

namische Betrachtung überhaupt hat er ja schon früh Wert gelegt, die Messung der Redoxpotentiale in physiologischen Systemen gefordert und im Anschluß an *Wieland*<sup>10)</sup> Rechnungen zur Ermittlung von Reaktionsmöglichkeiten angestellt (Brenztraubensäure, Alanin), denen er allerdings noch das *Bertehotsche* Prinzip und nicht die Änderung der freien Energie zugrundelegte. Später sind Gleichgewichte bei Fermentreaktion im Reagensglas streng durchgerechnet worden (*Meyerhof*<sup>11)</sup>, *Ohlmeyer*<sup>12)</sup>), und wir müssen annehmen, daß sie in der Zelle unter denselben Gesetzen stehen, solange wir nicht gezwungen sind, den Organismus von der Gültigkeit des Zweiten Hauptsatzes auszuschließen.

Nun ist das Lebendige unter dem Gesichtspunkt der chemischen Thermodynamik charakterisiert durch das dynamische Gleichgewicht (*Hopkins*), also einerseits durch Distanz vom thermodynamischen Gleichgewicht (daher die Arbeitsfähigkeit des Organismus), andererseits durch eine gewisse Konstanz. Konstanz der Zusammensetzung im Wechsel der Komponenten, stationäres oder Fließgleichgewicht hat *v. Bertalanffy*<sup>13)</sup> dieses Moment genannt. Es imponiert in erster Näherung als stationärer Zustand zwischen Assimilation und Dissimilation und ist nach *Bertalanffy* der mathematischen Behandlung in einer Weise zugänglich, die, wie er hervorhebt, gewisse vitalistische Vorstellungen erübrigt.

## V. Schlußbetrachtung

Die zuletzt angeführte Problematik betrifft den Stoffwechsel als ein komplexes Geschehen. Sehen wir vom vielzelligen Organismus ab, betrachten wir nur die einzelne Zelle, so bleibt für den Physiologen die schwerste Aufgabe, zu verstehen, auf welche Weise alle Stoffe und Teilreaktionen quantitativ und zeitlich koordiniert werden, also zu jener Ordnung gelangen, die für die Aufrechterhaltung des Lebens erforderlich ist oder in der das Leben besteht. Zellen betätigen zugleich eine Reihe von Funktio-

<sup>10)</sup> *H. Wieland*, Liebigs Ann. Chem. 439, 208 [1924].

<sup>11)</sup> *Z. B. Biochem. Z.* 277, 83 [1935].

<sup>12)</sup> *Z. Naturforsch. J.*, 18 [1946].

<sup>13)</sup> *L. v. Bertalanffy*: Theoretische Biologie, Berlin 1942.

nen wie Atmung, Wachstum, Umbau und Teilung: werden diese Vorgänge von einer übergreifenden Gesetzmäßigkeit beherrscht, die sich exakt fassen läßt, oder ist eine Antwort auf diese Frage von Experiment und Rechnung nicht mehr zu erwarten?

Die Chemie wird zur Erklärung dieser Regulation nach Stoffen suchen. Es war ihr größter Erfolg, daß sie das Leben als eine Vielfalt von katalytischen Vorgängen stofflich verstehen lernte. Indessen die Katalyse von Synthesen in der Zelle ist, wie wir wissen, schon an Strukturen gebunden, und die Zukunft der Lehre vom Stoffwechsel hängt an der Morphologie. Wir werden das chemische Ordnungsgefüge der Zelle besser verstehen, wenn es gelungen sein wird, die Lokalisierung von Fermenten und den Transport von Substrat zu überblicken. Daß dem Kern in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zufällt, stellt sich mehr und mehr heraus.

Als geordnetes Geschehen zählt der Stoffwechsel zu den Kriterien des Lebendigen; wir treiben Stoffwechselforschung, um zu verstehen, was ein Lebewesen ist. Dieses Verständnis ist mit der Unterscheidung der belebten von den unbelebten Dingen verknüpft. Daher mag eine Bemerkung zu diesem Punkt unsere Beobachtung beschließen.

Man hat gesagt, zwischen belebten und unbelebten Dingen sei prinzipiell nicht zu trennen, und als Beispiel für ein anorganisches System, das dabei doch Merkmale des Lebendigen aufweist, die Kerzenflamme genannt. Nun ist aber eine solche Flamme nicht rein anorganisch: ihre Selbstregulation in Stoffwechsel und Gestalt und andere dem Organismus vergleichbare Merkmale verdankt sie ihrer Entstehung aus der Hand des Menschen. Was wir herauslesen, haben wir hineingelegt; sie ist für den Nachweis, Unterscheidung zwischen lebendigen und leblosen Systemen sei unmöglich, ein anfechtbares Beispiel. Dieser Einwand besagt auch, daß, wenn es gelänge, ein Lebewesen im Laboratorium zu erzeugen, von Urzeugung jedenfalls nicht gesprochen werden dürfte. Der Geist, der dem Leben begegnet, besitzt es auch in sich und gibt es weiter.

Eingeg. am 14. Oktober 1947. [A 74].

# Abbau und Aufbau der Aminosäuren im Tierkörper.

Von Prof. Dr. F. KNOOP †

## Der Abbau der Aminosäuren

In der Erkenntnis des Aminosäure-Stoffwechsels sind die ersten Ergebnisse im Gebiet des Abbaus, nicht in dem der Synthese erfolgt, entsprechend der Tatsache, daß physiologisch-chemische Reaktionen sich bis dahin eher im Tierkörper, als in der Pflanze erfassen ließen. Als vor 35 Jahren die ersten Tatsachen über den Abbauprozess gefunden wurden, war über die Synthese in den Pflanzen nichts Grundsätzliches bekannt<sup>1)</sup>.

Im Tierkörper gelang es mit dem gleichen Kunstgriff, der den Fettsäureabbau aufklärte: der Etikettierung mit einem Phenyl-Rest, zu gesetzmäßigen Resultaten zu kommen. Daß Phenylaminoessigsäure Mandelsäure liefert, war lange bekannt. Später ergab eine Berechnung, daß diese Reaktion endotherm verläuft und das Produkt nur schwer weiteroxydiert wird. Die Nachbarschaft des Kerns, die Unmöglichkeit, etwa eine  $\beta$ -Oxydation oder die Bildung  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigter Verbindungen zu erreichen, verbot die unmittelbare Übertragung der Ergebnisse auf die normalen Aminosäuren. Es wurde deshalb die Phenylaminobuttersäure synthetisiert, deren Untersuchung wertvollere Ergebnisse versprach.

Inzwischen untersuchte *Neubauer*<sup>2)</sup> den Weg der scheinbar hydrolytischen Desaminierung der Phenylaminoessigsäure. Er fand, daß zunächst die Ketonsäure gebildet, diese aber erst sekundär reduziert wird.

Eine Übertragung der ausgezeichnet gesicherten Ergebnisse *Neubauers* auf physiologische Analoga erschien aus den obigen

Gründen unsicher. Trotzdem erwies sie sich als richtig. Auch die Homologen werden über die  $\alpha$ -Ketonsäuren abgebaut, dann aber nicht hydriert, sondern zur nächst niederen Fettsäure oxydiert, entsprechend den Befunden, die früher über  $\alpha$ -, Oxy- und -Ketosäuren gemacht waren. Reduktionen zur Oxysäure wie der Mandelsäure waren Nebenwege, die in anderen Fällen nur in kleinstem Ausmaße beobachtet sind. Die um ein Kohlenstoffatom ärmeren Fettsäuren wurden dann nach den für sie geltenden Gesetzen abgebaut. — Für diesen Abbau zu den Ketonsäuren wurde die primäre Bildung von Iminosäuren diskutiert, ein Weg, der schon durch die drei Jahre später veröffentlichten Anschauungen von *Wieland* über die Dehydrierung sehr wahrscheinlich wurde, aber eine endgültige Bestätigung in Feststellungen fand, die sich erst im Zusammenhang mit der Reversibilität der Reaktionen ergeben. Die Iminosäuren sind so labil, daß sie sich nicht fassen lassen, sie zerfallen durch Hydrolyse in Ammoniak und Ketonsäure; und das Ammoniak wird mit Kohlensäure unter Bildung von Arginin an Ornithin angelagert und liefert mit Arginase den Harnstoff.

Dies ist das Schema, nach dem im allgemeinen die Aminosäuren verbrannt werden. Das wurde an zahlreichen Beispielen bestätigt. Die große Menge von intermediären Produkten, die sich so ergeben, sollen hier nicht alle angeführt werden. Wir wollen lediglich auf einige Besonderheiten hinweisen, die einzelne Eiweißspaltstücke betreffen. Das Cystin kann in Taurin, das Arginin in Kreatin, Ornithin, Prolin und Histidin in Glutaminsäure übergeführt werden; Histidin zeigt daneben eine allein-

<sup>1)</sup> *Knoop*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 67, 489 [1910] u. 71, 252 [1911].

<sup>2)</sup> *Neubauer*, Hab.-Schrift, München 1910.

stehende Sonderreaktion in dem Übergang zu Urocaninsäure, einer Imidazolacrylsäure; Tryptophan liefert eine Oxychinolin-carbonsäure, die Kynurensäure. — Eine weitere, nicht auf dem Hauptwege des Abbaus liegende Reaktion besteht in der Decarboxylierung, die bei den Diaminosäuren, sowie beim Cystin beobachtet wird und bei den aromatischen Aminosäuren, sowie beim Histidin zu wichtigen Produkten z. T. hormonartiger Natur führt. Aus der Asparaginsäure entsteht auf dem gleichen Wege das  $\beta$ -Alanin der Pantothenäure. Daß dieser Weg nur ein wenig beschrittener Nebenweg ist, beweist die enorme Wirksamkeit einzelner Produkte wie des Histamins, das bei einem täglichen grammweisen Verbrauch von Histidin natürlich nur in kleinster Menge entstehen kann. Einer Bildung von Adrenalin aus Tyrosin, Colamin und Cholin aus Serin würde die gleiche Reaktion zugrunde liegen.

Außer einfachen Aminosäuren gibt es nun auch eine Anzahl aliphatischer Oxyaminosäuren, die alle die Hydroxyl-Gruppe in  $\beta$  tragen. Das legte zunächst den Gedanken nahe, daß sie Oxydationsprodukte der einfachen Aminosäuren sein könnten, entsprechend der  $\beta$ -Oxydation der Fettsäuren. Wir konnten indessen an aromatischen Homologen nachweisen, daß diese  $\beta$ -Oxy-aminosäuren nicht Zwischenprodukte sein können, denn sie führen zu anderen Abbauergebnissen<sup>3)</sup>. So liefert die Phenylaminobuttersäure Benzoesäure, die entsprechende  $\beta$ -Oxy- $\alpha$ -aminosäure dagegen Phenylessigsäure. Hier wird also offenbar in  $\beta$  oxydiert; ob dabei intaktes Glykokoll abgespalten wird, ist nicht festgestellt worden. Bezuglich der Oxyglutaminsäure, deren Auffindung die Möglichkeit einer unmittelbaren  $\beta$ -Oxydation besonders wahrscheinlich zu machen schien, ist zu sagen, daß sie von einer ganzen Anzahl Autoren nicht aufgefunden werden konnte. Dakin, der sie als erster beschrieb, hat vor kurzem seine alten Angaben als unsicher bezeichnet, so daß die Existenz dieser Substanz problematisch geblieben ist.

Neben diesen Besonderheiten einer atypischen Verarbeitung, die bei Histidin auf drei verschiedenen Wegen vor sich geht, ergaben sich wichtige Beobachtungen betreffend der Stereoisomeren. Zunächst waren Racemate verfüttert worden. Hier zeigte sich sowohl bei Abderhalden und Schittenhelm wie bei Neubauer und uns, daß die unnatürlichen d-Formen im Harn erschienen, die l-Formen vom Gesamtorganismus besser angegriffen wurden. In gewissen Fällen kann der Gesamtorganismus wie ein sterisches Filter wirken. Bei detaillierterem Studium mit einzelnen Organen, mit Schnitten, Brei und Extrakten fand man verschiedene Ergebnisse. Der Abbau der l-Formen soll durch Fermente geschehen, die zellgebunden sind; ein Abbau der unnatürlichen d-Form läßt sich dagegen durch zellfreie Organextrakte beobachten, die z. B. im Nierenextrakt sogar leichter und schneller den Umsatz herbeiführten. Diese Untersuchungen bedürfen noch weiterer Klärung. Es bestehen zweifellos große Verschiedenheiten. So fanden Felix und andere, daß zwar aus den l-Formen ebenfalls Ketonsäuren gebildet werden, aber kein Ammoniak gefaßt werden kann. Demgegenüber hat Edlbacher<sup>4)</sup> kürzlich gezeigt, daß, zwar nicht mit Brei und Extrakten, wohl aber mit Schnitten aus l-Alanin sich Brenztraubensäure und Ammoniak in äquimolaren Mengen abfangen lassen. Das spricht zunächst für die Bindung solcher Reaktionen an intakte Zellen. Aber Braunstein gibt an, auch mit wasserklaren Extrakten l-Alanin abbauen zu können, also ohne Beteiligung intakter Zellen. Dabei wird kein Ammoniak frei. Aber es müssen andere Ammoniak-Acceptoren zugegen sein.

Diese Feststellungen führen uns nunmehr zu der zweiten Frage unseres Themas, nämlich der tierphysiologischen Synthese.

### Aufbau von Aminosäuren im Tierkörper

Daß im Tierkörper dem besprochenen Abbau ein Aufbau irgendwelcher Art im Eiweißgebiet gegenübersteht, das galt bis 1910 als indiskutabel. Wenn man auch wußte, daß andere Nährstoffgruppen ineinander übergehen können wie z. B. Kohlehydrat in Fett, so schloß schon das besondere Element Stickstoff den Ge-

danken an eine einfache Beziehung stickstoff-freier Nährstoffe zu Aminosäuren aus. Man machte damals noch einen prinzipiellen Unterschied zwischen dem Pflanzen- und dem Tierchemismus gerade bezüglich der Unfähigkeit der Tiere, anorganischen Stickstoff zu assimilieren. Die bekannten Laboratoriumssynthesen der Aminosäuren ließen sich auf eine Zellsynthese nicht übertragen. Der Aufbau nach der Malonester-Synthese über halogenierte Säuren kam nicht in Frage, die Streckersche Synthese aus Aldehyd + Blausäure + Ammoniak für größere Mengen ebensowenig. Viel eher könnte man hier an eine Beteiligung von Ameisensäure an Stelle von HCN oder gar nach den neuesten Befunden über die Synthese von Oxalessigsäure aus Brenztraubensäure + Kohlendioxyd an die Kohlensäure denken. Aber auch darüber ist bis heute nichts bekannt. Als nun Lüthje 1904 zeigte, daß beim Diabetiker Alanin in Zucker übergehen kann, versuchten Windaus und ich auf Grund der Bedeutung einer Reversibilität für biologische Reaktionen durch Einwirkung von Ammoniak auf Zucker statt Milchsäure Alanin zu gewinnen. Der Versuch mißlang, weil das Zwischenprodukt Methylglyoxal unter diesen Bedingungen andere Wege geht und Methylimidazol bildet. Erst als die Aufklärung des Abbaus die intermediäre Bildung von  $\alpha$ -Ketonsäuren erwies, führte eine Verfütterung geeigneter  $\alpha$ -Ketonsäure zur Auffindung der ersten biologischen Aminosäure-Synthese und zwar im Tierkörper. Es handelte sich dabei um eine reduktive Aminierung, bei der anorganischer Stickstoff zu  $\alpha$ -Aminosäuren gebunden wurde<sup>1)</sup>. Unsere Untersuchungen am Gesamtorganismus bestätigten Embden und Mitarbeiter durch Leberdurchblutungsversuche. In beiden Fällen wurden die natürlichen Stereoisomeren gefunden. Allerdings gibt Embden nur an, aktive Substanzen isoliert zu haben, ohne genaue Angaben über die Drehungsgröße; während unsere Untersuchung am Gesamtorganismus einheitliche l-Aminosäure-Bildung erwiesen hatte, war hier am überlebenden Organ die Möglichkeit, daß mindestens partiell auch Racemat entstanden war, nicht auszuschließen.

Die Reaktion des Aminosäure-Abbaus war also umkehrbar. Aber woher stammte der Wasserstoff? In unserem Fall erschien die Aminosäure als Acetyl-Produkt, und als Neubauer seine Untersuchungen an der Phenylaminoessigsäure wiederholte, fand auch er eine neu gebildete Aminosäure als Acetyl-Derivat. In späteren Untersuchungen konnten wir feststellen, daß bei gleichzeitiger Fütterung mit Essigsäure-liefernden Vorstufen Brenztraubensäure die besten Ausbeuten ergab. Von ihr also stammte sowohl der Acetyl-Rest wie der Wasserstoff, entsprechend der bekannten Reaktion von Erlenmeyer-de Jong, nach der zwei Molekülen Brenztraubensäure Acetylalanin liefern. Aber ebenso gut kommen andere Wasserstoff-Donatoren als Reaktionspartner dieser Synthese in Betracht. — Die Frage, woher die  $\alpha$ -Ketonsäuren stammen, war zunächst nur für Brenztraubensäure und Oxalessigsäure zu beantworten. Es gibt indessen in der Tierphysiologie eine ganze Anzahl von Aminosäuren, die als entbehrlich bezeichnet werden, die in der Nahrung nicht vorhanden zu sein brauchen und sich doch in dem gebildeten Eiweiß immer vorfinden, also im Tierkörper aufgebaut werden, neben solchen, die unentbehrlich sind. — Daß aber auch die unentbehrlichen Aminosäuren durch die entsprechenden  $\alpha$ -Ketonsäuren ersetztbar sind, zeigte William Rose durch Verfütterung der  $\alpha$ -Ketonsäuren von Histidin und Tryptophan, die diese unentbehrlichen Eiweißbausteine vollkommen zu ersetzen vermögen. Das beweist die weitgehende Gültigkeit der aufgefundenen Synthese.

Aber für die den entbehrlichen Aminosäuren entsprechenden Ketonsäuren fehlt bisher noch mancher Befund. Hier brachte die Aufklärung des Citronensäure-Stoffwechsels neue wichtige Erkenntnis. Die Substanz, die eine fast ubiquitäre Verbreitung in der belebten Natur zeigt, liefert nach den Untersuchungen von Martius<sup>5)</sup> im Tübinger Institut  $\alpha$ -Keto-glutarsäure, also den Baustein für die Glutaminsäure und damit zugleich durch deren Abbau nach bekannten Regeln Oxalessigsäure und Brenztraubensäure. Die Citronensäure kann nun aus diesen beiden Substanzen wieder aufgebaut werden, und ebenso entsteht aus den Essigsäure-Resten, die bei der  $\beta$ -Oxydation der Fettsäuren von allen

<sup>3)</sup> Knoop u. Mitarb., Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 239, 35 [1936].

<sup>4)</sup> Helv. chim. Acta 27, 151 [1944].

<sup>5)</sup> Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 242, 204 [1936] u. 247, 104 [1937].

$\beta$ -Ketonsäuren abgespalten und an Oxalessigsäure angelagert werden, die gleiche Citronensäure. Sie bildet demnach die Brücke, über die alle Nährstoffgruppen ineinander übergehen können, also auch Fette und Kohlehydrate in Aminosäuren.

Trotzdem hier die einzige physiologische Aminosäure-Synthese gefunden war, begegnete sie wenig Interesse. In Lehrbüchern konnte man noch lange lesen, die Reaktion habe keine besondere Bedeutung. Erst als wir 15 Jahre später zeigen konnten<sup>8)</sup>, daß auch anorganische Katalysatoren *in vitro* bei Zimmertemperatur und ohne Überdruck Aminosäuren bis zu 70% Ausbeute in kürzester Zeit zu liefern vermögen, gewann man an dieser Reaktion, die der Tierkörper dem Laboratorium vorgemacht hatte, so viel Interesse, daß eine ganze Anzahl von Patenten die reduktive Aminierung von Carbonyl verwertete. – Daß dieser Aufbau über Iminosäuren vor sich geht, wird dadurch mehr als wahrscheinlich, daß zwar mit primären Aminen die gleiche Reaktion gut gelingt, daß aber sekundäre Amine, die keine Schiffschen Basen zu bilden vermögen, nicht reagieren. Und wenn man nun diesen Nachweis für die Synthese in direkter Umkehr auch für die Abbaureaktion gelten lassen will, so wäre damit auch die Bildung der nicht faßbaren Iminosäuren beim Abbau erwiesen.

Die Tatsache, daß man beim Abbau manchmal freies Ammoniak nicht nachweisen kann, fand eine gewisse Erklärung durch eine Reaktion von *Braunstein* und *Kritzmann*<sup>9)</sup>. Sie zeigten, daß unter der Einwirkung von Muskelextrakten auf ein Gemisch vom Aminodicarbonsäuren mit Brenztraubensäure und anderen  $\alpha$ -Ketonsäuren eine Transaminierung auftritt, bei der Brenztraubensäure in Alanin, Glutamin- und Asparaginsäure in die entsprechenden Ketonsäuren übergingen. Für diese Reaktion wurde auch eine Umkehr und Gleichgewichtsverhältnisse zwischen den 4 Reaktionsteilnehmern nachgewiesen. Diese Feststellung machte es zweifelhaft, ob die tierische Aminosäure-Synthese wirklich anorganischen Stickstoff gebunden hatte. Indessen zeigten Untersuchungen von *Euler*, daß auch zwischen Ammoniak und z. B. Ketylglutarsäure Gleichgewichtsreaktionen zur Bildung von Glutaminsäure führten; und schließlich bewiesen Amerikaner<sup>10)</sup> mit Isotopen, daß bei Verfütterung Ammoniak mit  $^{15}\text{N}$  in neu gebildete Aminosäuren und ebenso in das Eiweiß des Tierkörpers eingetreten war.

Bei all diesen Reaktionen entstehen Aminosäuren der natürlichen *l*-Konfiguration. Es wird nun angenommen, daß überall in Zellen nur die natürlichen Stereoisomeren entstehen. Wir haben uns einmal die Frage vorgelegt, ob man auch ohne Zellen und ohne Fermente zu asymmetrischen Synthesen kommen kann, wenn man z. B. asymmetrisch gebaute Wasserstoff-Donatoren benutzt. Aber die Verwendung von Cystein als Wasserstoff-Spender zur Aminosäure-Synthese ergab zwar eine bescheidene etwa 5%ige Ausbeute an Aminosäure – sie war aber inaktiv, vielleicht deshalb, weil der Wasserstoff nicht vom Asymmetriezentrum geliefert wird, sondern von einem anderen Teil der Moleköl. Die Uminaminierungsreaktion ist nun bisher lediglich beobachtet worden unter Vermittlung von Fermenten. Zellen sind nach *Braunstein* und *Kritzmann* nicht mehr dazu nötig; es gelang auch mit wasserklaren Extrakten. Fermente waren aber beteiligt; und die vermittelten vermutlich die Asymmetrie der Synthese. Daß eine Transaminierung auch ohne Fermente gelingt, haben *Herbst* u. *Mitarb.*<sup>11)</sup> gezeigt, nach denen bei Kochen von Aminosäuren mit Brenztraubensäure ein Teil der beiden Kohlenstoff-Ketten zu Aldehyd abgebaut, ein anderer Teil der Brenztraubensäure zu Alanin wird. – In diesem Falle geht die Asymmetrie verloren, die Produkte sind Racemate. Ob es gelingt, Bedingungen zu finden, unter denen auch *in vitro* ohne Ferment die Asymmetrie übertragen werden kann, erscheint zweifelhaft. Auch geht aus der Literatur noch nicht klar hervor, ob z. B. die *d*-Glutaminsäure unter den *Braunsteinschen* Bedingungen *d*-Alanin liefern würde auch bei Anwesenheit von Fermenten; oder ob die Fermentbeteiligung auch zur *l*-Form führen würde, womit dann die Entscheidung ausschließlich bei dem Ferment läge und die Konfiguration des Ausgangsmaterials bedeutungslos wäre.

Erwünscht wäre eine endgültige Sicherheit über die Frage, ob wirklich alle Zellsynthesen nur eine Stereoisomere liefern. Tatsächlich kommen z. B. im Carcinom nach den Befunden von

*Kögl*, die inzwischen wiederholt bestätigt sind, auch *d*-Formen vor. Woher stammen sie? Sie müssen synthetisch gebildet sein, da sie in der Nahrung fehlen. Wenn nun die Fermentreaktionen der *l*-Aminosäureoxydase als reversibel angesehen werden, so versteht man ohne weiteres, daß sie nur die *l*-Form liefern kann. Es gibt aber auch *d*-Aminosäureoxydase, die angeblich noch stärker und losgelöst vom Zellkomplex wirken soll. Wenn wir für sie auch eine Reversibilität annehmen dürften, so könnte sie doch wohl nur die *d*-Stereoisomeren entstehen lassen. Aber das erscheint deswegen so sehr unwahrscheinlich, weil wir keine *d*-Aminosäuren beobachten, also mindestens annehmen müßten, daß hier die Gleichgewichte sehr ungünstig für die Synthese liegen. Ferner ist ganz allgemein die endotherme Synthese in der Natur weitgehend an das Leben gebunden, also an lebende Zellen. Die *d*-Aminosäureoxydasen aber sollen Lyofermente sein, also ihre starke Wirkung losgelöst vom Zellverband entwickeln können. Unter solchen Bedingungen wird mit größter Wahrscheinlichkeit die Möglichkeit der Synthese sehr gering sein und deswegen die Bildung von unnatürlichen Aminosäuren praktisch minimal. Zudem muß die Reaktion ja auch gekoppelt sein. Sie setzt also eine gewisse Einordnung in das Wasserstoff-liefernde System voraus, die in der Zellstruktur garantiert sein wird.

Fragt man, warum aber diese *d*-Aminosäureoxydasen überhaupt existieren, wenn in der Natur ihnen gar keine Betätigungs möglichkeiten gegeben sind, weil *d*-Aminosäuren in der Nahrung fehlen; so liegt der Gedanke nahe, daß entweder die *d*-Aminosäureoxydasen nur Teilprodukte der zellgebundenen *l*-Aminosäureoxydasen sind, die bei der Extraktion abgespalten wurden (wie es *Krebs* u. a. erwogen haben) und so ihre Spezifität verloren, oder aber, es verläuft die physiologische Synthese doch mindestens zu kleinen Teilen symmetrisch, und die Aufgabe der *d*-Oxydasen ist die Zerstörung der gebildeten *d*-Stereoisomeren. *d*-Oxydasen sind besonders aus der Niere extrahiert worden. Wenn sie auch im intakten Organ oder gar im Gesamtorganismus eine große Bedeutung hätten, so erscheint es verwunderlich, daß der Organismus in gewissen Fütterungsversuchen mit Racematen die *d*-Form im Harn erscheinen läßt. Warum zerstört er sie nicht? Das war schon in den Versuchen von *Neubauer* und mir an den homologen aromatischen Aminosäuren festgestellt, die allerdings in der Natur nicht vorkommen. Hier wurde die *l*-Form sowohl abgebaut wie synthetisch gebildet, die *d*-Form im Harn ausgeschieden. Wenn auch die Mengen der letzteren klein waren, so wäre die Erscheinung doch überraschend. Denn gerade in der Niere sollen ja diese *d*-Aminooxydasen vorkommen und viel stärker wirksam sein, als die zellgebundenen *l*-Oxydasen. Andererseits konnte *du Vigneaud*<sup>12)</sup> zeigen, daß die Verfütterung von *d*-Phenylaminobuttersäure zur Ausscheidung der *l*-Stereoisomeren führt, daß also der Tierkörper auch im optischen Sinn „umaminieren“ kann. Die *d*-Form wird abgebaut, die *l*-Form aufgebaut. Durch zwei verschiedene Fermente? Die ganzen Verhältnisse, die die sterische Spezifität charakterisieren sollen, sind also noch weitgehend unklar; und mir erscheint das bedeutungsvoll im Zusammenhang mit den Befunden von *Kögl* über die *d*-Glutaminsäure im Carcinom. Gerade für diese Säure liegen indessen viele andere Möglichkeiten vor. Denn Glutaminsäure kann auch beim Abbau von Histidin, Ornithin und Prolin gebildet werden. Zudem kann die Fähigkeit einer Lactam-Bildung besondere Möglichkeiten eröffnen. Aber die Frage nach einer symmetrischen Synthese sollte nicht so ganz außer Acht gelassen werden, da eben im Tierkörper auch außerhalb von Zellen Reaktionen vor sich gehen und dann zu ähnlichen Racematen führen könnten wie extra corpus nach unserer Synthese. Wenn die *d*-Glutaminsäure im Carcinom allerdings in der Zelle selbst gebildet wird, dann käme für sie eine solche Reaktion nicht in Frage; und das erscheint doch wahrscheinlich. Aber ob die Möglichkeit einer Bildung unnatürlicher Stereoisomeren nicht doch auch im Tierkörper gegeben ist, sollte m. E. zur Zeit noch nicht endgültig als unmöglich bezeichnet werden, solange die Existenz von *d*-Oxydasen ungeklärt ist. Es gibt sicher in diesem Gebiet noch mancherlei unbeantwortete Fragen.

<sup>8)</sup> Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 170, 186 [1927].

<sup>9)</sup> Nature [London] 140, 563 [1937].

<sup>10)</sup> Schönheimer u. Mitarb., Physiologic Rev. 20, Nr. 2 [1940].

<sup>11)</sup> J. biol. Chemistry 107, 505 [1934] u. J. Amer. chem. Soc. 58, 2239 [1936].

<sup>12)</sup> J. biol. Chemistry 122, 349 [1938].