

# Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

72. Jahrg. Nr. 3.

— Abteilung A (Vereinsnachrichten), S. 53—65 —

8. März

## A. Szent-Györgyi: Über Zellatmung.

[Zusammenfassend. Vortrag, gehalten in d. Besond. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 11. Februar 1939; eingegangen am 24. Februar 1939.]

Meine Damen und Herren! Es ist mir eine große Ehre und Freude, in diesem historischen Raum über das Problem sprechen zu dürfen, das mich seit 15 Jahren beschäftigt. Das Problem ist so ausgebreitet, daß ich keine Möglichkeit sehe, Ihnen eine ausführliche Beschreibung zu geben. Ich werde mich auf eine kurze Übersicht beschränken müssen und ich hoffe, daß Sie mir vergeben werden, wenn ich selbst diese Übersicht aus dem engen Gesichtskreis gebe, unter dem ich die Entwicklung dieser Frage gesehen habe, und daß ich bei dieser Schilderung meiner eigenen Arbeit viel mehr Zeit widmen werde, als sie objektiv betrachtet verdienen würde.

Unsere Kenntnis der Zellatmung gründet sich auf zwei Pfeiler: einerseits auf die Theorie der Wasserstoffaktivierung von Wieland, die besagt, daß im tierischen Körper alle Nährstoffe dehydrierend oxydiert werden, andererseits auf die Theorie Warburgs; nach ihr reagiert der Sauerstoff in der Zelle unmittelbar mit gewissen Metallatomen und erfährt dadurch sozusagen eine Reaktivierung. Den Bogen zwischen diesen beiden Pfeilern bilden die Erkenntnisse der letzten zwei oder drei Jahrzehnte. Diese Arbeiten haben gezeigt, daß der Wasserstoff, der von dem Nährstoffmolekül abgespalten wird, nicht unmittelbar mit Sauerstoff oder dem ihn aktivierenden Metall reagiert, sondern daß er, zunächst durch eine Reihe von intermediären Substanzen übernommen, zum Sauerstoff hin transportiert wird. Er wird von Substanz auf Substanz übertragen, und dabei wird bei jedem Schritt ein Teil seiner Energie in Freiheit gesetzt. Wahrscheinlich führt die Natur gerade deshalb diese einfache Reaktion  $2H + O$  auf so verwickelte Weise aus, daß nämlich die Energie dieser so energie-reichen Reaktion in kleinen Quantitäten frei gemacht werde.

Aber selbst nach dieser Wanderung erreicht der Wasserstoff nicht den Sauerstoff, sondern trennt sich zunächst von seinem Elektron. Dieses wird von Metallatom zu Metallatom übertragen, bis es schließlich den Sauerstoff erreicht. Wir sehen also, daß die Zelle eigentlich nur einen Brennstoff kennt, den Wasserstoff — ihr Mittagessen ist im wesentlichen nur eine gebundene Form des Wasserstoffs —; dieser Wasserstoff macht eine lange Wanderung durch und trennt sich dann von seinem Elektron, das dann die Reise zum Sauerstoff hin fortsetzt, während deren die Energie in kleinen Bruchstücken in Freiheit gesetzt wird.

Als ich vor 15 Jahren dieses Arbeitsgebiet betrat, herrschte ein sehr heftiger Widerspruch zwischen den Vertretern der beiden genannten Theorien. Man war der Ansicht, entweder die eine oder die andere müsse richtig sein. Man wollte das Wesentliche der Atmung entweder in der Wasserstoffaktivierung, oder in der Sauerstoffaktivierung sehen. Es gelang mir nun, an einem einfachen Beispiel, dem der Bernsteinsäure-Oxydation, zu zeigen, daß beide Theorien richtig sind, und daß in der Zelle der aktive Wasserstoff durch den aktiven Sauerstoff oxydiert wird.

Ungefähr zur selben Zeit kam ein Bericht aus England, von D. Keilin, der eine Reihe von Hämin-Derivaten wieder entdeckte, die 30 Jahre vorher von McMunn beschrieben wurden, eine Reihe von Häminen, die alle wahrscheinlich Eisen als Metall enthalten und die an der Atmung als Elektronenüberträger teilnehmen. Das Elektron, das sich vom Wasserstoff trennt, wird an das Metallatom des Cytochroms B gekuppelt und von dort dem des Cytochroms C übergeben und dann von diesem auf das Metallatom des Cytochroms A übertragen. Das Elektron erreicht also das Metallatom des Warburgschen „Atmungsferments“, um dann endlich dem Sauerstoff übergeben zu werden.

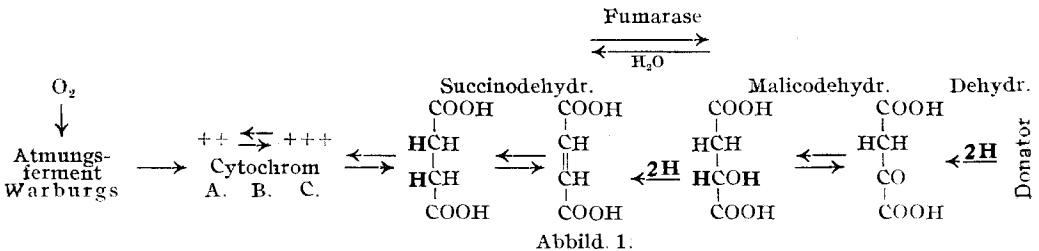
Der Wasserstoff der Nährstoffe wird durch gewisse Aktivatoren freigemacht, die man „Dehydrogenasen“ nannte. Damals kannte man eine Anzahl hochaktiver Dehydrogenasen, und es fragte sich, welche Rolle diese bei der Atmung spielten. Man dachte, daß sie alle zur Dehydrierung der Nährstoffmoleküle dienten. Alle diese Dehydrasen hatten ungefähr die gleichen Eigenschaften mit Ausnahme von einer, die ganz besondere Qualitäten zeigte, der Succino-Dehydrogenase. Das Ferment war sehr stabil und hatte eine ganz besondere kinetische Energie; es arbeitete schon in minimalen Spuren mit maximaler Geschwindigkeit. Man fragte sich, wozu sich die Natur so ein ganz besonderes Ferment für eine Substanz schaffte, von der wir gar nicht wußten, daß sie im Stoffwechsel eine so bedeutende Rolle spielt.

Dies brachte mich und meine Mitarbeiter zu der Auffassung, daß diese Bernsteinsäure-Dehydrogenase ein Zwischenglied des Wasserstofftransports sein könnte, daß vielleicht gar nicht alle Dehydrogenasen zur Dehydrogenierung von Nährstoffen dienten und nicht parallel, sondern in Serie geschaltet seien und z. Tl. auch als katalytische Wasserstoff-Überträger wirkten.

Dieses Ferment, die Succino-Dehydrogenase, vermag die Bernsteinsäure zu aktivieren, d. h. zwei Wasserstoffatome zu labilisieren, so daß nun die Säure die beiden Wasserstoffatome dem Cytochrom zur Oxydation übergibt. Dabei wird die Bernsteinsäure selbst zur Fumarsäure, die nun durch dasselbe Ferment so aktiviert wird, daß sie wieder zwei Wasserstoffatome aufnehmen kann.

Wir dachten also, daß die Funktion des Ferments folgende sei: die Wasserstoffe der durch dieses aktivierten Bernsteinsäure werden durch Cytochrom oxydiert. Die dabei entstehende Fumarsäure nimmt nun zwei neue H-Atome auf, die vom Nährstoff (H-Donator) zuströmen. Das Enzym vermittelt also mit seinem Substrat, der Bernsteinsäure, den Wasserstofftransport zwischen Donator und Cytochrom.

Es galt nun, Beweise für die Richtigkeit dieser Theorie zu finden. Man mußte sich sagen: ist dieses Ferment in den Wasserstofftransport eingeschaltet, so müßte die ganze Atmung zum Stillstand gebracht werden, wenn es gelingen sollte, das Ferment spezifisch zu vergiften. Der Weg hierzu wurde durch J. H. Quastel gewiesen, der zeigte, daß die Malonsäure, die der Bernsteinsäure nahe verwandt ist, diese an der Fermentoberfläche spezifisch zu verdrängen vermag.



Wir fanden nun, daß geringe Spuren von Malonsäure tatsächlich die ganze Atmung des Muskels stilllegten. Daß es wirklich die Succino-Dehydrogenase war, die dabei vergiftet wurde, konnte einfach durch Succinatzusatz gezeigt werden. Bei erhöhter Konzentration vermochte das Succinat wieder das Malonat zu verdrängen, die Atmung setzte wieder ein und lief ungestört weiter.

Es handelte sich also um ein Gleichgewicht der Malonsäure und der Bernsteinsäure, und war die Bernsteinsäure verdrängt, so blieb die ganze Atmung stehen.

Die Versuche zeigten aber bald, daß damit die ganze Frage noch nicht gelöst war; denn neben der Fumarsäure finden wir ein sehr aktives Ferment, das schon seit zwei Jahrzehnten bekannt ist, die Fumarase, ein Ferment, das reine Fumarsäure so aktiviert, daß sie ein Molekül Wasser aufnehmen kann und zur Äpfelsäure wird. Unter Einwirkung dieses Ferments entsteht aus reiner Fumar- oder Äpfelsäure stets eine Gleichgewichtsmischung 1:3 beider Substanzen.

Wozu soll nun diese Fumarase dienen? Die Zelle enthält neben der Äpfelsäure auch eine sehr aktive Malico-Dehydrogenase, die zwei Wasserstoffatome der Äpfelsäure labilisiert. Nach Abgabe des Wasserstoffs wird diese Substanz zur Oxalessigsäure, die, am selben Ferment aktiviert, wieder 2H-Atome aufnehmen kann. Also vermag diese 4-C-Dicarbonsäure noch ein zweites Mal als Wasserstoffüberträger im Atmungszyklus zu dienen. Die Versuche zeigten, daß, wenn in der Zelle Oxalessigsäure anwesend ist, diese mit solcher Gewalt den Wasserstoff an sich reißt, daß für eine andere Reaktion keiner mehr übrig bleibt.

Wir mußten daher die Theorie so formulieren (Abb. 1), daß der Wasserstoff zunächst vom Donator auf die Oxalessigsäure und dann von der Äpfelsäure auf die Fumarsäure und schließlich von der Bernsteinsäure auf das Metall des Cytochroms übertragen wird.

Die weitere Entwicklung dieser Frage drehte sich nun um die Co-dehydrase. Schon vor anderthalb Jahrzehnten konnte ich zeigen, daß die

Milchsäure-Dehydrase nur dann ihre Funktion ausüben kann, wenn eine einfachere, thermostabile Substanz anwesend ist, ein Coferment, und dieses Coferment schien für die verschiedenen Dehydrogenasen notwendig zu sein. Es gelang später das Coferment in ziemlicher Reinheit darzustellen und zu zeigen, daß es ein Nucleotid ist. Durch v. Euler und Nilsson wissen wir, daß die Cozymase, ebenfalls ein Nucleotid, als Codehydrogenase wirkt.

Der nächste große Schritt wurde von Warburg getan, der erwies, daß diese Cofermente einen Pyridin-Ring enthalten, der, hydriert, zwei Wasserstoffatome aufnehmen und so als Mittelglied des Wasserstofftransports dienen kann.

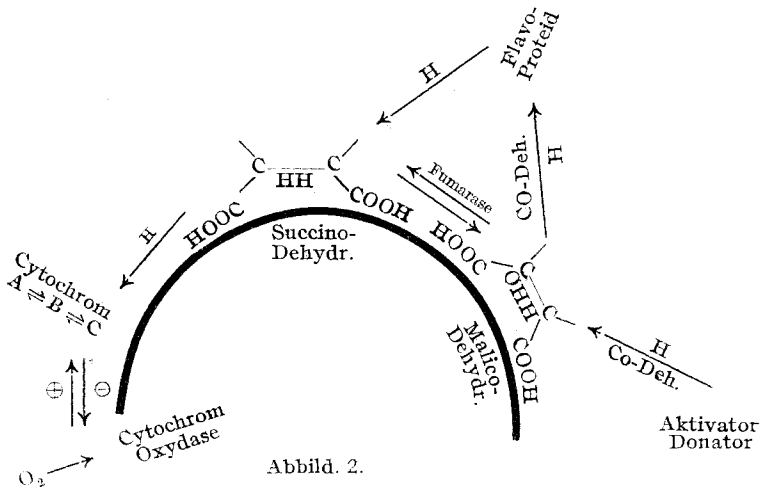
Das erklärt uns nun einen älteren Widerspruch. Wir wußten nämlich, daß diese Dehydrogenasen nicht unmittelbar miteinander reagieren können, daß noch etwas hinzukommen muß, was den Wasserstoff von der einen auf die andere überträgt.

Nun zeigte Warburg, daß dieses Coenzym Nicotinsäureamid enthält, das an der Dehydrogenase mit einer seiner Doppelbindungen zwei Wasserstoffatome von dem Substrat übernimmt und dann auf die nächste Dehydrogenase überträgt. Dieses Enzym muß also als ein Ferment, ein Protein, aufgefaßt werden, das sich mit zwei Substanzen verbinden kann: mit seinem Substrat und mit dem Coferment. In der Aktionssphäre des Proteins, der Dehydrogenase, sind beide Substanzen in „aktiver“ Form anwesend und reagieren miteinander, indem zwei Wasserstoffatome vom H-Donator auf das Coenzym übergehen. Dieses Dihydro-coenzym kann nun die Dehydrogenase verlassen und in der Aktionssphäre einer anderen Dehydrogenase seine beiden H-Atome einer weiteren aktivierten Substanz, wie z. B. der an der Malico-Dehydrogenase aktivierten Oxalessigsäure übergeben. In dem Coenzym wurde also ein Bindeglied zwischen verschiedenen Dehydrogenasen gefunden, und gleichzeitig erhielten wir einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Fermentwirkung.

Es fehlte aber noch ein Glied der Kette, das die Malico-Dehydrogenase mit der Succino-Dehydrogenase verbindet. Die Succino-Dehydrogenase kann nämlich kein Coferment aktivieren. Wir benötigen daher an dieser Stelle einen anderen Wasserstoffüberträger zwischen beiden Dehydrogenasen.

Bei diesen Studien war uns ein Farbstoff aufgefallen, der sehr schön gelb war, fluorescierte und mit seiner reversiblen Oxydation und Reduktion am Wasserstofftransport teilzunehmen schien, mit dem wir aber eigentlich nichts beginnen konnten. Seinen Platz im Oxydationssystem konnten wir nicht finden. Das Konstitutionsproblem ist dann von R. Kuhn und die Frage der Funktion von Warburg gelöst worden. Warburg zeigte, daß die gelbe Substanz — ein Alloxazin-Derivat — in Verbindung mit Protein steht und in dieser Form, als Flavo-Proteid, Wasserstoff überträgt. Diese gelben Fermente scheinen eine vielseitige Bedeutung für die Zelle zu haben. Es gibt eine Reihe solcher „gelber Fermente“, bei denen die prosthetische Gruppe ein derartiges Alloxazin-Derivat ist. Aller Wahrscheinlichkeit ist auch der H-Überträger zwischen Malico-Dehydrase bzw. Coferment und Succino-Dehydrogenase ein Alloxazin-Proteid, worauf ich bereits vor zwei Jahren hingewiesen habe. Dieser H-Überträger ist wohl mit der unlängst

beschriebenen „Diaphorase“ v. Eulers (Coenzymfaktor Greens) identisch, die vor kurzem durch F. B. Straub isoliert und als Alloxasin-Proteid erkannt wurde.

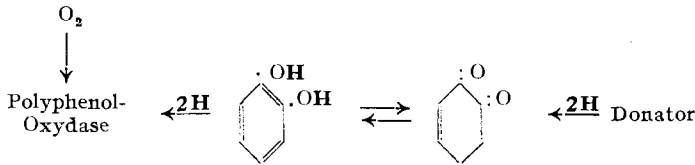


Meine Damen und Herren, Sie sehen also die großen Veränderungen, die unsere Kenntnisse in den letzten Jahrzehnten erfahren haben. Vor etwa 30 Jahren dachte man, daß die Nährstoffe einfach durch Sauerstoff angegriffen und oxydiert werden. Jetzt wissen wir, daß das Oxydationssystem einen sehr verwickelten Mechanismus darstellt, und zwar einen Mechanismus von großer Präzision. Die Mehrzahl dieser Substanzen sind mit dem Protoplasma fest verknüpft, d. h. sie müssen sich in einem Abstände von höchstens 4 Å befinden. Der ganze Mechanismus stellt also einen Präzisions-Mechanismus dar, in dem der Wasserstoff bzw. sein Elektron eine lange Kette von Substanzen durchwandern muß, bis er den Sauerstoff erreicht.

Diese Ergebnisse sind hauptsächlich am Muskel erhalten worden, an dem Organ, das die gewaltigsten energetischen Veränderungen zeigt, in dem wir also auch die heftigsten chemischen Umwandlungen finden, die sich sehr gut analysieren lassen.

Wie die Pflanze atmet, wissen wir nicht. Sie atmet so viel langsamer, daß es sehr viel schwieriger ist, eine Einsicht in den Mechanismus zu bekommen. Wir kennen nur einzelne Bruchstücke von Oxydationssystemen, von denen wir annehmen könnten, daß sie vielleicht an der Atmung teilnehmen. Ein solches Bruchstück ist Ihnen allen bekannt. Sie wissen, daß einige Pflanzen sich beim Absterben braun oder schwarz färben, wie z. B. die Bananen, Äpfel und Birnen. Die Braunfärbung ist der Ausdruck eines gestörten Gleichgewichts eines Systems, in dem ein Phenol zu Chinon oxydiert wird. Diese Oxydation erfolgt im Leben sehr langsam. Wenn sie auch stattfindet, so wird doch das Chinon durch den mobilisierten Wasserstoff sogleich wieder zu Phenol reduziert. In der absterbenden Pflanze ist nun dieses System gestört, und es entsteht eine große Menge Chinon, das sich

mit dem Protein verbindet. Dieses System besteht also aus Sauerstoff, aus einer Phenol-Oxydase, einem Brenzcatechin-Derivat und dem etwa entstehenden Chinon.



Abbild. 3.

Für mich war dieses System von besonderer Bedeutung, weil ich eigentlich das ganze Gebiet der Oxydation betreten hatte und weil ich die Funktion der Nebennierenrinde kennenlernen wollte. Damals wußten wir von diesem Organ und seinen Produkten nur, daß sie für das Leben unbedingt notwendig sind, und daß die Menschen, wenn die Nebenniere nicht funktioniert, sterben, daß sie sich aber, bevor sie sterben, braun färben, wie die Bananen, Äpfel und Birnen.

Ich war damals schon von der Einheitlichkeit der Natur sehr überzeugt: daß es eigentlich in den fundamentalen Vorgängen keinen Unterschied zwischen Pflanze und Tier geben könne, da doch beide verhältnismäßig junge Blätter am alten Baume des Lebens sind. Ich glaubte die Lösung des Nebennierenproblems in den Pflanzen zu finden, die sich beim Absterben braun färben. Aber ich war enttäuscht und wendete mich nun der anderen großen Gruppe der Pflanzen zu, die sich nicht braun färben. Ich drehte also die Fragestellung um und sagte: das Problem ist nicht, warum die Nebennierenkranken sich braun färben, sondern warum wir uns nicht braun färben, und dazu mußte man nun die anderen Pflanzen untersuchen, die sich nicht braun färben, wenn sie absterben.

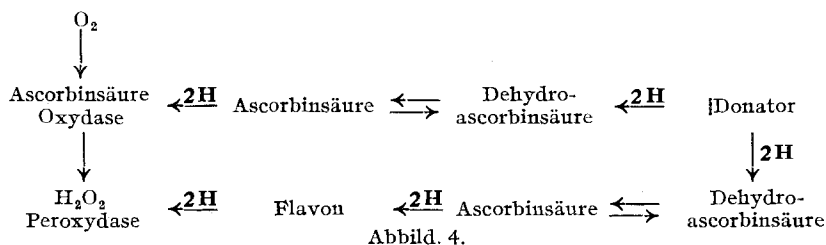
Nun zeigte die Analyse bald, daß nicht nur diese Pflanzen sich nicht braun färben, sondern daß ihr Saft sogar die Braunfärbung der anderen Pflanzen verhindert. Es mußte in ihnen eine Substanz vorhanden sein, die Wasserstoff abgeben kann und dadurch das Chinon, das in dem anderen System gebildet wird, zu Phenol reduziert. Also war ein stark reduzierender Stoff anwesend, den ich isolierte und den Sie heute unter dem Namen Ascorbinsäure kennen. Diese kann nicht nur die Pflanzenpigmentierung verhindern; sie kann auch die Nebennierenkranken wieder entfärben.

Jedenfalls zeigte sich, daß die Ascorbinsäure wahrscheinlich etwas mit der Atmung zu tun hat, und ich fand bald in ihrer Gesellschaft eine Ascorbinsäure-Oxydase, die analog der Phenol-Oxydase die Ascorbinsäure zu Dehydro-ascorbinsäure oxydieren kann. Dabei entsteht Peroxyd. Das Peroxyd reagiert mit einer Peroxydase, und diese oxydiert ein zweites Molekül Ascorbinsäure. Die Ascorbinsäure wird aber durch die Peroxydase nicht unmittelbar angegriffen, sondern nur unter Vermittlung einer phenolischen Substanz, die ein Glied der von Kostanecki und Perkin eingehend studierten Benzopyran-Farbstoffe (Flavone, Flavanone, Flavanole) ist.

Diese Substanz habe ich so eingehend besprochen, weil sich zeigte, daß sie wahrscheinlich auch Vitamincharakter hat. Jedenfalls kann sie gewisse

Blutungs-Zustände beim Menschen in sehr augenfälliger Weise heilen. Im Tierversuch kommt dies aber nicht einwandfrei zum Ausdruck.

Wir haben also hier wieder ein pflanzliches Oxydationssystem oder einen Teil eines solchen Systems.



Abbild. 4.

Bei unseren Befunden waren aber zwei Umstände sehr beunruhigend. Einerseits wußten wir nicht, wie die Pflanze atmet. Es gibt verschiedene Momente, die einem den Gedanken nahelegen, daß die Polyphenol-Oxydasen nichts mit der Atmung zu tun haben können; die Chinone sind so starke Oxydationsmittel, daß die Zelle unmöglich mit ihnen arbeiten kann. Außerdem liegt eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, die eine solche biologische Funktion etwas zweifelhaft machen. Die Phenol-Oxydase findet sich auch nur in der Hälfte der Pflanzen, und bei einem Vorgang von so allgemeiner Bedeutung wie die Atmung wäre eine größere Einheitlichkeit zu erwarten. Die Ascorbinsäure-Oxydase kann auch keine fundamentale Bedeutung haben, weil sie nur in 10% der Pflanzen vorkommt. Wir wissen daher eigentlich nicht, wie die Pflanze atmet, und durch welche Pforte der Sauerstoff das System der Pflanzenatmung betritt.

Der andere beunruhigende Umstand war der, daß man keine Erklärung dafür hatte, weshalb sich die Natur bei einem so grundlegenden Prozeß so verschiedener Substanzen bedient. In dem einen System haben wir die Ascorbinsäure, in dem anderen System die Polyphenole und im dritten, dem tierischen System, finden wir die Bernsteinsäure. Man müßte doch erwarten, daß bei einem so fundamentalen Lebensvorgang eine prinzipielle Einheitlichkeit herrsche.

In der Hoffnung, eine tiefere Einsicht zu erhalten, haben wir die katalytische Wirkung der Metalle bei der dehydrierenden Oxydation untersucht, und zwar aus dem Grunde, weil die drei genannten Substanzen in der Zelle sämtlich durch Metalle dehydrierend oxydiert werden. Die Polyphenol-Oxydase ist ein Metallprotein; die Ascorbinsäure-Oxydase ebenfalls. Also sind beide Oxydasen eigentlich Metalle, die eine Autoxydation befördern, Metalle, die, an Protein gebunden, ihre Funktion ausüben.

Um Klarheit zu schaffen, haben wir versucht, diese Funktion des Metalls besser zu verstehen. Über die Rolle der Metalle bei der dehydrierenden Autoxydation bestanden zwei Theorien. Nach der einen soll das Metall oxydativ gewisse Radikale bilden, die in einer langen Kette von Reaktionen wirken und stets neu entstehen. Die einfachere Theorie, die allgemeinere Annahme fand, besagte, daß das Metall eigentlich nur als Zwischenglied einer einfachen Reaktion diene: der Sauerstoff oxydiert das Metall, das Metall oxydiert den Wasserstoff, wobei es selbst wieder reduziert wird.

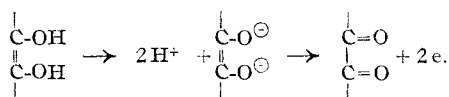
Nun zeigte sich bei unseren Versuchen, daß die Verhältnisse doch nicht so einfach liegen. Bereits Wieland hat auf die mögliche Bedeutung von

Komplexen hingewiesen. Wir fanden nun, daß die Substanzen, die oxydiert werden, zunächst mit dem Metall eine komplexe Verbindung eingehen. Es wird ein innermolekularer Komplex gebildet. Nun haben wir ein komplexes Molekül von Metall und Substrat, dessen Anion sich mit dem Metall verbindet. Diese Metallkomplexverbindung vermag nun Sauerstoff zu koordinieren. So erhalten wir ein Komplexmolekül, das aus dem Metall, dem Substrat und dem Sauerstoff besteht. Innerhalb dieses Komplexmoleküls findet der Elektronentransport statt, und das Elektron tritt über das als Zentralatom dienende Metall an den Sauerstoff.

Nach der Reaktionsgleichung wird das Phenol durch Sauerstoff zu Chinon und Wasser oxydiert, es hat also den Anschein, als ob der Wasserstoff unmittelbar durch den Sauerstoff oxydiert würde. Der Wasserstoff dissoziiert aber bereits vor der Komplexbildung ab, und nun tritt das Anion des Phenols mit dem Metall in Verbindung. Die eigentliche Oxydation des Substrates besteht aus der Übernahme seiner anionischen elektrischen Ladung, über das Metall, durch den Sauerstoff. Der geladene Sauerstoff verbindet sich dann mit den H-Ionen zu  $H_2O$  oder  $H_2O_2$ .

Das Substrat muß für diese Reaktionen eine besondere Struktur haben. Es muß zwei dissoziierbare H-Atome haben, diese müssen sich an benachbarten C-Atomen befinden, daß der innermolekulare Komplex gebildet werden kann, und endlich muß das Substrat seine Ladung abzugeben vermögen, was nur möglich ist, wenn es sich durch einfache Umlagerung der Doppelbindungen stabilisieren kann.

All diese Bedingungen sind nur durch eine Atomgruppierung erfüllt, durch die dienolische:



Die dienolische Bindung ist aber sehr selten. Die Doppelbindung hat die Neigung sich nach außen zu verlagern. Nur unter ganz besonderen Umständen kann man die Dienol-Bindung studieren. Diese finden wir im Brenzcatechin, wo die Gruppierung durch den aromatischen Ring stabilisiert wird.

Wir haben daher jetzt die Erklärung, warum die Natur das Brenzcatechin bei diesen Oxydationen benützt.

Eine zweite Substanz, bei der sich eine dienolische Gruppe findet, ist die Ascorbinsäure. Dort wird sie durch die Anhydridbildung stabilisiert. Aus diesem Grund bedient sich die Natur bei den Oxydationen der Ascorbinsäure.

Außer diesen beiden in der Natur vorkommenden Substanzen gibt es noch eine dritte, die gar nicht schwer zu bereiten ist, die Dioxymaleinsäure, die ebenfalls die Dienol-Gruppierung enthält, welche hier durch zwei Carboxyle stabilisiert ist. Wenn dem aber so ist und unsere Gedankengänge richtig waren, so mußte erwartet werden, daß auch die Dioxymaleinsäure als Katalysator der Atmung eine gewisse Rolle spielte.

Wir fragten uns nun, ob ein solches System in der Natur zu finden sei, das sich dieser Säure als Katalysator bedient. Die Versuche zeigten zunächst, daß alle untersuchten pflanzlichen Zellen eine hoch aktive und sehr spezifische



Oxydase der Dioxysäure enthielten. Die Dioxymaleinsäure-Oxydase ist ein äußerst aktives Ferment, das in der Natur sehr verbreitet ist, so daß wir wohl hoffen dürfen, nun wirklich die Türe entdeckt zu haben, durch die der Sauerstoff in die pflanzliche Zelle eintritt. Zugleich haben wir die Erklärung dafür, warum die Natur diese drei, anscheinend so verschiedenen Substanzen bei der Oxydation benützt (Brenzcatechin, Ascorbinsäure, Dioxymaleinsäure).

In der letzten Zeit hat sich H. Theorell mit der Isolierung der Dioxymaleinsäure-Oxydase befaßt. Er fand, daß dieses Ferment durch Dialyse inaktiviert und durch Spuren von Mangan ( $1\gamma$ ) reaktiviert wird. Es ist also wahrscheinlich ein Mn-Proteid. Er fragte sich, ob das Hämatin nicht auch irgendwie in diesem Prozeß mit einbegriffen sein könnte, und fand, daß Cytochrom zusammen mit Mangan so wirkt wie eine spezifische Dioxymaleinsäure-Oxydase. Wahrscheinlich ist es die Peroxydase, ein Hämin-Derivat, das mit Mangan als Oxydase wirkt.

Das ist deshalb beachtenswert, weil es uns Hoffnung gibt, zu ergründen, warum in der tierischen Zelle die Succino-Oxydase vorhanden ist, warum sich die Natur der Bernsteinsäure als Katalysator bedient: man könnte denken, daß die Succino-Dehydrase sich phylogenetisch aus der Dioxymaleinsäure-Oxydase entwickelte. Dioxymaleinsäure ist eine sehr aktive und labile Substanz. An ihrer Stelle verwendet die tierische Zelle die stabilere Bernsteinsäure plus Aktivator (Dehydrogenase).

Diese Befunde Theorells sind auch noch aus einem weiteren Grunde beachtenswert. Wie ich erwähnte, hat Warburg gezeigt, daß die Dehydrogenasen Proteine sind, die zwei Substanzen (Substrat plus Coferment) stets so aktivieren, daß die eine die andere oxydiert. Wer ist nun der Reaktionspartner des Succinats an der Bernsteinsäure-Dehydrogenase? Alles weist darauf hin, daß wir dafür das Cytochrom B halten müssen. Dann wäre die Bernsteinsäure-Oxydase, analog der Dioxymaleinsäure-Oxydase, auch als ein Hämin-Eiweiß-Komplex zu betrachten, der vielleicht außerdem noch Mn enthält. Die Arbeiten meines Laboratoriums, die in letzter Zeit auch durch Massart aufgenommen wurden, zeigen, daß die Succino-Dehydrogenase sich in vielen Beziehungen als Proteid eines leichteren Metalles verhält.

All dies sind noch unabgeschlossene, ja kaum angeschnittene Gebiete neuester Forschung, die noch der Ausarbeitung und Bestätigung bedürfen. Immerhin machen es all diese Befunde aber mehr und mehr wahrscheinlich, daß tatsächlich zwischen Succino-Dehydrase und Dioxymaleinsäure-Oxydase phylogenetische Beziehungen bestehen und daß wir hoffen können, die Rolle der Succino-Dehydrasen bald besser zu verstehen und somit die behandelte Gruppe aerober Oxydasen einer einheitlichen Betrachtung unterziehen zu können.

Meine Damen und Herren, ich versuchte, Ihnen eine kurze Übersicht der Entwicklung der Lehre biologischer Oxydation zu geben. Sie sehen, daß die Versuche zu neuen Erkenntnissen führten und uns auch einen tieferen Einblick in die Wege der Natur gewährten. Außerdem haben sie auch zur Auffindung neuer Substanzen geführt, die selbst in der Medizin verwendet werden und als Waffe des Arztes vielleicht noch schärfer sind als das schärfste Messer des Chirurgen.