
 Gel, 19, 27
 Gelatine, 106
 Gelbes Ferment, 173, 177, 189, 191
 Gene, 37, 179
 Gentianose, 80
 Gewebsatmung, 194
 Gewebsfermente, 185
 Gifte, 5
 Gitterkräfte, 26
 Gitterstruktur, 56
 Gleichgewichte, 118
 Gleichgewichtszustände, 11
 Globin, 93, 105
 Globuline, 105
 Glucane, 83
 Gluconsäure, 148
 Glucopyranose als Transportform, 152
 d-Glucose, 75
 Glucose-6-Phosphat, 76, 141, 149
 Glucuronsäure, 76, 148
 Glutaminsäure, 103
 Glutathion, 38, 102, 183
 Gluteline, 105
 Glutin, 106
 Glyceride, gemischte, 58
 Glycerin, 138
 Glycerinaldehyd, 137
 Glycerinphosphorsäure, 62
 Glycerinsäure, 138
 Glycin, 102
 Glykogen, 81, 84, 193
 Glykoproteide, 107
 Glykoside, 78
 Guanin, 87

 Häm, 90
 Hämatin, 92
 Hämerithrin, 94
 Hämine, 42, 89, 174
 Hämine der Chlorophyllreihe, 97
 Hämochromogene, 93
 Häemocyanin, 94
 Hämoglobin, 93,
 Harnsäure, 157
 Harnstoff, Synthese, 3
 Harnstoffbildung, 153
 Harze, 65
 Hauptsatz, erster, 201
 Hauptsatz, zweiter, 205
 Hauptvalenz-Kettengitter, 57
 Hauptvalenz-Kräfte, 52
 Heat content, 204
 Hemicellulosen, 83
 Heptosen, 76

 Herzgifte, 123
 Hetero-Fructose, 76
 Heteroside, 78
 Hetero-Zucker, 75
 Hexokinase, 151
 Hexosen, 71
 Hexosen, erster Angriff, 148
 Hexosen, Reaktionsform, 150
 Histidin, 102, 154
 Histonen, 106
 Hofmeister'sche Reihen, 30
 Holoside, 78
 Hordein, 105
 Hormone, 14, 34, 35, 161, 179, 198
 Hormozyme, 162
 Hydratasen, 187
 Hydrierung, 131, 166
 Hydrierung von Sauerstoff, 220
 Hydrolasen, 183, 197
 Hydrolyse, 53, 128
 Hydroxylamin, 125

 Ichthuline, 107
 Iminosäure, 153
 Immunitätsforschung, 5
 Insulin, 38, 103
 Inulin, 83
 Iod, 40
 Iodzahl, 59
 Ionenantagonismus, 35
 Ionen-Gleichgewichte, 23
 Ionproteine, 29
 Irisin, 84
 Isoelektrischer Punkt, 29
 Isopren, 65
 Isoprenschema, 122

 Kalium, 39
 Kalorische Maschine, 214
 Kalorischer Vorgang, 205
 Katalase, 89, 94, 117, 187
 Katalyse, 3, 197
 Katalyse, Definition, 35, 159
 Katalyse im mikroheterogenen System,
 24
 Kataphorese, 28
 Kathepsin, 185
 Kautschuk, 65
 Keimdrüsen-Hormone, 70
 Kepheline, 62
 Keratine, 106
 Ketonkörper, 157
 Ketosen, 71
 Kettenaufbau, Stärke, 81
 Kettenbildungen, 51
 Kettenreaktionen, 169, 174
 Kieselsäure, 41
 Kinasen, 178
 Kleister, 84
 Knallgas-Katalyse, 169
 Knallgasreaktion, 132, 167, 220
 Knöllchenbakterien, 127
 Kobalt, 44
 Kohlendioxyd, 9
 Kohlenhydrate, 71
 Kohlensäure, 9

- Kohlensäure, Assimilation, 114
 Kohlenstoff-Atom, 50
 Kohlenstoffatom, asymmetrisches, 73
 Kohlenstoffketten, 51
 Kohlenstoffketten, Aufbau, 120
 Kohlenstoffverbindungen, Aufbau, 46
 Kollagen, 106
 Kolloide, Alterungserscheinungen, 16
 Kolloide höherer Ordnung, 25
 Kolloide, hydrophile, 24
 Kolloide, labile, 26
 Kolloide, stabile, 26
 Kolloider Träger, 162
 Kolloider Zustand, 17
 Komplexsalze, 171
 Koproporphyrin, 91
 Kossels Theorie, 49
 Kraftmaschine, 11
 Kristalle, 56
 Kropfkrankheit, 41
 Kupfer, 44
- Labferment, 185
 Labgerinnung, 107
 Lactoflavin, 88, 173, 191
 Lactoflavin-phosphorsäure, 177
 Lactose, 76, 79
 Leben, Theorien, 2
 Lebende Substanz, 7
 Lebende Substanz, Aufbau, 30
 Lebende Substanz, chemisches System, 9
 Lebende Substanz, chemodynamische Maschine, 214
 Lebende Substanz, Energetik, 199
 Lebende Substanz, Kraftmaschine, 11
 Lebenskraft, 1, 159
 Lecithalbumin, 31, 61
 Lecithine, 62
 Lecksucht, 44
 Legumelin, 105
 Leim, 106
 Leucin, 102
 Leukosin, 105
 Lichenin, 83
 Lignine, 83
 Lignocerinsäure, 60
 Linolensäure, 155
 Linolsäure, 60
 Lipasen, 184
 Lipoide, 61
 Livetin, 105
 Luteosteron, 70
 Lyochrome, 88
 Lyo-Enzyme, 32, 176
 Lyotrope Reihen, 30
 Lysin, 103
- Magnesium, 40, 97
 Makromoleküle, 56
 Maltose, 85, 79
 Malzzucker, 79
 Mangan, 44
 Mannose, 76
 Maschine, chemodynamische, 13
 Maschine, kalorische, 12
 Membranen, semipermeable, 196
- Membranen, Vorgänge, 17
 Membranpotentiale, 196
 Membranstoffe, 32
 Mensch eine „Kraftmaschine“, 13
 Metabolite, 10
 Methämoglobin, 93
 Methionin, 103
 Methylenblau, 171
 Methylglyoxal, 137, 139
 Meyerhof'sche Reaktion, 134, 193
 Micell, 18, 55
 Mikroheterogenes System, 165
 Mikroorganismen, 111
 Mikrosomen, 33
 MilCHFett, 60, 156
 Milchsäuren, 73, 138
 Milchsäure als Endprodukt der Anoxybiose, 143
 Milchsäuregärung, 136
 Milchzucker, 79
 Moleküle, angeregte, 169
 Molekül, Begriff, 56
 Molekül-Kolloide, 100
 Moleküle, polare, 23, 52
 Molekülkolloide, 18
 Molybdän, 42, 127
 Mononucleotide, 87
 Monosen, 71
 Moschus, 121
 Mucoide, 107
 Muskel, Kontraktion, 3
 Muskel, Wirk. Grad, 215
 Mycorrhiza, 128
 Myoglobin, 90, 93
- Nährstoffe, 109
 Nährstoffe u. Zellstoffe, 10
 Nährwert, 216
 Narcotica, 196
 Narkose, 30
 Natrium, 39
 Naturstoffe, hochmolekulare, 51
 Nebenvalenzbindungen, 22
 Nebenvalenz-Kräfte, 52
 Nervensäure, 62
 Neutralfett, 58
 Neutral-schwefel, 154
 Nickel, 44
 Nitratreduktion, 126
 Nitrifikation, 112, 124
 Nucleinsäuren, 86
 Nucleinsäuren, Abbau, 157
 Nucleinsäuren, Zerlegung, 129
 Nucleohistone, 106
 Nucleoproteide, 36, 86, 107
 Nucleoside, 87
- Oberflächen, 17, 20
 Oberflächenaktive Stoffe, 30
 Oberflächen, Bedeutung, 196
 Oberflächenspannung, 21
 Oelsäure, 59
 Oktett-theorie, 49
 Oligosaccharide, 77
 Omega-Stoff, 153
 Optimaler ph, 177

Optische Aktivität, 72
 Organfette, 155
 Organismen, autotrophe, 213
 Orlean, 63
 Ornithin, 103
 Ornithin als Katalysator, 154
 Oryzenin, 105
 Oxalessigsäure, 147
 Oxalsäure, 158
 Oxydasen, 187
 Oxydation, 34
 α -Oxydation, 157
 β -Oxydation, 156
 Oxydationskatalyse, 165
 Oxydation und Reduktion, 169
 Oxydativer Endabbau, Zucker, 145
 Oxydoreduktion, 131, 164
 Oxydoreduktion mit Elektronen, 170
 Oxyhämoglobin, 90, 93

Palmitinsäure, 58
 Papainasen, 185
 Paracaseine, 108
 Paralysatoren, 176
 Pasteur-Meyerhof'sche Theorie, 135, 192
 Pektine, 76
 Pentosane, 76
 Pentosen, 76
 Pepsin, 185
 Peptone, 100, 104
 Permeabilität, 23
 Peroxydasen, 89, 94
 Peroxyde, 117
 Pflanzenzelle, 68
 ph, 178
 Phäohämine, 95
 Phäophorbid, 97
 Phäophytin, 97
 Phenanthrenring, 123
 Pheron, 175
 Phosphatasen, 184
 Phosphatide, 62
 Phospho-brenztraubensäure, 141
 Phosphor, 38
 Phosphorproteide, 107
 Phosphorsäure-Ester, Zucker, 138
 Photoautotroph, 114
 Photosynthese, 112
 Phycocyan, 98
 Phycoerythrin, 98
 Phylline, 97
 Phytol, 97, 123
 Phytosterine, 68
 Phycoxanthine, 64
 Plastine, 36
 Polarisierendes Licht, 72
 Polyene, 64
 Polylävane, 84
 Polynucleotid, 87
 Polyosen, 80
 Polypeptide, 103
 Polysaccharide, 80
 Porphin, 97
 Porphyrine, 90
 Potential, chemisches, 208

Progesteron, 70
 Prolamine, 105
 Prolin, 103
 Primärteilchen, 20
 Protamine, 103, 106
 Proteasen, 184
 Proteide, 107
 Proteinasen, 185
 Proteine, 98
 Proteine, Bauplan, 100
 Proteine, Gruppen, 105
 Proteinoide, 106
 Protohämin, 89, 92
 Protoplasma, 30, 110, 197
 Protoporphyrin, 92
 Provitamin A, 64
 Prozess, irreversibler, 207
 Purpurbakterien, 98, 114
 Purpurine, 97
 Pyocyanin, 191
 Pyranosen, 74
 Pyrrolfarbstoffe, respiratorische, 89

Quellung, 27

Raffinase, 184
 Raffinose, 80
 Ranzigwerden der Fette, 156
 Reaktionen, gekoppelte, 180
 Reaktion, irreversible, 203
 Reaktionen, isotherme und reversible, 203
 Reaktionskoppelung, 163
 Red-Ox-Potential, 170, 190
 Reservecellulosen, 83
 Reservestoffe, 82
 Respiratorischer Quotient, 195
 Reversible Vorgänge, 196
 Rhamnose, 77
 Rhodine, 97
 Ribodesose, 77, 87
 d-Ribose, 87
 Riechstoffe, 121
 Ringe, 51
 Rohrzucker, 75
 Ruheverbrauch, 201

Saccharose, 78
 Safran, 63
 Salpetersäure zum Aufbau, 124
 Salpetersäure, Reduktion, 126
 Saponine, 69, 123
 Sapotoxine, 69
 Sauerstoff, Aktivierung, 43
 Sauerstoff, Transportvorrichtung, 43
 Sauerstoffübertragung, 188
 Schaumstruktur, 31
 Schwefel, 38
 Schwefelbakterien, 113, 119
 Schwefel, Kreislauf, 113
 Seifen, 25
 Sekundärteilchen, 20
 Semipermeable Membran, 217
 Serinphosphorsäure, 107
 Sexualhormone, 70
 Sinistrin, 85

Skleroproteine, 106
 Sol, 19, 27
 Sphingomyelin, 62
 Sphingosin, 62
 Spirographis-Hämin, 90
 Stachyose, 80
 Stärke, 54
 Stärkegruppe, 84
 Statistische Theorie, 211
 Stearinsäure, 59
 Stereo-isomerie, 71
 Sterine, 66
 Sterine aus Fettsäuren, 122
 Stickstoff, Aufnahme, 123
 Stickstoff, Kreislauf, 112
 Stickstoffsammler, 126
 Stoffwechsel, 9
 Stoffwechselwärme, 213
 Struktur, Erhaltenbleiben, 195
 Strukturenergie, 219
 Sulfatasen, 184
 Suspensoide, 24
 Symplexe, 31, 32
 Synthesen, 111, 180, 213

 Tannase, 184
 Teilchengröße, 18
 Terpene, 65, 122
 Tetraeder-Theorie, 73
 Thiorhodaceen, 119
 Thymin, 87
 Thyroxin, 40
 Titanium, 42
 Tod, 11
 Transporteure, 197
 Transportvorrichtung, Sauerstoff, 43
 Traubenzucker, 75
 Triglyceride, 58
 Triosen, 137
 Trisaccharide, 80
 Tryptasen, 185
 Tryptophan, 102
 Tyndallphänomen, 19
 Tyrosin, 102

 Ultrafiltration, 19
 Ultramikroskop, 19
 Ungleichgewichte, 200, 218
 Urbarmachungskrankheit, 44
 Urease, 185
 Urobilin, 94
 Uronsäuren, 83
 Uroporphyrin, 91

 Valenzelektronen, 48
 Valin, 102
 Verbrennung der Nährstoffe, 130
 Vererbung, 86
 Vergärungsform, zweite, 145
 Verteilungszustand, 18
 Verwesung, 112
 Vie sans air, 135, 193

Viskosität, 55
 Vitaler Vorgang, zweiter Hauptsatz, 212
 Vitalismus, 5
 Vitamine, 35, 161, 179
 Vitamin A, 66
 Vitamin B₂, 88
 Vitamin C, 34, 77
 Vitamin D, 69
 Vitazyme, 162
 Vitelline, 107

 Wabenstruktur, 31
 Wachse, 58, 121
 Wärme, 200, 202
 Wärme, Abwanderung, 12
 Wärme, primäre, 218
 Wärme, sekundäre, 213, 218
 Wärmetönung, 204, 208
 Wärme als wahrscheinlichster Zustand, 211
 Wasserstoff, 9
 Wasserstoffgehalt, 220
 Wasserstoffzahl, 29
 Weinsäuren, 72
 Wertigkeit der Elemente, 48
 Wertigkeit gegen Wasserstoff, 49
 Wirkstoffe, 4, 161
 Wirkstoffe, allgemeine Bedeutung, 179
 Wirkungsgrad, 12, 199, 215
 Wirkungsgrad der Maschine Zelle, 17

 Xylane, 76, 83
 Xylose, 76
 Xanthophylle, 63, 96

 Zein, 105
 Zellarbeit, 217
 Zellatmung, 94
 Zellatmung, Anfangsstadien, 193
 Zellatmung, Umfang, 195
 Zellatmungsversuch, 194
 Zelle als Kraftmaschine, 14
 Zellhämine, 94
 Zellkerne, 36, 86
 Zellstoffe, 10, 109
 Zellstoffe, Abbaustufen, 135
 Zellstruktur, intakte, 197
 Zelltod, 99
 Zellvorgänge, Mechanismen, 159
 Zibet, 121
 Zink, 44
 Zinn, 44
 Zucker, 73
 Zucker, Abbau, 135
 Zucker, oxydativer Endabbau, 145
 Zuckerphosphate, 194
 Zweierschale, 50
 Zwischenkatalysatoren, 34, 161, 197
 Zwitterionen, 29
 Zymasen, 187
 Zymohexosen, 194
 Zymophosphat, 139, 148

