

## SECHSTER ABSCHNITT.

### BEZIEHUNGEN DER CHEMIE ZUR PHYSIOLOGIE.

VON

ALBRECHT KOSSEL.

Eine vollständige Darstellung der Beziehungen zwischen der Chemie und der Physiologie schließt eine doppelte Aufgabe in sich. Erstens die Schilderung der Einwirkung, welche das Studium physiologischer Objekte auf die Entwicklung der Chemie ausgeübt hat, und zweitens die Erörterung der Frage nach dem Einfluß der chemischen Theorien und der chemischen Methodik auf die physiologischen Wissenschaften.

Die erste Aufgabe ist nicht Gegenstand dieser Darstellung, denn sie wurde schon in der Geschichte der organischen Chemie (Abschn. II, auch IV dieses Bandes) berührt.

Einfluß der Bio-  
chemie auf die  
organische  
Chemie.

Wenn unter den vielen Stoffen der Erdoberfläche vorzugsweise die Verbindungen des Kohlenstoffs untersucht und in großer Mannigfaltigkeit dargestellt worden sind, so ist dies dem Umstande zu verdanken, daß solche Verbindungen, durch die lebenden Organe erzeugt, bereits fertig gebildet vorlagen und dem forschenden Geiste Probleme darboten und daß ihre chemische Verarbeitung ein besonders großes Interesse für den menschlichen Haushalt hatte.

Die Geschichte zeigt, daß die organische Chemie in ihren ersten Anfängen mit der Biochemie identisch ist. Sie zeigt ferner, wie das Studium physiologischer Erzeugnisse — zu denen wir auch die Gärungsprodukte rechnen müssen — zur Isolierung der einfachsten organischen Substanzen geführt hat, zur Darstellung der organischen Säuren und des Alkohols, des Harnstoffs und der Harnsäure, wie dann durch die Einwirkung von Stoffen mineralischen Ursprungs auf die Erzeugnisse lebender Teile neue Substanzen gewonnen wurden, die bestimmt waren, in der Entwicklung chemischer Theorien eine hervorragende Rolle zu spielen, wie z. B. die Cyanverbindungen.

Mit der Ausbildung dieser Theorien und mit der langsamen Entwicklung der chemischen Synthese löste sich die organische Chemie scheinbar von der Biochemie los, und diese Lockerung der Beziehung wurde noch durch andere Momente unterstützt. Die großen Erfolge der synthetischen Methoden führten den Ausbau des chemischen Systems in sehr glücklicher Weise durch und förderten eine große Zahl neuer chemischer Produkte zutage, deren technische Verwertung eine neue Industrie aufblühen ließ. Hier entwickelte sich ein

Arbeitsgebiet, welches reiche Erfolge versprach und alle Kräfte in Anspruch nahm. Zugleich trat auch die Physiologie in ein Stadium, welches der Entwicklung dieser Beziehung nicht recht günstig war. Es war durch die glänzenden Erfolge von Johannes Müller, du Bois-Reymond, Claude Bernard, Helmholtz, Fick, Pflüger, Heidenhain, Brücke die Aufmerksamkeit auf solche Gebiete gelenkt worden, die der chemischen Betrachtung fern lagen. Aber auch in jener Periode, als das Interesse der meisten Chemiker und Physiologen durch andere Aufgaben gefesselt war, setzte sich — gewissermaßen einer inneren Notwendigkeit folgend — die Einwirkung physiologischer Probleme auf die Entwicklung der Chemie im stillen stetig weiter fort. Die Aufgaben, die der Strukturchemie durch die Existenz komplizierter Verbindungen biologischen Ursprungs gestellt waren, wurden von einzelnen weitblickenden Chemikern immer von neuem in Angriff genommen und führten dann allmählich eine weitere Entwicklung des chemischen Systems im Gebiete der heterocyclischen Verbindungen, der Kohlehydrate, der Benzolderivate u. a. herbei.

Die Betrachtung eines physiologischen Prozesses — der Umwandlung, welche die Traubensäure durch die Lebenstätigkeit gewisser Organismen erleidet — gab eine sehr wirkungsvolle Anregung für die Entwicklung der Stereochemie. In gleicher Weise ist der Ausbau unserer heutigen Vorstellungen über das Wesen der Lösungen, über den kolloidalen Zustand der Materie, über katalytische Prozesse durch die Beobachtung physiologischer Vorgänge und Objekte angeregt oder gefördert worden. So hat das Zurückgreifen der organischen Chemiker auf physiologische Betrachtungen auch noch in den letzten Jahrzehnten ihren Theorien immer neue Antriebe zur Entwicklung erteilt.

In gleicher Weise werden die Probleme wirken müssen, welche jetzt und in kommenden Jahrzehnten immer wieder aus der Physiologie an die Chemie herantreten. Die Erscheinung der fermentativen Vorgänge, die Erfahrungen, welche auf dem Gebiete der Serologie und der Immunitätslehre gewonnen werden, setzen heute noch unbekannt chemische Funktionen höherer Ordnung voraus. Wir dürfen erwarten, daß das Studium einzelner Vorgänge dieser Art die Entwicklung der chemischen Theorie in ähnlicher Weise fördern wird, wie einst die Beobachtungen Pasteurs eine Rückwirkung auf die theoretische Chemie ausgeübt haben.

Unsere Aufgabe ist es, den Einfluß zu betrachten, den die Chemie auf die Lehre von den Lebenserscheinungen ausgeübt hat. Die Untersuchung der Lebenserscheinungen mit Hilfe chemischer Methoden oder auf Grund chemischer Anschauung kann einen doppelten Zweck verfolgen: erstens die chemische Struktur derjenigen Teile zu ermitteln, an denen sich die Lebensprozesse vollziehen, und zweitens die chemischen Reaktionen festzustellen, welche in den lebenden Teilen verlaufen.

Die chemische Struktur, welche in einer chemischen Formel ihren Ausdruck findet, gibt auf Grundlage räumlicher Vorstellungen unsere Ansichten wieder über die Beziehung einzelner Atome zueinander, die in größter Anzahl

Allgemeine  
Biochemie.

in einem Molekül vereinigt sind. Sie gibt eine Vorstellung davon, wie sich eine Substanz unter gewissen Bedingungen verhalten wird und in welche anderen Substanzen sie sich umwandeln kann. Die Aufstellung der Strukturformeln für die Bestandteile der lebenden Teile oder für die Substrate der Lebenstätigkeit ist also der erste Schritt in der Erkenntnis ihrer Beteiligung an den biochemischen Vorgängen.

Ebenso wie die morphologische Durchforschung der Organismenwelt gewisse Formerscheinungen aufgedeckt hat, die in allen Teilen des Tier- und Pflanzenreichs vorhanden sind, so hat auch die chemische Untersuchung erwiesen, daß gewisse Kombinationen von Kohlenstoffatomen Gemeingut aller Organismen sind und daß gewisse chemische Vorgänge überall im Lebensprozeß der höchst entwickelten Tiere und Pflanzen, wie bei den niedersten Organismen in gleicher oder ähnlicher Weise wiederkehren. Andere Stoffe — und die sich an sie knüpfenden Reaktionen — sind nicht überall zu finden, aber sie sind größeren Gruppen von Organismen eigen, wie das Chlorophyll der Pflanzen, die Blut- und Gallenfarbstoffe der Tiere; noch andere sind an einzelne Familien oder Spezies gebunden, oder tauchen im Reiche der Organismen nur hier und da auf, wie viele der pflanzlichen oder tierischen Schutz- und Giftstoffe.

In der allgemeinen biologischen Betrachtung müssen diejenigen Funktionen, welche allen Organismen gemeinsam sind, zugrunde gelegt werden, denn sie stellen das Wesentliche der Lebensvorgänge dar. Dieser Gesichtspunkt ist auch für unsere Aufgabe maßgebend und wir werden daher versuchen, vor allem die Beziehungen der Chemie zur „allgemeinen Physiologie“ zu würdigen.

#### A. Beziehungen der Chemie zur Lehre von der Struktur der Organismen.

##### 1. Die chemische Struktur des Protoplasmas.

Chemische und  
morphologische  
Betrachtungs-  
weise.

Das System der organischen Chemie ist in der Weise ausgebaut worden, daß man die Atome nach den drei Dimensionen des Raums verteilt denkt. Jedes Molekül besitzt also einen ihm eigenen inneren Bau. Nun fügen sich nicht nur die Atome zu Molekülen, sondern auch die Moleküle zu größeren Verbänden zusammen, und solche Molekularverbände müssen wir in den lebenden Teilen voraussetzen. Die räumliche Anordnung dieser Molekularverbände kann in den lebenden Teilen in gesetzmäßiger charakteristischer Weise vor sich gehen, z. B. wird die Doppelbrechung der Muskelelemente durch eine solche Anordnung bedingt. Eine andere noch größere Verteilung der Materie erblicken wir unter dem Mikroskop.

Es ist hieraus ersichtlich, daß die chemische Betrachtung ohne scharfe Grenze in die morphologische übergeht und daß eine Ähnlichkeit zwischen der chemischen und der morphologischen Betrachtungsweise vorhanden ist — daß wir sowohl in chemischem wie in morphologischem Sinne von einer „Struktur“ der organisierten Teile sprechen können. Ebenso wie die morphologische Struktur ist auch die chemische eine Eigentümlichkeit der Species und etwas Be-

harrendes im Wechsel der Lebenserscheinungen. Die morphologische Struktur nehmen wir direkt mit unserm Sinnesorgan wahr, die chemische Struktur stellen wir uns vor mit Hilfe unserer Theorien und auf Grund chemischer Beobachtungen.

Die morphologischen Untersuchungen haben bekanntlich erwiesen, daß die meisten lebenden Gebilde aus kleinen Einheiten zusammengesetzt sind, und daß diesen Gebilden, den „Zellen“ der Tiere und Pflanzen, gemeinsame Eigentümlichkeiten zukommen. Ein Teil der Zelle, als „Plasma“ oder „Protoplasma“ bezeichnet, wird als Sitz der wichtigsten Lebensvorgänge betrachtet, und in dieser Masse befindet sich ein Gebilde, welches eine andersartige Beschaffenheit besitzt und den Namen „Zellkern“ führt. Diesen beiden Gebilden, deren Funktion gewissermaßen alle Probleme der Physiologie in nuce enthält, mußte sich die biochemische Forschung in erster Linie zuwenden.

Methoden der Untersuchung. Man durfte von vornherein nicht Untersuchungsobjekte. erwarten, durch die chemische Analyse des Protoplasmas zur Vorstellung eines chemischen Individuums zu gelangen, denn die mikroskopische Untersuchung erweist, daß das Protoplasma nicht homogen ist. In tierischen und pflanzlichen Zellen erscheint es in vielen Fällen als ein Schaumgemenge zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten, oft sind auch neben dem Zellkern andere Formerscheinungen in seiner Masse sichtbar. Von diesen Formbestandteilen ist bisher nur der Zellkern als isoliertes Gebilde der chemischen Untersuchung zugänglich gewesen. Aber auch die Isolierung des Kerns ist nur in wenigen Fällen möglich, und die chemische Analyse hat sich meistens auf die ganze Zelle mit allen ihren ungleichförmigen Bestandteilen erstreckt. Eine Voraussetzung für derartige Untersuchungen ist die Beschaffung genügender Mengen eines in sich gleichartigen Materials, möglichst frei von fremdartigen, dem Protoplasma nicht zugehörigen Einschlüssen, wie sie etwa durch aufgespeicherte Nahrungs- und Reservestoffe oder durch Produkte der Zelltätigkeit gebildet werden. Durch eine Vergleichung der Analysen, die an verschiedenartigem zelligen Material (z. B. schnell wachsenden Geschwülsten, Eiterkörperchen, jugendlichen cambiumreichen Pflanzenteilen, Hefezellen) angestellt wurden, konnte man einzelne nie fehlende Bestandteile ermitteln.

Die Erfahrungen, die mit den Hilfsmitteln der chemischen Analyse gewonnen Mikrochemische Analyse. sind, können noch durch die mikrochemische Untersuchung bestätigt werden. In ähnlicher Weise wie bei der Analyse von Mineralien können auch zur Aufklärung chemischer Verhältnisse in den lebenden Geweben unter dem Mikroskop Reaktionen ausgeführt werden. Entsprechend der größeren Komplikation der Bestandteile und der Seltenheit kristallographischer Kriterien sind freilich die Resultate nicht so scharf und zuverlässig wie bei den anorganischen Objekten. Derartige mikrochemische Erkennungsmittel beruhen zum Teil auf denselben Reaktionen, die auch makroskopisch ausgeführt werden, z. B. auf der Bildung gefärbter Umwandlungsprodukte, wie sie bei der Einwirkung von Millons Reagens auf Proteinstoffe gebildet werden. In anderen Fällen kann eine charakteristische Färbung, die bei der Einlagerung des Jods in gewisse chemische

Gewebsprodukte eintritt, oder die Reduktion von Silber, Osmium und anderen Metallen zur Aufsuchung dienen. Auch die Löslichkeitsverhältnisse der ursprünglichen Gewebsbestandteile oder die Bildung löslicher Umwandlungsprodukte unter der Einwirkung der Fermente sind vielfach benutzt worden. Eine besondere Bedeutung hat die Anwendung der Farbstoffe erlangt. Die mikroskopische Färbetechnik zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine sehr genaue Lokalisation ergibt und Strukturen aufdeckt, die im ungefärbten Objekt nicht zu beobachten sind. Aber ihre Ergebnisse sind nur in einzelnen Fällen bezeichnend für die chemische Natur des gefärbten Stoffs.

Durch dies mikrochemische Verhalten zeichnen sich die Substanzen, welche im Zellkern vorhanden sind, voneinander und von den übrigen Bestandteilen der Zelle scharf ab. Einzelne von ihnen nehmen saure, andere basische Farbstoffe vermöge einer chemischen Bindung auf.

Makrochemische  
Untersuchung.

Es ist aber — wie schon erwähnt — möglich gewesen, auch durch makrochemische Untersuchung seine Zusammensetzung festzustellen, indem man eine fast ausschließlich aus Kernmasse bestehende Substanz herstellte. Es ist dies bei gewissen Zellen möglich — nämlich den roten Blutkörperchen des Vogelbluts, deren Protoplasma eine Umbildung in eine wasserlösliche Materie erfahren hat. Ihr Kern bleibt bei der Auflösung zurück und kann in hinreichender Menge gesammelt werden. In anderen Fällen, und zwar bei den Eiterkörperchen, hat man die Widerstandsfähigkeit der Kernsubstanz gegen Pepsinsalzsäure benutzt, um diese von anderen leicht verdaulichen Bestandteilen des Protoplasmas zu trennen.

Besonders günstige Objekte für chemische Kernstudien sind gewisse Zellen, bei denen im Laufe ihrer Entwicklung das Protoplasma auf eine geringe Menge reduziert wird, während die Kernsubstanz an Masse überwiegt. Zu diesen gehören die Spermatozoen vieler Tiere. Durch Schütteln mit Wasser läßt sich bei gewissen Fischen der Kernanteil vollends isolieren.

„Bausteine“ des  
Protoplasmas.

Ergebnisse der Untersuchung. Diese Beispiele mögen eine Vorstellung davon geben, in welcher Weise chemische, histologische und physiologische Erfahrungen und Überlegungen ineinandergreifen müssen, um das Material für diese Untersuchungen auszuwählen und vorzubereiten. Durch die Analyse gelangt man zur Kenntnis gewisser organischer Bestandteile, der sogenannten „primären Bestandteile“ der Zelle, welche in dem entwicklungs-fähigen Protoplasma nie vermißt werden. Bei der Betrachtung dieser Bestandteile gehen wir von Einheiten aus, welche wir als „Bausteine“ des Protoplasmas bezeichnen wollen. Diese Bausteine können anorganischer oder organischer Art sein. Die organischen Bausteine enthalten entweder nur ein Kohlenstoffatom oder ein Kohlenstoffskelett, dessen C-Atome direkt zusammenhängen. An diese Kohlenstoffatome oder Kohlenstoffskelette sind Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatome angefügt.

Diese Bausteine können den Charakter von organischen oder anorganischen Säuren, Amidosäuren, Alkoholen, Zuckerarten, Basen usw. tragen. Meist

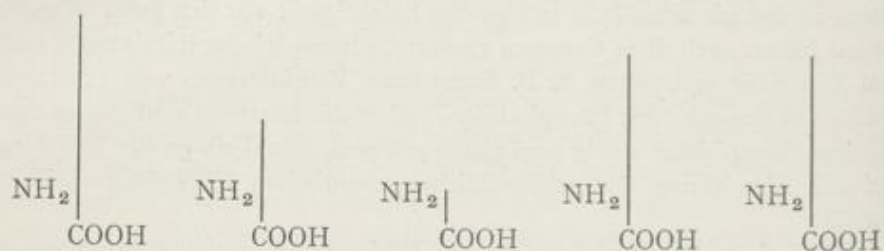
findet man die Bausteine zu größeren Komplexen oder Gruppen zweiter Ordnung zusammengefügt, und diese größeren zusammenhängenden Gruppen von Bausteinen sind bisher gewöhnlich als die Einheiten im Aufbau der lebenden Gewebe betrachtet worden. Aus einer Zusammenfügung einer größeren Zahl gewisser Bausteine entstehen Aggregate, die man als „Eiweißkörper“ oder „Proteine“ bezeichnet, aus anderen die „Phosphatide“, aus noch anderen die „Nukleinsäuren“. Die Zerlegung dieser Gruppen zweiter Ordnung in die Bausteine oder die Zusammenfügung aus den Bausteinen erfolgt in der Regel unter Eintritt oder Austritt der Elemente des Wassers, und dies sind Prozesse, für welche in dem lebentätigen Protoplasma die Bedingungen offenbar stets gegeben sind, denn wir sehen, daß diese Loskuppelung und die Zusammenfügung der Bausteine in der lebenden Zelle mit großer Leichtigkeit vor sich geht. Nun sind in vielen Fällen auch diese Gruppen zweiter Ordnung wieder miteinander zu höheren Einheiten verbunden, z. B. findet man Verbindungen von Proteinen mit Nukleinsäuren oder mit Phosphatiden. Aber die letzteren sind der chemischen Untersuchung bisher wenig zugänglich gewesen, zumal ein großer Teil derselben bei der Einwirkung der gebräuchlichen chemischen Hilfsmittel meist sofort zerfällt.

Diejenigen Bausteine, welche zur Bildung der Proteine zusammentreten, Proteine. gehören zum größten Teil der Gruppe der Amidosäuren an. Man kann von besonderen „Proteinbausteinen“ sprechen, denn diese Bausteine finden sich in den Komplexen anderer großer Aggregate, z. B. der Polysaccharide, Phosphatide nicht oder sehr selten vor. Wir finden unter den Proteinbausteinen Amidosäuren mit einer Amidogruppe und einer Carboxylgruppe wie Glykokoll, Alanin, Valin, die Leucine, ferner solche mit zwei Amidogruppen und einer Carboxylgruppe, wie Ornithin und Lysin, und endlich solche mit einer Amidogruppe und zwei Carboxylgruppen, wie Asparaginsäure und Glutaminsäure — außer ihnen in großer Mannigfaltigkeit Substitutionsprodukte des Alanins, wie Serin, Cystein, Histidin, Tyrosin und Tryptophan. Stets ist eine der Amidogruppen in der  $\alpha$ -Stellung vorhanden. In Verbindung mit dem Ornithin findet sich eine Atomgruppe, welche in losgelöstem Zustand als Harnstoff erscheint.

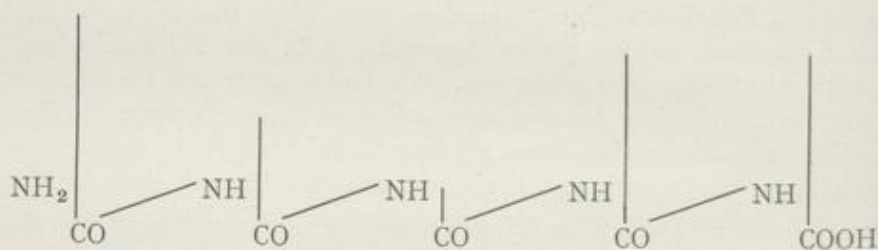
Diese Bausteine treten nun in einer uns noch unbekanntem Anzahl zusammen, um das Proteinmolekül zu bilden. Von der alles Maß übersteigenden Mannigfaltigkeit der so entstehenden Proteine kann man sich eine Vorstellung machen, wenn man erwägt, daß die Anzahl der verschiedenartigen Proteinbausteine fast so groß ist, wie die Anzahl der Buchstaben im Alphabet, daß jeder Baustein in vielfacher Wiederholung auftreten kann und daß das relative Verhältnis in der Menge der verwendeten Bausteine eine unübersichtliche Abwechslung zeigt. Es ist heute noch nicht festgestellt, ob es überhaupt eine Art von Protein gibt, die allen Protoplasmen gemeinsam ist.

Die Aufdeckung einer solchen Zusammensetzung der Proteinstoffe ist eine analytische Aufgabe, aber die synthetische Chemie hat bei der Feststellung dieser Verkettung wesentliche Dienste geleistet. Es ist gelungen, eine große Zahl solcher Verkettungen künstlich herzustellen, an ihnen die Eigenschaften

der größeren, aus mehreren Bausteinen zusammengesetzten Aggregate zu studieren und auf diese Weise Merkmale für die Aufsuchung solcher größeren Komplexe zu gewinnen (E. Fischer). Eine besonders häufig vorkommende Art der Verkettung besteht darin, daß eine Carboxylgruppe (COOH) der einen Amidosäure sich unter Wasseraustritt mit einer Amidogruppe (NH<sub>2</sub>) der andern Amidosäure vereinigt. Auf diese Weise kann die Vereinigung einer großen Zahl von Amidosäuren vor sich gehen und es kann eine Kette gebildet werden, deren Glieder die einzelnen Bausteine sind. Es ergibt sich folgendes Schema, in welchem die Kohlenstoffskelette der Bausteine durch längere oder kürzere Striche angegeben sind, die an ihnen befindlichen reagierenden Teile sind mit COOH und NH<sub>2</sub> bezeichnet.

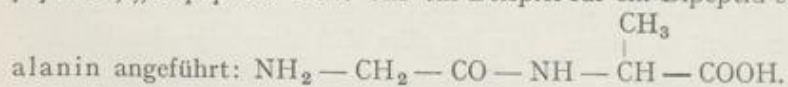


Fünf Proteinbausteine in unverbundenem Zustand.

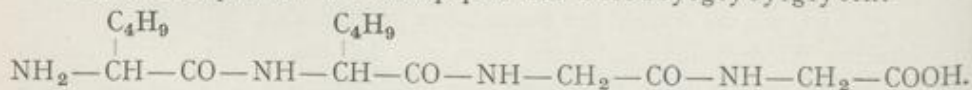


Fünf Proteinbausteine, unter Austritt von 4 H<sub>2</sub>O vereinigt.

Je nach der Anzahl der vereinigten Bausteine unterscheidet man „Dipeptide“, „Tripeptide“ usw. Als ein Beispiel für ein Dipeptid sei das Glycyl-



Als ein Beispiel für ein Tetrapeptid das Dileucylglycylglycin:



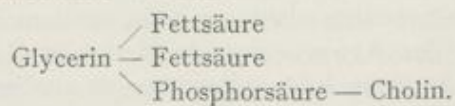
Dieses Schema stellt einen sehr einfachen Fall der Verkettung dar. Da einzelne Bausteine zwei NH<sub>2</sub>, andere zwei COOH besitzen, da außerdem noch andere reaktionsfähige Atomgruppen am Molekül dieser Bausteine vorkommen, so können noch viel kompliziertere Verkettungsarten entstehen, und es erwächst der Strukturchemie in der Aufklärung dieser Verbindungen eine Aufgabe, die den bisher behandelten Problemen analog, aber mehr verwickelt ist. Hier

handelt es sich nicht um die relative Stellung der Atome im Molekül, sondern um die Gruppierung der Moleküle oder Bausteine in der größeren Einheit — dem Protein.

An der Bildung der dem lebenden Protoplasma eigenen Proteine kann Nucleinsäuren. nun auch die Phosphorsäure teilnehmen. In viel größerer Menge ist jedoch die Phosphorsäure in einem anderen aus mehreren Bausteinen zusammengesetzten Komplex enthalten, der als „Nucleinsäure“ bezeichnet wird. Ebenso wie in den Proteinen sind auch hier Bausteine miteinander vereinigt, die im chemischen System einander nahe stehen. Während in den Proteinen die offenen, aliphatischen Ketten der Amidosäuren vorwiegen, sind es hier Atomgruppen, deren Gefüge wir uns als ein ringförmiges vorzustellen haben. In den Pyrimidin- und Purinderivaten liegen einfache und doppelte Ringe vor, die aus Kohlenstoff- und Stickstoffatomen zusammengefügt sind. Zu diesen Körpern gehören das Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin. Doch sind nicht in jedem Protoplasma alle diese Bausteine enthalten oder zum Aufbau der „Nucleinsäure“ verwendet. Als Prototyp dieser Körperklasse mag eine Nucleinsäure dienen, die aus tierischen Protoplasmen stammt und in der auf jeden dieser vier Bausteine ein Molekül Phosphorsäure und ein Molekül einer Zuckerart, Hexose, vorhanden ist, so daß hier im ganzen eine Vereinigung von 12 oder 12x Bausteinen vorliegt.

Das Vorkommen der Nucleinsäure ist an den Zellkern geknüpft und zwar an einen Teil des Kerns, der sich durch seine Neigung zur Aufnahme basischer Farbstoffe vor den übrigen morphologischen Kernbestandteilen auszeichnet und der den Histologen schon lange unter dem Namen „Chromatin“ bekannt war. Diese Tatsache ist für die Beziehungen der Chemie zur Zellenlehre von prinzipieller Bedeutung, denn sie gibt uns in einer bisher einzig dastehenden Weise für ein Elementarorgan der Zelle neben der morphologischen noch eine chemische Kennzeichnung. Die Kenntnis der eigenartigen Bausteine, welche das Chromatin des Zellkerns bilden, muß als Grundlage für die Erforschung der chemischen Tätigkeit dieses Elementarorgans betrachtet werden. Diese Tätigkeit ist aber im wesentlichen in einer Beziehung zum Wachstum und zur Ergänzung des Protoplasmas zu suchen.

Ein anderer Teil der Protoplasma Bausteine findet sich in den „Phosphatiden“ Phosphatide. vereinigt. Auch hier nimmt die Phosphorsäure an der Bildung des großen Komplexes teil und neben der Phosphorsäure Glycerin, höhere Fettsäuren und das Cholin, eine organische Base. Von den Phosphatiden ist das Lecithin am besten bekannt. Die Anordnung der Bausteine kann durch folgendes Schema gekennzeichnet werden:



Die fünf genannten Bausteine sind unter Austritt von vier Molekülen Wasser vereinigt zu denken. Die Fettsäuren, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure,



stellen ziemlich lange Kohlenstoffketten dar, da sie bis zu 18 Atomen Kohlenstoff enthalten. Der Formenreichtum der Phosphatidgruppe ist ein großer, es sind in ihnen Fettsäuren mit einem Gehalt von 24 Kohlenstoffatomen und solche von den Reihen  $C_n H_{2n-4} O_2$ , sowie  $C_n H_{2n-6} O_2$  beobachtet worden. Auch können an Stelle des Cholins andere stickstoffhaltige Gruppen auftreten.

*Sterine.* Noch kohlenstoffreicher sind die höheren Alkohole, deren häufigster Repräsentant das Cholesterin ist. Dasselbe enthält 27 Atome Kohlenstoff, die zum Teil in ringförmiger Gruppierung direkt miteinander verknüpft sind. Über die Anfügung des Cholesterins an andere Bausteine des ursprünglichen Protoplasmas ist bisher nichts Sicheres bekannt.

*Allgemeinere Ergebnisse.* Aus dem Vorhergehenden ergibt sich also, daß im entwicklungsfähigen Protoplasma eine größere Zahl verschiedenartiger Moleküle, die „Bausteine“ auftreten, die in gewissem Sinne als Einheiten aufgefaßt werden können. Durch die Vereinigung dieser Bausteine entstehen drei Klassen verschiedenartiger Verbindungen: die Proteine, die Phosphatide, die Nucleinsäuren. Jedem dieser großen Komplexe sind besondere Arten von Bausteinen eigen, und ebenso verschiedenartig wie ihre Zusammensetzung sind auch ihre äußeren Eigenschaften. Wir haben daher auch von Bausteinen des Proteins, Lecithins, der Nucleinsäure gesprochen.

Auch innerhalb der drei genannten Klassen zeigen sich Verschiedenheiten der Eigenschaften, welche der verschiedenartigen Zusammenfügung entsprechen. Am meisten ist dies bei den Proteinstoffen der Fall, bei denen ja in der Zahl und der Auswahl der Bausteine der weiteste Spielraum gegeben ist. Auch verändern sich die Proteine leicht infolge chemischer und physikalischer Einwirkungen. Bekannt ist die Umwandlung, die sie unter dem Einfluß höherer Temperatur und gewisser chemischer Einwirkungen erleiden und die man als „Koagulation“ bezeichnet. Unter dem Einfluß von Säuren können sie in der einen, durch Alkalien in der anderen Richtung verändert werden. Diese Reaktionsfähigkeit und diese Veränderlichkeit des chemischen Charakters kommt offenbar auch bei ihren Funktionen im lebenden Organ zur Geltung. Viel weniger beweglich und veränderlich sind die Nucleinsäuren. Immer bewahren die Nucleinsäuren ihren sauren Charakter, und bemerkenswert ist ihre Neigung, sich mit Proteinstoffen zu größeren Komplexen — den Nucleinen — zu vereinigen.

Ob die Reihe der primären Bausteine des Protoplasmas mit den genannten erschöpft ist, wissen wir nicht; es wäre wohl denkbar, daß die fortschreitende Forschung entweder neue Bausteine oder ganz neue Vereinigungsformen derselben aufdeckt. So erwachsen der Strukturchemie durch die fortschreitende Untersuchung dieser Zellprodukte nicht nur neue, sondern immer kompliziertere Aufgaben. Statt der Atomverbände sind hier Molekülverbände in ihrem Bauplan und in ihren Bildungsgesetzen zu studieren, statt der unwandelbaren Atome sind die wandelbaren Atomgruppen der chemischen Rechnung zugrunde zu legen.

## 2. Die differenzierte Gewebszelle.

Wenn die ursprüngliche Zelle sich zur Gewebszelle umbildet, so erleidet sie neben der Gestaltsveränderung auch eine Umwandlung ihrer chemischen Bestandteile. Diese Umwandlung betrifft in gewissen Fällen das Protoplasma selbst, wie beim roten Blutkörperchen, sie führt in anderen Fällen dahin, daß innerhalb der wenig veränderten Grundsubstanz des Plasmas oder in der Umgebung desselben Produkte ihrer chemischen Tätigkeit angehäuft werden. Im ersteren Fall ist der neugebildete Stoff im Laufe der Zellentwicklung zu einem organischen Bestandteil der Zelle geworden — wie das Hämoglobin der roten Blutkörperchen, welches gewissermaßen an die Stelle des ursprünglichen Protoplasmas getreten ist. In dem andern Falle hat die neue Substanz oft nur die Bedeutung eines zeitweilig abgelagerten Produkts, welches bald wieder verschwindet, ohne daß damit der Charakter der ganzen Zelle geändert wird. Oft auch dient sie als Material für einen mechanischen Apparat, etwa eine Hülle, die das Zellplasma vor schädlicher Einwirkung schützt, oder irgend welcher Hilfsmittel, die seine Lebenstätigkeit in mechanischer Weise fördern. Die Bildung dieser neuen „sekundären“ Stoffe kann nun in sehr verschiedener Weise zustande kommen. Entweder können die primären Bausteine in andersartiger Weise und in anderen Mengenverhältnissen zusammengefügt werden, so daß neue Komplexe zweiter oder dritter Ordnung, etwa neue Proteinstoffe entstehen, die in der ursprünglichen Zelle fehlen. Oder es können überhaupt neue Bausteine, also neue Bestandteile erster Ordnung, etwa neue Kohlenstoffketten, gebildet werden. Außerdem finden wir aber auch noch im fertig ausgebildeten Organismus Formgebilde, deren entwicklungsgeschichtliches Verhältnis zu dem ursprünglichen Zellprotoplasma völlig unklar ist, deren chemische Beziehungen sich also beim heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht auf das embryonale Protoplasma zurückführen lassen.

Betrachten wir zunächst die neuen Gruppierungen der Bausteine im Bereich der Proteine.

Ein Beispiel dieser Art bietet sich da, wo die embryonale Zelle zur Bindegewebszelle umgewandelt ist. Das Protoplasma dieser letzteren kann einen Proteinstoff bilden, der im ursprünglichen Protoplasma, auch in der embryonalen Bindegewebszelle, fehlt: das Collagen, die Muttersubstanz des Leims. Zur Bildung des Collagens tragen viele der Bausteine bei, welche auch in den Eiweißstoffen des ursprünglichen Protoplasmas vorhanden sind, aber einer von den Bausteinen, nämlich das Glykokoll, wird in besonders großer Menge verwendet, andere hingegen, wie Tyrosin, Cystein, Tryptophan, sind ganz oder fast ganz ausgeschaltet. Ein zweites Beispiel bietet sich in den Proteinstoffen gewisser Fischspermien, die eine ganz einfache Zusammensetzung besitzen. Während die komplizierteren Proteine aus etwa 20 Arten von Bausteinen zusammengefügt sind, beteiligen sich bei gewissen Proteinen in den Spermien der Salmoniden oder der Makrele überhaupt nur 5 bis 6 Arten derselben an dem Aufbau des Ganzen, und zwar überwiegen die stark basischen Diamido-

Sekundäre Zellbestandteile.

Proteine als sekundäre Zellbestandteile.

säuren. Solche Proteinstoffe kommen auch bei anderen Fischen vor, sie werden als „Protamine“ bezeichnet.

In anderen Gewebsprodukten, wie in dem Elastin der elastischen Fasern, treten die basischen Anteile zurück, und es entsteht ein Proteinstoff, der im wesentlichen als ein Komplex von Monoamidosäuren aufzufassen ist.

Wiederum andersartig ist ein Teil der Proteine, die in den Pflanzensamen aufgespeichert werden. Zu ihrer Bildung werden in vielen Fällen die zweibasischen Monoamidosäuren wie Asparaginsäure und Glutaminsäure in vorwiegender Menge verwandt.

Wir begnügen uns mit diesen Beispielen, welche zeigen sollen, daß durch eine veränderte Auswahl und Zusammenfügung der Eiweißbausteine neue Proteinstoffe als sekundäre Zellbestandteile entstehen, zugleich mit der Ausbildung der Zelle für besondere physiologische Leistungen, und wir übergehen analoge Betrachtungen bei den Nucleinsäuren, deren Formenreichtum im Vergleich mit den Proteinen nur ein geringer ist.

Kohlehydrate  
als sekundäre  
Zellbestandteile.

Eine große Reihe von biochemischen Erwägungen knüpft sich aber an einen Protoplasmabaustein, der zur Kohlehydratgruppe gehört und der in den Nucleinsäuren, vielleicht auch noch in anderen Komplexen des ursprünglichen Protoplasmas enthalten ist. Wir haben als Bestandteil der Nucleinsäuren die Hexosen und Pentosen erwähnt. Die Menge der Kohlenstoffatome, die in diesen Kohlehydraten verknüpft ist, beträgt 6 oder 5, ebensogroß ist gewöhnlich die Zahl der Sauerstoffatome, während 12 oder 10 Wasserstoffatome vorhanden sind. Wie die Amidosäuren zu den Proteinstoffen, so werden die Hexosen und Pentosen unter Wasseraustritt zu komplizierteren Gebilden zusammengelagert. Während wir aber bei den Proteinen nur Zusammenlagerungen in großem Maßstabe und mit Beteiligung relativ vieler verschiedenartiger Bausteine kennen, ist hier die Abwechslung in der Verwendung der Komponenten eine geringere. Die Anzahl der Hexose- oder Pentosearten, die in den Organismen erzeugt werden, ist zwar eine recht beträchtliche, trotzdem finden wir in den größeren Komplexen meist nur eine Art von Bausteinen verwendet. Zum Beispiel besteht das Glykogen und die Stärkearten nur aus Glykosemolekülen, die in einer uns vorläufig noch unbekanntem Anzahl unter Wasseraustritt vereinigt sind. In den Doppelzuckern, den Hexobiosen, sind wohl zwei und in anderen Zuckern auch drei verschiedenartige Kohlehydratformen zusammengelagert, niemals aber wird im Gebiete der Kohlehydrate die Mannigfaltigkeit in der Zusammenlagerung erreicht, die bei den Proteinstoffen die Regel ist.

Zu den neuen Gruppierungen, welche bei der Differenzierung der Gewebszellen hervortreten, sind auch die Verbindungen der Kohlehydrate und zwar sowohl der Hexosen, wie der Pentosen mit andersartigen Stoffen zu zählen. Solche Verbindungen können entstehen, indem sich die  $C_6$ - oder  $C_5$ -Gruppen der Kohlehydrate an primäre Bestandteile oder an sekundäre Elaborate des Protoplasmas anfügen. Dabei können die Hexosegruppen ihren ursprünglichen Charakter bewahren und in ätherartiger Bindung angefügt werden, so daß Glykoside entstehen, oder es können die Kohlehydratgruppen selbst umge-

wandelt werden, etwa unter Eintritt von Amidgruppen (Bildung des Glykosamins) oder unter Oxydation (z. B. Bildung von Glykuronsäure). So treffen wir in den differenzierten Zellen Produkte wie Mucin, welches durch Eintritt von Glykosamingruppen in das Proteinmolekül entstanden ist, oder die Chondroitinsäure, welche Hexosegruppen und zugleich esterartig gebundene Schwefelsäure enthält, oder die Cerebroside, welche eine Vereinigung höherer Fettsäuren mit Galaktose und einer organischen Base darstellen.

Unter den primären Bestandteilen der Zelle ist das Lecithin als bekanntester Repräsentant aus der formenreichen Gruppe der Phosphatide erwähnt worden. Ein Teil der in ihm enthaltenen Bausteine findet sich in den Fetten wieder, die als sekundäre Bestandteile, besonders als Reservestoffe, eine sehr weite Verbreitung in der ganzen Organismenwelt besitzen. In ihnen ist ein Molekül Glycerin in esterartiger Verbindung mit drei Fettsäureresten enthalten, und zwar können die verschiedenartigsten Fettsäuren in diese Verbindung mit Glycerin eintreten.

Fette.

Hier findet sich dieselbe Erscheinung, die vorhin im Bereich der Protein- stoffe erwähnt wurde: das kompliziertere System — das Lecithin — tritt als primärer Zellbestandteil auf, das einfacher zusammengesetzte — das Fett — als sekundäres Produkt.

Durch die zuletzt angeführten Beispiele sollte erläutert werden, wie zu- gleich mit den morphologischen auch die chemischen Verhältnisse der Zelle verändert werden — in der differenzierten Zelle sind die Gesetze, welche den Aufbau der organischen Stoffe regeln, andere als in der ursprünglichen. Diese Veränderung findet, wie wir gesehen haben, zunächst einen Ausdruck darin, daß die ursprünglichen Bausteine anders gruppiert werden können. Sie kann aber auch bewirken, daß andersartige Bausteine erzeugt werden. Wie schon vorhin erwähnt, ist es heute nicht möglich, etwas darüber auszu- sagen, in welcher Beziehung diese neuen Bausteine zu den ursprünglichen stehen. Man ist nicht imstande, den entwicklungsgeschichtlichen Zusammen- hang der chemischen Formen so zu verfolgen, wie die morphologische Wissen- schaft dies erzielt hat, und wir müssen uns in der Biochemie damit begnügen, die Existenz der neuen Formen in der differenzierten Zelle festzustellen. Hier finden wir eine große Mannigfaltigkeit vor, und doch sind manche Gruppierungen, die sich bei den künstlichen chemischen Synthesen leicht bilden, von der bio- chemischen Synthese ausgeschlossen. Niemals werden in den lebenden Zellen zwei Stickstoffatome zusammengefügt, niemals entstehen unter normalen Ver- hältnissen organische Nitroverbindungen.

Sonstige sekun-  
däre Zell-  
bestandteile.

Die in der differenzierten Zelle neu entstehenden Bausteine können den ursprünglichen so nahe stehen, daß sie nur durch eine leichte Umbildung aus ihnen entstanden zu sein scheinen, sie können aber auch einen solchen Bau besitzen, daß ein Vergleich mit einem der ursprünglichen Bausteine gar nicht möglich ist. Als ein Beispiel der ersteren Art mag das Glykosamin gelten, welches durch eine Substitution einfacher Art aus dem Traubenzucker hervorgegangen ist. Hingegen ist das Hämatin des Blutfarbstoffs keinem der ursprünglichen

Zellbestandteile ähnlich. Nach den neueren Untersuchungen enthält es 34 Kohlenstoffatome, zum Teil in pyrrolartigen Ringen, und an dem Aufbau dieses Moleküls beteiligt sich auch das Eisen.

Eine sehr große Mannigfaltigkeit sekundärer Formen ist im Pflanzenreich zu finden. Zu ihnen gehören die Farbstoffe, z. B. die Angehörigen der Chlorophyllgruppe, welche in bezug auf die Anordnung der Kohlenstoff- und Stickstoffatome manche Ähnlichkeit mit dem Hämatin aufweist, und weiterhin die „Schutzstoffe“ der Pflanzenzelle, die zum Teil durch ihre besonderen physiologischen Wirkungen auf die Tiere und den Menschen die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt haben. In den Versuchen zur Aufklärung der Konstitution dieser Stoffe, in der Aufspürung des Zusammenhanges zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung und in den Bemühungen, die gleichen oder ähnliche chemische Verbindungen künstlich für therapeutische Zwecke zu erzeugen, hat die uralte Beziehung zwischen Chemie und Medizin eine neue Gestalt gewonnen.

#### B. Beziehungen der Chemie zur Lehre von den Lebenserscheinungen.

Die Bestandteile der Zelle und der Gewebe können in zwiefacher Hinsicht betrachtet werden: entweder als formbildendes Material oder als Substrat der Stoffwechselforgänge. Aus den vorhin geschilderten Zellbestandteilen werden die Apparate gebildet, welche für die mechanischen Leistungen des Körpers erforderlich sind, sie geben auch gewissermaßen das Material ab für die Gefäße, in denen die biochemischen Reaktionen vollzogen werden. Vom Standpunkt der Stoffwechselflehre hingegen erscheinen sie als die Substanz, die bei diesen chemischen Reaktionen entsteht oder vergeht, etwa als Material, welches umgeformt werden soll oder welches aufgewendet wird, um Wärme hervorzubringen und mechanische Arbeit zu leisten. Wir beobachten auch, daß unter gewissen Umständen — etwa in Zeiten der Not und des Hungers — einzelne minder wichtige Apparate eingeschmolzen werden und daß ihre chemischen Bestandteile verbraucht werden, um wichtigere Organe oder notwendige chemische Reaktionen zu unterhalten.

Wir haben uns im ersten Teil unserer Betrachtungen auf den Standpunkt der beschreibenden Biologie gestellt, indem wir lediglich das Vorhandensein gewisser chemischer Produkte in der Zelle feststellten und ihre Beziehungen zur Form der lebenden Teile andeuteten. Nunmehr versuchen wir die wichtigsten chemischen Vorgänge kurz zu schildern, welche sich an diesen Stoffen vollziehen.

Im Lichte dieser letzteren Betrachtungsweise erscheinen viele der im ersten Kapitel geschilderten Zellbestandteile als Ruheformen der im Stoffwechsel tätigen Atomgruppen. Die Bausteine des Protoplasmas sind, wie die vorhergehenden Betrachtungen zeigten, zu größeren Komplexen zusammengefügt, und diese Vereinigung erfolgt in der Weise, daß die reaktionsfähigen Gruppen der Bausteine, die Carboxyl-, Amido-, Carbonylgruppen, zum Teil

auch Hydroxylgruppen verstopft werden. So erscheinen Glykogen, Stärke Inulin als Ruheformen der Hexosen, die Proteinstoffe als Ruheformen verschiedenartiger stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte, die in dem einen Organ nach diesem, in dem andern nach jenem Schema zu dem großen Proteinmolekül zusammengefügt und sodann abgelagert sind. Durch die gegenseitige Bindung der COOH- und NH<sub>2</sub>-Gruppen (Peptidbindung) ist die Widerstandsfähigkeit des ganzen Moleküls gegen die zersetzenden Kräfte im tierischen Organismus erhöht. Bringen wir daher die ganzen unzersetzten Proteine oder Polysaccharide durch direkte Einführung in die Blutbahn an die Stätten physiologischer Umwandlung, so werden sie nicht oder kaum angegriffen. Sie bedürfen einer vorhergehenden Auflösung in ihre Bausteine, um ihre Rolle im Stoffwechsel zu spielen, und sie spielen diese Rolle nicht als Ganzes, nicht als Proteine oder Polysaccharide, sondern nur als Summe ihrer Bausteine. Dieses Verhältnis konnte erst klar erkannt werden, nachdem durch chemische Arbeiten die Verschiedenartigkeit der Proteine festgestellt und die Zusammensetzung der großen Moleküle verständlich gemacht war. Auf diese Weise hat die Strukturchemie einen entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung der Stoffwechsellhre ausgeübt.

Wie schon in der Einleitung dargetan ist, müßte sich die Betrachtung der biochemischen Vorgänge zunächst denjenigen Erscheinungen zuwenden, welche allen Organismen gemeinsam sind, um dann in zweiter Linie die Eigentümlichkeiten der Species, Familien, Ordnung und Klassen zu betrachten. Wenn wir in folgendem versuchen, einer solchen Anordnung des Stoffs im großen und ganzen zu folgen, so verzichten wir doch auf eine strenge Durchführung dieser Einteilung, um den Gedankengang nicht in unzumutbarer Weise zu unterbrechen.

### 1. Beziehungen der Chemie zur allgemeinen Physiologie.

Untersuchungsmethoden. Die biochemischen Prozesse können dazu führen, daß die komplizierteren chemischen Verbindungen, welche in den Nahrungsmitteln zugeführt, oder in den Organen abgelagert sind, zersetzt oder daß aus einfacheren Verbindungen kompliziertere aufgebaut werden. Die Methoden, mit deren Hilfe die Biochemie eine Aufklärung über den chemischen Mechanismus dieser Vorgänge zu gewinnen sucht, gründen sich zum Teil auf die Beobachtung normaler Erscheinungen, zum Teil auf das physiologische Experiment.

Als Beobachtungen der ersteren Art können z. B. die Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im befruchteten Ei betrachtet werden, welche die Umformung und Neubildung der Bestandteile oder den Parallelismus des Sauerstoffverbrauchs und der Furchung dargetan haben.

Beobachtung  
intermediärer  
Stoffwechsel-  
produkte.

Mehr und mehr sind die Bemühungen der Physiologen dahin gerichtet, nicht nur den Anfang und das Ende der biochemischen Vorgänge zu sehen, nicht nur Einnahmen und Ausgaben des Organismus zu vergleichen, sondern auch die Zwischenstufen kennen zu lernen, die bei absteigendem und aufsteigendem Stoffwechsel, bei der biochemischen Zersetzung und der physio-

logischen Synthese auftreten. Die Kenntnis dieser Zwischenstufen ist eine Vorbedingung für das Verständnis des Stoffwechsels. Der Weg zur Gewinnung dieser Kenntnisse aber scheint gegeben zu sein. Man könnte annehmen, daß der tierische Organismus, der zu einer Zeit lebhafter biochemischer Tätigkeit getötet ist, die intermediären Stufen der chemischen Prozesse in seinen Organen enthielte, wie eine chemische Fabrik, die plötzlich in Stillstand versetzt wird, die Durchgangsprodukte der Fabrikation in ihren Räumen birgt. In der Tat findet man in den Organen eine Reihe von Stoffen, deren Vorkommen in dieser Weise gedeutet werden kann, aber diese Deutung bleibt oft zweifelhaft, offenbar, weil die Zwischenstufen zu schnell durchlaufen werden. Nur in einzelnen Fällen und hauptsächlich da, wo durch abnorme Verhältnisse — Etiolierung der grünen Pflanzen, Erkrankung der höheren Tiere — der Stoffwechsel in irgend einer Weise gehemmt wird, häufen sich die Durchgangsprodukte in dem Maße in den Organen an, daß sie der chemischen Untersuchung zugänglich werden und daß die Befunde einen höheren Wert für die Beurteilung der chemischen Lebensprozesse erlangen.

Fermentative  
Vorgänge.

Sehr wichtige Schlußfolgerungen haben sich jedoch aus der Untersuchung der fermentativen Vorgänge ergeben. In den dreißiger Jahren des verflorenen Jahrhunderts gelangte man bei der Untersuchung der Magenverdauung zu der klaren Erkenntnis, daß diese Verdauung ein Prozeß ist, der mit Hilfe eines Extrakts aus den Organen des getöteten Tiers bewirkt werden kann. Man lernte allmählich eine größere Zahl solcher Extrakte aus tierischen und pflanzlichen Teilen bereiten, deren Wirkung auf einen in ihnen enthaltenen Stoff: „das Ferment“ oder „das Enzym“ zurückgeführt wurde. Nicht nur die Verdauungsdrüsen, sondern auch andere innere Organe der Tiere und die Gewebe der Pflanzen lieferten derartige wirksame Extrakte. Hier hatte man offenbar die Werkzeuge in der Hand, welche auch im lebenden Körper zur Spaltung der organischen Verbindungen benutzt werden; indem man die Wirkungsweise dieser Fermentlösungen *in vitro* untersuchte, konnte man eine Vorstellung von dem chemischen Mechanismus eines gewissen Teils der Lebensvorgänge gewinnen.

Eine andere Möglichkeit zum Studium einzelner biochemischer Vorgänge bot sich in der Beobachtung der „Gärungsprozesse“, die durch niedere Organismen hervorgerufen wurden. Zunächst für Zwecke des menschlichen Haushalts hatte man niedere Lebewesen, z. B. Hefearten gezüchtet, die unter bestimmten Bedingungen einen Zersetzungs Vorgang in so großem Maßstabe vollziehen konnten, daß er der physiologisch-chemischen Untersuchung besonders leicht zugänglich war. Den Beobachtungen über die Alkoholgärung des Traubenzuckers folgten später Studien über andere Prozesse, die in ähnlicher Weise durch Mikroorganismen hervorgerufen wurden und die einen bedeutenden Einfluß auf die Entwicklung der Biochemie ausgeübt haben.

Fütterungs-  
versuche.

Neben diesen Forschungsmethoden hat man verschiedenartige Versuche an Säugetieren zur Lösung dieser Fragen herangezogen. Verschiedene organische Verbindungen, besonders solche mit ringförmiger Anordnung der Kohlen-

stoffatome, wie sie im Benzolkern vorhanden ist, erwiesen sich als relativ widerstandsfähig gegen die zersetzenden Kräfte des Organismus. Wenn man diese dem Körper *per os* einverleibte, so konnte man sie im Harn wiederfinden, freilich nicht unverändert. In einzelnen Fällen beobachtete man, daß gewisse minder festgefügte Teile des Moleküls abgespalten waren oder daß ein Sauerstoffatom eingeschoben war — gewissermaßen eine Spur der Werkzeuge, mit denen der lebende Körper an ihnen gearbeitet hatte, um den Ring zu zersprengen. In anderen Fällen erwies sich das ausgeschiedene Molekül als größer und komplizierter, als das eingeführte: während des Durchgangs durch den Körper hat sich ein synthetischer Prozeß vollzogen, indem gewisse Atomgruppen, aus dem Bestande des Organismus entnommen, an die eingeführte Substanz angefügt und mit ihr aus dem Körper herausgeleitet wurde.

Diese Beobachtungen beleuchteten nicht nur den Vorgang der physiologischen Synthese selbst, sondern sie führten auch zur Kenntnis der Atomgruppen, die im tierischen Körper für diesen Vorgang zur Verfügung stehen. Es war gewiß kein Zufall, daß die Ausbildung und Anwendung dieser Forschungsmethode der Zeit des Aufschwungs der Benzolchemie unmittelbar folgte. Waren es doch in den meisten Fällen Benzolderivate, an denen die synthetischen Funktionen des Tierkörpers untersucht wurden.

Synthetische Vorgänge. Die Beobachtungen, welche man diesen Forschungsmethoden verdankte, haben wesentlich mitgearbeitet, um die Vorstellung von der Bedeutung und dem Umfang der synthetischen Vorgänge im tierischen Organismus mehr und mehr in das physiologische Denken einzuführen. Es mag heute schwer verständlich erscheinen, daß die Aufmerksamkeit der Physiologen den synthetischen Funktionen erst so spät zugewandt wurde. Offenbar mußten die Vorstellungen von der Struktur der organischen Verbindungen erst Gemeingut der Biologen werden, ehe man dazu gelangte, in der Histiogenese nicht nur einen morphologischen, sondern auch einen chemischen Vorgang zu erblicken, und ehe man erkannte, daß Umformungen, wie sie im bebrüteten Hühnerei vor sich gehen, nicht ohne Synthesen denkbar sind. Lange Zeit hindurch erschien die Synthese als das Monopol der Pflanzen.

Die Entdeckung des Gaswechsels der grünen Pflanzen war mit der Entdeckung des Sauerstoffs und mit der Erkenntnis der Zusammensetzung der Kohlensäure eng verknüpft. Nachdem dann später die Natur der Chloroplasten untersucht und die Abhängigkeit der Stärkespeicherung von der Beleuchtung erkannt war, gaben die chemischen Beobachtungen über das Verhalten des Formaldehyds und über die Synthese der Kohlehydrate den Anschauungen über den chemischen Mechanismus dieser Assimilationsvorgänge ihre heutige Gestalt.

Die Chloroplasten der grünen Gewächse bestehen aus einer protoplasmatischen Grundsubstanz, dem „Stroma“, welche mit dem Chlorophyllfarbstoff durchsetzt sind. Letzterer absorbiert das Sonnenlicht in der Weise, daß die Energie des Lichtes im „Chloroplastenstroma“ für synthetische Vorgänge

Chlorophyll-  
prozeß.



verwertet und in chemischer Form gespeichert werden kann. Hierbei werden drei Erscheinungen beobachtet: Aufnahme von Kohlensäure, Ausscheidung von Sauerstoff, und Bildung von Stärke in den Chloroplasten.

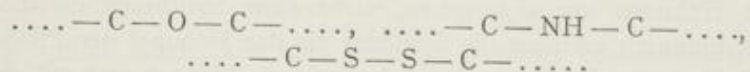
Viele Forscher neigen sich heute nach dem Vorgange Baeyers der Ansicht zu, daß bei diesem Prozeß zunächst durch Reduktion der Kohlensäure Formaldehyd entstehe und daß dieser durch Polymerisation in ein Kohlehydrat übergeführt wird. Die Polymerisation des Formaldehyds vollzieht sich leicht in vitro und führt unter geeigneten Bedingungen zur Bildung von Hexosen. Durch diese Prozesse entsteht zunächst eine Kette von sechs Kohlenstoffatomen.

Weitere  
Synthesen.

Nun muß selbstverständlich den Organismen die Fähigkeit innewohnen, auch noch andersartige und viel kompliziertere chemische Verbindungen aufzubauen: die langen Ketten der höheren Fettsäuren, in denen 16, 18 und mehr Kohlenstoffatome zusammengefügt sind, ferner eine überaus große Zahl höhermolekularer Verbindungen, wie sie z. B. in den Terpenen und den Cholesterinen gegeben sind. Es muß also die Möglichkeit geboten sein, die kohlenstoffärmeren Ketten oder Ringe in kohlenstoffreichere umzuformen, vielleicht auch noch die Energie, welche zum Aufbau kohlenstoffreicherer Ketten erforderlich ist, auch noch anderen Quellen zu entnehmen, als dem Sonnenlicht. Beispiele der letzteren Art ergaben sich mit besonderer Klarheit bei bestimmten niederen Organismen, welche Harnstoff in Kohlensäure und Ammoniak zu zerlegen, oder bei den autotrophen (holophytischen) Bakterien, welche Ammoniak zu oxydieren imstande sind und welche die Energie, die bei diesen Vorgängen frei wird, für den Aufbau ihrer Körpersubstanz ausnutzen. Nach dem gleichen Prinzip kann auch in höheren Organismen die Energie aus der einen chemischen Form in die andere übertragen werden.

Vereinigung von  
Bausteinen.

Aus dem Inhalt des ersten Kapitels ergibt sich, daß das lebende Protoplasma die Fähigkeit besitzen muß, die einzelnen Kohlenstoffreihen unter Einschaltung anderer Atome zusammenzufügen. Solche Vereinigungen bilden sich durch die Vermittlung von Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefelmolekülen etwa nach folgendem Schema:

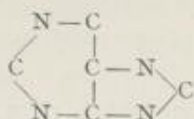


Bei dieser Zusammenfügung bleibt die Einheit und die Eigentümlichkeit der Kohlenstoffreihen oder „Bausteine“ gewahrt. Die durch O, NH usw. vermittelten Verbindungen verhalten sich gewissermaßen wie Artikulationen; hier können die Glieder leicht voneinander gelöst werden, sie können aber auch leicht wieder in anderer Kombination zusammengefügt werden, wie dies bei der Umformung der Proteinstoffe, der Bildung körpereigenen Proteins aus körperfremdem in ausgiebigem Maße geschieht.

Wenn wir somit bezüglich ihres Verhaltens im Stoffwechsel die aneinandergefügteten Kohlenstoffatome in einen Gegensatz stellen zu den durch O oder NH unterbrochenen Reihen, so dürfen wir doch nicht vergessen, daß dieser Gegensatz kein durchgängiger ist. Auch noch andere Eigentümlichkeiten, z. B. die

Ringschließung, Verteilung der Sauerstoff- oder Wasserstoffatome, können die Stabilität des Moleküls in diesem oder jenem Sinne beeinflussen.

Wir sollten z. B. eine Atomgruppe, welche folgendes Kohlenstoff-Stickstoff-skelett besitzt:



als aus drei Teilen bestehend ansehen, da doch der Zusammenhang der Kohlenstoffatome an zwei Stellen durch N unterbrochen ist. In der Tat verhält sich aber diese Gruppe, von der sich z. B. die Harnsäure ableitet, im Körper wie ein einzelner Baustein. Durch die Ringschließung ist die Festigkeit des Systems bedeutend erhöht worden.

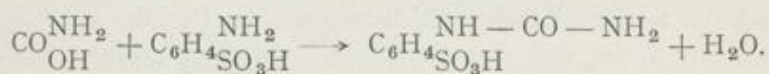
Der chemische Mechanismus dieser Synthesen hat sich in vielen Fällen auf eine Wasserentziehung zurückführen lassen. Dies ergibt sich schon durch den einfachsten physiologischen Versuch. Führt man z. B. einem Hunde Traubenzucker in reichlicher Menge zu, so findet man ein unter Wasserentziehung gebildetes Polysaccharid, das Glykogen, in der Leber angehäuft. In gleicher Weise ist die Ablagerung von Protein nach Zuführung seiner Bausteine oder die Entstehung von Fett nach Eingabe freier Fettsäuren zu deuten.

Zu dem gleichen Schluß führen zahlreiche Fütterungs- oder Durchleitungsversuche. Läßt man Blut, welches Kohlensäure und Ammoniak enthält, unter geeigneten Bedingungen durch die Leber eines Hundes strömen, so fügen sich die Moleküle unter Wasseraustritt zum Harnstoff zusammen. Ganz ähnlich ist die Bildung der substituierten Carbaminsäuren, z. B. die Überführung der dem Tierkörper zugeführten Sulfanilsäuren in Sulfanilcarbaminsäure, bei welcher die Carbaminsäure an den eingeführten Atomkomplex angefügt wird.

Anfügung von  
NH<sub>2</sub> und Imid-  
verkettung.

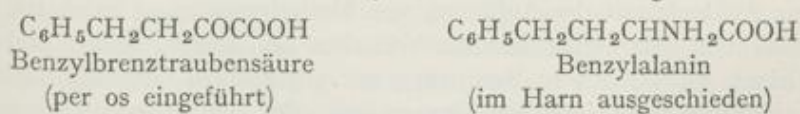


Kohlensäure    Ammoniak                      Harnstoff.



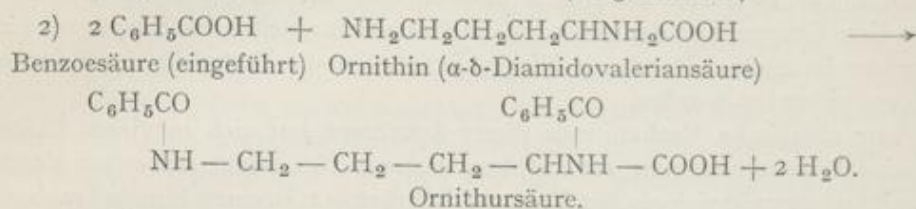
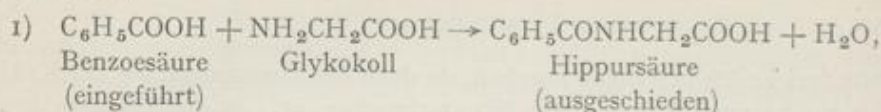
Carbaminsäure    Sulfanilsäure                      Sulfanilcarbaminsäure.

Die Anfügung der NH<sub>2</sub>-Gruppe kann sogar zur Bildung von Amidosäuren führen, wie das Verhalten der Benzylbrentraubensäure zeigt.



Führt man organische Säuren zu, so beobachtet man unter geeigneten Bedingungen Reaktionen, welche der Eiweißsynthese analog sind. An die Carboxylgruppe fügten sich unter Wasseraustritt Amidosäurereste und zwar Glykokoll oder Ornithin an, so daß ein größeres Molekül im Harn ausgeführt wird, welches zwei oder drei durch NH verkettete Kohlenstoffkerne enthält. Das

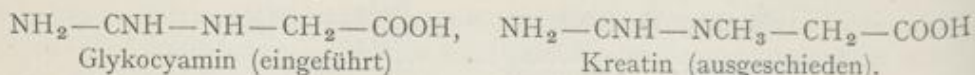
bekannteste Beispiel dieses Vorganges ist die Bildung der Hippursäure, welche erfolgt, sobald dem Säugetierkörper Benzoesäure zugeführt wird. Gibt man dieselbe Säure dem Huhn, so findet man im Harn statt der Hippursäure ein anderes Produkt, welches durch Vereinigung der Benzoesäure mit dem Ornithin, einer  $\alpha$ - $\delta$ -Diamidovaleriansäure entstanden ist, entsprechend den folgenden Formeln:



Noch ein anderer Baustein der Proteinstoffe, nämlich das Cystein, steht im Säugetierkörper für eine Synthese zur Verfügung. Füttert man Brombenzol an Hunde, so erscheinen im Harn höhermolekulare Stoffe, die bei der Zersetzung Cystein liefern, deren Bildung jedoch den eben erwähnten Vorgängen nicht analog ist. Eher könnte man eine andere Synthese, nämlich die Anfügung der Acetylgruppe an die  $\text{NH}_2$ -Gruppe, wie sie sich in der Bildung der Acetylamidobenzoesäure zu erkennen gibt, mit der Hippursäurebildung vergleichen.

Anfügung von  
Alkylen an  
Stickstoff.

Die in organischen Atomkomplexen enthaltene Imidogruppe ist auch befähigt, ein Alkyl beim Durchgang durch den Organismus aufzunehmen. Dies wird durch das Verhalten des Glykocyamins bewiesen, welches im Kaninchenkörper eine Umwandlung in Kreatin erfährt.



Auch das tertiär gebundene Stickstoffatom des Pyridins vereinigt sich mit Methyl in der Weise, daß eine Pyridiniumverbindung gebildet wird.



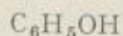
Pyridin (eingeführt)      Methylpyridiniumhydroxyd (ausgeschieden).

Eine Analogie mit der Anfügung von Methylgruppen an Stickstoff haben wir vielleicht in dem eigentümlichen Verhalten des Arsens, Tellurs und Selens zu erblicken, welche sich in Berührung mit organischen Geweben oder unter der Einwirkung von tierischen Orgazellen oder von Pilzvegetationen mit Methyl- oder Äthylgruppen beladen, so daß flüchtige Alkylbindungen dieser Metalloide entstehen.

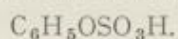
Bildung von  
Ethern.

Wir haben eben gesehen, daß der tierische Organismus die Fähigkeit besitzt, an zugeführten Atomkomplexen eine Imidverkettung zu bewirken analog derjenigen, welche in den Proteinen vorhanden ist. Andere Versuche haben das

gleiche für die in den Polysacchariden und den Fetten vorhandene Sauerstoffverkettung erwiesen. Zugleich zeigte sich bei solchen Versuchen, daß auch Bausteine der Polysaccharide in den tierischen Geweben für solche Synthesen zur Verfügung stehen, ebenso wie dies bezüglich der Proteinbausteine der Fall ist. Sehr klar tritt die esterartige Bildung bei den gepaarten Schwefelsäuren hervor, welche nach Einführung von Phenolen im Harn gefunden werden.



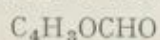
Phenol (eingeführt)



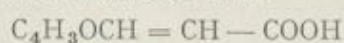
Phenolschwefelsäure (ausgeschieden).

Die Einführung der gleichen Substanz ruft aber noch eine zweite Synthese hervor, nämlich die Bildung einer glykosidartigen Verbindung, welche auf der Anfügung einer von der Glykose abgeleiteten Aldehydsäure, der „Glykuronsäure“ beruht. Vermutlich erfolgt zunächst in solchen Fällen die Paarung des eingeführten Körpers mit Glykose und eine nachträgliche Oxydation des angefügten Glykosemoleküls zu Glykuronsäure. Solche Synthesen sind durch Einführung verschiedener organischer Gruppen bewirkt worden, und offenbar ist auch die Form der Vereinigung eine verschiedene, da man in einzelnen Fällen Glykuronsäureverbindungen von esterartigem Charakter beobachtet hat.

Auch die Entstehung größerer Kohlenstoffreihen kann durch Fütterungsversuche ähnlicher Art erläutert werden. Als ein Beispiel dieser Art mag das Verhalten des Furfurols angeführt werden, das beim Durchgang durch den Organismus zum Teil in Furfurakrylsäure verwandelt wird.



Furfurol (eingeführt)



Furfurakrylsäure (ausgeschieden).

Wenn es als eine Aufgabe der Biochemie gelten muß, die im lebenden Körper verlaufenden Reaktionen mit den in vitro vollzogenen unter gemeinsame Gesichtspunkte zu bringen, so verdient dieser Vorgang ein besonderes Interesse. Denn er ist einem technischen den Chemikern wohlbekannten Prozeß: der „Perkinschen Reaktion“ in seinem Resultat ganz gleich; ob auch in seinem Verlauf, müssen wir unerörtert lassen.

In ähnlicher Weise werden nach neueren Untersuchungen auch Acetaldehyd und Glycerin umgewandelt, welche beide in Acetessigsäure übergehen sollen.

**Zersetzungs Vorgänge.** Die im vorigen Abschnitt geschilderten Untersuchungen mögen eine Vorstellung davon geben, in welcher Weise man die synthetischen Vorgänge des tierischen Stoffwechsels auf eine unseren chemischen Theorien entsprechende Grundlage zu stellen versucht. Unsere heutigen Kenntnisse tragen den Charakter zufälliger vereinzelter Befunde, aber sie geben doch eine Vorstellung von der Mannigfaltigkeit der Mittel, die dem Organismus für synthetische Funktionen zu Gebote stehen. Reichhaltiger sind unsere Erfahrungen über den Abbau, aber auch hier ist es bis jetzt nur in einzelnen Fällen gelungen, aus dem Gewirr der nebeneinander verlaufenden Vorgänge einzelne hervorzuheben und einer systematischen Betrachtung zugänglich zu machen.

Bildung von  
Kohlenstoff-  
ketten.

**Hydrolyse.** Der Wasserentziehung, die bei vielen synthetischen Prozessen beobachtet wird, steht hier die Zersetzung unter Eintritt von Wasser, die „Hydrolyse“ gegenüber. Für das Studium dieser Vorgänge ist keines der vorhin erwähnten Hilfsmittel so wichtig geworden, wie die Untersuchung der Fermentwirkungen. Die den Zellen zu Gebote stehenden Fermente können die Lösung eines Zusammenhanges herbeiführen, der zwischen dem Kohlenstoff einerseits und dem Sauerstoff oder Stickstoff andererseits bestanden hat. Wie wir die Bildung des Harnstoffs aus Kohlensäure und Ammoniak unter Austritt von Wasser als eines der einfachsten Beispiele eines synthetischen Vorganges angeführt haben, so können wir den durch niedere Organismen herbeigeführten Zerfall des Harnstoffs in die erwähnten Komponenten, der unter Eintritt von Wasser vor sich geht, als ein Beispiel für die Hydrolyse betrachten. Die Imidbindung zwischen zwei kohlenstoffhaltigen Gruppen, welche nach den vorausgehenden Erörterungen den Proteinen und zahlreichen anderen Produkten der Tiere und Pflanzen eigen ist, wird durch die innerhalb oder außerhalb der Zelle wirkenden Fermente zerlegt.

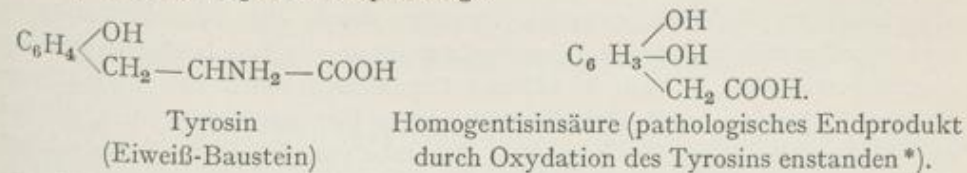
So wird die Auflösung der Proteinstoffe herbeigeführt, welche den Transport und die „Umrangierung“ des Proteinmoleküls im wachsenden Gewebe möglich macht, oder die Zersetzung und Umformung in andere, nicht proteinartige Stoffe vorbereitet.

In gleicher Weise und für ähnliche biologische Verrichtungen wird auch die Sauerstoffbindung gelöst, die in den Kohlehydraten und Fetten vorhanden ist. Unter dem Einfluß bestimmter Fermente in Tieren und Pflanzen zerfallen die Hexobiosen und die Polysaccharide in ihre Bausteine, und so erfolgt die „Verseifung“ der Fette unter Aufnahme der Elemente des Wassers. Es ist heute mehr und mehr zur Gewißheit geworden, daß diese Auflösung der Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darm der Tiere und ebenso bei niederen pflanzlichen Organismen in der Regel vorausgeht.

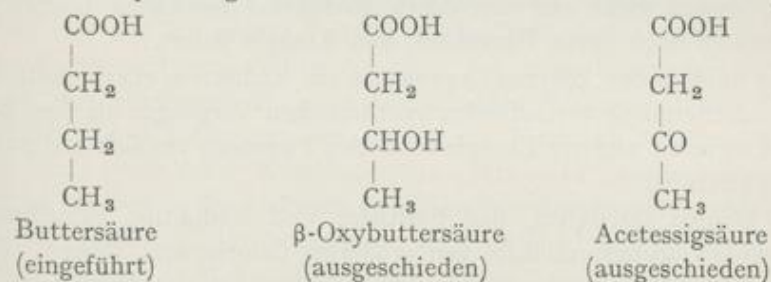
**Oxydationsvorgänge.** Neben der Hydrolyse verlaufen im Innern der tierischen und pflanzlichen Organe Oxydationsprozesse, welche für den Umsatz der Energie im Tierkörper von der allergrößten Bedeutung sind. Die Untersuchungen über die physiologische Oxydation, welche sogleich nach der Entdeckung des Sauerstoffs — „der Lebensluft“ — begannen, wurden durch die Vergleichung der Einnahmen und Ausgaben des Organismus, durch Fütterungsversuche an Säugtieren, durch Durchleitungsversuche an isolierten Organen, durch Beobachtungen an niederen Organismen ebenso ausgebaut, wie die Lehre von der physiologischen Synthese.

In ähnlicher Weise hat man nun das Schicksal der Eiweißbausteine im tierischen Stoffwechsel verfolgt, und die bei diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate sind um so bedeutungsvoller geworden, da sie auch auf pathologische Erscheinungen ein Licht werfen. Sie konnten in Zusammenhang gebracht werden mit dem Auftreten solcher Stoffe, die nur bei krankhaft verändertem Stoffwechsel im Harn auftreten, während sie normaler Weise nur Zwischenprodukte, nicht Endprodukte darstellen.

Die aus dem Protein hervorgehenden Amidosäuren werden über die Stufe der Oxysäuren durch Oxydation in Ketonensäuren übergeführt, indem die Gruppe  $\text{NH}_2$  zunächst durch  $\text{OH}$  ersetzt wird. Eine weitere Oxydation kann nun zur Abspaltung von Kohlensäure und zur Bildung einer neuen Carboxylgruppe führen, wie das folgende Beispiel zeigt:



Bei der Untersuchung der Oxydation fester Säuren im tierischen Körper hat sich ergeben, daß das zweitnächste Kohlenstoffatom der Kette von der Carboxylgruppe aus gerechnet — d. h. das in „ $\beta$ -Stellung“ befindliche Kohlenstoffatom — für die Aufnahme des Sauerstoffs am meisten empfänglich ist. So erklärt sich das Auftreten von Stoffen wie Acetessigsäure und Oxybuttersäure, die unter pathologischen Verhältnissen im Harn erscheinen\*\*).



In diesem Falle hat sich eine bemerkenswerte Analogie der Oxydationsprozesse innerhalb und außerhalb des Organismus ergeben; denn die künstliche Oxydation durch Wasserstoffsperoxyd greift an der gleichen Stelle an.

Als weitere Beispiele für derartige Oxydationsvorgänge mag die Umwandlung des Ammoniaks in salpetrige Säure und weiterhin in Salpetersäure angeführt werden, welche durch bestimmte Bakterienformen (Nitrobacter, Nitromonas) bewirkt wird, oder die Oxydation von freiem Wasserstoff bei Gegenwart von Sauerstoff zu Wasser durch den Bacillus pantotrophus, die Oxydation des Schwefelwasserstoffs zu freiem Schwefel und weiterhin zu Schwefelsäure durch die Beggiatoen. Das chemische Studium dieser Vorgänge an den niedersten Formen der Organismen ist für die allgemein physiologische Betrachtung um so wichtiger gewesen, da in diesen Fällen die Bedeutung der biochemischen Umsetzung für den Energiehaushalt besonders deutlich ersichtlich ist. Alle diese Oxydationsvorgänge sind exothermische, und die bei ihnen gewonnene Energie wird dann weiterhin für die Zwecke des Organismus, z. B. für synthetische Vorgänge verwendet.

\*) Bei der Oxydation findet zugleich eine Verschiebung der  $\text{OH}$ -Gruppe am Benzolkern statt.

\*\*\*) Daneben ist auch eine anderweitige Bildung dieser Substanzen möglich.

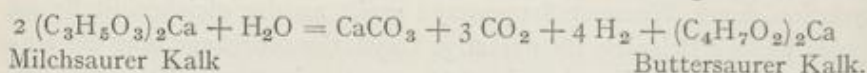
Reduktions-  
prozesse.

Neben den Oxydationen beobachten wir aber auch die umgekehrten Prozesse, neben der Tätigkeit der nitrifizierenden Bakterien die denitrifizierenden, welche die durch Nitromonas gebildete Salpetersäure wieder zu salpetriger Säure oder diese zu freiem Stickstoff reduzieren. Gewisse Spirillenformen sind imstande, die Schwefelsäure in Schwefelwasserstoff umzuwandeln, und die mannigfaltigen Reduktionsvorgänge, welche durch die Fäulnisorganismen hervorgerufen werden, spielen beim Stoffumsatz an der Erdoberfläche eine bedeutungsvolle Rolle. Auch in höheren Organismen lassen sich Reduktionsprozesse nachweisen, muß doch die Bildung von Fett aus Kohlehydrat, die bei der Mästung der Säugetiere in großem Maßstabe vor sich geht, als ein solcher Prozeß angesehen werden. Das Vorkommen derartiger Vorgänge, bei welchen Energie gebunden wird, läßt sich nur verstehen, wenn man die Summe der gleichzeitig verlaufenden biochemischen Prozesse überblickt. Die Organismen, welche die Schwefelsäure zu Schwefelwasserstoff reduzieren, vollführen diesen Prozeß bei Abwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff. Sie benutzen den durch Reduktion des Sulfats gewonnenen Sauerstoff, um eine Oxydation zu bewirken, welche nicht nur den durch Reduktion bewirkten Energieverlust deckt, sondern noch einen Überschuß von Energie liefert.

So ist auch in den höheren Organismen die Reduktion ebenso aufzufassen, wie die endothermisch verlaufenden synthetischen Vorgänge: als eine Erscheinung, welche neben anderen Energie bildenden Prozessen verläuft und nur durch diese möglich wird.

Reduktion neben  
Oxydation.

Wir können feststellen, daß Synthese und Reduktion gemeinsam zur Bildung eines Gärungsproduktes von größerem Calorienwert führen. Dies ist der Fall bei der Buttersäuregärung, durch welche aus der Milchsäure, einem Körper mit drei Kohlenstoffatomen, eine Kette mit vier Kohlenstoffatomen gebildet wird. Hoppe-Seyler führte für diesen Prozeß folgende Formel an:



Würden wir nur diese beiden organischen Säuren miteinander vergleichen, so könnten wir zu dem unrichtigen Schluß kommen, daß hier ein endothermischer Prozeß vorhanden sei; aus der Betrachtung des ganzen Vorganges aber ergibt sich, daß die Oxydation eines Teils der Kohlenstoffatome die Energie für die Reduktion anderer und für die Synthese liefert.

Dies Beispiel zeigt, wie Oxydation und Reduktion, exothermische und endothermische biochemische Vorgänge miteinander gekoppelt sein können. So werden auch Aldehyde durch ein in den Organen gebildetes hydrolysierendes Ferment in der Weise umgewandelt, daß das eine Molekül Aldehyd zu Alkohol reduziert und gleichzeitig das andere zu einer Säure oxydiert wird. Durch die Tätigkeit der Fäulnisorganismen wird Sumpfgas neben Kohlensäure, durch die Hefen Alkohol neben Kohlensäure erzeugt. Wir haben gesehen, daß die früher besprochenen Vorgänge, welche die Zersetzung der Proteine, der Polysaccharide und Fette bewirken, auch abgetrennt von dem lebenden Proto-

plasma in wäßriger Flüssigkeit verfolgt werden konnten und daß man sie auf bestimmte wirksame Prinzipien, die Fermente zurückführt. Dasselbe ist auch bei einigen der zuletzt erwähnten Reaktionen möglich gewesen, wenn auch die betreffenden Fermente im allgemeinen weniger widerstandsfähig und deshalb schwieriger zu untersuchen sind.

Diese Betrachtung führt zu den Fermenten zurück, auf die wir im Laufe der bisherigen Darstellung schon häufig Bezug genommen haben.

Die Fermente und ihre Wirkungen. Wenige Gebiete der Biochemie stehen in so enger Berührung mit der theoretischen Chemie, wie die Fermentlehre. Als sich das Interesse der Chemiker an der Reaktionskinetik vermehrte, ergaben sich auch für die Fermentlehre neue Anregungen, zugleich wirkte die schnelle Entwicklung der Bakterienkunde, der Ausbau stereochemischer Vorstellungen und der Fortschritt der Gärungstechnik fördernd ein.

Aus den vorhergehenden Erörterungen ergibt sich, daß die physiologischen Funktionen der Fermente hauptsächlich in einem Abbau organischer Stoffe bestehen und daß ein großer Teil der in der Zelle verlaufenden Zersetzungsprozesse durch die Fermente bewirkt wird. Bei vielen Fermenten ist eine wirksame und eine unwirksame Form zu unterscheiden, letztere wird als „Zymogen“ bezeichnet. In den Drüsenzellen, welche die Fermente bereiten, ist das Zymogen oft in Form feiner Körnchen oder „Granula“ nachzuweisen, je nach Bedürfnis kann es in die wirksame Modifikation übergeführt werden. So ist es verständlich, daß die Zelle imstande ist, verschiedene Fermente in sich zu bergen und bald das eine, bald das andere innerhalb oder außerhalb ihres Gebietes zur Wirkung kommen zu lassen.

Bei der Untersuchung der wirksamen Sekrete und Gewebsextrakte hat sich ergeben, daß die in ihnen enthaltenen Fermente verschiedenartig sind. Sie unterscheiden sich dadurch, daß die einen nur auf dieses, die anderen nur auf jenes Substrat zu wirken vermögen. Auf Grund dieser Eigentümlichkeit ergibt sich die Möglichkeit, aus der großen Menge der fermentativ wirkenden Agentien einzelne Gruppen scharf hervorzuheben, z. B. diejenigen Fermente, welche eine Hydrolyse der organischen Substanz bewirken, oder die Oxydasen, welche eine Oxydation vermitteln. Unter den hydrolytisch wirksamen Fermenten kann man solche unterscheiden, welche eine Imid- oder Amidbindung lösen, und solche, die eine Sauerstoffbindung, etwa von ester- oder ätherartigem Charakter, aufheben. Die gelöste Bindung kann im ersteren Falle etwa folgende sein  $\dots C-NH-C\dots$ , im letzteren Falle  $\dots C-O-C\dots$ . Die vorhergehenden Erörterungen haben gezeigt, daß beide Bindungsarten in der Zelle vorhanden sind und daß die erstere für die Proteine, die letztere für die Kohlehydrate typisch ist. Zu den „imidolytischen“ Fermenten gehören also die „Proteasen“ oder „proteolytischen“ Fermente, unter denen man wiederum eine größere Zahl unterscheidet, die je nach der Art der von ihnen angegriffenen Atomgruppen und je nach den Bedingungen ihrer Wirksamkeit verschieden

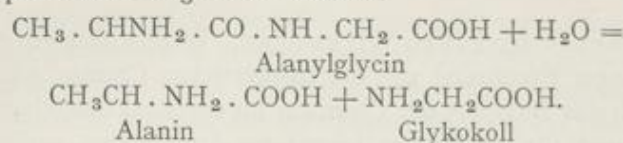
Hydrolysierende  
Fermente.



sind. Zu ihnen gehört das Pepsin, welches nur bei einer gewissen Säurekonzentration die Proteine angreift und dessen Wirkung sich auf die Abspaltung größerer Teile des Proteinmoleküls (der Albumosen und Peptone) beschränkt. Hierzu gehört die Gruppe der tryptischen Fermente, welche das Protein nicht nur in die Albumosen und Peptone, sondern weiterhin in Polypeptide und diese letzteren größtenteils in die einzelnen Bausteine zerlegen.

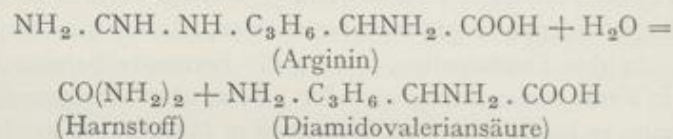
Enzymatische  
Lösung einer  
Stickstoff-  
Bindung.

So zerfällt das Alanyl-glycin unter der Einwirkung des im Pankreassaft enthaltenen Trypsins nach folgendem Schema:



Dies Beispiel ist zugleich imstande zu zeigen, in welchem Maße das Ferment einer bestimmten Funktion angepaßt ist, denn die isomere Verbindung, in welcher das Glycyl als Acyl auftritt, das Glycylalanin, wird von diesem Trypsin nicht angegriffen.

In ähnlicher Weise wirkt die Arginase, welche nach der folgenden Formel eine Zersetzung des Arginins herbeiführt:



Zu den Proteolysen scheint auch die Einwirkung des Labferments auf Casein zu gehören. Hierbei bildet sich das Paracasein, welches durch Kalk in eine unlösliche Verbindung umgewandelt wird.

Auch Amidogruppen werden unter Bildung von Ammoniak abgespalten. Von den mannigfachen Zersetzungen, welche auf diese Weise herbeigeführt werden, sei die des Harnstoffs genannt, die wir bereits früher erwähnt haben. Ähnliche Prozesse können zur Umwandlung der Amidosäuren oder der Purinderivate führen.

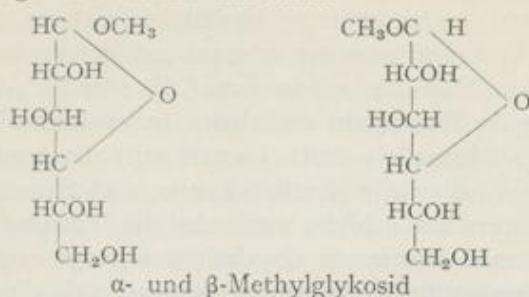
Lösung einer  
Sauerstoff-  
bindung.

Diesen fermentativen Einwirkungen stehen andere gegenüber, welche die Fette in Glycerin und Fettsäuren spalten, fernerhin solche, die Glykoside, Doppelzucker und Polysaccharide zerlegen. Sie lösen die Verbindung, welche durch ein Sauerstoffatom bewirkt wird, und können demgemäß als „oxylytische“ Fermente bezeichnet werden.

„Spezifische“  
Wirkung der  
Fermente.

Je weiter die Kenntnis dieser Fermentwirkungen vorgedrungen ist, um so deutlicher tritt die spezifische Wirkung derselben hervor. Dies zeigt sich nicht nur in den Fällen, wo geringe Verschiedenheiten der Konstitution obwalten, sondern auch die Konfiguration der Moleküle, d. h. Verschiedenheiten, welche nur dadurch verständlich gemacht werden, daß man sich die Atome im dreidimensionalen Raum angeordnet vorstellt, sind maßgebend für ihre Angreifbarkeit durch dieses oder jenes Ferment. Diese Erscheinung gehört einer bedeutungsvollen Reihe von Vorgängen an, die wir weiter unten noch zu besprechen haben.

Als ein einfaches Beispiel für einen derartigen Vorgang wählen wir die von Emil Fischer studierte Zerlegung der beiden Methylglykoside, welche beide aus Methylalkohol und Glykose künstlich zusammengefügt sind und durch Fermente wieder in diese Bestandteile zerlegt werden. Ihre Zusammensetzung läßt sich durch folgende Formeln darstellen:



Das eine Ferment (Emulsin) greift nur die eine Modifikation, das andere (Hefeenzym) nur das zweite Glykosid an.

Wie wir oben gesehen haben, entstehen durch die Vereinigung der einfachen Zuckerarten Verbindungen, die aus zwei oder drei oder mehreren durch ein Sauerstoffatom vereinigten Bausteinen zusammengesetzt sind. In ihnen sind die reaktionsfähigen Gruppen der Moleküle zum Teil gebunden, und das Ganze ist weniger beweglich und einer Zersetzung weniger zugänglich.

Weiterhin haben wir oben erwähnt, daß sowohl Kohlehydrate wie Proteine aus solchen Ruheformen wieder mobilisiert werden, indem sie wieder in die einzelnen Bausteine aufgelöst werden. Derartige Prozesse werden durch Fermente vollzogen, und auch hier zeigt sich, daß die Wirkung der einzelnen Fermente aufs schärfste an die chemische Konstitution des Substrats gebunden ist. So z. B. ergab sich, daß die Maltose, welche aus zwei Glykosemolekülen zusammengesetzt ist, zu ihrer Zerlegung eines anderen Fermentes bedarf, wie die Laktose, welche aus Glykose und Galaktose besteht; ein drittes Ferment ist nötig, um den aus Glykose und Fruktose bestehenden Rohrzucker zu zerlegen. Andersartig sind wiederum die Fermente, welche die Aufspaltung der Stärke und anderer höhermolekularer Polysaccharide bewirken.

Wir haben eben gesehen, daß das Studium der hydrolytischen Vorgänge, welche sich in den Organen der Tiere und Pflanzen vollziehen, dadurch eine sichere Grundlage erlangt hat, daß es gelungen ist, diese Prozesse auch *in vitro* zu verfolgen, indem man sie mit Hilfe des dem Organismus entnommenen Ferments in Gang brachte. Auf diese Weise ist es möglich geworden, diese physiologischen Vorgänge auf der Grundlage der Strukturchemie zu bearbeiten.

Die gleiche Art der Forschung bahnt sich auch für die Lehre von der physiologischen Oxydation allmählich an. Es ist möglich, aus lebenden Teilen, besonders aus Pflanzen Stoffe zu gewinnen, welche die Oxydation vermitteln und den Fermenten ähnlich sind. Auf der Wirkung derartiger fermentartiger Substanzen beruht die Bräunung, welche gewisse tierische Flüssigkeiten, z. B.

Oxydierende  
Fermente.

das Blut von Insekten, oder pflanzliche Teile, z. B. durchschnittene Früchte erleiden; auch für die Technik, z. B. für die Bereitung des japanischen Lacks sind diese Vorgänge verwertet worden. Ihr genaueres Studium hat ergeben, daß auch hier spezifische Wirkungen vorhanden sind. Eines dieser Fermente, die Tyrosinase, vermag das Tyrosin in wäßriger Lösung zu oxydieren, wohl in ähnlicher Weise, wie dies S. 397 angegeben ist, ein anderes, die Laccase, wirkt nicht auf Tyrosin und nicht oder nur schwach auf Monohydroxybenzole, wohl aber auf solche Benzolderivate, welche zwei OH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppen in Para- oder Orthostellung im Benzolkern enthalten. In gewissen Fällen, nämlich bei der Zersetzung des Pyrogallols durch Laccase tritt die Analogie mit den Respirationsvorgängen auch darin deutlich hervor, daß Sauerstoff aus der Luft absorbiert und Kohlensäure gebildet wird. Auf die Wirkung anderer ähnlicher Fermente bezieht man bestimmte Oxydationsvorgänge, welche in tierischen Organen oder in Organextrakten zu beobachten sind, z. B. die Umwandlung von Aldehyden in Säuren, die Oxydation von Zucker, die Bildung von Harnsäure aus sauerstoffärmeren Purinderivaten.

Zymasen.

In neuerer Zeit ist es auch möglich gewesen, eine Reihe anderer biochemischer Vorgänge, welche sich weder den Hydrolysen noch den Oxydationserscheinungen anreihen, in Lösungen zu untersuchen und auf Fermente zurückzuführen. Es sind dies die „Zymase“wirkungen. Zu ihnen gehört die Milchsäuregärung und die Alkoholgärung. Beide können durch Preßsäfte von Bakterien bzw. von Hefeorganismen hervorgerufen werden. An die Untersuchung dieser Vorgänge hat sich die Diskussion der Frage geknüpft, ob die Milchsäurebildung als die erste Phase der Alkoholgärung aufzufassen sei und ob die Zersetzung des Zuckers in den Organen des Tierkörpers nach dem Schema dieser Gärung verläuft.

Rätselhaft ist die physiologische Bedeutung der Katalase, eines Fermentes, welches Wasserstoffhyperoxyd in Wasser und molekularen Sauerstoff zerlegt und welches in Tieren und Pflanzen allgemein verbreitet ist.

Katalyse.

Die Vorstellungen über das Wesen der Fermentwirkungen sind von jeher beeinflußt worden durch die Beobachtung von gewissen Vorgängen, die außerhalb der Organismenwelt verlaufen, und von bestimmten Wirkungen anorganischer Stoffe, deren Ähnlichkeit mit den Fermentwirkungen schon den älteren Chemikern auffallen mußte. Berzelius betrachtete direkt die Einwirkung von Schwefelsäure und von Diastase auf Stärke als den gleichen Vorgang und ebenso die Zersetzung von Wasserstoffsperoxyd durch Platin und durch Fibrin. Er bezeichnete diesen Prozeß als „Katalyse“. Also auch die Fermente sind „Katalysatoren“, d. h. Stoffe, welche die Katalyse hervorrufen. Nach der heutigen Anschauungsweise erblickt man die wesentlichste Eigentümlichkeit der Katalysatoren darin, daß sie chemische Reaktionen, welche für sich sehr langsam verlaufen, beschleunigen. Die Beschleunigung findet in der Weise statt, daß der Katalysator sich nicht oder doch nicht in stärkerem Maße an der Reaktion beteiligt oder daß die Beschleunigung vor sich geht, „ohne daß stets eine stöchiometrisch-äquivalente Beziehung der eventuell um-

gewandelten Menge des sogenannten Katalysators zu der Menge der anderen umgewandelten Substanzen, der sogenannten Substrate, besteht“ (Bredig). Aus dieser Definition ergibt sich, daß der Begriff Katalysator ein sehr umfassender ist. Sogar der Zusatz eines Lösungsmittels kann als Beschleuniger einer Reaktion wirken, da chemische Reaktionen in verschiedenen Lösungsmitteln mit verschiedenen Geschwindigkeiten verlaufen.

Verfolgt man auf Grund solcher Anschauungen die Wirkung der Katalysatoren im einzelnen, so zeigt sich eine große Verschiedenheit des Verlaufs. Einzelne Katalysatoren und einzelne Fermente führen die eingeleiteten Reaktionen im homogenen System nicht zu Ende, vielmehr verlangsamt sich die Reaktion allmählich mehr und mehr und zum Schluß bleibt sie völlig stehen oder die Geschwindigkeit wird unmeßbar gering. Dies kann durch verschiedene Umstände bedingt werden, z. B. dadurch, daß der Katalysator auf irgend eine Weise zum Verschwinden gebracht, etwa durch die Reaktionsprodukte unwirksam gemacht wird, oder auch dadurch, daß sich ein echtes chemisches Gleichgewicht zwischen den Ausgangsprodukten und den Endprodukten der Reaktion herstellt. Aus dem letzteren Fall ergeben sich einige sehr wichtige physiologische Schlußfolgerungen. Zunächst die Folgerung, daß es möglich sein muß, durch Entfernung der Reaktionsprodukte ein neues Gleichgewicht herzustellen und auf diese Weise die Reaktion zu Ende zu führen. Weiterhin ist zu beachten, daß das Gleichgewicht von beiden Seiten aus erreicht werden kann. Bringt man z. B. Äthylacetat und Wasser unter gewissen Bedingungen zusammen, so zerfällt durch Hydrolyse etwa ein Drittel des Äthylacetats in Alkohol und Essigsäure und es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Äthylacetat, Wasser, Alkohol und Essigsäure her. Dasselbe Gleichgewicht, welches aus  $\frac{1}{3}$  Mol Alkohol,  $\frac{1}{3}$  Mol Essigsäure,  $\frac{2}{3}$  Mol Äthylacetat und  $\frac{2}{3}$  Mol Wasser besteht, wird aber auch durch die Einwirkung von Alkohol auf Essigsäure erreicht — im letzteren Fall ist der Prozeß also ein synthetischer geworden. Wenn nun derartige zu einem Gleichgewicht führende Prozesse durch Fermente in Gang gebracht werden, so ist die Möglichkeit gegeben, daß sich durch ihre Vermittlung in den lebenden Organen synthetische Vorgänge vollziehen und zwar in besonders erfolgreicher Weise dann, wenn durch stetige Entfernung gewisser angehäufter Reaktionsprodukte dafür gesorgt wird, daß das Gleichgewicht im Sinne einer möglichst weitgehenden Synthese verschoben wird.

In der Tat hat man Synthesen durch Fermente beobachtet und zwar im Bereich der Kohlehydrate und Glykoside, der Ester und speziell der Fette, auch bezüglich der Proteinstoffe liegen einzelne Angaben vor. Freilich ist man bei diesen Versuchen auf einzelne Tatsachen gestoßen, welche den theoretischen Erwartungen nicht vollständig entsprachen. Zum Beispiel hat sich gezeigt, daß die Maltose durch das vorhin genannte Ferment Maltase in zwei Moleküle Glykose zerlegt wird — andererseits hat man beobachtet, daß das gleiche Ferment die beiden Glykosemoleküle wieder zu einem Doppelzucker vereinigt. Dieser Doppelzucker ist aber nicht Maltose, sondern Isomaltose, welche sich wahrscheinlich stereochemisch von der Maltose unterscheidet. Die Isomaltose

wird nicht durch Maltase, wohl aber durch ein anderes Ferment, das Emulsin zerlegt. Läßt man nun letzteres auf Glykose wirken, so bildet sich durch die Vereinigung der beiden Glykosemoleküle nicht Isomaltose, sondern Maltose. Derartige Vorgänge bedürfen noch der Aufklärung, trotzdem steht das Prinzip der fermentativen Synthese fest. Wir haben hier eine von der theoretischen Chemie geforderte und durch das Experiment bestätigte Erscheinung vor uns, welche eine unabsehbare Bedeutung für die Aufbauprozesse im Tier- und Pflanzenkörper besitzt.

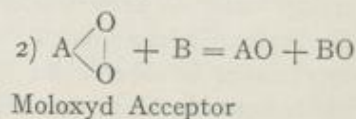
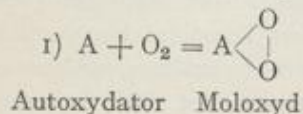
**Theoretisches über die physiologische Oxydation.** In ähnlicher Weise hat man durch theoretische Betrachtungen ein Verständnis zu gewinnen versucht für das Zustandekommen der physiologischen Oxydation und der die Oxydation vermittelnden Katalyse. Besonders zwei Fragen haben im Mittelpunkt der Diskussion gestanden: Wie ist es zu erklären, daß ein Körper, welcher sich selbst oxydiert, oft gleichzeitig die Oxydation eines zweiten Körpers hervorruft? Und fernerhin: Wie kommt es, daß in einem Fäulnisgemisch und ebenso unter Umständen im Körper der höheren Tiere bei Abwesenheit von Sauerstoff eine Reduktion, bei Gegenwart von Sauerstoff hingegen eine Oxydation beobachtet wird?

Anschauungen  
Hoppe-Seylers.

Eine Theorie, welche eine befriedigende Erklärung hierfür zu bieten schien, war die von Hoppe-Seyler. Die Lebensprozesse der Fäulnisorganismen, denen nach Hoppe-Seylers Ansicht diejenigen der höheren Tiere in Parallele zu stellen sind, bilden bei Abwesenheit von Sauerstoff Wasserstoff, es kann also unter diesen Umständen eine Reduktion vor sich gehen. Bei Gegenwart von Sauerstoff hingegen wird durch die sauerstoffbegierigen Substanzen oder die freien Wasserstoffatome das Molekül des atmosphärischen Sauerstoffs zerlegt. Indem die Wasserstoffatome das eine Sauerstoffatom aufnehmen, setzen sie das andere in Freiheit, und dieses ist imstande, die kräftigsten Oxydationen zu vollführen.

Ansichten  
Traubes.

Andere Forscher nehmen nach dem Vorgang von Traube die intermediäre Bildung von Hyperoxyden an. Die zu oxydierende Substanz fügt sich zunächst an ein ganzes Sauerstoffmolekül an. Auf diese Weise wird ein „Moloxyd“ gebildet, welches in vielen Fällen den Charakter eines Hyperoxydes trägt. Durch diese Bindung ist die innere Festigkeit des Sauerstoffmoleküls gelockert und eines der beiden Sauerstoffatome kann sich dann aus dem ganzen System lösen und zu Oxydationen verwandt werden, wie dies bei der Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds geschieht. So kann der Sauerstoff durch die Vermittlung eines Körpers A, welcher den atmosphärischen Sauerstoff schneller aufnimmt (Autoxydator), auf einen Körper B, welcher den Sauerstoff langsamer oder überhaupt nicht von selbst aufnimmt (Acceptor) übertragen werden. Der Prozeß läßt sich nach folgendem Schema darstellen:



Der zweite Teil der Reaktion kann auch in folgender Weise durch Oxydation einer weiteren Menge des Acceptors fortgesetzt werden:



In diesem letzteren Falle wird der Autoxydator regeneriert und kann als „Katalysator“ den Prozeß stetig von neuem in Gang bringen. Die Eigenart der bei diesen Reaktionen beteiligten Stoffe und die Gegenwart anderer Substanzen kann noch zahlreiche Variationen dieses Vorganges bewirken, die in den lebenden Teilen zur Geltung kommen.

Beziehungen der Stereochemie zur Physiologie. Eine sehr Dreidimensionale Betrachtungsweise. wichtige Beziehung der theoretischen Chemie zur Physiologie hat sich durch die Entwicklung der Stereochemie hergestellt (vgl. Abschnitt IV). Man beobachtete, daß ein Teil der aus Tieren und Pflanzen dargestellten Verbindungen in mehreren Modifikationen von gleicher Zusammensetzung existieren, welche sich durch die in der Ebene des Papiers geschriebenen Formeln nicht erklären ließen. Van't Hoff und Le Bel brachten ein Verständnis für diese Erscheinungen, indem sie bei den Vorstellungen über die Lagerung der Atome die dritte Dimension des Raumes mit zu Hilfe nahmen. Wie die theoretische Chemie lehrt, ergeben sich bei einer solchen Betrachtung in bestimmten Fällen zwei Modelle der Atomgruppierung, welche sich zueinander verhalten wie das Spiegelbild zu dem gespiegelten Gegenstand. Diesen Modellen entsprechen zwei Substanzen von der gleichen Konstitution, aber verschiedener „Konfiguration“. Sie unterscheiden sich voneinander durch ihr krystallographisches, physikalisches, chemisches und physiologisches Verhalten. Diese Unterschiede sind derartig, daß die Eigenschaften der einen Modifikation zum Teil denen der anderen entgegengesetzt sind; z. B. dreht die eine Modifikation in einer Lösung die Ebene des polarisierten Lichtes ebensoweit nach rechts, wie die andere nach links dreht. Durch die Vereinigung gleicher Mengen beider Modifikationen kann eine dritte Form, „die racemische Form“, entstehen, in der die Kompensation der Eigenschaften vorhanden ist, die also z. B. in ihrer Lösung optisch inaktiv ist.

Nun zeigte sich, daß die durch Organismen erzeugten Substanzen, sofern Konfiguration biochemischer Produkte. bei ihnen überhaupt die Möglichkeit dieser Stereoisomerie vorliegt, fast immer in einer der beiden Modifikationen auftreten, daß hingegen bei der künstlichen Synthese gewöhnlich die Bedingungen für die Entstehung beider Modifikationen in gleicher Weise gegeben sind, daß also bei der künstlichen Synthese gewöhnlich ein racemisches Produkt entsteht. Zum Beispiel erscheinen die Proteinstoffe und ihre Bausteine, ferner die Kohlehydrate oder die Cholesterine stets in einer optisch-aktiven Modifikation in den Organismen, während die synthetisch dargestellten Amidosäuren zunächst inaktiv sind.

Demgemäß hat man aus dem Vorhandensein des optischen Drehungsvermögens einer organischen Substanz in gewissen Fällen den Schluß auf einen physiologischen Ursprung gezogen; z. B. hat man aus der optischen Aktivität der Bestandteile des natürlichen Erdöls geschlossen, daß diese die Überreste

tierischer oder pflanzlicher Gebilde von entsprechender Lagerung der Kohlenstoffatome sind.

Asymmetrische  
Spaltung durch  
Fermente.

Die spezifische Wirkung der Fermente, von der bereits früher die Rede war, hat sich in dem Verhalten zu diesen Isomeren deutlich offenbart. In vielen Fällen hat sich gezeigt, daß von zwei Stereoisomeren das eine für ein bestimmtes Ferment, oder für den Träger dieses Fermentes, den Gärungserreger, angreifbar ist, das andere nicht. So z. B. fand Pasteur bei seinen klassischen Untersuchungen über die isomeren Formen der Weinsäure, daß die Traubensäure, welche optisch inaktiv ist, da sie aus einer gleichen Zahl von Molekülen der rechtsdrehenden und der linksdrehenden Weinsäure zusammengesetzt ist, durch die Wirkung niederer Organismen zur Hälfte zersetzt wird. Die Rechtsweinsäure wird aufgezehrt, die Linksweinsäure bleibt übrig. Die Zersetzung ist in diesem Falle eine „asymmetrische“. Man hat nun später vielfach derartige asymmetrische Spaltungen durch Fermente beobachtet, und in gleichem Sinne wirken auch die Zersetzungsprozesse in den höheren Organismen zum Teil asymmetrisch. Als Beispiel sei das Verhalten des Arginins angeführt, dessen racemische Form durch die in tierischen Organen enthaltene Arginase asymmetrisch gespalten wird. Die eine Komponente, nämlich das in der Natur vorkommende rechtsdrehende Arginin, wird durch die Arginase in Harnstoff und Ornithin zerlegt, die andere hingegen nicht. Ähnliches läßt sich beobachten, wenn man einem Säugetier racemisches Leucin zuführt. Andererseits entstehen auch bei den durch Fermente vermittelten Synthesen optisch-aktive Formen.

Konfiguration  
und physiolo-  
gische Wirkung.

Die stereochemische Verschiedenheit kann sich auch durch die Einwirkung auf den Organismus, z. B. auf die Sinnesorgane, bemerkbar machen. Das rechtsdrehende Asparagin besitzt einen süßen, das linksdrehende einen faden Geschmack, und umgekehrt verhält sich das Leucin in seinen beiden Stereoisomeren. Ähnliche Angaben existieren auch bezüglich des Geruchs. Diesen Wirkungen auf die Sinnesorgane sind die Giftwirkungen an die Seite zu stellen, die ebenfalls bei stereoisomeren Formen verschieden sein können. Solche Beobachtungen liegen beim Hyoscyamin, dessen racemisches Produkt das Atropin ist, ferner dem Nikotin, dem Adrenalin und anderen Stoffen vor.

Beziehungen einiger physikalisch-chemischer Ergebnisse zur Physiologie. In den letzten Dezennien sind aus dem Grenzgebiete der Physik und Chemie Anregungen für physiologische Untersuchungen ausgegangen, die zahlreiche Forscher beschäftigt haben und die zum Teil zu einer neuen Betrachtungsweise bekannter Tatsachen, zum Teil auch zu völlig neuen Ergebnissen geführt haben. Ein großer Teil dieser Arbeiten steht mit den Anschauungen über das Wesen der Lösungen und mit der besonders von Svante Arrhenius entwickelten Theorie der elektrolytischen Dissoziation in engem Zusammenhang.

Bedeutung der  
Wasserstoffionen-  
konzentration.

Die Methoden zur Messung der Wasserstoffionenkonzentration haben vielfache Anwendung zur Untersuchung biochemischer Verhältnisse gefunden. Für diese Zwecke dient nicht nur die elektrometrische Methode, sondern auch

ein colorimetrisches, von S. P. L. Sørensen ausgearbeitetes Verfahren, welches auf manche physiologische Objekte leicht anwendbar ist.

Es zeigte sich, daß dem tierischen Organismus ein Regulationsmechanismus zu Gebote steht, vermöge dessen er die Wasserstoffionenkonzentration der Körperflüssigkeiten auf einer bestimmten Höhe erhält, und weiterhin, daß diese Konzentration den Ablauf biochemischer Vorgänge in ähnlicher Weise beherrscht, wie die Temperatur. Besonders deutlich ist dies bei enzymatischen Vorgängen, für die ein innerhalb enger Grenzen schwankendes Optimum der Wasserstoffionenkonzentration aufgestellt werden kann.

Auch die Kolloide und die besonderen Eigentümlichkeiten, welche sich an die im Dispersionsmittel fein verteilten Stoffe knüpfen, haben das Interesse auf sich gelenkt.

Andere Beobachtungen bezogen sich auf den Austausch der Zelle mit den im umgebenden Medium gelösten Stoffen und auf das Eindringen derselben in das Protoplasma. Wenn die besondere Beschaffenheit der Membran das Eindringen nicht gestattet, wohl aber Wasser hindurchläßt, so kann sich bei einer bestimmten Konzentration der umgebenden Salzlösung eine Schrumpfung des Zellinhalts infolge der Wasserentziehung einstellen, bei einer anderen Konzentration hingegen eine Druckerhöhung im Inneren, verbunden mit Aufquellung des Inhalts. Solche Beobachtungen standen in engem Zusammenhang mit den Erscheinungen des Turgors und gewissen Bewegungen von Pflanzenzellen und ihre Untersuchung hat überhaupt den Anstoß zur Entwicklung der Lehre vom osmotischen Druck gegeben.

Weiterhin entstanden im Zusammenhang mit diesen Anschauungen Theorien über die Aufnahme der Stoffe in das Innere der Zelle. In gewissen Fällen glaubt man diese Aufnahme durch die Löslichkeit der aufzunehmenden Stoffe in einer die Membran der Zelle durchtränkenden „Lipoidsubstanz“, d. h. einer Substanz von den Löslichkeitsverhältnissen der Fette oder höheren Alkohole oder Äther, erklären zu können, und diese Anschauungsweise hat sich innerhalb eines bestimmten Bereichs von Erscheinungen als recht fruchtbar erwiesen.

## 2. Beziehungen der Chemie zur speziellen Physiologie.

Wir haben die Beziehungen der Chemie zu der Lehre von der allgemeinen Physiologie in den Vordergrund unserer Betrachtungen gestellt, weil sich in ihnen das Wesen und die Bedeutung der Biochemie am klarsten erkennen läßt. Hier zeigt sich, daß die Biochemie berufen ist, die Grundphänomene des Lebens zu bearbeiten. Aus den allgemein biochemischen Untersuchungen haben sich aber auch Beziehungen der Chemie zu der Lehre von den besonderen Lebenserscheinungen der höheren Tiere und des Menschen entwickelt.

Der Ausbau der Proteinchemie hat einen wesentlichen Einfluß auf die Lehre vom Stoffwechsel, von der Verdauung und Resorption des Menschen und der Säugetiere ausgeübt. Solange man keine Vorstellung von der Gestaltung des Proteinmoleküls hatte, konnten die intermediären Prozesse des Proteinstoffwechsels nicht Gegenstand der Untersuchung sein. Man begnügte sich mit der

Kolloide Stoffe.

Semipermeable Membran.

Bedeutung der Proteinchemie für die Stoffwechsellehre.



Bilanz der Einnahmen und Ausgaben des Säugetierkörpers. „Das Eiweiß“ wurde als ein unbekanntes mit merkwürdigen Eigenschaften begabtes Ganzes betrachtet, dem einzelne Forscher sogar einen lebenden und einen toten Zustand zuschrieben. Erst seitdem der eigentümliche Aufbau des Proteinmoleküls bekannt wurde, war man imstande, die Wirkungen des Eiweißes im Stoffwechsel als Wirkungen seiner Bausteine zu analysieren, festzustellen, welche von diesen Bausteinen sich gegenseitig ersetzen können, in welcher Beziehung das Nahrungseiweiß zum körpereigenen Eiweiß steht, welche Bedeutung für die Bildung und Umformung der Proteinstoffe der Auflösung durch die Verdauungssäfte zukommt.

Bedeutung der  
analytischen  
Chemie für die  
Stoffwechsel-  
lehre.

Die Stoffwechseluntersuchungen an den Säugetieren und ebenso die speziellen Untersuchungen, welche den Bestandteilen der Organe, ihren Funktionen und ihren Sekreten galten, wurden durch die Fortschritte der analytischen Chemie in weitgehendem Maße beeinflusst. Die Titrimethoden wurden speziell der Untersuchung des Harns und anderer Sekrete und Exkrete angepaßt, und besonders erfolgreich war die Methode Kjeldahls zur quantitativen Bestimmung des Stickstoffs, welche seit den achtziger Jahren des verflossenen Jahrhunderts allmählich an die Stelle der älteren Stickstoff- und Harnstoffbestimmungsmethoden trat und die Gewinnung größerer Untersuchungsreihen ermöglichte. Auch die Lehre vom physiologischen Gasaustausch verlangte schnell ausführbare Methoden, und so wurden die klassischen Methoden Bunsens allmählich umgearbeitet oder durch neue ersetzt. Daneben drang der Spektralapparat, das Polarimeter und später auch die kryoskopische Methode in die physiologischen Laboratorien ein. Mit der chemischen Betrachtungsweise der „Stoffwechselforgänge“ verband sich allmählich mehr und mehr eine dynamische, und das Calorimeter wird als Hilfsmittel des Physiologen heute nicht nur für die Bestimmung der Verbrennungswärme von Nahrungsstoffen, sondern in fein ausgearbeiteter Anordnung für die Untersuchung des Wärmehaushalts größerer dem Stoffwechselverbrauch unterworfenen Tiere und auch des Menschen benutzt.

Chemie des  
Blutes und der  
Atmung.

Das Blut ist als ein flüssiges Organ, dessen Veränderungen auch während des Lebens zu studieren sind, der Untersuchung besonders leicht zugänglich gewesen. Nicht nur die chemische Zusammensetzung des Blutfarbstoffs, die wegen ihrer Ähnlichkeit mit gewissen Farbstoffen des Pflanzenreichs und als Muttersubstanz anderer tierischer Farbstoffe ein besonderes Interesse darbietet, sondern vor allem die Bindungsverhältnisse des Sauerstoffs und das Gleichgewicht zwischen dem Oxyhämoglobin, dem Hämoglobin und dem Sauerstoff wurden einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Lebhaft wird heute die Frage diskutiert, ob die Gesetze dieses Gleichgewichts genügen, um den Übergang des Sauerstoffs aus der Lungenluft in das Blut zu erklären, oder ob hierbei andere heute noch unbekannte Kräfte mitwirken — die gleiche Frage erhebt sich in bezug auf die Kohlensäure, die im Blut in verschiedenen Formen gebunden ist.

Osmotischer  
Druck der Kör-  
perflüssigkeiten  
von Meerestieren.

Von den vielen wichtigen Beobachtungen, die sich an die Chemie des Blutes geknüpft haben, sei nur eine erwähnt, weil sie den Einfluß physikalisch-

chemischer Anschauungen auf die Physiologie in besonders deutlicher Weise zeigt. Der im Blute verschiedener Tiere herrschende osmotische Druck, welcher im wesentlichen durch den Salzgehalt des Blutes bedingt und mit Hilfe der Gefrierpunktniedrigung ( $\Delta$ ) gemessen wird, läßt einen Unterschied zwischen höheren und niederen Tieren erkennen, welcher an die Unterschiede der Wärmeregulation erinnert. Der osmotische Druck ist in den Körperflüssigkeiten wirbelloser Seetiere der gleiche wie in dem umgebenden Seewasser ( $\Delta = 2, 3^{\circ}$ ) und paßt sich dem des umgebenden Mediums leicht an. Bei den im Süßwasser lebenden Wirbellosen ist er hingegen gering und sinkt bis auf  $\Delta = 0,2^{\circ}$ . Auch bei den Selachiern ist der osmotische Druck des Blutes dem des Meerwassers gleich, die Teleostier hingegen besitzen in ihrem Blute eine viel geringere Salzkonzentration, hier ist  $\Delta = 0,7 - 1,0^{\circ}$  und bei den im Meere lebenden Reptilien und Säugetieren ist  $\Delta = 0,6 - 0,7^{\circ}$ , also fast so niedrig wie bei den Landsäugetieren ( $\Delta = 0,5 - 0,6^{\circ}$ ). Je höher ein Meerestier im zoologischen System steht, um so mehr ist es in bezug auf den osmotischen Druck seiner Körperflüssigkeiten vom umgebenden Medium unabhängig. Nach diesen Erfahrungen ist es gerechtfertigt, bei den höheren Tieren „osmoregulatorische“ Vorrichtungen anzunehmen, welche in der aufsteigenden Tierreihe in ähnlicher Weise wie die „thermoregulatorischen“ erworben sind.

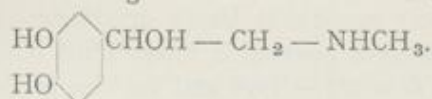
Die chemischen Veränderungen, welche man am arbeitenden Muskel beobachtet hat, und die zahlreichen Versuche über die Quelle der Muskelkraft haben sich noch nicht zu einem einheitlichen Bilde zusammengefügt. Ebenso wenig ist es bisher gelungen, für die Beurteilung der chemischen Vorgänge in den Drüsenzellen solche Gesichtspunkte aufzufinden, deren Erörterung für unsere Betrachtungen wesentlich ist. Wir übergehen daher diese Bestrebungen, um noch ein Forschungsgebiet zu erwähnen, welches in anschaulicher Weise die Rolle gewisser chemischer Gewebsprodukte erkennen läßt.

Vielfache Beobachtungen zeigen, daß eine ausgiebige Wechselwirkung Hormone. zwischen den einzelnen Organen des tierischen Körpers besteht. Das Wachstum derselben erfolgt in gesetzmäßiger Weise, die Größe des einen Teils ist der des anderen angepaßt. Ein Organ vermag für ein anderes, welches etwa untüchtig geworden ist, einzutreten, der Zustand des einen kann für die Funktion eines anderen — ihm selbst fernegelegenen — maßgebend sein.

Man war früher gewohnt, das Nervensystem allein als den Sitz regulatorischer Vorgänge anzusehen, welche das Ebenmaß der Teile des Körpers hervorbringen und das zweckmäßige Ineinandergreifen der verschiedenen Organfunktionen vermitteln. Allmählich hat man aber erkannt, daß außer der Verbindung durch die Nerven noch ganz andere und zwar chemische Hilfsmittel benutzt werden, um diese Wechselwirkungen der Teile des Körpers herzustellen.

Für das Verständnis dieser Vorgänge sei an die besonderen Wirkungen gewisser Gifte erinnert. Das Pilocarpin ruft in erster Linie die Secretion gewisser Drüsen hervor, das Curare lähmt die motorischen Endapparate der Nerven, während das Strychnin die reflexübertragenden Apparate im Zentral-

nervensystem angreift. Diese Beispiele zeigen, daß ein im Körper verbreiteter Stoff, je nach seiner chemischen Konstitution bald dieses, bald jenes Organ beeinflussen kann. Nun hat sich ergeben, daß die Zellen des Tierkörpers selbst Stoffe erzeugen, die auf bestimmte Organe einwirken. Die Marksubstanz der Nebenniere enthält z. B. einen Stoff, welcher auf die Organe des tierischen Körpers so wirkt, als ob die Endapparate der sympathischen Nerven dieser Organe erregt oder erregbar gemacht würden, und es ist gelungen, die Konstitution dieses Stoffs, des „Adrenalins“, als die linksdrehende Modifikation eines Benzolderivates von folgender Konstitution zu erkennen:



Das Adrenalin findet sich im Blut vor, und es kann nicht zweifelhaft sein, daß sein Einfluß sich auch unter normalen Verhältnissen geltend macht, daß es insbesondere auf den Tonus der Gefäßmuskulatur eine stetige Wirkung ausübt.

Man hat die Gewebsprodukte, welche in ähnlicher Weise die Organe miteinander in Verbindung setzen, als „Hormone“ bezeichnet. Ihre Zahl und Mannigfaltigkeit läßt sich heute noch nicht übersehen. In manchen Organen, z. B. in der Schilddrüse lassen sich unter dem Mikroskop bestimmte, als „Kolloid“ bezeichnete Massen erkennen, die in Hohlräumen der Drüse oder in anderen Fällen im Gewebe selbst liegen. Sie werden in die umgebenden Blut- und Lymphräume, oder beim Hirnanhang in den Mittelventrikel des Gehirns übergeführt und entfalten ihre Wirkung, indem sie sich im Säftestrom verbreiten. Ihre chemische Konstitution und ihre physiologischen Wirkungen lassen sich nur in wenigen Fällen so scharf definieren, wie beim Adrenalin. Ihr Einfluß kann sehr verschiedenartig sein — wir wissen z. B., daß durch die Wirkung von gewissen Hormonen die Secretion einzelner Verdauungsdrüsen hervorgerufen werden kann, daß durch andere und zwar aus der Pankreasdrüse stammende Stoffe der Kohlehydratstoffwechsel geregelt wird, daß wiederum andere im buccalen Teil des Hirnanhangs erzeugt werden, welche einen Einfluß auf das Wachstum bindegewebiger Teile ausüben, daß andere aus den Geschlechtsdrüsen hervorgehende Substanzen die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bedingen. Beobachtungen über die Entwicklung der Milchdrüsen haben gelehrt, daß in der Schwangerschaftsperiode in den Geweben der Frucht Stoffe entstehen, welche das Wachstum dieser Drüse wachrufen, während andere in den Organen gebildete Produkte auf den Muskeltonus, auf Nierentätigkeit und Herzbewegung wirken.

Die Aufsuchung dieser Hormone wird in manchen Fällen dadurch erschwert, daß gewisse Organe, die der oberflächlichen Betrachtung als einheitlich erscheinen, ineinandergewebte oder engverbundene verschiedenartige Drüsen sind. Dies ist bei der Pankreasdrüse, dem Hirnanhang, den Nebennieren der Fall. In anderen Fällen sind die hormonbildenden Organe klein und unscheinbar und deshalb der chemischen Untersuchung bisher schwer zugänglich gewesen, wie bei den Nebenschilddrüsen.

Auch ein so einfach konstituiertes Produkt des Stoffwechsels wie die Kohlensäure kann die Wirkung eines Hormons übernehmen. Die aus den Organen dem Blute zugeführte Kohlensäure regt denjenigen Teil des Zentralnervensystems, welcher den Antrieb zu den Atembewegungen erteilt, zur Tätigkeit an. Sinkt die Spannung der Kohlensäure im Blut unter eine gewisse Grenze, so hört dieser Antrieb auf, eine Steigerung der Blutkohlensäure bewirkt andererseits eine gesteigerte Erregung des die Atmung beherrschenden Teils des Zentralnervensystems, des „Atemzentrums“. Somit wird die Atmung normalerweise durch die Spannung der Kohlensäure im Blut reguliert. Einige Beobachtungen lassen erkennen, daß verschiedene Prozesse dieser Art einander folgen können, indem die Secretbildung aus einem Gebiet in das andere übergreift, ähnlich wie bei nervösen Reflexen die Erregung aus einem Neurongebiet in das andere hinübergeführt wird. Die Secretion der Salzsäure im Magen ruft die Bildung eines Hormons, des „Secretins“, in der Duodenalschleimhaut und dieses die Tätigkeit der Pankreasdrüse wach. Die chemischen Tätigkeiten der verschiedenen Zellen bilden also — anscheinend ohne Mitwirkung der Nerven — eine Kette von Vorgängen, die in ihrem Verlauf und ihrer Wirkung einem Reflexvorgang zu vergleichen sind.

Die Entdeckung dieser Beziehungen war den letzten Dezennien vorbehalten. Die aus ihr gezogenen Schlüsse stehen zum Teil noch nicht auf sicherer Grundlage, aber sie sind trotzdem in dieser kurzen Übersicht hervorgehoben, weil sie zeigen, welche bedeutende Förderung auch die spezielle Physiologie von der Einwirkung der Chemie zu erwarten hat. Die Reizphysiologie, welche solange als „Nervenphysiologie“ und „Muskelphysiologie“ im Mittelpunkt der physiologischen Bestrebungen gestanden hat, ist in ihrer Weiterentwicklung mehr und mehr von der Biochemie abhängig geworden. Die Entdeckung neuer Hormone und die chemische Aufklärung über dieselben hat für die Lehre von der Regulation der Lebensvorgänge eine ähnliche Bedeutung, wie die anatomische Feststellung des Nervenfaserverlaufs. Bei den Nerven ist es der anatomische Zusammenhang, bei den Hormonen die besondere chemische Konstitution, welche die spezielle Wirkung erklärt. Die durch Nerven übermittelten Befehle wirken deshalb auf einzelne besondere Organe, weil sie nur diesen übermittelt werden; die durch Hormone gegebenen Nachrichten sind zwar überall verbreitet, aber sie werden nur von einzelnen Organen aufgegriffen und verstanden. —

## Literatur.

Die Literatur über die Beziehungen der Chemie zur Physiologie ist in den Werken und Zeitschriften aus dem Gebiete der Chemie, der Physiologie, der Histologie und der Zoologie zerstreut. Besonders wird man in den Lehrbüchern der Biochemie Gesichtspunkte für die Beurteilung dieser Fragen finden. Einige dieser Quellen mögen hier genannt sein.

Der heutige Stand der Biochemie wurde durch das Lehrbuch von HOPPE-SEYLER inaugurirt: „FELIX HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie, in vier Teilen. Berlin 1881“. Dasselbe ist nur in einer Auflage erschienen. Bis in die neueste Zeit fortgeführt sind die Auflagen des Lehrbuchs von HAMMARSTEN: „OLOF HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, siebente Auflage, Wiesbaden 1910“, welches einen vollständigen Überblick über die neueren Ergebnisse der physiologischen Chemie gewährt. Dasselbe gilt von folgenden in neuerer Zeit erschienenen Lehrbüchern:

„ABDERHALDEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie in zweiunddreißig Vorlesungen, Berlin und Wien, zweite Auflage, 1909.“

„F. BOTTAZZI, Chimica Fisiologica, Milano.“ In dem Lehrbuch: „F. RÖHMANN, Biochemie, Berlin, 1908“ ist die chemische Systematik der Darstellung zugrunde gelegt worden.

Ausführlichere Darstellungen finden sich im folgenden Sammelwerk: „Biochemisches Handlexikon, herausgegeben von E. ABDERHALDEN, 7 Bände, Berlin 1911“ und in „Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, herausgegeben von C. OPPENHEIMER, Jena 1910, 4 Bände.“ In den beiden letztgenannten Werken sind die einzelnen Kapitel der Biochemie von verschiedenen Autoren bearbeitet worden.

Die Biochemie des Pflanzenreichs ist in dem Lehrbuch: „F. CZAPEK, Biochemie der Pflanzen, 2 Bände, Jena 1905,“ bearbeitet worden. Zurzeit erscheint: „H. EULER, Grundlagen und Ergebnisse der Pflanzenchemie, Braunschweig,“

Eine spezielle Bearbeitung der Proteinstoffe ist in: „O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, dritte Auflage, Braunschweig 1911“ zu finden.

„F. HOPPE-SEYLER'S Handbuch der physiologisch und pathologisch chemischen Analyse“ (achte Auflage, Berlin 1909), brachte zuerst eine kritische auf eigener experimenteller Erfahrung begründete Zusammenstellung der auf den Tierkörpern bezüglichen analytischen Methoden. Die letzten Auflagen dieses klassischen Werkes sind von H. THIERFELDER dem heutigen Stande der Methodik entsprechend umgearbeitet worden. Eine noch eingehendere Darstellung der Methoden ist in einem Sammelwerk enthalten: „Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, herausgegeben von E. ABDERHALDEN, Berlin und Wien 1911, 5 Bände“.

Als speziellere Werke sind zu nennen: „O. VON FÜRTH, Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie, Band I, Leipzig 1912.“

„OPPENHEIMER, Die Fermente und ihre Wirkungen, Leipzig 1910“.

„O. VON FÜRTH, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere, Jena 1903“.

„H. I. HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden, 3 Bände.“

„R. HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle, Leipzig 1911“.

„Monographs on Biochemistry, edited by R. H. ADERS PLIMMER and F. G. HOPKINS, London, Longmans, Green, and Co.“