Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 111 (1930)

Artikel: Die Bedeutung der Fermente im Haushalte der Natur und das Wesen ihrer Wirkung

Autor: Abderhalden, Emil

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-90372

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Die Bedeutung der Fermente im Haushalte der Natur und das Wesen ihrer Wirkung

von

Emil Abderhalden, Halle a. S.

Gewaltig gross sind die Fortschritte naturwissenschaftlicher Erkenntnis, die uns die letzten Jahrzehnte und insbesondere die letzten Jahre gebracht haben. Der Entwicklungsgedanke, der sich bei der Erforschung der Lebewesen als so fruchtbar erwiesen hat, ist jetzt auch auf die unbelebte Natur übertragen. Das Atom ist nicht mehr die letzte Einheit. Wir wissen jetzt, dass alle Elemente in engster genetischer Beziehung zueinander stehen. Umwandlung eines Elementes in ein anderes ist möglich geworden. Das Weltall erhält, vom Entwicklungsgedanken ausgehend, ein ganz anderes Gesicht. Gewiss gibt es Gestirne, deren stoffliche Anteile noch nicht den Grad der Entwicklung erreicht haben, wie er z. B. unserer Erde eigen ist. Es ist weiterhin denkbar, dass es über den jetzigen Zustand hinaus weitere Entwicklungsmöglichkeiten in Gestalt weiterer Elemente gibt. Es kommt alles darauf an, unter welchen Bedingungen die Bausteine der Elemente, die Elektronen, untereinander in Beziehung treten. Noch von einer ganz anderen Seite her hat die Idee der Möglichkeit des Abbaus von Atomen zu den sie zusammensetzenden Elementarteilen grösste Bedeutung erlangt. Wir wissen jetzt, dass der Motor, der alle energetischen Vorgänge in der belebten und in der unbelebten Natur auf Erden direkt oder indirekt treibt, nämlich die Sonne, seine Energie dem Zerfall von Atomen verdankt.

Den fast atemraubenden Fortschritten, insbesondere der physikalischen und chemischen Forschung, hat eine Festung bisher standgehalten, ja, es sind nicht einmal ihre Vorwerke genommen! Es ist dies das Rätsel des Lebens. Was ist Leben? Woher kommt es, und wohin geht es? Wir wissen nur eines, nämlich, dass es Ewigkeitswert hat, und dass Leben von Leben kommt. Wir sind

ausserstande, das Leben als solches zu definieren. Wir können wohl Lebensvorgänge beschreiben, jedoch sein Wesen zurzeit nicht ergründen. Wir können den besonderen Zustand des Zellinhaltes mit all seinen Feinheiten, die Wechselbeziehungen, in denen die einzelnen in ihm enthaltenen Stoffe zueinander stehen usw., als das für Lebensvorgänge Grundlegende bezeichnen, gewonnen ist damit für deren Erkenntnis wenig. Auch die Hervorhebung dessen, dass in Lebewesen Selbstregulationen eine entscheidende Rolle spielen, d. h. ein Vorgang selbsttätig anderen ruft und Kettenreaktionen sich in endloser Folge aneinanderreihen, führt uns nicht über die blosse Feststellung von Erscheinungen hinaus, die eben lebenden Zellen eigen sind!

Die einzelne Zelle lebt. Das gilt auch für den aus solchen zusammengesetzten Organismus. In ihm ist das Leben nicht irgendwo zentralisiert. Daher kommt es, dass das Individuum als solches sterben kann, ohne dass im Augenblick des Eintritts des Todes die einzelnen Zellen ihre Lebensfähigkeit gleichzeitig einbüssen. Das Herz, selbst des Menschen, kann nach dem Tode des Individuums unter geeigneten Bedingungen noch stundenlang schlagend erhalten werden. Es erfüllt ausserhalb des Organismus seine mechanischen Funktionen weiter. Wir können Zellen von einem Individuum im Reagensglas züchten. Sie vermehren sich unter geeigneten Bedingungen und können bei sorgsamer Kultur viele Jahre hindurch funktionstüchtig erhalten werden. Das Individuum, von dem sie herstammen, ist seit Jahren tot und schon längst verwest! Es lebt in gewissem Sinne ein Anteil von ihm im Reagensglas weiter. Im Laufe der Zeit können, von wenigen Zellen ausgehend, gewaltige Gewebemassen im Kulturversuch erzeugt werden.

Lange Zeit hindurch begnügte man sich damit, die Unterschiede zwischen belebter und unbelebter Natur festzustellen. Ja, eine Zeitlang schien es, als ob die Forschung vor dem Problem Leben ein für allemal haltzumachen beabsichtigte. Man begann von einer der unbelebten Natur fehlenden Lebenskraft zu sprechen und führte auf diese die Besonderheit der Lebensvorgänge zurück. Gegen eine solche künstlich errichtete Schranke wurde jedoch mit Recht Sturm gelaufen. Nichts wäre verkehrter, als der wissenschaftlichen Erkenntnis Grenzen zu setzen. Der Forscher muss, soll er seine Aufgaben in vollem Umfang erfüllen, allen ihm entgegenstehenden Schwierigkeiten trotzen. Er muss auf der einen

Seite genau wissen, was an tatsächlicher Erkenntnis vorhanden ist, gleichzeitig jedoch danach streben, Aufgaben, die heute noch als unlösbar erscheinen, zu lösen. Fortschritte in unserer wissenschaftlichen Erkenntnis bahnen sich in der Regel dann an, wenn klare Fragen gestellt werden. Es hat dies zur Voraussetzung, dass die Wissenschaft einen bestimmten Stand erreicht hat.

Es bedeutete einen grossen Fortschritt, als der Frage nachgegangen wurde, ob Gesetzmässigkeiten, die Vorgänge in der unbelebten Natur beherrschen, auch in der belebten Natur wirksam sind. Es konnte in exakter Weise nachgewiesen werden, dass das der Fall ist. So gilt, um nur eines hervorzuheben, das Gesetz der Erhaltung der Energie für die belebte Natur genau ebenso wie für die unbelebte. Mit dem Abrücken von der Annahme einer besonderen Lebenskraft war die Bahn freigegeben für die experimentelle Forschung. Sie wurde besonders stark durch jene Entdeckung beeinflusst, die vor kurzem in der ganzen Welt gefeiert worden ist, nämlich die Beobachtung der Bildung von Harnstoff ausserhalb des Organismus durch Wöhler. In rascher Folge reihte sich Synthese an Synthese von Naturstoffen. Kaum ist in der heutigen Zeit die Struktur einer von der Organismenwelt hervorgebrachten Verbindung auf analytischem Wege aufgeklärt, so hat auch schon in der Regel der Chemiker die betreffende Verbindung auf verschiedenen Wegen künstlich dargestellt. Es sei in dieser Beziehung an die Darstellung von Pflanzenfarbstoffen, von verschiedenen Alkaloïden erinnert und insbesondere auf die Synthese von Hormonen, d. h. jener Stoffe hingewiesen, die in unserem Organismus von bestimmten Zellarten gebildet und dann ausgesendet werden, um bestimmte Funktionen entscheidend zu beeinflussen. So ist das Hormon der Schilddrüse, das Thyroxin, und ferner dasjenige des Nebennierenmarkes, das Adrenalin, der Synthese zugänglich. Unabhängig vom lebenden Organismus lassen sie sich in beliebiger Menge herstellen und in Organismen zur Wirkung bringen.

Trotz grosser Fortschritte auf dem Gebiete der Nachahmung von Leistungen lebender Organismen blieb zunächst die Kluft, die zwischen Lebensvorgängen und jenen Reaktionen zu klaffen schien, die der Chemiker im Reagensglas zum Ablauf bringt, unvermindert gross, waren doch die Bedingungen, unter denen im Laboratorium bestimmte chemische Vorgänge herbeigeführt werden, ganz andere als die, die in der lebenden Zelle vorhanden sind. Mit der Zeit lernte je-

doch der Chemiker bestimmte Reaktionen unter Verhältnissen durchzuführen, die den in Lebewesen vorhandenen sich stark nähern. Es war die Entdeckung, dass Reaktionen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen zu ihrem Verlauf z. B. einer sehr hohen Temperatur benötigen, sich bei erheblich niedrigerer mit mehr oder weniger grosser Geschwindigkeit vollziehen, wenn bestimmte Stoffe zugegen sind, die in dieser Richtung bahnbrechend wurde. Sie wirken allein durch ihre Gegenwart. Geringe Mengen von ihnen genügen, um den zeitlichen Verlauf bestimmter Reaktionen umfassend zu beeinflussen. Nach deren Ablauf sind sie in der Regel unverändert zur Stelle und bereit, neue entsprechende Reaktionen zu beeinflussen. Man hat von Katalysatoren gesprochen. Sie haben eine ungeahnte Bedeutung erlangt. Ungezählte chemische Reaktionen werden jetzt in der Technik unter Zuhilfenahme von Katalysatoren durchgeführt. Es sei an der Vereinigung von Stickstoff und Wasserstoff (Verfahren von Haber) und an die Härtung von Ölen (Anlagerung von Wasserstoff an ungesättigte Fettsäuren erinnert, um nur einige Beispiele aus der kaum mehr übersehbaren Anzahl von Einzelfällen zu erwähnen.

Mit der Feststellung, dass sich mittels Katalysatoren chemische Reaktionen unter Bedingungen zum Ablauf bringen lassen, die den in lebenden Organismen herrschenden sich nähern, war die oben erwähnte Kluft zwar noch nicht beseitigt, wohl aber sind Vorstösse gemacht, die vielleicht in nicht zu ferner Zeit zu ihrer Überbrückung führen. Wir wissen nämlich, dass in den Zellen bei der Durchführung von Reaktionen Stoffe eine grundlegende Rolle spielen, die manche Analogien mit den Katalysatoren besitzen. Sie sind Fermente genannt worden. Sie wirken in Spuren und bedürfen, um ihren Einfluss entfalten zu können, ganz bestimmter Bedingungen. So ist z. B. ein bestimmter Wasserstoffionenbereich für ihre Wirkung besonders günstig. Man spricht von einem Optimum der Wasserstoffionenkonzentration. Von grosser Bedeutung ist auch ein bestimmter Temperaturbereich. Die Fermente befinden sich nach Ablauf der Reaktion unverändert wieder. Sie können von neuem wirksam werden und so Umsetzungen von grossem Ausmasse herbeiführen. Für die Fermente ist charakteristisch, dass sie mehr oder weniger spezifisch auf bestimmte Verbindungen eingestellt sind. In der Regel finden sich in Zellen, die bestimmte zusammengesetzte Verbindungen enthalten, auch die zugehörigen Fermente,

das imstande sind, jene zu verändern. Die Zugehörigkeit von Ferment und Substrat kommt in der Namengebung zum Ausdruck. So nennt man z. B. jens Ferment, das Milchzucker = Laktose in seine Bausteine Glukose (Traubenzucker) und Galaktose zu spalten vermag, Laktose. Maltase spaltet Maltose = Malzzucker in zwei Traubenzuckermoleküle, Saccharase Saccharose (Rohrzucker) in ein Molekül Glukose und ein Molekül Fruktose (Fruchtzucker). Proteasen spalten Proteine (Eiweisskörper) unter Aufnahme von Wasser auf.

Die Natur der Fermente ist von verschiedenen Forschern und zu verschiedenen Zeiten verschieden beurteilt worden. Trotz heissen Bemühens wollte es nicht gelingen, Fermente in reinem Zustand zu isolieren. Einen grossen Fortschritt bedeuten in dieser Hinsicht die Forschungen von R. Willstätter und von H. v. Euler. Wir verdanken insbesondere dem ersten Forscher Methoden, die Fermente weitgehend von Beimengungen zu befreien gestatten. Durch Adsorption von in Lösungen enthaltenen Fermenten an bestimmte Adsorbentien gelingt es, unter Innehaltung bestimmter Bedingungen Fermente anzureichern. Für die Fermentwirkung nicht erforderliche Beimengungen bleiben in Lösung. Es wird dann das adsorbierte Ferment wieder vom Adsorbens abgetrennt (eluiert). Der Vorgang kann wiederholt werden. Es glückte so, hochwertige Fermentlösungen zu erzielen. Das gestellte Ziel jedoch, Fermente in reinem Zustand zu gewinnen, ist bisher auf diesem Wege nicht erreicht worden. Einen grossen Fortschritt bedeuten Beobachtungen der allerneuesten Zeit über kristallisierte Fermente. So hat Sumner mitgeteilt, dass es ihm gelungen sei, Urease (ein Ferment, das Harnstoff spaltet) in Kristallform zu gewinnen. Northrop berichtet über kristallisiertes Pepsin. In beiden Fällen liegen offenbar Eiweisskristalle vor. Es ist möglich, dass diese nicht in ihrer Gesamtheit Ferment sind, vielmehr könnte dieses in der Oberfläche der in Frage kommenden Proteine adsorbiert sein. Es spricht jedoch sehr vieles dafür, dass sowohl die Urease als auch das Pepsin mit den isolierten Kristallen identisch sind. Trifft diese Annahme zu, dann ist endgültig bewiesen, was ja an und für sich in höchstem Grade wahrscheinlich ist, dass die Fermente wirklich stoffliche Natur haben. In früheren Zeiten dachte man an rätselhafte Wirkungen, die von einem unbekannten X ausgehen sollten. Es wurde an Energieübertragungen (Schwingungen und dergleichen) gedacht.

Wie schon erwähnt, ist die Wirkung der einzelnen Fermente an bestimmte Bedingungen geknüpft. Unter diesen hat von jeher die Wasserstoffionenkonzentration besonderes Interesse hervorgerufen. Man überlegte, welche Bedeutung ihr zukommt. Michaelis, Northrop und andere Forscher stellen sich vor, dass die Fermente in einem bestimmten Zustand wirksam sind, teils als Kation, teils als Anion. Fodor denkt an einen bestimmten Zustand des Fermentkolloids, bzw. eines im kolloiden Zustand vorhandenen Begleitkörpers, der in gewissem Sinne als Vermittler der ganzen Fermentreaktion dient. Es ist ferner auch an eine Beeinflussung des Substrates gedacht worden.

Immer wieder ist versucht worden, tiefer in das Wesen der Fermentwirkung einzudringen. Beherrscht wurde der ganze Vorstellungskreis über dieses durch die Definition der Wirkung der Katalysatoren, die ohne weiteres auf Fermente übertragen wurde. Sie besagt, dass bereits im Gange befindliche Reaktionen durch die Anwesenheit bestimmter Stoffe zeitlich mehr oder weniger stark beschleunigt werden. Nach dieser Ansicht vermögen Katalysatoren und somit auch Fermente nicht Reaktionen auszulösen.

Bei der Erforschung von Möglichkeiten, wie Lebensvorgänge sich im einzelnen abspielen, haben sich von jeher sogenannte Modellversuche als fruchtbar erwiesen. Freilich muss bei der Übertragung der mit ihrer Hilfe gewonnenen Ergebnisse auf Lebensvorgänge sehr kritisch und vorsichtig verfahren werden. Es darf nicht die blosse Analogie mit Identität verwechselt werden. Auch auf dem Fermentgebiete sind Modelle zur Erforschung des Wesens der Fermentwirkung mit Erfolg zur Anwendung gekommen. Emil Fischer, dem wir sehr viele grundlegende Entdeckungen auf dem Gebiete der physiologischen Chemie verdanken, nahm die Beobachtung der ausserordentlich weitgehenden spezifischen Einstellung von Fermenten auf bestimmte Substrate zum Anlass, bestimmte Vorstellungen über die Art der Beziehungen von Ferment und Substrat zueinander zu entwickeln, und zwar dachte er an die Bildung einer Zwischenverbindung. Er zeigte, dass geringe Veränderungen in der Anordnung von an asymmetrischen Kohlenstoffatomen verankerten Massen im Raum genügen, um einem bestimmten Fermentkomplex die Wirkung zu nehmen oder aber sie zu ermöglichen. Emil Fischer stellte sich vor, dass die Fermente selbst asymmetrisch gebaut sind und mittels bestimmter Atom-

gruppierungen an entsprechende des Substrates verankert werden. Es erfolgt dann die durch das Ferment veranlasste Reaktion. Das Ferment wird hierauf wieder frei und kann mit neuem Substrat eine Verbindung eingehen. Diese Vorstellung hat sich als sehr fruchtbar erwiesen und ist auch zur Erklärung der Wirkung von Katalysatoren der unbelebten Natur mit Erfolg herangezogen worden. Wir wissen, dass der Reaktionsverlauf bei Vorhandensein der gleichen Stoffe stark abhängig ist von der Art des Katalysators, d. h. es finden sich auch bei den Katalysatoren der unbelebten Natur spezifische Wirkungen. Sie finden ihre Erklärung am ungezwungensten in der Annahme der Bildung einer Zwischenverbindung.

Einen weiteren Einblick in das Wesen der Fermentwirkung ergaben Beobachtungen der folgenden Art. Es sei kurz eingefügt, dass Eiweiss aus Aminosäuren aufgebaut ist. Es sind dies Verbindungen, die sich im wesentlichen von Fettsäuren ableiten, und zwar ist in solche bestimmter Art in α-Stellung eine Aminogruppe (NH_2-Gruppe) eingefügt. Wir kennen zurzeit 22 verschiedene derartige Eiweissbausteine. Sie gehören zum Teil der aliphatischen und zum Teil der aromatischen Reihe an. Die einzelnen Aminosäuren sind im Eiweiss in bestimmter Weise untereinander verknüpft. Sicher feststeht die säureamidartige Verknüpfung von Eiweissbausteinen, d. h. es vereinigt sich unter Wasseraustritt der eine Eiweissbaustein mit seiner Karboxylgruppe (COOH-Gruppe) mit der Aminogruppe (NH_2-Gruppe) einer weiteren Aminosäure u. s. f. Emil Fischer hat derartige Verbindungen Polypeptide genannt. Das beifolgende Beispiel zeigt, wie die Struktur einer solchen Verbindung beschaffen ist:

$$\underbrace{CH_3 \cdot \underset{\underset{NH_2}{\cdot}}{CH} \cdot CO\boxed{OH}}_{\alpha\text{-Amino-propionsäure (Alanin)}} + \underbrace{H\boxed{NH} \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Aminoessigsäure (Glycin)}} \rightarrow$$

$$\underbrace{CH_3 \cdot \underset{\underset{NH_2}{\cdot}}{CH} \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Alanyl-glycin}} + H_2O$$

Eine grosse Zahl von Kombinationen von Aminosäuren der genannten Art wird von bestimmten Fermenten unter Wasserauf-

nahme gespalten. Auch verdünntes Alkali hydrolysiert manche davon und zwar bereits bei gewöhnlicher Temperatur. Es sind nun zahlreiche Polypeptide der Einwirkung von *n*-Alkali bei 37° unterworfen worden. Es wurde der zeitliche Verlauf der Hydrolyse bestimmt. Er kann sehr leicht verfolgt werden, bildet sich doch bei jeder Lösung einer OC-NH-Bindung eine NH_2- und eine COOH-Gruppe. Wir besitzen sehr exakte Methoden, um das In-Erscheinung-treten der genannten Gruppen festzustellen. Es zeigte sich nun, dass die Spaltbarkeit von Polypeptiden, an deren Aufbau verschiedene Aminosäuren beteiligt sind, eine sehr verschiedene ist. Auch die Reihenfolge, in denen die einzelnen Eiweissbausteine zusammengefügt sind, macht sich geltend. Es ergab sich nun, dass Polypeptide, die von *n*-Alkali bei 37° innerhalb gewisser Zeit nicht merkbar angegriffen werden, von Fermenten (Trypsin-Kinase, Erepsin) rasch aufgespalten werden. Andere, die von verdünntem Alkali rasch in ihre Bausteine zerlegt werden, widerstehen dem Angriff durch die genannten Fermente. Diese Beobachtungen zeigen, dass die Definition der Fermente als Stoffe, die ausschliesslich im Gange befindliche Reaktionen zeitlich beschleunigen, nicht zu Recht bestehen kann. Das Ferment löst vielmehr bestimmte Reaktionen aus.

Von besonderem Interesse sind Beobachtungen der folgenden Art. Es lassen sich sehr leicht Derivate von Polypeptiden herstellen. Vor allen Dingen bietet ihre NH_2-Gruppe Gelegenheit, bestimmte Gruppen einzuführen. Es sind in grosser Zahl Polypeptid-Derivate dargestellt worden, bei denen die NH_2-Gruppe besetzt ist, und in geringer Zahl auch solche, deren Karboxylgruppe eine Abdeckung erfahren hat. Es zeigte sich nun, dass mit der Einführung bestimmter Gruppen weitgehende Änderungen in dem Verhalten der Polypeptide gegenüber verdünntem Alkali vor sich gehen. Je nach der Art der eingeführten Gruppe wird der zeitliche Verlauf der Hydrolyse durch verdünntes Alkali beschleunigt oder aber weitgehend gehemmt. Aus der grossen Zahl von Beobachtungen sei nur hervorgehoben, dass die Einführung der Benzoyl- und Phenylisozyanatgruppe in der Regel bewirkt, dass die Lösung von OC-NH-Gruppen bei Anwesenheit von Hydroxylionen in bestimmter Konzentration stark beschleunigt wird. Durch Einführung der β-Naphthalinsulfogruppe lassen sich Polypeptide, die von *n*-Alkali bei 37° in bestimmter Zeit weitgehend aufgespalten werden, stabilisieren, so dass eine Hydrolyse mehr oder weniger vollständig unterbleibt.

Die eben mitgeteilten Beobachtungen regen zu folgenden Überlegungen über das Wesen der Fermentwirkung an. Die Fermente treten mit jenen Substraten, auf die sie eingestellt sind, in Verbindung. Es entsteht ein Produkt mit vollständig neuen Eigenschaften. Die ganze Innenstruktur des entstandenen Komplexes ist weitgehend verändert. Jene Hydroxylionenkonzentration, die vor der Entstehung der Fermentsubstratverbindung ausserstande war, spaltend zu wirken, wird jetzt wirksam, weil innerhalb der Substratfermentverbindung bestimmte Atomgruppierungen in einen solchen Zustand gebracht worden sind, dass Wasseranlagerung möglich ist. Es ist sehr verlockend, die Elektronentheorie zur Erklärung der mit der Derivatbildung sich ausbildenden Umstellungen heranzuziehen!

Wir erkennen aus dieser Darstellung, dass die Hydroxylionenkonzentration als solche mancherlei Funktionen besitzt. Einmal bedarf offenbar die Verknüpfung von Ferment und Substrat bestimmter Bedingungen, unter denen die Hydroxylionenkonzentration an erster Stelle steht. Der Zustand des Fermentes und des Substrates und dann die Affinitätsbeziehungen beider zueinander werden beeinflusst. Endlich kommt es unter ihrem Einfluss zur Wasseranlagerung, und zwar im Beispiel der Polypeptide an OC-NH-Bindungen, nachdem diese durch die Bildung der Fermentsubstratzwischenverbindung eine Lockerung erfahren haben. Aus dieser Darstellung geht hervor, dass wir den grössten Wert auf den Umstand legen, dass durch die Aufnahme von Beziehungen zwischen Ferment und Substrat ein Produkt mit neuen Eigenschaften entsteht. Das Wesen der Fermentwirkung beruht somit auf der durch den Fermentkomplex hervorgerufenen Veränderung des Gefüges des Substrates. Der Umstand, dass Benzoyl- und Phenylisozyanat-Derivate von Polypeptiden von *n*-Alkali bei 37° viel rascher zur Aufspaltung gelangen als die freien Substrate, bedeutet, dass eine Hydrolyse der ersteren bei einer Hydroxylionenkonzentration möglich ist, bei der das freie Polypeptid innerhalb gewisser Zeit noch keine Aufspaltung von OC-NH-Bindungen zeigt. Tritt an Stelle der genannten Gruppen der Fermentkomplex ein, dann erfolgt die Aufspaltung des Substrates bei noch niedrigerer Hydroxylionenkonzentration. Ist die Spaltung vollzogen, dann ist die Affinität zwischen Ferment und jenem Spaltstück des Ausgangssubstrates, an dem es haftet, geringer als die zum ursprünglichen Substrat.

Es steht das Ferment nach vollzogener Funktion wieder zur Verfügung. Hierin unterscheidet sich das Fermentderivat von Substraten von den erwähnten Modellen. Die in Polypeptide eingeführte Gruppe bleibt am Spaltstück haften und tritt nicht erneut in Funktion.

Die Idee, dass Fermente sich mit Substraten verbinden, hat zur Frage geführt, ob für die Verankerung beim Substrat und beim Ferment bestimmte Gruppen in Frage kommen. Bei den Polypeptiden ist an die Amino- und an die Karboxylgruppe als die Verankerungsstelle gedacht worden (H. v. Euler, Waldschmidt-Leitz u. a.). Doch liegt einstweilen nur eine Vermutung vor. Noch weniger begründet sind Ansichten über jene Atomgruppierungen, die dem Ferment die Bindung mit dem Substrat ermöglichen, kennen wir doch bis jetzt noch kein einziges Ferment seiner Struktur nach.

Es sind zahlreiche weitere Beobachtungen gemacht worden, die die Hoffnung als berechtigt erscheinen lassen, dass mittels Modellversuchen tiefer in das Problem des Wesens der Fermentwirkung eingedrungen werden kann. Hierher gehört z. B. der Befund dass Halogenazylaminosäuren und Halogenacylpolypeptide sich bei der Einwirkung von Ammoniak bzw. Alkali in Hinsicht auf den Austausch des Halogens sehr verschieden verhalten. Als Beispiel sei angeführt, das α-Bromisovaleryl-leucin das Halogen nur ganz langsam gegen die NH_2-Gruppe austauscht. Es dauert viele Tage, bis auch nur ein Teil der genannten Verbindung aminiert ist. Lässt man dagegen auf α-Bromisovaleryl-prolin Ammoniak einwirken, dann erfolgt die Aminierung ausserordentlich rasch. Verknüpft man den Bromazetylrest mit allen bekannten Aminosäuren, dann zeigt sich, dass bei der Einwirkung von n-Alkali bei 37^0 die Halogenabspaltung bei den einzelnen Verbindungen verschieden rasch verläuft. Führt man die Bromazetylgruppe in Di-, Tri-, Tetra- usw. peptide ein, dann verläuft die Halogenabspaltung in der Regel um so rascher, je länger die Polypeptidkette ist. Interessant ist, dass die Schnelligkeit, mit der das Halogen zur Abspaltung kommt, verschieden ist, wenn Halogenazylverbindungen von isomeren Polypeptiden vorliegen. Diese Beobachtungen zeigen, welch tiefgehender Einfluss auf das Gesamtmolekül zur Auswirkung kommt, wenn bestimmte Verbindungen zur Verknüpfung kommen. Ohne Zweifel sind unsere ganzen Vorstellungen über die Struktur von in Lösung befindlichen Verbindungen noch in mancher Hin-

sicht recht unvollkommen und verhindern zurzeit einen klaren Einblick in jene Umstellungen, die einer Hydrolyse vorangehen und sie begleiten.

Ein ganz besonders interessanter Fall spezifischer Beeinflussung von Substraten durch die in solchen vereinigten Bausteine ist der folgende. Stellt man, von einem razemischen Halogenazylchlorid und einer razemischen Aminosäure ausgehend, die entsprechende Halogenazylaminosäure dar, dann erhält man zwei Razemkörper. Es sind in jedem zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden. Bezeichnen wir die nach links drehenden Anteile der Halogenazylverbindungen mit *l* und die nach rechts drehenden mit *d*, dann enthält der eine Razemkörper die Kombination *l* - *l*+*d*—*d*. Der andere Razemkörper besteht aus der Kombination *dl*+*ld*. So ist z. B., ausgehend von *dl*-*α*-Brompropionylchlorid und *dl*-Norvalin die Verbindung *dl*-*α*-Brompropionyl-*dl*-norvalin dargestellt worden. Es gelang, die theoretisch möglichen beiden Razemkörper infolge ihrer verschiedenen Löslichkeit in Wasser zu trennen. Der eine erhielt die Bezeichnung A. Der andere wurde mit dem Buchstaben B bezeichnet. Es zeigte sich nun, dass das Brom aus der Verbindung A viel rascher abgespalten wird als aus dem Körper B. Diese Beobachtung war vollständig unerwartet und überraschend. Um sie sicherzustellen, wurden sämtliche in den beiden Razemkörpern vorhandenen optisch-aktiven Komponenten synthetisch dargestellt, nämlich *d*-Brompropionyl-*d*-norvalin, *l*-*α*-Brompropionyl-*l*-norvalin, *l*-*α*-Brompropionyl-*d*-valin und *d*-*α*-Brompropionyl-*l*-norvalin. Es ergab sich, dass die *d*—*d*- und die *l*—*l*-Verbindung bei der Einwirkung von *n*-Alkali das Halogen viel rascher abgaben als die *d*—*l*- und *l*—*d*-Kombination, und zwar verhielten sich die zuerst genannten Verbindungen wie Razemkörper A und die zuletzt genannten wie Razemkörper B.

Wir haben bereits eingangs hervorgehoben, welch grosse Bedeutung den Fermenten im Zelleben zukommt. Wird dereinst das Wesen ihrer Wirkung vollkommen aufgeklärt sein, und wird darüber hinaus ihre Struktur erkannt und glückt im Anschluss daran die Synthese von Fermenten, dann ist ohne jeden Zweifel das Rätsel des Lebens weitgehend gelöst. Beim jetzigen Stand der Wissenschaft müssen wir hervorheben, dass zur Definition der Fermentnatur einstweilen noch der Hinweis gehört, dass sie von Zellen hervorgebracht werden. Freilich ist ihre Wirkung auch ausserhalb

von solchen möglich. Früher glaubte man, dass ein Unterschied bestehe zwischen Fermenten, die in Sekreten zur Abgabe gelangen und solchen, die in Zellen festgehalten ihre Wirkung entfalten. Seitdem Buchner gezeigt hat, dass die alkoholische Gärung, deren Fermentnatur frühzeitig erkannt worden ist, auch dann vor sich geht, wenn Hefezellen vollkommen zerstört sind, und aus ihnen Presssaft bereitet wird, ist der Unterschied zwischen Zellfermenten und Fermenten, die von Zellen nach aussen abgegeben werden, gefallen. Es bedeutet einen grossen Fortschritt, dass eine einheitliche Betrachtung der Fermentwirkungen möglich geworden ist.

Die Fermente spielen über den Einzelorganismus hinaus in der gesamten Natur eine hervorragende Rolle. Sie sind Arbeiter an ihrem Fliessband! In unendlicher Mannigfaltigkeit bauen Zellen der verschiedensten Art organische Verbindungen auf, zum Teil kombiniert mit anorganischen. Jede Zellart enthält besondere Baustoffe. Die Gesamtheit des Zellinhalts mit all seinen chemischen, physikalischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften bestimmt den Funktionscharakter der Zellen. Daneben weist jede Zelle einen bestimmten Charakter auf. Auch zusammengesetzte Organismen enthalten Zellen mit arteigenem Charakter. Zugleich sind die in den einzelnen Geweben vorhandenen Stoffe zusammengesetzter Natur, und das gilt insbesondere für die Eiweißstoffe, zelleigen. Wie kann nun jede einzelne Organismenart, gleichgültig, ob sie einzellig oder mehrzellig ist, ihren Artcharakter bewahren? Es ist dies dadurch möglich, dass jede Zelle Fermente besitzt, mit Hilfe derer sie Verbindungen zusammengesetzter Art zerlegen kann. Nun finden wir in der Natur zwar eine ungeheure Mannigfaltigkeit an zusammengesetzten Verbindungen. Zerlegt man diese jedoch in ihre Bausteine, dann erkennt man, dass im grossen und ganzen immer wieder dieselben wiederkehren. Ihre Anzahl ist weitgehend beschränkt. Betrachten wir z. B. unsere Nahrungsstoffe, dann kommt trotz der grossen Mannigfaltigkeit der Kohlenhydrate, insbesondere der Pflanzenwelt, im wesentlichen als Zellnahrungsstoff nur der Traubenzucker in Betracht. Die Fette liefern Glyzerin und Fettsäuren. Die Eiweißstoffe enthalten eine grössere Anzahl verschiedener Bausteine. Ihre Zahl ist aber auch beschränkt. Im Verdauungskanal wird aus den kunstvoll gebauten Bestandteilen der Nahrung, die ja in jedem Falle aus Zellen besteht, mittels der Fermente der Verdauungssäfte Baustein von Baustein gelöst, bis

schliesslich ein Gemisch von indifferenten Verbindungen übrigbleibt. Unsere Körperzellen erfahren nie, welcher Art die aufgenommene Nahrung war. Das Blut führt den einzelnen Zellen jahraus, jahrein immer wieder dieselben Baustoffe und Energiematerialien zu. Jede Zelle kann die übernommenen Produkte entsprechend dem vorhandenen Bedarf verwenden und aus ihnen nach eigenen Plänen zusammengesetzte Verbindungen aufbauen. Zellfermente sind es, die solche wieder zum Abbau bringen und damit Stoffwechselvorgänge einleiten. In den Zellen sind ferner Fermente vorhanden, die Bausteine von zusammengesetzten Verbindungen weiter zu zerlegen imstande sind, wobei zugleich Energie in fein abgestuftem Ausmasse in Freiheit gesetzt wird. Schliesslich kommt es zur Bildung von Stoffwechselendprodukten, die aus unserem Körper ausgeschieden werden.

Unser ganzer Zellstaat stellt eine Einheit dar. Die Zahl der Fermente ist insofern beschränkt, als nur solche vorhanden sind, die eine Einstellung auf jene Produkte besitzen, die jenseits des Darmkanals vorkommen. So fehlt in unseren Geweben z. B. ein Ferment, das Rohrzucker spalten kann. In der Tat kommt unter normalen Verhältnissen dieser Zucker niemals jenseits der Darmwand vor. Er wird im Darmkanal in seine Bausteine gespalten. Nur diese werden resorbiert.

Es ist die Frage aufgeworfen worden, was geschieht, wenn man art- bzw. blutfremde Stoffe ins Blut einführt. Wird der bei normaler Zufuhr im Magendarmkanal vor sich gehende Abbau nachgeholt? Es ist dies in der Tat der Fall. Die Versuchsanordnung zur Prüfung der gestellten Frage ist eine sehr einfache. Entnimmt man z. B. einem Hunde Blut, und lässt man das nach dessen Gerinnung sich bildende Serum auf Eiweiss einwirken, dann beobachtet man keine Veränderung desselben. Führt man dem betreffenden Tier jedoch Eiweiss parenteral, d. h. mit Umgehung des Darmkanals zu, dann zeigt sein Blutserum ganz neue Eigenschaften. Es vermag jetzt den zugeführten Eiweisskörper abzubauen. Diese Beobachtung hat zur Frage geführt, ob nicht z. B. während der Schwangerschaft Verhältnisse entstehen, die eine Überführung von zwar arteigenem, jedoch blutfremdem Material in das Blut zur Folge haben. In der Literatur finden sich nämlich Angaben, denen zufolge von der Plazenta aus Chorionzottenzellen in die mütterliche Blutbahn verschleppt werden. Mit der Zeit verschwinden diese aus dem Blute. Es konnte nun gezeigt werden, dass Blutserum von

Schwangeren in der Regel Plazentaeiweiss abzubauen vermag, während die genannte Körperflüssigkeit von Nichtschwangeren das genannte Protein unangetastet lässt.[1] In der Folge liess sich zeigen, dass auch bei Geschwülsten (Karzinom, Sarkom), bei Infektionen usw. im Blute Fermente mit spezifischer Einstellung auf bestimmte Substrate auftreten. Sie konnten aus diesem isoliert und für sich zur Wirkung gebracht werden. Ferner glückte der Nachweis, dass die in Frage stehenden Fermente durch die Nieren ausgeschieden werden. An Stelle von Serum kann ebensogut Harn zum Nachweis der als Abwehrfermente bezeichneten Fermente verwendet werden. Ohne Zweifel spielen Fermente bei Beseitigung von fremdartigen Produkten zusammengesetzter Natur eine grosse Rolle. In dem Augenblick, in dem sich z. B. Mikroorganismen (z. B. Tuberkelbazillen) im Organismus ansiedeln, ist die Einheit des Zellstaates durchbrochen. Die Eindringlinge haben ihren eigenen Stoffwechsel. Gehen sie zugrunde, dann kommen fremdartige, zusammengesetzte Produkte ins Blut. Sie zerstören ferner vielfach Gewebszellen und bewirken, dass auch von dieser Seite aus zwar arteigene, jedoch blutfremde Produkte dem Blut übergeben werden. Der Organismus bringt diesen Produkten gegenüber Fermente zur Wirkung. Es kommt zu Abbauvorgängen. Ich zweifle nicht daran, dass die zahlreichen sogenannten Immunitätsreaktionen in direkter oder indirekter Beziehung zu Produkten stehen, die ihre Entstehung Fermentvorgängen verdanken. Man wird ohne Zweifel in nicht allzu ferner Zeit an Stelle von Blut Harn verwenden, um dem Wesen der einzelnen Immunitätsvorgänge näherzukommen. Harn steht in beliebiger Menge zur Verfügung. Aus ihm können wirksame Produkte isoliert werden. Es eröffnet sich hier ein Forschungsgebiet von grösstem Ausmasse.

Die Fermente vermitteln nicht nur den Übergang der an sich körperfremden Nahrung in Produkte, denen die Artfremdheit genommen ist, vielmehr gliedern sie das einzelne Individuum nach dessen Tode wieder in den Kreislauf der Stoffe ein. Der kunstvolle Bau des einzelnen Lebewesens wird unter Fermentwirkung weitgehend zerstört. Es bleiben schliesslich einfachste Produkte übrig, die wiederum Nahrungsstoffe für Mikroorganismen und vor allen Dingen für die Pflanzenwelt sind. Da wo eben der Tod seine Ernte gehalten hat, erblüht neues Leben in Gestalt von Pflanzen!

[1] Vgl. hierzu: Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. J. Springer, Berlin 1922.