

Gleichgewicht und Endzustand bei Enzymreaktionen.

Von

H. Euler.

(Aus dem chemischen Laboratorium der Hochschule Stockholm.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. Mai 1907.)

Die vielfachen Bearbeitungen der Enzymreaktionen in den letzten Jahren haben zu dem jetzt wohl allgemein anerkannten Ergebnis geführt, daß die Enzyme als Katalysatoren zu betrachten sind, also als Stoffe, welche schon in geringer Konzentration imstande sind, freiwillig verlaufende Reaktionen zu beschleunigen. In welcher Weise diese Beschleunigung stattfindet, also die Theorie der Enzymwirkung ist wie die Theorie der Katalyse im allgemeinen noch nicht ausgearbeitet.

Was letztere betrifft, so glaube ich neue Stützpunkte für eine früher gegebene Darstellung der katalytischen Reaktionen gefunden zu haben. Die Verbindung zwischen Ester bzw. Rohrzucker und Mineralsäure, welche die reagierenden (aktiven) Moleküle bzw. Ionen bei der Hydrolyse dieser Körper ausmacht, haben sich bei der katalytischen Aufspaltung des Glycinanhydrids nachweisen bzw. messen lassen. Andererseits haben Versuche ergeben, daß racemischer Weinsäureester durch optisch aktive Säuren asymmetrisch gespalten wird, ein Resultat, das kaum anders gedeutet werden kann als durch die Annahme, daß sich die Verbindungen des optisch aktiven Katalysators mit den beiden Antipoden durch ihre Konzentration und Reaktionsfähigkeit unterscheiden.

Bezüglich der Enzymwirkungen sind zahlreiche Forscher durch verschiedenartige Überlegungen zu dem Resultat gekommen, daß die enzymatischen Spaltungen durch Verbindungen

¹⁾ Aus K. Svenska Vet. Akad. Arkiv f. Kemi, Bd. II, 1907.

zwischen Enzym und Substrat vermittelt werden. Es sei hier nur an die Arbeiten von Gautier, Hanriot,¹⁾ Brown,²⁾ Glendinning,³⁾ Bodenstein,⁴⁾ Kastle und Loevenhart,⁵⁾ Henri,⁶⁾ Metwedew,⁷⁾ Armstrong⁸⁾ und Hedin⁹⁾ erinnert. Bei den bisher studierten katalytischen Reaktionen ist die Konzentration der Verbindung Substrat-Katalysator so gering, daß die Konzentration des «Substrates» dadurch nicht erheblich geändert wird, weder im Verlauf der Reaktion noch nach deren Ablauf, im Gleichgewicht. In der Tat gehört es zur Charakteristik eines Katalysators nach heutiger Definition, daß er die Gleichgewichtskonzentration der Reaktionskomponenten nicht ändert.

Enzymatische monomolekulare Spaltmengen unterscheiden sich von den durch anorganische Katalysatoren bewirkten dadurch, daß ihre Geschwindigkeit nicht nur von der absoluten Konzentration des Katalysators (Enzym), sondern auch vom Konzentrationsverhältnis Enzym : Substrat abhängig ist. Ist die Substanz im Überschuß, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit ungefähr proportional der Enzymkonzentration; ist das Enzym im Überschuß vorhanden, so wird die Geschwindigkeit annähernd proportional der Substanzkonzentration, in jedem Fall scheint die Reaktionsgeschwindigkeit der Konzentration des «Zwischenproduktes» proportional zu sein.

Andererseits hat das quantitative Studium der Enzymreaktionen ergeben, daß auch die Reaktionsprodukte durch Enzympräparate gebunden werden. (Henri, Bodenstein u. a.)

Es fragt sich nun, wie die Verhältnisse bei den Gleichgewichten enzymatischer Reaktionen liegen. Die Beteiligung

1) Compt. rend., Bd. CXXXII, S. 146, 212 (1901).

2) Journ. Chem. Soc., Bd. LXXXI, S. 383 (1902).

3) Journ. Chem. Soc., Bd. LXXXI, S. 415 (1902).

4) Siehe Henri, Thèses, Paris 1903.

5) Amer. Chem. Journ., Bd. XXIX, S. 585 (1903).

6) Compt. rend., Bd. CXXXV, S. 916 (1902) und Zeitschrift für phys. Chem., Bd. XXXIX, S. 194 (1902).

7) Pflügers Arch., Bd. CIII, S. 425 (1904).

8) Proc. Roy. Soc., Bd. LXXIII, S. 516 (1904).

9) Journ. of Physiol., Bd. XXXII, S. 468 (1905).

der Verbindung Enzym-Substrat am Gleichgewicht ist meines Wissens bis jetzt nicht berücksichtigt worden. Mehrfach hat man die Endzustände als Analoga der falschen Gleichgewichte¹⁾ dargestellt, welche durch eine allmähliche Zerstörung der Fermente bedingt werden.

Allgemeine Gleichgewichtsbedingungen.

Mit der Annahme von reaktionsvermittelnden Molekülen Enzym-Substrat und Enzym-Reaktionsprodukt ist ausgesprochen, daß die Wechselwirkung zwischen diesen Molekülararten sehr viel rascher erfolgt als diejenige zwischen den freien Substratmolekülen und ihren Spaltprodukten. Es sind also in erster Linie die Konzentrationen der Molekülararten Enzym-Substrat und Enzym-Reaktionsprodukt, welche den Endzustand bedingen.

I. Wir machen zunächst die vereinfachende Annahme, daß sich in der Zeiteinheit ebenso viele Moleküle Enzym-Substrat wie Moleküle Enzym-Reaktionsprodukte an der Reaktion beteiligen. Dann ist die Geschwindigkeit k_1 der Substratzersetzung proportional der Konzentration der Moleküle Enzym-Substrat, oder wenn

$$K_1 = \frac{[\text{Enzym-Substrat}]}{[\text{Enzym}] [\text{Substrat}]}$$

so ist

$$k_1 = K_1 [\text{Enzym}] [\text{Substrat}].$$

In gleicher Weise wird die Geschwindigkeitskonstante der Substratbildung ausgedrückt durch

$$k_2 = K_2 [\text{Enzym}] [\text{Reaktionsprodukt}]^2$$

wenn, wie gewöhnlich, aus 1 Molekül Substrat 2 Moleküle Reaktionsprodukt entstehen. Nach van'tHoff ist dann die Gleichgewichtskonstante gegeben durch den Quotienten

$$K = \frac{k_1}{k_2} = \frac{K_1 [\text{Substrat}]}{K_2 [\text{Reaktionsprodukt}]^2}$$

¹⁾ Falsche Gleichgewichte ist die nicht ganz glückliche Bezeichnung für scheinbar konstante Zustände eines chemischen Systems, welche durch Reaktionsverzögerungen irgend welcher Art bedingt werden, z. B. dadurch, daß der Katalysator der Reaktion während derselben oder durch sie verschwindet.

Der numerische Wert des «enzymatischen» Endzustandes fällt nun, wie unmittelbar ersichtlich, mit dem Wert des «natürlichen», stabilen Gleichgewichtes, wie es etwa durch einen anorganischen Katalysator erreicht wird, nur dann zusammen, wenn $K_1 = K_2$, also nur für den Fall, daß die Bindungen Enzym-Substrat und Enzym-Reaktionsprodukte gerade gleich stark sind. Für eine solche Annahme liegt aber bis jetzt kein Anlaß vor, im Gegenteil sind z. B. die von Henri mit Invertin erhaltenen Resultate so gedeutet worden, daß dieses Enzym von Rohrzucker, Glukose und Fruktose verschieden stark gebunden wird.

Lassen wir die obige vereinfachende Annahme fallen, daß von den beiden «aktiven» Molekülararten in der Zeiteinheit gleich viele reagieren, sondern mögen in gleichen Zeiten von den Enzym-Substratmolekülen $n\%$ und von den Enzym-Reaktionsproduktmolekülen $m\%$ reagieren, so wird

$$R = \frac{k_1}{k_2} = \frac{K_1 n [\text{Substrat}]}{K_2 m [\text{Reaktionsprodukt}]^2}$$

und R wird identisch mit den stabilen Gleichgewichtskonstanten, wenn $K_1 n = K_2 m$.

Man wird also hiernach im allgemeinen erwarten dürfen, daß Enzyme zu einem anderen Endzustand führen als anorganische Katalysatoren.

Das bis 1892 vorliegende Versuchsmaterial hat Tammann¹⁾ in einer umfassenden und grundlegenden Arbeit mit eigenen Versuchen zusammengestellt. Die älteren von Tammann zitierten Arbeiten sind in quantitativer Hinsicht unvollkommen und sollen deswegen hier nicht wiedergegeben werden. Wesentlich und zweifellos richtig ist aber das *Ergebnis, welches* Tammann seinem eigenen Versuchsmaterial entnimmt, daß der Endzustand der Fermentreaktionen nicht mit dem stabilen Gleichgewichtszustand der Reaktion zusammenfällt.

In neuester Zeit haben Bodenstein und Dietz²⁾ das unter dem Einfluß von Pankreaslipase sich einstellende Gleichgewicht des Amylbutyrats eingehender untersucht. Sie ermitteln die beiden Konstanten der Gleichung

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XVI, S. 281 (1892).

²⁾ Zeitschrift f. Elektrochem., Bd. XII, S. 605 (1906).

$$\frac{dx}{dt} = k_1 [\text{Säure}] \cdot [\text{Alkohol}] - k_2 [\text{Ester}] [\text{Wasser}]$$

welche sich, da Wasser und Alkohol im Überschuß vorhanden sind, vereinfacht zu

$$\frac{dx}{dt} = k_1 [\text{Säure}] - k_2 [\text{Ester}]$$

Sie bestimmen k_1 und k_2 und finden stets

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[\text{Ester}]}{[\text{Säure}]} = K$$

Der Endzustand der enzymatischen Reaktion zeigte indes starken und regelmäßigen Abweichungen vom natürlichen, stabilen Gleichgewicht des Systems Amylbutyrat, Wasser, Buttersäure und Amylalkohol. Während für dieses die Gleichgewichtskonstante 1,96 beträgt, ergaben die Fermentversuche:

$$\begin{array}{lll} 0,05 \text{ norm.: } K = 0,45 \\ 0,10 & : & = 0,74 \\ 0,20 & : & = 1,12 \end{array}$$

Der Endzustand wird von beiden Seiten erreicht und damit ist der Beweis erbracht, daß es sich nicht um Reaktionsverzögerungen handelt.

Die Verfasser geben für ihr Resultat keine Erklärung, haben es auch nicht mit den Ergebnissen von Tammann in Beziehung gesetzt.

Nachdem also gezeigt ist, daß im allgemeinen Reaktionen bei Anwesenheit von Fermenten ein anderes Gleichgewicht erreichen als ohne diese, ist zu fragen, ob nach den obigen, Seite 148 eingeführten Voraussetzungen die Gleichgewichtskonstante von der Konzentration des Fermentes und der Reaktionskomponenten unabhängig ist.

Bezüglich der Verbindungen Enzym-Substrat und Enzym-Reaktionsprodukte sind im wesentlichen zweierlei Annahmen gemacht worden.

a) Das Enzym verteilt sich zwischen Substrat und Reaktionsprodukt. (Bodenstein, Henri.) Diese Verteilung wäre also etwa zu denken wie diejenige einer schwachen Säure zwischen zwei schwachen Basen. Der Grad der Hydrolyse und somit die Konzentration der nicht hydrolysierten Verbindungen

variiert, sofern die beiden Konstanten der Hydrolyse nicht gleich groß sind, ungleich mit der Verdünnung. Es ist also im allgemeinen eine Abhängigkeit des enzymatischen Gleichgewichts sowohl von der Konzentration des Fermentes als der Konzentration der Reaktionskomponenten zu erwarten.

b) Das Enzym addiert zugleich Substrat und Reaktionsprodukte zu dissoziierbaren Komplexen (Arrhenius). Bei dieser Annahme ist a priori die Möglichkeit der gegenseitigen Dissoziationsbeeinflussung durch Substrat und Reaktionsprodukte noch größer als im vorhergenannten. Unter den einfachsten Annahmen liegen die Verhältnisse analog wie bei a.

Experimentell hat Tammann (l. c.) die Abhängigkeit des Endzustandes von der Menge des Fermentes und der Reaktionskomponenten eingehend untersucht und festgestellt. Bei der Einwirkung von Emulsin auf Arbutin und Coniferin ergab sich, daß die im Endzustand gespaltene Substanzmenge mit wachsender Fermentmenge wächst und schließlich ein Maximum erreicht. Dies deutet darauf hin, daß mit steigender Fermentmenge die Menge der aktiven Moleküle Enzym-Reaktionsprodukte stärker zunimmt als die der Moleküle Enzym-Substrat. Bei gleichbleibender Fermentmenge wurde in verdünntem Amygdalin und Arbutin relativ mehr gespalten als in konzentrierten Lösungen; für die Spaltung des Coniferins durch Emulsin gilt wahrscheinlich dieselbe Beziehung.

Schließlich ist zu untersuchen, in welchen Grenzen nach der gegebenen Theorie der Endzustand einer Enzymreaktion geändert werden kann und unter welchen Umständen ein Enzym reversibel bzw. synthetisch wirkt.

Die nächste Folgerung aus dem vorher Gesagten ist die, daß die Konzentrationen eines Systems, welches sich im wirklichen stabilen Gleichgewicht befindet, durch Zusatz eines Enzyms geändert werden kann, eine Konsequenz, welche wohl besonders geprüft zu werden verdient.

Nach Annahme von Bodenstein und Henri über die Verteilung des Enzyms zwischen Substrat und Reaktionsprodukten ist die Konstanz des Endzustandes bei gegebener Konzentration des Fermentes und Substrates zu erwarten.

Werden Substrat und Reaktionsprodukte jedoch an verschiedene Gruppen desselben Fermentmoleküls gebunden, so ist die Möglichkeit gegeben, daß eine der beiden Gruppen durch irgend welche Einflüsse inaktiviert werden kann. Wir kommen dann teils zu ausschließlich spaltend, teils zu ausschließlich synthetisierend wirkenden Fermentmolekülen, und in diesem Fall ist der Endzustand eines Systems in beliebigen Grenzen variabel und beruht auf der relativen Konzentration der beiden Arten des Fermentes. Die Annahme liegt dann nahe, daß die Enzyme in den Organen und also auch die Enzympräparate, welche wir zum Studium enzymatischer Reaktionen anwenden, ein Gleichgewicht bzw. ein Gemisch von spaltenden und synthetischen Enzymmolekülen darstellen, welche sich durch ihre Wirkungen also neutralisieren, von Enzym und Antienzym.

Als Stütze für diese Hypothese lassen sich in erster Linie diejenigen Tatsachen anführen, welche die Antifermente des normalen Blutserums betreffen.

Durch die Untersuchungen von Hahn¹⁾ und die fast gleichzeitigen von Pugliese und Coggi²⁾ ist zuerst festgestellt worden, daß normales Serum die tryptische Verdauung hemmt. Weitere Arbeiten hierüber liegen von Achalme, Camus und Gley, Charrin und Levadati, Simnitzki und Glaessner vor. Diese antitryptische Wirkung ist an das Serumalbumin gebunden. (Landsteiner,³⁾ Cathcart,⁴⁾ Hedin.⁵⁾)

Délézenne⁶⁾ hat behauptet, daß die hemmende Wirkung des normalen Serums einer Neutralisation der entsprechenden Kinasen zuzuschreiben ist. Er beschreibt folgende Versuche:

Nach vorläufiger Bestimmung derjenigen Menge Serum, welche gerade die verdauende Wirkung einer Mischung von Pankreassaft und Darmsaft aufheben kann, werden 3 Röhren mit gleichen Mengen der zu verdauenden Substanz, der Pankreassaftmischung und der zur Neutrali-

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, Bd. XXXIV, S. 499 (1897).

²⁾ Bollet. Scienze Med., Bd. VIII (1897).

³⁾ Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. XXVII, S. 357 (1900).

⁴⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXXI, S. 497 (1904).

⁵⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXXII, S. 390 (1905).

⁶⁾ C. r. Soc. Biol., Bd. LV, S. 132 (1903).

sation hinreichenden Menge Serum gefüllt. Nach einigen Stunden überzeugt man sich, daß in keiner der Röhren Verdauung eingetreten ist und fügt dann zur Röhre A einen Überschuß von Pankreassaft, zu B einen Überschuß von Darmsaft, C dient als Kontrollversuch. Nun ergab sich, daß Verdauung hierauf nur in B eintrat. Délézenne zieht daraus den Schluß, daß bei der Verdauung durch die Pankreas-Darmsaft-Mischung nur der Darmsaft (die Kinase) neutralisiert war. Ascoli und Bezzola¹⁾ kamen zu teilweise ähnlichen Ergebnissen.

Gegen diese Auffassung sind Einwände erhoben worden. Nach Délézenne wäre das Antitrypsin eine Antikinese und Bayliss und Starling²⁾ meinen, man könnte dann noch die Existenz eines Antitrypsinogens erwarten, welches diese Forscher jedoch nach subkutaner Injektion im Blutserum nicht nachweisen konnten.

Délézenne hat jedenfalls wahrscheinlich gemacht, daß die hemmende Wirkung des normalen Serums nicht einer direkten Einwirkung auf die proteolytischen Fermente zuzuschreiben ist.

Normales Blutserum enthält, wie Hedin³⁾ gezeigt hat, nicht nur Antitrypsin, sondern gleichzeitig ein proteolytisches Enzym, die Serumprotease. Dieselbe läßt sich durch Salzfällung vom Antitrypsin trennen, da die Protease der Globulinfraktion, das Antitrypsin der Albuminfraktion folgt. Diese Möglichkeit, Ferment und Antiferment, welche ihre Wirkung gegenseitig aufheben, durch Salzfällung zu trennen, dürfte mit der Annahme, daß Ferment und Antiferment sich hier binden, nicht vereinbar sein, sondern spricht für die Annahme, daß die Reaktionsprodukte der beiden Fermente sich im Gleichgewicht halten.

Daß übrigens die Antitrypsinmenge im Serum durch Injektion von Trypsinlösungen erheblich gesteigert werden kann, haben Achalme⁴⁾ und Weinland⁵⁾ gezeigt. Wenn also das normale Serumantitrypsin und das durch Injektion erzeugte vielleicht auch nicht vollständig identisch sind, so deutet nichts auf eine wesentliche Verschiedenheit.

Der Zustand, in welchem sich die spaltbaren Eiweißkörper

¹⁾ Zentralbl. f. Bakteriolog., Bd. XXXIII, S. 783 (1903).

²⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXXII, S. 129 (1905).

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXII.

⁴⁾ Ann. de l'Inst. Pasteur, Bd. XV, S. 737 (1901).

⁵⁾ Zeitschrift f. Biol., Bd. XLIV, S. 46 (1902).

im Organismus befinden, ist gegeben durch die relativen Konzentrationen von Trypsin und Antitrypsin, also allgemein Ferment und Antiferment.

Die Trennung von mit Antiferment «neutralisierten» Fermenten ist auch mehrfach dadurch gelungen, daß der eine dieser beiden Körper durch Erhitzen der Lösungen zerstört wurde, während der andere intakt blieb. Versuche, Invertin und Antiinvertin bzw. Maltase und Antimaltase durch Diffusion zwischen einer Schicht von Rohrzucker und Invertinzucker bzw. einer Schicht von Maltose und Glukose zu verteilen, haben bis jetzt noch kein eindeutiges Resultat geliefert.

In mehreren Fällen ist lange darüber diskutiert worden, ob zwei entgegengesetzte Wirkungen eines Enzympräparates als die Wirkung eines Enzyms auf ein reversibles System oder als die Wirkung zweier Enzyme anzusehen sind. So ist z. B. fraglich, wie die sog. Plasteinbildung zustande kommt.

Durch Danilewski ist festgestellt worden, daß Labferment in konzentrierten Lösungen von Wittepepton eigentümliche Eiweißniederschläge hervorruft. Dieses Phänomen, die «Plasteinbildung», welche auch unter der Einwirkung von Pepsinpräparaten eintritt, wurde im Laboratorium Danilewskis weiter untersucht und hat besonders russische Forscher beschäftigt. Kurajeff¹⁾ fand die analoge koagulierende Eigenschaft des Papayotins. Lawrow und Salaskin²⁾ konnten feststellen, daß die in konzentrierten Wittepeptonlösungen unter Einwirkung von Magensaft eintretende Bildung von Niederschlägen bei allen Arten von Albumosen stattfindet. Nach Lawrows³⁾ neuesten Untersuchungen können außer den Albumosen auch Substanzen vom Typus der Aminosäuren und zwar am besten in schwach saurer Lösung koaguliert werden. Die Koagulosen zeigen qualitativ Eiweißreaktionen, unterscheiden sich aber von diesen durch einen Mindergehalt an Stickstoff. Die Plasteinbildung steigt mit der Konzentration der

¹⁾ Hofmeisters Beitr., Bd. I, S. 121 (1901), Bd. II, S. 411 (1902) und Bd. IV, S. 476 (1904).

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXVI, S. 277 (1902).

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 1 (1907).

reagierenden Lösungen und tritt besonders unter Bedingungen ein, welche die hydrolytische Spaltung der Eiweißkörper hindern.

Nach allem scheint festzustehen, daß es sich bei der Danilewskischen Reaktion wirklich um eine synthetisierende Wirkung des Pepsins resp. Labfermentes handelt, wenn auch eine eigentliche Reversibilität der Pepsinwirkung, d. h. eine Rückbildung des Ausgangsmateriales nicht nachgewiesen ist.

Daß etwa Pepsin nicht genau dieselben Eiweißkörper aufbaut, welche es spaltet, ist ja bei der Zahl und Mannigfaltigkeit der Spaltprodukte, welche entstehen, nicht auffallend; dieselben können sich ja zu einem stabileren Molekül anordnen.¹⁾ Jedenfalls ist das Ergebnis, daß unter den Verhältnissen, welche für eine Zurückbildung von Eiweiß günstig sind, ein ähnliches, aber nicht dasselbe Produkt gebildet wird wie dasjenige, welches der Spaltung unterliegt, analog dem, welches bei den reversiblen Reaktionen in der Kohlenhydrat- und Glukosidgruppe festgestellt ist. Ich erinnere an folgende Fälle:

Nachdem Tammann (l. c.) bereits reversible Enzymreaktionen aufgesucht und van't Hoff auf die Bedeutung dieses Problems wieder aufmerksam gemacht hatte, gelang es bekanntlich 1898 Croft Hill,²⁾ eine synthetische Wirkung der Hefemaltase nachzuweisen. Croft Hill beobachtete, daß Hefemaltase durch monatelange Einwirkung auf eine 40%ige Glukoselösung bei 30° deren Reduktions- und Drehungsvermögen im Sinne einer Maltosebildung ändert. Bald darauf wies in-

¹⁾ Unter den Reversionen, welche, wie die Plasteinbildung, chemisch noch nicht aufgeklärt sind, ist die von Cremer beobachtete Rückbildung von Glykogen aus Trauben- und Fruchtzucker im Buchnerschen Hefepreßsaft zu erwähnen (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXII, S. 2062). Ferner gehört hierher die von Maquenne (Bull. Soc. Chim. de Paris, Bd. XXXV, Juillet 1906) und von Wolff und Fernbach (Compt. rend., Bd. CXXXVII, S. 718; Bd. CXXXVIII, S. 819) studierte enzymatische Rückbildung von Amylose aus ihren Spaltprodukten. Vielleicht handelt es sich bei der gelegentlich von Overton beobachteten Rückbildung von Stärke in plasmolysierten Pflanzenzellen um eine ähnliche Enzymwirkung (Vierteljahrsschrift d. naturf. Ges. in Zürich, Bd. XLIV, S. 132 (1899).

²⁾ Journ. Chem. Soc., Bd. LXXIII, S. 634 (1898) und Ber. der Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIV, S. 1380 (1901).

dessen Emmerling¹⁾ nach, daß der von Croft Hill beobachtete Effekt nicht auf der Bildung von Maltose, sondern von Isomaltose und von dextrinartigen Produkten beruhte. Isomaltose wird selbst durch Maltose nicht wieder gespalten. Einen ähnlichen Fall beobachteten E. Fischer und E. F. Armstrong.²⁾ Kefirlaktase synthetisiert aus Galaktose und Glukose nicht Galaktose, sondern Isogalaktose, welche letztere durch Kefirlaktase nicht zerlegt wird. Schließlich hat Armstrong³⁾ durch interessante Beobachtungen noch Emmerlings oben erwähnten Befund ergänzt: Emulsin verhält sich Maltose gegenüber umgekehrt wie Maltase; es spaltet Isomaltose, aber synthetisiert Glukose zu Maltose. Diese Resultate haben Armstrong zu der Verallgemeinerung veranlaßt, daß «Enzyme gerade diejenigen Moleküle aufbauen, welche sie nicht zu spalten vermögen».

Zunächst ist das experimentelle Material, auf das Armstrong diesen Satz gründet, durch das Studium der betreffenden Gleichgewichte zu ergänzen und zwar mit und ohne Zusatz von Fermenten. Eine diesbezügliche Untersuchung ist mit Maltose und Glukose im Gang. Indessen kann jetzt schon darauf hingewiesen werden, daß nach den obigen Ausführungen, welche die Annahme rein spaltender und rein synthetischer Enzymmoleküle wahrscheinlich machen,⁴⁾ die Tatsache wohl verständlich ist, daß die Maltasepräparate aus einem Maltose spaltenden und einem Isomaltose aufbauenden Enzym bestehen und entsprechend die Emulsinpräparate aus einem Isomaltose spaltenden und Maltose aufbauenden Enzym. Dagegen scheinen mir die erwähnten, von Emmerling, E. Fischer und Armstrong gefundenen Tatsachen einstweilen im Widerspruch mit der Auffassung, daß jedes einzelne Enzym die Gleichgewichtseinstellung der entsprechenden reversibeln Reaktion beschleunigt.

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIV, S. 600 und 2206.

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 3144 (1902).

³⁾ Proc. Roy. Soc. Ser. B., Bd. LXXVI, S. 592 (1905).

⁴⁾ Damit soll die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt werden, daß in speziellen Fällen Ferment und Antiferment sich ineinander umlagern können.

Wir haben also im Gegenteil hier Fälle, in welchen Enzyme nicht mit den zugehörigen Antikörpern gepaart vorkommen, bzw. Antienzyme ohne die entsprechenden Enzyme.

Eine unmittelbare Konsequenz ist also die, daß Lösungen, welche nur oder überwiegend Antiferment enthalten, synthetisch wirksam sein müssen. Dies scheint nun wirklich der Fall zu sein. Beitzke und Neuberg¹⁾ haben nämlich die wichtige Beobachtung gemacht, daß durch subkutane Injektion von Emulsin (bei Kaninchen) Antiemulsin gebildet wird, welches instande ist, Glukose zu Maltose oder einem maltoseähnlichen Disaccharid zu synthetisieren.

Kann durch weitere Versuche bewiesen werden, daß unsere Enzympräparate sich im allgemeinen aus einem spaltenden und einem synthetisierenden Bestandteil zusammensetzen, so ist vielleicht auch die jetzt herrschende Auffassung²⁾ der Antifermentbildung im Organismus zu modifizieren und der Vorgang würde sich am einfachsten so darstellen lassen:

Durch die Injektion eines Fermentes wird das normale Verhältnis des entsprechenden Substrates mit seinen Spaltprodukten gestört. Die vom injizierten Ferment neugebildeten Spaltprodukte veranlassen die Sekretion von Antiferment, bis die überschüssigen Spaltprodukte gebunden sind. Das natürliche Verhältnis (Gleichgewicht) zwischen Substrat und Spaltprodukten stellt sich allmählich wieder her (also mit einer Geschwindigkeit, welche klein ist im Vergleich zur Sekretion des Antifermentes), und das freie Antiferment befindet sich hier nach im Serum im Überschuß.

Gerade letztere Tatsache ist nach der bisherigen Auffassung, daß das injizierte Ferment die Sekretion des Antiferments hervorruft und es direkt bindet, nicht verständlich.

Zwei aus dem Gesagten zu ziehende Konsequenzen sind der experimentellen Prüfung direkt zugänglich:

1. Es ist zu erwarten, daß Spaltprodukte, welche durch ein Enzym gebildet werden, selbst in den Organismus injiziert, ähnlich wirken wie das betreffende Enzym, das heißt, daß sie

¹⁾ Virchows Archiv, Bd. CLXXXIII, S. 169 (1906).

²⁾ Vgl. hierzu auch Neuberg und Beitzke, l. c.

die Sekretion desjenigen Antifermentes hervorrufen, welches aus ihnen das ursprüngliche oder ein isomeres¹⁾ Substrat aufbaut.

2. Es ist zu erwarten, daß die Antifermentwirkung eines Serums, welches einige Zeit nach der Injektion des Fermentes gewonnen ist, in vitro noch zunimmt.

Auf alle Antikörper läßt sich diese Annahme schon deshalb nicht übertragen, weil Antitoxine und Toxine nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse nicht durchweg als Katalysatoren bezeichnet werden können.²⁾ Ob aber nicht bei größeren Gruppen von Toxinen und Antitoxinen das Gleichgewicht durch Vermittlung von Substrat und Reaktionsprodukten geregelt wird, müßte erst durch Versuche festgestellt werden.

¹⁾ Merkwürdige Resultate bezüglich der spezifischen Wirkung von Antilipase berichtet E. Bertarelli (Zentralbl. f. Bakter., Bd. XL, I, S. 231).

²⁾ Vergl. hierzu L. v. Liebermann (Deutsch. med. Wochenschr., Bd. XXXII, Nr. 7, 1906).