

## Mittheilungen.

### 486. A. Kossel: Ueber den gegenwärtigen Stand der Eiweisschemie.

[Vortrag, gehalten vor der Deutschen chemischen Gesellschaft am 1. Juni 1901.]

Die chemische Untersuchung der thierischen und pflanzlichen Organe hat ergeben, dass bestimmte Elemente und Atomgruppen in allen lebenden Theilen vorhanden sind. Wir müssen annehmen, dass die Lebenserscheinungen nur in Gegenwart dieser Bestandtheile verlaufen können, dass sie auf chemischen und physikalischen Veränderungen dieser Bestandtheile beruhen.

Zu diesen Trägern des Lebens gehören die Eiweisskörper. Sie treten sogar gegenüber den anderen in der lebenden Substanz vorhandenen Stoffen so sehr in den Vordergrund, dass einige Forscher in ihnen die einzige Grundlage der Lebenserscheinungen erblicken.

Die hohe physiologische Bedeutung dieser Körper macht es erklärlich, dass Chemiker und Physiologen von jeher bemüht gewesen sind, ihre Eigenschaften und ihre Reactionen zu studiren und ihre chemische Structur klar zu legen. Das Endziel dieser Bestrebungen ist eine Constitutionsformel, aus der wir das Verhalten der Eiweisskörper unter allen möglichen Bedingungen ableiten können. Eine solche Formel würde uns die Möglichkeit geben, ihre Betheiligung bei den Lebensprocessen, ihre Umwandlungen in andere Producte des Stoffwechsels zu beurtheilen.

Wir setzen voraus, dass die Spaltungsrichtungen der organischen Substanzen, welche durch die chemische Structur derselben bedingt sind, in den lebenden Organen ebenso zur Geltung kommen, wie bei unseren chemischen Versuchen. Ebenso wie ein spaltbarer Krystall unter der Einwirkung mechanischer Kräfte stets in bestimmten Richtungen zerfällt, so wird auch das Eiweissmolekül unter der Wirkung physiologischer oder chemischer Kräfte, sich stets nach denjenigen Richtungen hin zersetzen, welche durch seine chemische Constitution vorgeschrieben sind.

Zur Erforschung der Constitution hat man versucht, das Eiweissmolekül durch hydrolytische Zersetzung und mit Hilfe oxydirender Agentien abzubauen. Hierbei erhält man zunächst grössere Atomgruppen, Albumosen, Propeptone, Peptone, bei weiterer Spaltung kleinere Bruchstücke, die gegen die Wirkung gewisser hydrolytischer Agentien sehr widerstandsfähig sind. Es scheint mir zweckmässig, eine Uebersicht über diese letzteren Zersetzungsproducte, die wir als

Bausteine des Eiweissmoleküls ansehen dürfen, unserer Betrachtung zu Grunde zu legen.

Bei der Zerlegung der Eiweisskörper durch verdünnte Säuren oder Alkalien ergibt sich zunächst, dass diejenigen Atomgruppen, welche wir aus dem Eiweiss abspalten, in verschiedenartigen Beziehungen zu dem Eiweissmolekül stehen können. Es giebt gewisse Eiweisskörper, die bei gelinderer Einwirkung der Spaltungsmittel in zwei Theile zerlegt werden, deren einer wiederum ein vollständiger Eiweisskörper ist, während der andere eine organische oder anorganische, nicht eiweissartige Atomgruppe darstellt. Wir müssen also annehmen, dass in solchen Fällen eine Anlagerung dieser Atomgruppe an einen bereits fertig gebildeten Eiweisskörper stattgefunden hat. Viele der complicirteren Bestandtheile thierischer Gewebe spalten sich in dieser Weise unter Bildung eines Eiweisskörpers und einer anderen Gruppe, die als »prothetische« Gruppe bezeichnet wird, ähnlich wie die Glykoside sich in zwei verschiedenartige Atomgruppen zerlegen lassen, deren eine stets ein Zucker ist. Hoppe-Seyler hat im Hinblick auf die Analogie mit den »Glykosiden« diese complicirteren Eiweisskörper als »Proteïde« bezeichnet. So zerlegt sich z. B. der Blutfarbstoff in einen Eiweisskörper und eine Farbstoffgruppe, und es kann nicht zweifelhaft sein, dass viele, wenn nicht die meisten, in den Organismen thätigen Atomcomplexe lockere Verbindungen von Eiweiss mit anderen organischen Körpern darstellen.

Lassen wir nun stärkere chemische Agentien auf den von der prothetischen Gruppe losgelösten Eiweisskörper einwirken, so erhalten wir einen anderen Kreis von Zersetzungsproducten, die sich nur unter Zerspaltung des ganzen Eiweissmoleküls gewinnen lassen, und wir müssen diesen unzweifelhaft eine nähere und wesentlichere Beziehung zum Aufbau des Eiweissmoleküls zuerkennen.

Wir beginnen mit der Betrachtung der Letzteren und wollen uns zunächst einer Atomgruppe zuwenden, die bei der Spaltung der Eiweisskörper mit Baryt als Harnstoff, bei der Spaltung mit Säuren und bei der Oxydation als substituirtes Guanidin erscheint. Der Gedanke, dass dem Eiweissmolekül ein substituirtes Harnstoff zu Grunde liege, wurde zuerst von Schützenberger ausgesprochen; doch war die experimentelle Grundlage seiner Theorie eine unzureichende<sup>1)</sup>. Béchamp<sup>2)</sup> und Ritter<sup>3)</sup> gaben an, dass durch Oxydation der Eiweisskörper Harnstoff gebildet werde; es war aber erst den Arbeiten von Lossen<sup>4)</sup> vorbehalten, in überzeugender Weise

<sup>1)</sup> Bull. soc. chim. 23, 161, 193, 216, 242, 385, 433; 24, 2, 145; vergl. Habermann und Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 453.

<sup>2)</sup> Journ. f. prakt. Chem. 72, 251.

<sup>3)</sup> Compt. rend. 73, 1219.

<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 201, 369 [1880].

eine harnstoffbildende Gruppe im Eiweissmolekül aufzudecken. Lossen oxydirte Eieralbumin mit Kaliumpermanganat bei Gegenwart von Magnesiumsulfat und isolirte aus den Reactionsproducten das Guanidin.

Der Harnstoff kann aber auch ohne Oxydationsvorgänge, ausschliesslich durch Hydrolyse, aus dem Eiweiss hervorgehen. Zu diesem Ergebniss gelangte Drechsel<sup>1)</sup> im Jahre 1890 bei seinen Versuchen über die Einwirkung siedenden Barytwassers auf »Lysatin«. Mit diesem Namen bezeichnete er ein krystallisirtes Spaltungsproduct, welches er durch wässrige Salzsäure in der Siedehitze aus Eiweisskörpern gewonnen hatte. Drechsel ging bei seinen Versuchen von der Ansicht aus, dass das Lysatin ein Homologes des Kreatins sei. Nun ist ja bekanntlich das Kreatin ein Guanidinderivat und liefert bei Spaltung mit Barythydrat Harnstoff. Drechsel liess also Barythydrat bei Siedehitze auf sein Lysatin einwirken, und es gelang ihm, eine beträchtliche Menge von Harnstoff aus dem Reactionsproduct zu isoliren. Somit schien in dem Lysatin die Muttersubstanz des Guanidins gefunden zu sein, und Drechsel zweifelte nicht daran, dass die Bildung von Guanidin durch Oxydation des Lysatins in derselben Weise vor sich geht, wie die Bildung von Methylguanidin durch Oxydation des Kreatins erfolgt. Aber der Gang dieser Untersuchungen erlitt eine unerwartete Wendung, als Hedin den Nachweis führte, dass das Lysatin Drechsel's keine einheitliche Substanz sei, sondern aus zwei zusammenkrystallisirenden Körpern bestehe.

Schon im Jahre 1886 hatten E. Schulze und Steiger in den Keimlingen der Lupine eine Base nachgewiesen, welche die Zusammensetzung  $C_6H_{14}N_4O_2$  zeigte und der sie den Namen Arginin gaben<sup>2)</sup>. Diese Base schien ihnen dem Drechsel'schen Lysatin ähnlich zu sein, und sie lieferte auch, ebenso wie Lysatin, beim Kochen mit Barytwasser Harnstoff<sup>3)</sup>. Schulze nahm an, dass die Eiweisskörper es sind, welche in der lebenden Pflanze das Bildungsmaterial für das Arginin liefern, und zwar sollte dieselbe Atomgruppe des Eiweissmoleküls, welche bei der Spaltung mit Säuren das Lysatin liefert, in der lebenden Pflanze in Arginin übergehen. Mit dieser Hypothese war Schulze der Wahrheit sehr nahe gekommen, denn Hedin zeigte bald darauf, dass das Arginin direct durch Spaltung der Eiweisskörper mit Säuren dargestellt werden kann, und es konnte nach den weiteren Untersuchungen Hedin's nicht zweifelhaft sein, dass auch im Lysatin Drechsel's das Arginin enthalten war, und zwar

<sup>1)</sup> Archiv f. Anatomie und Physiologie, Physiol. Abth., 1891, S. 248.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 43 [1886]. — Diese Berichte 19, 1177 [1886].

<sup>3)</sup> Diese Berichte 24, 2701 [1891].

gemengt mit einem zweiten Spaltungsproduct, dem Lysin<sup>1)</sup>. Der Harnstoff, den Drechsel als Spaltungsproduct des Lysatins aufgefunden hatte, musste aus dem Arginin stammen, welches im Lysatin enthalten war, denn der zweite Bestandtheil des Lysatins, das Lysin, lieferte keinen Harnstoff.

Durch diese Untersuchungen wurde die Aufklärung der Constitution des Arginins eine für die Eiweisschemie hervorragend wichtige Frage, und diese Frage ist hauptsächlich in Folge der Untersuchungen von E. Schulze und seinen Schülern im Wesentlichen gelöst.

Bei der Einwirkung des Barythydrats in der Siedehitze entsteht aus dem Arginin neben dem Harnstoff ein Körper von der Zusammensetzung  $C_5H_{12}N_2O_2$ <sup>2)</sup>; lässt man nun auf dieses Spaltungsproduct Cyanamid einwirken, so bildet sich Arginin zurück<sup>3)</sup>. Der Körper  $C_5H_{12}N_2O_2$  erwies sich als ein schon lange bekanntes Product des thierischen Stoffwechsels: das »Ornithin«.

Die Entstehung des Ornithins im thierischen Organismus ist nur unter ganz bestimmten Bedingungen zu beobachten. Seit den Untersuchungen Wöhler's über die Hippursäurebildung weiss man, dass gewisse, dem Thierkörper zugeführte Substanzen diesen nicht nur selbst unzersetzt verlassen, sondern sogar noch andere im Organismus erzeugte Atomgruppen vor der Zersetzung schützen und mit ihnen gepaart im Harn erscheinen. Wie die Benzoesäure sich im Organismus der Säugethiere mit Glykocoll paart, so belädt sie sich im Organismus der Vögel mit Ornithin. Jaffé, der die letztere physiologische Synthese genauer untersuchte<sup>4)</sup>, stellte bereits die Ansicht auf, dass das Ornithin der erste Vertreter der damals noch nicht bekannten Reihe der Diamidosäuren sei, nämlich eine Diamidovaleriansäure.

Diese Vermuthung wurde fast zur Gewissheit, als es Ellinger später gelang, das Ornithin durch Bacterienwirkung unter Bildung von Putrescin oder Pentamethylendiamin zu zerlegen<sup>5)</sup>. Nach diesem Versuch müsste das Ornithin als eine 1.4-Diamidovaleriansäure aufgefasst werden. Neuerdings ist es nun E. Fischer gelungen, eine 1.4-Diamidovaleriansäure synthetisch darzustellen<sup>6)</sup>, welche offenbar als die inactive Form des Ornithins angesehen werden muss, und hiermit sind auch die letzten Zweifel über die Stellung der Carboxylgruppe gelöst.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 186; 21, 155, 297.

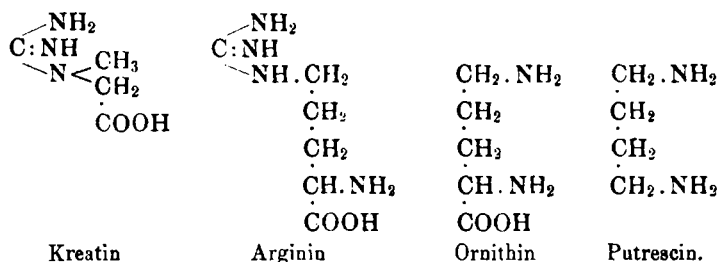
<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 1.    <sup>3)</sup> Diese Berichte 32, 3191 [1899].

<sup>4)</sup> Diese Berichte 10, 1925 [1877] und 11, 406 [1878].

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 334.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 34, 454 [1901].

Bei der Synthese des Arginins aus Cyanamid und Ornithin muss ein Guanidinderivat entstehen, und es ist nur noch die Frage zu entscheiden, welche der beiden Amidogruppen an das Cyanamid angefügt wird. Jedenfalls ist das Arginin, ähnlich wie das Kreatin, als ein Guanidinderivat zu betrachten. Der Gedanke Drechsel's, in den basischen Spaltungsproducten der Eiweisskörper eine kreatinartige Substanz zu suchen, hat sich somit als ein sehr glücklicher erwiesen.



Besonders deutlich tritt diese Analogie bei einem der Oxydationsproducte zu Tage. Kutscher erhielt bei der Oxydation des Arginins Guanidinbuttersäure<sup>1)</sup>, einen Körper, dessen Aehnlichkeit mit dem Kreatin, der Methylguanidinessigsäure, ohne Weiteres ersichtlich ist.

Während in dem Arginin die Diamidosäure an Cyanamid gebunden erscheint, müssen wir andere basische Spaltungsproducte der Eiweisskörper als freie Diamidosäuren betrachten; solche sind das Lysin und die Diamidoessigsäure. Das Lysin ist von Drechsel entdeckt und sogleich als  $\alpha, \epsilon$ -Diamidonormalcapronsäure aufgefasst worden<sup>2)</sup>. Mit dieser Auffassung stimmen die Eigenschaften, die Umwandlungen und insbesondere die Ueberführung des Lysins in Pentamethylendiamin (Cadaverin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ ) völlig überein, welche bereits von Drechsel angestrebt<sup>3)</sup>, aber erst von Ellinger<sup>4)</sup> durch die Einwirkung von Fäulnisbakterien ausgeführt worden ist. Die Amidogruppen befinden sich also in der 1,5-Stellung; die Stellung der Carboxylgruppe ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. Gewöhnlich nimmt man nach Drechsel's Vorgang folgende Formel an:  $\text{CH}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ .

Weniger gut bekannt ist die Diamidoessigsäure, über die man nur eine Angabe von Drechsel findet<sup>5)</sup>, nach welcher sie unter den Spaltungsproducten des Caseïns vorhanden ist. Doch scheint mir diese Substanz wegen ihrer Beziehungen zu einem anderen Product des thierischen Stoffwechsels, dem Allantoïn, ein besonderes Interesse

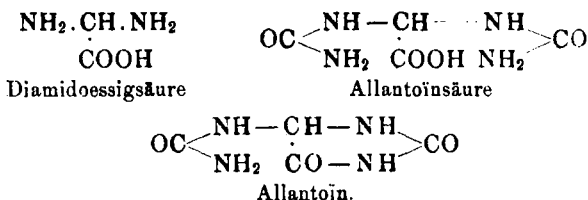
<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 413.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 25, 3504 [1892].    <sup>3)</sup> Diese Berichte 25, 2456 [1892].

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 334.

<sup>5)</sup> Ber. d. math.-phys. Klasse d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1892, 7/3.

zu verdienen. Wir wissen, dass manche Amidosäuren, die man in den thierischen Körper einführt, unter Anfügung von Cyansäure in Uramidosäuren umgewandelt werden. Würde eine solche Umwandlung bei der Diamidoessigsäure vor sich gehen, so würde eine Substanz entstehen, die der gewöhnlich angenommenen<sup>1)</sup> Formel der Allantoinsäure entspricht, deren Anhydrid das Allantoin ist.



Zu der Gruppe dieser basischen Spaltungsproducte gehört auch das Histidin, ein Körper von der Zusammensetzung  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ , dessen Constitution bisher noch nicht festgestellt worden ist. Ich habe das Histidin zunächst aus einem der einfachsten Eiweisskörper, dem Sturin, erhalten<sup>2)</sup>. Hedin hat es bald darauf aus dem Casein dargestellt, und später<sup>3)</sup> hat sich ergeben, dass es ein fast regelmässig auftretendes Spaltungsproduct der Eiweisskörper ist<sup>4)</sup>.

Die eben genannten Bruchstücke des Eiweissmoleküls sind erst durch die Arbeiten der letzten zwölf Jahre bekannt geworden, sie üben auf die Forscher heute den Reiz aus, der einem neu erschlossenen Gebiet inne wohnt; wer sich mit ihrer Untersuchung befasst, kann sich dem Gedanken nicht entziehen, dass die nächste Zeit wichtige Aufschlüsse bringen wird, und dass die physiologische Verwerthung der chemischen Ergebnisse kaum noch angebahnt ist.

Im Gegensatz dazu knüpft sich an die Entdeckung der zweiten Gruppe von Eiweissderivaten: der Monoamidosäuren, die Erinnerung an Chemiker, wie Proust, Braconnot und Liebig; seit mehr als acht Decennien hat das Leucin das Interesse von Chemikern und Physiologen gefesselt. Die Gruppe der Monoamidosäuren ist so vielfach bearbeitet und ein so allgemein bekannter und wichtiger Theil des chemischen Systems geworden, dass eine nähere Erörterung ihres chemischen Characters überflüssig ist.

Die Monoamidosäuren, welche durch Hydrolyse aus dem Eiweiss hervorgehen, leiten sich zum Theil, wie das Glykocoll und Leucin,

<sup>1)</sup> Eine andere Formel nimmt Ponomareff an (diese Berichte 11, 2157 [1878]).

<sup>2)</sup> Berliner Akademie, Berichte 9. April 1896. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 191.

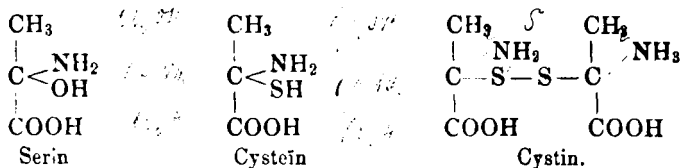
<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 165.

von einbasischen, zum Theil, wie die Asparaginsäure und Glutaminsäure, von Dicarbonensäuren der Fettreihe ab.

Der einfachste Körper aus der ersten Gruppe, das Glykocoll, wurde lange Zeit seit seiner Entdeckung durch Braconnot als ein Spaltungsproduct des Leims und einzelner weniger Eiweisskörper betrachtet; in den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass die Glykocoll bildende Atomgruppe viel weiter verbreitet ist als man bisher annahm.

Auch das nächste Glied dieser Amidosäurereihe, das Alanin, die  $\alpha$ -Amidopropionsäure, ist unter den Spaltungsproducten des Fibröins aus Seide aufgefunden worden<sup>1)</sup> (Weyl). Doch eine grössere Bedeutung als die Amidopropionsäure selbst haben ihre Derivate, die durch Oxydation, durch Eintritt von Schwefel oder auch durch Anfügen einer aromatischen Gruppe von ihr abzuleiten sind.

Als eine Oxyamidopropionsäure oder Amidomilchsäure wird das von Cramer aus dem Fibröin der Seide erhaltene Serin<sup>2)</sup> betrachtet, da es unter der Einwirkung der salpetrigen Säure in Glycerinsäure übergeht; als einen analogen, schwefelhaltigen Körper muss man das von Baumann entdeckte und in seiner Constitution völlig klar gestellte Cystein betrachten, welches aus dem Cystin hervorgeht und sehr leicht in das Cystin zurückgeführt werden kann<sup>3)</sup>. Das Cystein steht zum Cystin in dem Verhältniss eines Mercaptans zu einem Disulfid:



Die erste Andeutung über das Vorkommen des Cystins unter den Spaltungsproducten der Eiweisskörper war durch vereinzelte Befunde von Külz<sup>4)</sup> und Emmerling<sup>5)</sup> gegeben; doch wurde erst vor Kurzem durch Mörner<sup>6)</sup> mit Sicherheit festgestellt, dass durch Spaltung von Hornsubstanz mit Salzsäure zwei Cystine, ein rechtsdrehendes und ein linksdrehendes, anscheinend die beiden stereoisomeren Formen, gewonnen werden. Neben dem Cystin ist auch Cystein nachzuweisen, und zwar neigt sich Mörner zu der Auffassung, dass das Erstere, das Disulfid, in der Hornsubstanz präformirt, und dass somit die Bildung des Letzteren, also des Sulphydrats, erst auf einen secundären

<sup>1)</sup> Diese Berichte 21, 1530 [1888].    <sup>2)</sup> Journ. f. prakt. Chem. 96, 76.

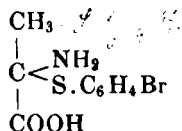
<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 300.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 27, 415.    <sup>5)</sup> Chemikerzeitung 1894, 1539.

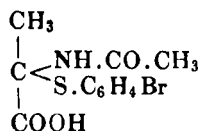
<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 595.

Process zurückzuführen sei. Dies gilt jedoch nicht für alle Eiweissstoffe, denn nach Embden<sup>1)</sup> entsteht aus schwefelarmen Eiweisskörpern bei kurz dauernder Spaltung nur Cystein, hier muss also dieses für das primäre Product gehalten werden. In ähnlicher Weise wie das Glykocoll kann auch dieser schwefelhaltige Körper als Stoffwechselproduct des Eiweisses im normalen thierischen Organismus zur Erscheinung kommen, wenn gewisse aromatische Stoffe — in diesem Falle Halogensubstitutionsproducte des Benzols — eingeführt werden. Diese physiologische Synthese ist von Baumann und Preusse<sup>2)</sup> entdeckt worden, als sie das Verhalten des Brombenzols im Thierkörper untersuchten. Sie fanden hier das Cystein an die eingeführte aromatische Gruppe angelagert, und man darf nicht zweifeln, dass diese Cysteingruppe der physiologischen Zersetzung von Eiweiss seinen Ursprung verdankt.

Dies Bromphenylcystein erschien aber nicht als solches, sondern an den Acetylrest angefügt als Bromphenylmercaptursäure.



Bromphenylcystein



Bromphenylmercaptursäure.

Man darf hieraus nicht etwa schliessen, dass auch im Eiweissmolekül die Cysteingruppe mit dem Acetyl in Verbindung steht, denn die Anfügung von Acetyl an Amidgruppen ist eine Reaction, welche auch nachträglich im Thierkörper vor sich gehen kann. Baumann nimmt als Muttersubstanz des Cysteins eine geschwefelte Asparaginsäure an.

Man hat vielfach untersucht, ob ausser dem Cystin und Cystein noch andere schwefelhaltige Gruppen im Eiweiss enthalten sind. Die Menge des Cystins, welche Mörner aus der Hornsubstanz darstellen konnte, reicht lange nicht aus, um die ganze Menge des als Schwefelblei abspaltbaren Schwefels der Hornsubstanz zu erklären. Schon bevor die Bildung des Cystins aus Eiweiss mit Sicherheit bekannt war, hatte Suter<sup>3)</sup> erwiesen, dass unter gewissen nicht näher bekannten Bedingungen aus dem Eiweiss Thiomilchsäure entstehen kann, und Drechsel<sup>4)</sup> hatte es wahrscheinlich gemacht, dass auch Aethyl-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 94.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 309.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 564.

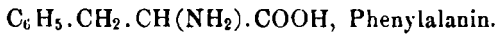
<sup>4)</sup> Centralblatt für Physiologie, 1896, S. 530.



sulfid bei der hydrolytischen Spaltung gebildet wird. Während Baumann beide Körper aus dem Cystein ableitet, glaubt Drechsel die Existenz einer Sulfünbase, also eines Derivats des vierwerthigen Schwefels, annehmen zu müssen.

Andere Abkömmlinge der Amidopropionsäure, die aus dem Eiweiss hervorgehen, enthalten einen aromatischen Kern. Ein solches ist das von E. Schulze und Barbieri entdeckte linksdrehende Phenylalanin (Phenyl- $\alpha$ -amidopropionsäure), welches ursprünglich in keimenden Pflanzen aufgefunden<sup>1)</sup> und später von denselben Forschern durch Zersetzung pflanzlicher Eiweisskörper dargestellt wurde. Seine bereits von E. Schulze erkannte Constitution ist durch eine Synthese der optisch inactiven Modification von Erlenmeyer und Lipp<sup>2)</sup> bestätigt worden.

Viel bekannter und verbreiteter als diese Säure ist das um ein Atom Sauerstoff reichere Product, das Tyrosin. Seit es von Liebig im Jahre 1848 entdeckt wurde, hat es immer als ein charakteristisches Spaltungsproduct der Eiweisskörper gegolten, und wir vermissen es nur bei wenigen eiweissartigen Substanzen. Das Tyrosin ist eine linksdrehende *p* Hydroxyphenyl- $\alpha$ -amidopropionsäure; seine Constitution ist nicht nur aus dem Abbau erschlossen, sondern auch durch die Synthese von Erlenmeyer und Lipp<sup>3)</sup> aus dem eben erwähnten Phenylalanin vollständig festgestellt worden.



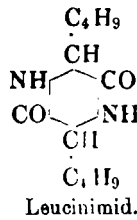
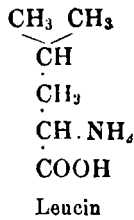
Ausser diesen Substitutionsproducten des Alanins finden wir auch die nächst höheren Homologen der Amidopropionsäure unter den Spaltungsproducten der Eiweisskörper. Eine Amidobuttersäure ist bisher nur von Schützenberger unter den Producten der Einwirkung des Aetzbaryts aufgefunden worden, häufiger, auch durch Säurewirkung, hat man eine Amidovaleriansäure erhalten, in grösster Menge jedoch entsteht die linksdrehende  $\alpha$ -Amidoisobutyllessigsäure, das Leucin und neben ihm eine Verbindung  $C_{12}H_{22}N_2O_2$ , welche als Leucinimid bezeichnet<sup>4)</sup> wird und offenbar als ein durch Zusammenlagerung von zwei Leucinmolekülen entstandenes Diacipiperazinderivat aufzufassen ist (Cohn)<sup>5)</sup> — eine Auffassung, die ja schon seit längerer

<sup>1)</sup> Diese Berichte 14, 1785 [1881]. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 405.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 15, 1006 [1882].    <sup>3)</sup> Diese Berichte 15, 1544 [1882].

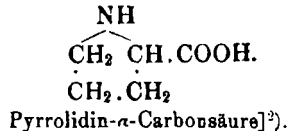
<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 69, 16.    <sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 299.

Zeit für die lactidähnlichen Anhydride niederer Amidosäuren die herrschende ist.

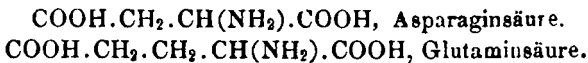


Ausserdem giebt Schützenberger auch das Vorkommen des nächst höheren Homologen, der Amidoönanthsäure, an, noch höhere Glieder dieser Reihe sind nicht aufgefunden worden.

[Zu den genannten Zersetzungsproducten ist in letzter Zeit noch die active Pyrrolidin- $\alpha$ -carbonsäure hinzugekommen, welche von Emil Fischer unter den Spaltungsproducten des Caseïns aufgefunden worden ist<sup>1)</sup>.



Andere Amidosäuren, die aus dem Eiweiss hervorgehen, leiten sich von Dicarbonsäuren, der Bernsteinsäure und der Glutarsäure ab — es sind dies die von Ritthausen und Kreuzler zuerst aus pflanzlichen Eiweisskörpern erhaltenen Spaltungsproducte, die Asparaginsäure und Glutaminsäure<sup>3)</sup>. Schon lange vorher war es bekannt, dass das Amid der Ersteren, das Asparagin bei der physiologischen Umformung der Eiweisskörper in Pflanzentheilen erscheint<sup>4)</sup>, und später wurde auch das Glutamin unter gleichen Bedingungen aufgefunden (E. Schulze und Bosshard)<sup>5)</sup>.



Bei den Untersuchungen über die Bildung der Glutaminsäure hat sich bisher ein nicht erklärter Unterschied in der Wirkungsweise der Schwefelsäure und der Salzsäure ergeben. Die Entdecker der Glutaminsäure hatten zur Zersetzung der pflanzlichen Eiweisskörper

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 151.

<sup>2)</sup> Die in eckigen Klammern stehenden Worte sind nachträglich eingefügt worden.

<sup>3)</sup> Journ. f. prakt. Chem. 99, 454; 107, 218, 240.

<sup>4)</sup> Vauquelin und Robiquet, Ann. chim. 57, 88 [1806].

<sup>5)</sup> Diese Berichte 16, 312 [1883].

Schwefelsäure angewandt; als sie nun versuchten, dasselbe Spaltungsverfahren auf thierische Eiweisskörper zu übertragen, erhielten sie keine Glutaminsäure. Wird jedoch die Salzsäure als Spaltungsmittel angewandt, so erweist sich die Menge der aus thierischen Eiweissubstanzen entstehenden Glutaminsäure als eine reichliche (Hlasiwetz und Habermann<sup>1)</sup>). Neuerdings ist es nun zwar den Untersuchungen von F. Kutscher<sup>2)</sup> gelungen, auch durch Spaltung mit Schwefelsäure eine gewisse Menge Glutaminsäure aus Milchcasein zu erhalten, doch ist die Menge ausserordentlich viel geringer als die bei der Salzsäurespaltung entstehende, und der Unterschied in den Ergebnissen beider Spaltungsmethoden bleibt somit bestehen.

Die Frage nach der Existenz anderer Atomgruppen im Eiweissmolekül wurde hauptsächlich durch physiologische Erwägungen in den Vordergrund gerückt. Eine Reihe von Thierversuchen haben zu der Vorstellung geführt, dass im thierischen Organismus aus dem Eiweiss Kohlehydrate hervorgehen können und haben das Bestreben hervorgerufen, einen Bestandtheil des Eiweisses ausfindig zu machen, welcher den Kohlehydraten nahesteht und leicht in diese übergeführt werden kann. Ich habe schon bei Beginn unserer Betrachtungen darauf hingewiesen, dass wir einen engeren und einen weiteren Kreis von Zersetzungsproducten der Eiweisskörper unterscheiden müssen — solche, die an das fertige Molekül als prosthetische Gruppen angefügt sind, und solche, die als wesentlichere Bestandtheile dem Molekül angehören und nicht ohne tiefgreifende Einwirkungen herausgelöst werden können. Das Vorkommen der Kohlehydratgruppe unter Ersteren unterliegt keinem Zweifel und ist sogar ein sehr häufiges; schwieriger ist der Nachweis einer in dem Molekülgefüge des Eiweisses fester gebundenen Atomgruppe, welche die Charaktere eines mehrwerthigen Alkohols oder die eines Zuckers trägt und als Muttersubstanz von Kohlehydraten angesehen werden könnte.

Wir verdanken einen Hinweis auf einen solchen Bestandtheil des Eiweissmoleküls den aus Baumann's Laboratorium hervorgegangenen Untersuchungen von Udranszky<sup>3)</sup>. Dieser Forscher zeigte, dass man durch Destillation reiner Eiweisskörper mit Schwefelsäure Furfurol erhalten kann. Schon früher war bekannt, dass viele Eiweisskörper mit  $\alpha$ -Naphтол und Schwefelsäure charakteristische Farbenreactionen ergeben<sup>4)</sup>, und Udranszky erwies, dass auch diese auf der Bildung von Furfurol beruhen. Da nun das Furfurol unter der

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 169, 150 [1873].

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 123.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 389.

<sup>4)</sup> cf. Molisch, Monatsh. f. Chem. 7, 198. Seegen, Centralbl. f. die med. Wissensch. 1886, 785, 801.

Einwirkung starker Mineralsäuren leicht aus Kohlehydraten, besonders aus Pentosen hervorgeht, so zog Udranszky aus dieser Reaction den Schluss auf das Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe in den Eiweisskörpern, eine Schlussfolgerung, die freilich keine zwingende ist. Würde bei der Spaltung der Eiweisskörper durch siedende Mineralsäuren eine Hexose entstehen, so dürfte man auch die Bildung von Lävulinsäure erwarten, doch ist diese Säure unter den Spaltungsproducten nicht zu finden. Die Natur der furfurolbildenden Substanz ist also noch nicht aufgeklärt. Auch die Versuche, ein Spaltungsproduct aus dem Eiweiss zu gewinnen, welches Kupferoxyd reducirt oder Osazone bildet, haben zu wenig überzeugenden Ergebnissen geführt.

Ebenso wenig ist derjenige Bestandtheil des Eiweissmoleküls bekannt, welcher die Farbenreaction mit Glyoxylsäure und Schwefelsäure ergibt<sup>1)</sup>. Diese Reaction wurde ursprünglich nach dem Vorgange von Adamkiewicz mit Essigsäure und Schwefelsäure ausgeführt<sup>2)</sup>. Hopkins und Cole zeigten jedoch, dass sie lediglich einer häufig vorkommenden Verunreinigung der Essigsäure mit Glyoxylsäure zu verdanken ist. Die furfurolbildende Gruppe, auf welche einige Autoren diese Reaction bezogen haben, ist nach Angabe dieser Autoren nicht daran betheilig, denn Furfurol giebt diese Reaction überhaupt nicht.

Sehen wir von vereinzelt Befunden, z. B. der Bildung des Tyroleucins von Schützenberger ab, so dürfen damit die wesentlichsten, besser charakterisirten stickstoffhaltigen Bruchstücke, soweit sie durch die Einwirkung verdünnter Säuren oder Alkalien bei höherer Temperatur gebildet werden, aufgezählt sein.

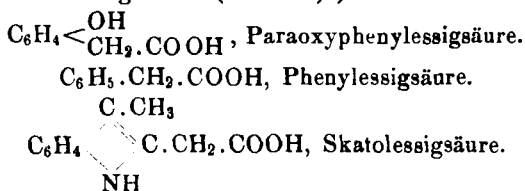
Wendet man nun andere chemische Agentien an, um den Verband des Eiweissmoleküls zu lösen, z. B. Enzyme, Oxydationsmittel, schmelzende Alkalien, so erhält man im Wesentlichen Producte, welche entweder mit den bisher erwähnten völlig übereinstimmen, oder solche, die durch weitere Umwandlung derselben gebildet werden. Z. B. sind die fetten Säuren, welche nach der Einwirkung schmelzenden Kalis auftreten, aus der Zersetzung der Amidosäuren herzuleiten, die Paraoxybenzoësäure aus dem Tyrosin, und ebenso kann man die durch Oxydation erhaltene Benzoesäure auf diejenige Atomgruppe beziehen, welche beim Kochen mit Mineralsäuren zur Bildung von Phenylamidopropionsäure Veranlassung giebt. Doch ist es selbstverständlich nicht möglich, alle in dem Eiweissmolekül enthaltenen Atomgruppierungen aus der hydrolytischen Spaltung durch

<sup>1)</sup> Hopkins und Cole, Proc. of the Royal Society 68, 21.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 8, 161 [1875].

Säuren und Alkalien zu erschliessen. Es wird z. B. bei tiefer greifender Hydrolyse diejenige Atomgruppe zerstört, welche die sogenannte Biuretreaction bedingt, eine in verschiedenen Farbentönen auftretende Rothfärbung, die durch Kupfersulfat bei Gegenwart von Natronlauge hervorgerufen wird. Die nächsten Spaltungsproducte, welche den ursprünglichen Eiweisskörpern noch ähnlich sind, geben diese Reaction in sehr ausgeprägter Weise, bei weiterer Spaltung schwindet sie, und wir können daher biuretgebende und nichtbiuretgebende oder »abiurete« Spaltungsproducte der Eiweisskörper unterscheiden.

Ebenso wie die biuretgebende Gruppe, verschwindet auch eine aromatische Gruppe des Eiweissmoleküls bei der Spaltung durch verdünnte siedende Säuren. Lässt man Brom bei Gegenwart von Wasser auf Eiweisskörper einwirken, so erhält man, wie Hlasiwetz und Habermann gezeigt haben, Tribromamidobenzoëssäure<sup>1)</sup>. Keine der beiden aromatischen Gruppen, die wir durch reine hydrolytische Spaltung erhalten haben, enthält eine Amidogruppe im Benzolkern; wir müssen also annehmen, dass entweder, ausser dem Tyrosin und der Phenylamidopropionsäure, noch eine dritte aromatische Gruppe existirt, oder dass bei diesen Reactionen eine Atomverschiebung stattfindet. Die erstere Erklärung ist mit der Bildung von Indol und Skatol leicht in Einklang zu bringen. Lässt man schmelzendes Alkali auf die Eiweisskörper einwirken oder unterwirft man sie der zersetzenden Einwirkung gewisser Mikroorganismen, so entstehen Indol- und Skatol-Carbonsäure [Nencki<sup>2)</sup>, Brieger<sup>3)</sup>, Engler, Janecke<sup>4)</sup>, Salkowski<sup>5)</sup>]. Leitet man die Fäulniss der Eiweisskörper in geeigneter Weise, so erhält man, neben Paraoxyphenylessigsäure und Phenylessigsäure (E. und H. Salkowski<sup>6)</sup>), auch die Skatolessigsäure (Nencki<sup>7)</sup>).



In diesen drei Körpern erblickt Nencki Repräsentanten der drei Formen, in denen die Benzolgruppe im Eiweissmolekül enthalten

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. u. Pharm. 159, 321.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 7, 1593 [1874]. Journ. f. prakt. Chem. [2] 17, 98.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 141. Diese Berichte 12, 1986 [1879].

<sup>4)</sup> Diese Berichte 9, 1411 [1876].

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 462. Diese Berichte 13, 191 [1880].

Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 9.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 424.

<sup>7)</sup> Monatsh. f. Chem. 10, 514.

ist; sie sind alle drei durch Fäulniss aus Amidoderivaten hervorgegangen: die Paraoxyphenylessigsäure aus dem Tyrosin (Baumann)<sup>1)</sup>, die Phenylessigsäure aus der Phenylamidopropionsäure Schulze's (Baumann)<sup>2)</sup>, und als Muttersubstanz der Skatolessigsäure nimmt Nencki die bisher noch nicht dargestellte Skatolamidoessigsäure an<sup>3)</sup>.

Während die indol- und skatol-bildende Gruppe bei der Fäulniss und bei der Einwirkung schmelzenden Kalis sehr deutlich wahrnehmbar ist, entzieht sie sich unserer Beobachtung, sobald die Spaltung durch eiweisslösende Enzyme oder siedende Säuren hervorgerufen wird. Aus einigen Beobachtungen von Nencki darf man schliessen, dass sie, mindestens zum Theil, in demjenigen Körper zu suchen ist, welcher bei der Einwirkung des Trypsins als farbstoffbildende Gruppe abgespalten wird.

Schon Tiedemann und Gmelin<sup>4)</sup> erwähnen unter den Reactionen der Verdauungsproducte eine Rothfärbung, welche durch Chlor hervorgerufen wird. Dieselbe beruht auf der Anwesenheit eines Körpers, der den Namen »Tryptophan« oder »Proteïnchromogen« empfangen hat; er enthält mehr Kohlenstoff und weniger Wasserstoff als das ursprüngliche Eiweiss (Beitler)<sup>5)</sup> und liefert, mit Kali geschmolzen, Pyrrol, Skatol und Indol (Nencki)<sup>6)</sup>. Nencki betrachtete diesen Körper als die Muttersubstanz der Farbstoffe, die sich im thierischen Organismus bilden. Sollte diese Anschauung sich als zutreffend erweisen, so müsste man wohl annehmen, dass die thierische Zelle dieselben Atomcomplexe zur Farbstoffproduction verwendet, die von der Pflanzenzelle und jetzt auch von der chemischen Industrie zur Herstellung des Indigos benutzt werden.

Neuerdings ist nun die Ansicht ausgesprochen worden, dass das Tryptophan mit anderen, durch Säurewirkung entstehenden Umwandlungsproducten der Eiweisskörper in Zusammenhang zu bringen ist. Schon Berzelius und Mulder haben darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Zersetzung der Eiweisskörper durch Säuren huminartige Stoffe gebildet werden, und Nencki betrachtet diese Körper, die neuerdings auch wohl als Melanoïdine und Melanoïdinsäuren bezeichnet werden, als weitere Umwandlungsproducte des Tryptophans. Uebrigens giebt es keine Gründe für die Annahme eines einheitlichen Ursprungs dieser huminartigen Stoffe, und es ist wahrscheinlich, dass mehrere Gruppen des Eiweissmoleküls, unter

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 304; diese Berichte 12, 1450 [1879]; 13, 279 [1880].

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 282.      <sup>3)</sup> Monatsh. f. Chem. 10, 508.

<sup>4)</sup> Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung, 2. Auflage, 1831.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 31, 1604 [1898].      <sup>6)</sup> Diese Berichte 28, 560 [1895].

ihnen auch die Tyrosin-bildende Gruppe<sup>1)</sup>, zu ihrer Bildung beitragen. Diese Körper haben sich bei der Analyse als kohlenstoffreicher und wasserstoffärmer, besonders aber als ärmer an Stickstoff erwiesen als die Eiweisskörper, aus denen sie hervorgegangen sind, und nach Hart<sup>2)</sup> erhält man sogar unter bestimmten Bedingungen stickstofffreie Huminsubstanzen und Eiweisskörper.

Fassen wir nun die Resultate der eben erwähnten Untersuchungen zusammen, so lassen sich die aus den Eiweisskörpern hervorgehenden Producte in folgende Gruppen ordnen:

1. Die harnstoffbildende Gruppe des Arginins.

2. Die Gruppe der Diamidosäuren, unter ihnen die Diamidoessigsäure, Diamidovaleriansäure und Diamidocaprinsäure. Die Diamidovaleriansäure ist mit der harnstoffbildenden Gruppe vereinigt im Arginin enthalten.

3. Die Monoamidosäurengruppe, durch die Mannigfaltigkeit ihrer Glieder ausgezeichnet. Wir finden in ihr die Monoamidosäuren der Essigsäurereihe, besonders das Glykocoll, eine Amidovaleriansäure und eine Amidocaprinsäure, das Leucin, ferner die Amidomilchsäure oder das Serin, die Amidothiomilchsäure, das Cystein, neben dem zugehörigen Disulfid und anderen, noch unbekanntem geschwefelten Verbindungen, und zwei den Benzolkern enthaltenden Amidopropionsäuren. In grosser Verbreitung treten ferner die zweibasischen Amidosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure auf. Zu den Amidosäuren ist vielleicht auch die Skatol- und Indol-bildende Substanz zu rechnen.

4. Endlich treten bei der Spaltung der Eiweisskörper noch Producte auf, deren Beziehung zu den eben erwähnten Gruppen noch nicht bekannt ist. Zu ihnen gehören [die Pyrrolidincarbonsäure] das Furfurol, das Ammoniak und die Huminsubstanzen, und es darf als wahrscheinlich betrachtet werden, dass wir die Bildung des Furfurols auf eine besondere Gruppe im Eiweissmolekül zu beziehen haben.

Dieser grossen Zahl von Spaltungsproducten steht eine noch grössere Zahl von Eiweisskörpern gegenüber, welche durch ihre Löslichkeitsverhältnisse, durch Fällungsreactionen und durch andere Eigenthümlichkeiten von einander zu unterscheiden sind. Stellen wir einen der typischen Eiweisskörper thierischen oder pflanzlichen Ursprungs dar und unterwerfen wir ihn der hydrolytischen Spaltung, so finden wir zwar nicht alle, aber bei weitem den grössten Theil dieser Gruppen, wir müssen also einen ausserordentlich complicirten Bau des

<sup>1)</sup> Ducceschi, Il Morgagni 5 [1901].

<sup>2)</sup> Zeitschrift für physiol. Chem. 33, 353.

Moleküls annehmen. Die Structurforschung würde hier schon eine sehr schwierige Aufgabe finden, selbst wenn die Individualität und Reinheit der Eiweisskörper über jeden Zweifel erhaben wäre. Aber auch dies ist nicht in wünschenswerthem Maasse der Fall. Die Krystallisationsfähigkeit, welche bei den meisten organischen Verbindungen ein so wichtiges Hülfsmittel darstellt, ist bei den Eiweisskörpern, deren Krystalle quellbar sind und eigenartige Verhältnisse darbieten, nicht in gleichem Maasse zur Reinigung zu verwenden. »Es giebt kaum eine »krystallisirte Substanz«, so äussert sich Wichmann<sup>1)</sup>, »die in so ausgedehntem Maasse einem Schwamme gleich, fremde Substanzen in gelöstem Zustande in sich aufnimmt, wie das Albumin«. Es ist also durchaus nicht statthaft, einen Eiweisskörper deshalb als rein anzusehen, weil er krystallisirt ist. Vor allem ist stets zu berücksichtigen, dass die Eiweisskörper mit anderen Gewebsproducten lockere Verbindungen liefern. Setzt man z. B. einer Lösung des Blutfarbstoffes geringe Mengen Nucleinsäure hinzu, so krystallisirt diese mit dem Eiweisskörper aus und kann durch Krystallisation nicht von ihm abgetrennt werden (Inoko)<sup>2)</sup>. Die Bedingungen für solche Anlagerungen sind offenbar sehr häufig gegeben. Besonders wichtig ist es, dass eiweissartige Stoffe auch mit einander in Vereinigung treten können; fügt man z. B. zu der neutralen oder schwach alkalischen Lösung eines basischen Eiweisskörpers, z. B. eines Protamins<sup>3)</sup> oder eines Histons<sup>4)</sup>, die Lösung eines anderen Eiweisskörpers hinzu, so entsteht ein Niederschlag, welcher als die Verbindung des basischen Eiweissstoffes mit dem zugefügten Eiweisskörper zu betrachten ist. In ähnlicher Weise lässt sich die Vereinigung mehrerer eiweissartiger Stoffe mit einander nachweisen, z. B. hat Kutscher gezeigt, dass sich gewisse Albumosen mit anderen Eiweisskörpern bei neutraler Reaction der Flüssigkeit ohne Weiteres unter Bildung schwer löslicher Verbindungen zusammenfügen<sup>5)</sup>. Die grosse Bedeutung dieser Erfahrungen ist, wie mir scheint, bisher noch nicht genügend gewürdigt. Diese Versuche geben nicht nur eine Erklärung dafür, dass einzelne Eiweisssubstanzen nach der Einführung in den thierischen Organismus scheinbar verschwinden, indem sie sich mit den eiweisshaltigen Bestandtheilen der Organe vereinigen, sondern sie legen auch den Gedanken nahe, dass die grosse Mehrzahl der aus thierischen Geweben isolirten Eiweissstoffe als complicirte Verbindungen mehrerer einfacherer

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 584.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 57.

<sup>3)</sup> Kossel, Deutsche medicin. Wochenschrift 1894, 147.

<sup>4)</sup> Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 402; Bang, ebenda 27, 463.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 115.



Eiweisskörper aufzufassen sind. Die Thatsache, dass einzelne Zeretzungsproducte der Eiweisskörper nur in verschwindend geringer Menge auftreten, lässt kaum eine andere Erklärung zu, als dass hier eine chemische Verbindung vorliegt, welche durch Vereinigung einer grossen Menge des einen eiweissartigen Bestandtheils mit einer geringen Menge des anderen entstanden ist. Eine solche Annahme ist z. B. beim Glutin zu machen, welches durch seine Reactionen<sup>1)</sup> zeigt, dass es die tyrosinbildende Gruppe enthält, aber nur in äusserst geringer Menge.

Dass die typischen Eiweisskörper Verbindungen mehrerer Componenten darstellen, welche selbst noch das complicirte Gefüge der Eiweissstoffe enthalten, ergibt sich aus den Untersuchungen der nächsten Spaltungsproducte der Eiweisskörper, die man durch Einwirkung von Wasser, von Säuren und Alkalien, von Oxydationsmitteln und von Enzymen erhält. Während durch eine tiefgreifende Wirkung dieser Reagentien die vorhin aufgezählten biuretfreien Spaltungsproducte gebildet werden, entstehen bei gelinderer Einwirkung biuretgebende Substanzen, die in ihren Eigenschaften den ursprünglichen Eiweisskörpern noch nahe stehen. Man unterscheidet unter ihnen »primäre« und »secundäre Albumosen« und weiterhin die »Peptone«. Die einfachste Erklärung für ihre Entstehung ergibt sich aus der Annahme, dass das grosse Molekül der ursprünglichen Eiweisskörper in mehrere kleinere Moleküle (Albumosen) zerfällt, die sich dann weiterhin in kleinere, noch biuretgebende Atomcomplexe (Peptone im neueren Sinne des Wortes) und endlich in die oben genannten abiureten Spaltungsproducte zerlegen lassen — ähnlich wie die grossen Kohlehydratcomplexe, die in den Organismen entstehen, in kleinere Gruppen und zum Schluss in Hexosen oder Pentosen zerlegt werden.

Die Untersuchungen über die biuretgebenden Spaltungsproducte der Eiweisskörper haben die physiologischen Chemiker viel beschäftigt, aber es ist noch nicht möglich gewesen, zu einer systematischen Auffassung ihrer Entstehung zu gelangen. Zunächst hat man die Frage zu entscheiden versucht, ob die Albumosen, welche gleichzeitig neben einander<sup>2)</sup> entstehen, gleichartig sind oder nicht, mit anderen Worten: ob sich das Eiweissmolekül in mehrere grosse, unter einander verschiedenartige Theile spalten lässt.

Die Vorstellung von der Zusammensetzung des Eiweissmoleküls aus zwei Hälften ist zuerst von Schützenberger auf Grund seiner Spaltungsversuche mit Mineralsäure angebahnt worden. Schützenberger gab an, dass das congulirte Eiweiss unter Bildung von zwei

<sup>1)</sup> Vergl. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 484.

<sup>2)</sup> Vergl. Schütz und Huppert, Archiv für die ges. Physiologie 80, 470.

Körpern, »Hemialbumin« und »Hemiprotein«, zerlegt werde. Kühne hat eine ähnliche Anschauung, nach welcher das Eiweissmolekül in zwei Gruppen, die »Antigruppe« und die »Hemigruppe«, zerfallen soll, weiter entwickelt<sup>1)</sup>.

Diese Theorien setzen die Existenz von Albumosen und Peptonen voraus, welche sich in ihrer Constitution von einander unterscheiden, deren einer Theil etwa bestimmte Atomgruppen enthält, die einem anderen Theile fehlen. In diesem Sinne lassen sich in der That einige neuere Angaben verwerthen.

Mehrere Forscher haben die Angabe gemacht, dass aus schwefelhaltigen Eiweisskörpern schwefelfreie Peptone abgespalten werden können; hiernach muss das Eiweiss in einen schwefelhaltigen Antheil und einen schwefelfreien biuretgebenden Rest zerfallen (Schrötter)<sup>2)</sup>. Weitere Thatsachen, welche den Zerfall des Eiweissmoleküls in grössere, verschiedenartige Antheile ergeben, lassen sich aus den Untersuchungen über die Zusammensetzung der Heteroalbumose und der Protalbumose schliessen. Beide sind biuretgebende Spaltungsproducte, welche sich nach Pick von ihrer Muttersubstanz durch das Fehlen der mit  $\alpha$ -Naphtol und Schwefelsäure nachweisbaren furfurolbildenden Gruppe unterscheiden. Die Heteroalbumose Pick's enthält Glykocoll, die Protalbumose hingegen nicht<sup>3)</sup>. Auch quantitative Unterschiede in der Zusammensetzung beider führen zu der Schlussfolgerung, dass ihre Constitution eine verschiedenartige ist. Die nach Pick dargestellte Heteroalbumose liefert nur wenig Tyrosin und Indol, die Protalbumose hingegen ist reich an diesen Gruppen<sup>4)</sup>. Besonders auffallend sind die Unterschiede, welche Hart<sup>5)</sup> bei der quantitativen Untersuchung der Heteroalbumose und Protalbumose im Vergleich mit der Muttersubstanz beider, dem Syntonin, erhielt.

Folgende Tabelle giebt die Mengen der erhaltenen Basen in Procenten des zersetzten Körpers an.

	Histidin	Arginin
Syntonin (Muttersubstanz) . . . . .	2.66	5.06
Heteroalbumose (Spaltungsproduct) . . .	0.37	8.52
Protalbumose (Spaltungsproduct) . . . .	3.35	4.55

Schon früher haben Kühne und Chittenden darauf hingewiesen, dass aus solchen Eiweisskörpern, welche eine erhebliche Menge Tyrosin enthalten, ein albumoseartiges Spaltungsproduct, das Anti-

<sup>1)</sup> Bezüglich der Literatur vgl. Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper, Braunschweig 1900, S. 97 u. f.

<sup>2)</sup> Monatsh. f. Chem. 10, 609; vgl. auch Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 152; Siegfried, diese Berichte 83, 2851 [1900].

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219.    <sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 353.

albumid, gewonnen werden kann, welches bei der weiteren Zersetzung nur Spuren von Tyrosin liefert<sup>1)</sup>.

Es ist also in der That möglich, aus dem Eiweissmolekül grössere, ungleichartige Bruchstücke abzuspalten, aber die Structurforschung hat doch aus diesen Thatsachen bisher nur wenig Gewinn ziehen können, weil die Constitution der Albumosen selbst noch eine sehr complicirte und die Zusammenfügung der Atomgruppen in ihnen noch nicht bekannt ist.

Ebenso wenig zugänglich für eine Untersuchung der Constitution haben sich diejenigen Producte erwiesen, welche zwischen den Albumosen und den oben aufgezählten abiureten Spaltungsproducten stehen. Zu diesen Zwischenproducten sind besonders die Peptone (im neueren Sinne des Wortes) zu rechnen. Diese Körper sind ärmer an Kohlenstoff und Stickstoff als die ursprünglichen Eiweisssubstanzen, aus denen sie hervorgegangen sind; ausserdem besitzen sie ein stärkeres Bindungsvermögen für Säuren und Basen<sup>2)</sup>, und Paal hat aus der Thatsache, dass Albumosen und Peptone sich durch Salzsäure und Alkohol esterificiren lassen, auf die Existenz einer Carboxylgruppe geschlossen<sup>3)</sup>. Die Molekulargewichtsbestimmungen der Peptone haben zum Theil auffallend niedrige Werthe gegeben, können jedoch wegen mangelnder Kriterien ihrer Reinheit nicht als sicher festgestellt gelten.

Sobald erst die Möglichkeit gegeben ist, diese Producte rein darzustellen und von einander zu trennen, wird ihre Untersuchung wesentliche Aufklärungen über den Bau des Eiweissmoleküls geben.

Gegenüber den Schwierigkeiten, welche die typischen, complicirt gebauten Eiweisskörper darbieten, habe ich einen anderen Weg einzuschlagen versucht, um in dem Gewirr der Spaltungsproducte leitende Gesichtspunkte zu finden. Bei der grossen Mannigfaltigkeit der biologischen Verhältnisse, unter denen die Eiweisskörper entstehen und verwendet werden, ist vorauszusetzen, dass man auch hier und da in Thieren und Pflanzen Eiweisskörper finden wird, die einen einfacheren Bau besitzen und deshalb der Structurforschung leichter zugänglich sind. Man wird solche Bestandtheile der Thiere und Pflanzen als einfache Eiweissstoffe ansehen dürfen, welche bei ihrer Zersetzung mehrere derjenigen Spaltungsproducte liefern, die allen typischen Eiweissstoffen zukommen, und welche zugleich durch ihre Reaction zeigen, dass diese Atomgruppen in ähnlicher Weise zusammengelagert

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 22, 457.

<sup>2)</sup> A. Kosäel, Archiv f. d. ges. Physiologie 13, 309,

<sup>3)</sup> Diese Berichte 25, 1202 [1892]; 27, 1827 [1894]; 81, 956 [1898]; vergl. hierzu: Loew, Chem.-Ztg. 1896, 1000, und Paal, Festschr. d. Univ. Erlangen 1901. Sep.-Abdr. S. 8.

sind, wie dies bei den complicirter gebauten Eiweißstoffen der Fall ist. Diesen Anforderungen entsprechen nun gewisse Producte, die bei der Reifung der Spermatozoen der Fische auftreten und als »Protamine« bezeichnet werden. Das erste Glied dieser Körperklasse ist schon seit ungefähr 30 Jahren bekannt, aber bisher in der Literatur wenig beachtet worden. Es wurde von Miescher in den Spermatozoen des Lachses aufgefunden und als ein Körper von der Zusammensetzung  $C_9H_{21}N_5O_3$  beschrieben<sup>1)</sup>. Ich habe dann später in den Spermatozoen anderer Fische basische Stoffe gefunden, welche dem Lachsprotamin oder Salmin sehr ähnlich, aber mit ihm nicht identisch sind; solche sind: das Sturin in den Testikeln des Störs<sup>2)</sup>, das Clupein in denen des Herings<sup>3)</sup>. Ich hielt die im Heringssperma vorkommenden Protamine anfangs durchaus für identisch mit dem Salmin; neuere Untersuchungen des Hrn. Dr. Goto haben jedoch ergeben, dass im Heringssperma ein vom Salmin verschiedenes Protamin vorkommen kann; vielleicht neben dem Salmin<sup>4)</sup>. Aehnliche Stoffe sind sodann in weiterer Verbreitung im Fischsperma nachgewiesen worden<sup>5)</sup>.

Die Protamine sind Körper von stark basischen Eigenschaften, welche auf Lakmus kräftig alkalisch reagieren und mit Säuren in ausgeprägter Weise Salze bilden. Ihr Molekulargewicht ist ein sehr hohes; es ist wenigstens nicht möglich gewesen, eine Erhöhung des Siedepunktes von Wasser durch die freie Base zu bewirken.

Die Spaltungsversuche haben ergeben, dass mehrere Gruppen von Protaminen zu unterscheiden sind. Die einfachsten dieser Körper, das Salmin und Clupein, zerfallen bei hydrolytischer Zersetzung unter Bildung von Arginin<sup>6)</sup>, Amidovaleriansäure<sup>7)</sup> und einem noch nicht bekannten Rest, und zwar beträgt die Menge des Arginins bei Salmin 84.3, beim Clupein 82.2 pCt. des angewandten Protamins<sup>8)</sup>. Hiernach sind im Salmin 87.8, im Clupein 83.5 pCt. des gesammten Stickstoffs im Arginin enthalten. Da nun die Menge der Amidovaleriansäure mehrere Procente beträgt, so kann die Menge des aufgelösten Theiles keine bedeutende sein. Diese noch unbekannte Restsubstanz ist stickstoffhaltig und ziemlich reich an Sauerstoff.

<sup>1)</sup> Verhandl. d. naturforsch. Gesellsch. in Basel, VI, Heft 1, S. 138—208. Piccard, diese Berichte 7, 1714 [1874].

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 165. <sup>4)</sup> Noch nicht publicirt.

<sup>5)</sup> Vergl. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 165. Morkowin, ebenda 28, 313. Kurajeff, ebenda 32, 197.

<sup>6)</sup> Kossel, Sitzungsber. d. kgl. preuss. Akad. d. Wissensch., 9. April 1896, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 588.

<sup>8)</sup> Kossel und Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 165.

Die drei genannten Protamine enthalten somit drei der vorhin angeführten Gruppen: den harnstoffbildenden Complex, die Diamidovaleriansäure und die Monoamidovaleriansäure. Dass diese Gruppen in einer ähnlichen Anordnung wie in den complicirten Eiweisskörpern vorhanden sein müssen, ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Biuretreaction der Protamine. Ebenso wie bei den typischen Eiweissstoffen steht auch hier das Verschwinden der Biuretreaction in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der krystalisirbaren Spaltungsproducte. Diejenigen Atomgruppen, welche die Biuretreaction bedingen, müssen also aufgelöst werden, wenn das Arginin oder die Amidovaleriansäure oder das dritte Spaltungsproduct entsteht.

Wir haben in den Propeptonen und Peptonen Zwischenglieder kennen gelernt, welche beim Zerfall der ursprünglichen Eiweisskörper in die abiureten Zersetzungsproducte entstehen. Auch bei der Zersetzung der Protamine lassen sich derartige Zwischenglieder beobachten, die den Namen »Protone« führen. Die Protamine haben ebenso wie die typischen Eiweissstoffe colloidale Eigenschaften; sie sind ferner leicht auszusalzen; mit dem Uebergange in die Protone geht dieser Charakter mehr und mehr verloren, ähnlich wie dies bei der Peptonisation der ursprünglichen Eiweisskörper der Fall ist. Der basische Charakter des Protamins nimmt, wie die Untersuchungen von Goto ergeben haben, bei der hydrolytischen Zersetzung immer mehr und mehr ab, sodass die Summe der Zersetzungsproducte eine geringere Alkaleszenz besitzt als das ursprüngliche Protamin. Da nun die letzten Zersetzungsproducte: Arginin und Amidovaleriansäure, eine Carboxylgruppe enthalten, so muss man als wahrscheinlich betrachten, dass es das Auftreten dieser Carboxylgruppe ist, welches die Abnahme der basischen Eigenschaften bedingt.

Die Analysen der Protamine können noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden; doch ist zu erkennen, dass das Salmin nach den neueren Analysen von Goto <sup>1)</sup> etwa der Formel  $(C_{30}H_{57}N_{17}O_6)_x$  <sup>2)</sup>, das Clupein ungefähr der Formel  $(C_{30}H_{63}N_{14}O_9)_x$  entspricht. Etwas complicirter ist die Zusammensetzung eines aus den Spermatozoën gewonnenen Protamins, des Cyclopterins. Hier tritt das Arginin an Menge zurück, da es nur 62.5 pCt. des zersetzten Protamins bildet. Neben dem Arginin findet sich Tyrosin, dessen Menge grösser ist als bei den typischen Eiweisskörpern, da sie ungefähr 8 pCt. beträgt. Der übrige Theil der Zersetzungsproducte ist noch nicht bekannt.

<sup>1)</sup> Noch nicht publicirt.

<sup>2)</sup> Ich habe dieselbe Formel bereits früher aufgestellt (Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 170 u. f.)

Während in den bisher erwähnten Protaminen nur eine Diamidosäure, nämlich die Diamidovaleriansäure, und zwar in Vereinigung mit Cyanamid als Arginin vorhanden ist, tritt bei den aus dem Störspenna dargestellten Protaminen eine grössere Mannigfaltigkeit der stickstoffreicheren Gruppen hervor. Hier findet sich eine Diamidocaprönsäure, das »Lysin«, ferner das Histidin, während die Menge der Monoamidosäuren sehr gering bleibt. Die quantitativen Bestimmungen haben ergeben, dass das Sturin 12.9 pCt. Histidin, 58.2 pCt. Arginin und 12.0 pCt. Lysin liefert, daneben bildet sich mindestens noch ein Körper von den Eigenschaften einer Monoamidosäure, für den noch 16.9 pCt. des zersetzten Moleküls übrig bleiben würden. Die Mengenverhältnisse der Basen ergeben den Schluss, dass hier auf ein Molekül Histidin ein Molekül Lysin und 4 Moleküle Arginin entstehen.

Bei allen Versuchen, die Gruppe der Eiweisskörper in ein chemisches System einzuordnen, wird man zunächst die Thatsache in Betracht zu ziehen haben, dass das Eiweissmolekül aus mehreren gleichartigen oder ungleichartigen Theilen, den Albumosen oder Peptonen, zusammengesetzt ist, deren Kenntniss das nächste Ziel der Forschung sein muss. Um uns einen Ueberblick über den Bau dieser grossen Theile des Eiweissmoleküls zu verschaffen und um das gegenseitige Verhältniss dieser Theilmoleküle in richtiger Weise aufzufassen, wird es erforderlich sein, dass wir eine in diesem Theilmolekül enthaltene Gruppe zum Ausgangspunkt unserer Betrachtung wählen und uns das System der Albumosen und Peptone durch Anfügung verschiedener Gruppen an diesen »Kern« aufgebaut denken. Eine solche Betrachtungsweise ist ja in der systematischen Chemie allgemein üblich und durchaus nothwendig. Als einen solchen »Kern« werden wir natürlich eine solche Atomgruppe wählen müssen, welche möglichst vielen oder allen Eiweisskörpern zukommt, auch den einfachsten, den Protaminen. Unsere Betrachtung führt uns also dahin, dass wir als Kern der Albumosen und Peptone und somit auch der typischen Eiweissstoffe diejenige Atomgruppierung annehmen, welche in den Protaminen vorhanden ist, also einen »Protaminkern«. Eine bessere Uebersicht erhalten wir noch, wenn wir von demjenigen Theil des Protaminmoleküls ausgehen, welcher an Menge über die anderen überwiegt, nämlich dem Arginin. Dann erscheinen uns die einfachsten, bisher bekannten, biuretgebenden Complexe, die Protone, und damit auch die Protamine, entstanden durch Anlagerung einer Monoamidosäure, der Amidovaleriansäure, und einer noch unbekanntem Substanz an die Arginogruppe. Bei den höheren Protaminen nehmen wir eine grössere Mannigfaltigkeit in dem Aufbau des Moleküls wahr, insofern entweder der Monoamidoantheil, wie beim Cyclopteriu, oder der

basische Antheil, wie beim Sturin, mehrere Glieder (Tyrosin, Histidin, Lysin) enthält.

Auch bei den complicirter gebauten Eiweisskörpern kann entweder dieser oder jener Theil des Moleküls mehr entwickelt sein. Wir kennen Eiweisskörper, in denen die Menge des Arginins, Histidins und Lysins so bedeutend ist, dass 40 pCt. des gesammten Stickstoffs in diesen Basen enthalten sind, und dass das ganze Eiweissmolekül in Folge des Ueberwiegens dieser basischen Antheile einen basischen Charakter annimmt. Dies ist z. B. bei den »Histonen« der Fall. Andererseits sind pflanzliche Eiweisskörper bekannt, in denen die Menge der Diamidosäure-Gruppen sehr gering ist, und in denen die Diamidocaprinsäure, das Lysin, mit den bisherigen Mitteln überhaupt nicht nachzuweisen ist. Zu diesen Letzteren gehören die alkohollöslichen Eiweisskörper pflanzlicher Samen, z. B. Ritthausen's Glutenfibrin, ferner das Zein u. a.<sup>1)</sup> Ein Blick auf die beifolgende Tabelle zeigt die grossen Unterschiede in dem Arginingehalt verschiedener Eiweisskörper. Besonders wichtige Resultate dürfen wir von diesen Analysen dann erwarten, wenn die Methoden zur Darstellung der Peptone soweit ausgebildet sein werden, dass wir nicht allein die ganzen Eiweissmoleküle, sondern die einfachsten biuretgebenden Theilmoleküle einer analytischen Untersuchung unterwerfen können.

#### Arginin (Gewichtsprocente).

Salmin (Lachstestikel) <sup>2)</sup> . . . . .	84.3	Leim <sup>2)</sup> . . . . .	9.3
Clupein (Heringstestikel) <sup>2)</sup> . . . . .	82.2	Syntonin (Rindfleisch) <sup>4)</sup> . . . . .	5.06
Cyclopterin (Testikel von Cyclopterus) <sup>2)</sup> . . . . .	62.5	Casein (Kuhmilch) <sup>4)</sup> . . . . .	4.8
Sturin (Störtestikel) <sup>2)</sup> . . . . .	58.2	Glutencasein (Weizen) <sup>2)</sup> . . . . .	4.4
Histon (Testikel des Kabeljau) <sup>2)</sup> . . . . .	15.52	Glutenfibrin (Weizen) <sup>2)</sup> . . . . .	3.05
Hiaton (Thymusdrüse) <sup>2)</sup> . . . . .	14.36	Mucedin (Weizen) <sup>2)</sup> . . . . .	3.13
Edestin (Hanfsamen) <sup>3)</sup> . . . . .	14.07	Gliadin (Weizen) <sup>2)</sup> . . . . .	2.75
		Zein (Mais) <sup>2)</sup> . . . . .	1.82

Aehnliche Unterschiede sind auch hinsichtlich des Monoamidosäureantheils vorhanden. Von ihnen sind freilich nur wenige, wie das Tyrosin, die Glutaminsäure und Asparaginsäure bisher einer sicheren Bestimmung zugänglich gewesen; doch sind die grösseren Schwankungen in den Mengenverhältnissen dieser Spaltungsproducte auch hier unverkennbar. Manche Spaltungsproducte, z. B. das Glykocoll und das Serin, sind nur bei einzelnen Eiweisskörpern aufgefunden worden, andere, wie das Leucin, die Glutaminsäure, das Tyrosin, wechseln an Menge ganz beträchtlich.

<sup>1)</sup> Siehe A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 165.

<sup>2)</sup> Siehe A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 165 u. f.

<sup>3)</sup> Hart, noch nicht publicirt.

<sup>4)</sup> Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 353 u. f.

R. Cohn schätzt die Menge des aus Casein hervorgehenden Leucins auf 40—50 pCt. des angewandten Eiweisskörpers, ausserdem sollen etwa 30 pCt. Glutaminsäure und 4.5 pCt. Tyrosin entstehen<sup>1)</sup>. Dass beträchtliche Differenzen in dem Glutaminsäuregehalt vorliegen, ergibt sich aus den Untersuchungen von Ritthausen<sup>2)</sup>, Hlasiwetz und Habermann<sup>3)</sup>, sowie von Kutscher<sup>4)</sup>. So erhielt z. B. Ritthausen aus Mucedin 25 pCt., aus Glutencasein 5.3 pCt., aus Legumin 1.5 pCt. Glutaminsäure. Hlasiwetz und Habermann gewannen aus Casein durch Salzsäurespaltung 29 pCt. Glutaminsäure. Zahlreiche Untersuchungen, von denen ich nur die in Salkowski's Laboratorium ausgeführten Arbeiten von Reach<sup>5)</sup> nennen will, ergeben, dass die Ausbeute an Tyrosin alle möglichen Werthe bis etwa 5 pCt. annehmen kann. In ähnlichen Grenzen wechselt auch der Schwefelgehalt der Eiweisskörper.

Ich habe vorhin nur flüchtig eine Gruppe des Eiweissmoleküls erwähnt, welche bei der Einwirkung von Mineralsäuren unter Abspaltung von Ammoniak zersetzt wird. Nasse<sup>6)</sup> hat zuerst Versuche angestellt, um die Ammoniakmengen zu vergleichen, welche die verschiedenen Eiweisskörper hierbei liefern. Solche Untersuchungen sind später vielfach wiederholt worden und haben bedeutende Unterschiede der Eiweissstoffe aufgedeckt<sup>7)</sup>. Einzelne, wie z. B. Protamine, die Histone, der Leim, spalten hierbei gar kein oder wenig Ammoniak ab, während bei anderen mehr als 10 pCt. des gesammten Stickstoffs in dieser Form entweichen.

Diese Unterschiede in den Mengenverhältnissen der verschiedenen Gruppen, welche beim Aufbau der Eiweisskörper betheiligt sind, würden schon genügen, um eine grosse Mannigfaltigkeit der aus ihnen zusammengesetzten Eiweisskörper zu erklären. Möglicherweise kommen noch Unterschiede hinzu, die durch die räumliche Anordnung der Atomgruppen bedingt sind. Jedenfalls aber ergibt sich, dass die Gewohnheit, »das Eiweiss« als eine unveränderliche Grösse, als einen Factor von feststehendem Werth in die physiologischen Rechnungen einzuführen, durchaus nicht berechtigt ist.

<sup>1)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. 26, 395.

<sup>2)</sup> Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. Bonn 1872, 222.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. u. Pharm. 169, 166.

<sup>4)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. 28, 123.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv 199, 288.

<sup>6)</sup> Archiv f. d. ges. Physiologie 6, 589; 7, 139; 8, 381.

<sup>7)</sup> Literatur. siehe Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper S. 39 und 65; ferner vergl. A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. für physiol. Chem. 31, 165; Henderson, ebenda 29, 47; Hart, ebenda 33, 353.



Da die verschiedenen Eiweisskörper eine verschiedene chemische Zusammensetzung besitzen, so werden sie auch für den Organismus einen verschiedenen Werth haben. Ich möchte dies an den Zahlen der folgenden Tabelle als an einem Beispiel erläutern. Hier sind die Mengen des Harnstoffs zusammengestellt, welche durch blosse Spaltung aus dem Arginin der verschiedenen Eiweisskörper hervorgehen können.

	100 Gewichtstheile des Eiweisskörpers liefern	Von 100 Theilen Stickstoff des Eiweisskörpers sind enthalten	
	Harnstoff	im Harnstoff	in den Di- amidosäuren
Salmin . . . . .	29.1 Theile	43.9 Theile	43.9 Theile
Sturin . . . . .	20.1 »	21.7 »	(30.1) »
Histon . . . . .	5.3 »	13.5 »	22.0 »
Syntonin . . . . .	1.7 »	5.1 »	9.1 »
Milchcasein . . . . .	1.7 »	4.9 »	11.9 »
Glutencasein . . . . .	1.5 »	4.4 »	6.9 »
Glutenfibrin . . . . .	1.0 »	2.9 »	2.9 »
Zeïn . . . . .	0.9 »	1.9 »	1.9 »

Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass der thierische Organismus unter ganz anderen Bedingungen arbeitet, wenn er das Histon oder Protamin als Kraftquelle benutzt, als wenn er das Zeïn oder die alkohollöslichen Eiweisskörper des Weizenmehles verarbeitet. Der Stickstoff wird in allen Fällen im Wesentlichen als Harnstoff ausgeschieden, aber bei den Ersteren ist ein beträchtlicher Theil des Harnstoffes schon durch die Lagerung der Atome präformiert, bei den Letzteren muss der Harnstoff fast vollständig durch Synthese gebildet werden. Hier bieten sich für thermochemische Untersuchungen und für Stoffwechaelarbeiten noch wichtige Angriffspunkte.

Die Bedeutung der Eiweisskörper für den Organismus wird aber nicht nur direct durch den chemischen Aufbau bestimmt, sondern beruht auch wesentlich auf den chemischen und physikalischen Eigenschaften des fertigen Moleküls. Diese können nun freilich in einzelnen Fällen aus dem Aufbau abgeleitet werden. Ich habe eben bereits erwähnt, dass die Protamine und Histone, welche reich an basischen Gruppen sind, auch selbst basische Eigenschaften besitzen. In geringerem Grade können wir auch bei anderen Eiweisskörpern Verbindungen mit Säuren beobachten; solche bilden sich z. B. aus Globulinen bei Zusatz von Säuren oft unter vollständiger Aenderung der Löslichkeitsverhältnisse. Deutlicher noch giebt sich in gewissen Fällen ein saurer Charakter des Eiweissmoleküls oder seiner biuretgebenden Theile zu erkennen. Die Albumosen und Peptone vermögen z. B. Calcium- und Baryum-Salze zu bilden, welche durch

Kohlensäure nicht zersetzt werden, zugleich sind sie aber auch im Stande, Salzsäure zu binden <sup>1)</sup>. In einer Calciumverbindung ist nach Hammarsten's Arbeiten das Casein der Milch vorhanden, und ähnliche Salze mit Calcium und Magnesium finden wir in pflanzlichen Samen in weiter Verbreitung. Diese Fähigkeit des Eiweissmoleküls, zugleich als Säure und als Base oder nach der Ansicht von Cohnheim und Krieger als »Pseudosäure« und »Pseudobase« im Sinne von Hantzsch zu wirken <sup>2)</sup>, spielt gewiss im Organismus eine wichtige Rolle. Hierzu gesellt sich noch die Neigung der Eiweisskörper, nicht ionisirte Verbindungen mit anorganischen Elementen, offenbar auch mit organischen Stoffen, zu bilden. Auf diese Weise können Eisen, Jod und andere Elemente aufgenommen und Elemente oder Atomgruppen, die im Protoplasma entstehen, sogleich fortgeschafft werden.

Diese Fähigkeit der Eiweisskörper, gewisse Reactionsproducte sofort zu eliminiren, muss für die synthetischen Prozesse in den Organismen von grosser Bedeutung sein, besonders müssen Synthesen auf Grund enzymatischer Vorgänge, wie Hill <sup>3)</sup> sie neuerdings beschrieben hat, durch die Gegenwart von Eiweisskörpern unterstützt oder überhaupt ermöglicht werden.

Ebenso wechselnd sind auch die physikalischen Eigenschaften und die Löslichkeitsverhältnisse der Eiweissstoffe, wie man sie aus den Organismen darstellt. Man hat wohl versucht, auf Grund der Löslichkeit oder gewisser Fällungsreactionen einzelne Gruppen der Eiweisskörper zu charakterisiren; so lange uns jedoch die chemische Zusammensetzung der Eiweisskörper noch nicht genügend bekannt ist, muss man mit einer oberflächlichen Charakterisirung, wie sie durch Fällungsreactionen gegeben wird, fürlieb nehmen, aber man darf nie vergessen, dass dies nur ein schlechter Nothbehelf ist, und dass eine Gruppeneintheilung der Eiweissstoffe nur durch ihre Constitution gegeben werden kann.

Viele Eiweisskörper sind im Organismus in einer sehr labilen Form enthalten und erleiden nach dem Tode oder nachdem sie den Organismus verlassen haben, eine Umwandlung. Sofern diese mit einer Abscheidung der Eiweisssubstanz verbunden ist, pflegt man sie als »Gerinnung« zu bezeichnen; natürlich können es ganz verschiedenartige Umwandlungen sein, die unter diesem Namen zusammengefasst werden. Es ist z. B. der Vorgang, welcher die Gerinnung des im Blute vorhandenen Fibrinogens und die Bildung des Fibrins bewirkt, durchaus verschieden von dem Process, der sich bei der Gerinnung eines Eiweisskörpers in der Siede-

<sup>1)</sup> cf. A. Kossel, Archiv f. d. ges. Physiologie 13, 309.

<sup>2)</sup> Zeitschr. für Biologie 40, 95.

<sup>3)</sup> Journ. of the chemical Society London 73, 634.

hitze abspielt. Die letztere Umwandlung, auch wohl als *Coagulation* im engeren Sinne bezeichnet, die Bildung eines unlöslichen Eiweisskörpers aus einem löslichen oder quellungsfähigen unter dem Einfluss der Siedehitze oder des Alkohols oder anderer Reagentien, findet sich bei vielen Eiweisskörpern vor; der ihr zu Grunde liegende chemische Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Alle löslichen Eiweisskörper haben ausgeprägt colloïdale Eigenschaften, trotzdem gelingt es, einen Theil der Eiweisskörper zur Krystallisation zu bringen. Derartige Krystalle sind zuerst bei den gefärbten Eiweisskörpern des Blutes von Reichert im Jahre 1849<sup>1)</sup> entdeckt worden, seit jener Zeit hat man eine grössere Zahl von verschiedenen Eiweisskörpern in krystallisirtem Zustand in Thieren und Pflanzen vorgefunden oder künstlich in die krystallisirte Form übergeführt.

Ich habe schon mebrfach erwähnt, dass die Eiweisskörper in den Geweben und Secreten der Thiere und Pflanzen häufig in Verbindung mit anderen organischen Gruppen auftreten. Die physikalischen Eigenschaften dieser »Proteïde« sind im Wesentlichen die der Eiweisskörper überhaupt, und es gelingt meist nur durch hydrolytische Spaltung zu erkennen, dass diese Stoffe aus zwei Bestandtheilen zusammengesetzt sind, einem Eiweisskörper oder wenigstens einem biuretgebenden peptonartigen Körper und der an ihn angefügten prosthetischen Gruppe. Oft ist es schwer, die Proteïdnatur überhaupt zu erkennen, und es ist daher erklärlich, dass die angegliederten Gruppen in einigen Fällen für Zersetzungsproducte der Eiweisskörper gehalten werden.

Die Verbindung zwischen dem Eiweissantheil und der prosthetischen Gruppe kann eine mehr oder weniger feste sein. Hoppe-Seyler hat z. B. darauf aufmerksam gemacht, dass das Lecithin im Eidotter und in thierischen Geweben in einer äusserst lockeren, schon durch heissen Alkohol zersetzbaren Verbindung mit Eiweiss steht<sup>2)</sup>, und E. Schulze hat das Vorkommen ähnlicher Lecithin-Eiweiss-Verbindungen auch in Pflanzensamen nachgewiesen<sup>3)</sup>. Andererseits kann aber auch eine feste, selbst durch kräftige Spaltungsmittel nicht zerlegbare Bindung vorhanden sein und oft zeigt sich, dass ein Theil der prosthetischen Gruppe nur locker angefügt ist, während sich ein anderer Theil in fester Vereinigung findet.

In einzelnen Fällen ist es nicht allein möglich gewesen, das Proteïdmolekül in seine beiden Componenten zu zerlegen, sondern auch die beiden Bestandtheile zu einem Proteïd zu vereinigen. So zeigte

<sup>1)</sup> Archiv für Anat. und Physiol. 1849, 197. Die ersten genaueren Untersuchungen über diese krystallisirten Eiweissstoffe verdanken wir Hoppe-Seyler.

<sup>2)</sup> Physiologische Chemie. Berlin 1877—81, 781.

<sup>3)</sup> Schulze und Likiernik, Zeitschr. für physiol. Chem. 15, 405.

Altmann, dass die prosthetische Gruppe vieler Nucleinstoffe, die Nucleinsäure, in wässriger Lösung bei saurer Reaction mit Eiweiss einen Niederschlag bildet, welcher die Eigenschaften des ursprünglichen Proteids, des Nucleins, besitzt<sup>1)</sup>, und ein ähnlicher Niederschlag bildet sich nach Schmiedeberg<sup>2)</sup>, wenn man die prosthetische Gruppe des Chondromucoïds, nämlich die Chondroitinsäure, wieder mit dem Eiweiss, von dem sie abgespalten ist, in wässriger Lösung zusammenbringt.

Sehr verschiedenartig ist der chemische Charakter der prosthetischen Gruppen. Es kann eine anorganische Gruppe, z. B. die einer Phosphorsäure sein, welche sich direct an den biuretgebenden Complex anfügt — dies scheint bei den Paranucleinen der Fall zu sein —, in anderen Fällen ist ein complicirt gebauter organischer Körper mit dem Eiweiss vereinigt.

Zu den Körpern, welche besonders in letzter Zeit die Aufmerksamkeit der physiologischen Chemiker in Anspruch genommen haben, gehören die Glykoproteide, welche die Vereinigung einer Kohlehydratgruppe mit dem Eiweiss enthalten. Dass die Mucine, die Bestandtheile des thierischen Schleims, beim Kochen mit Säuren einen Körper abspalten, der sich ähnlich wie Zucker verhält und Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit reducirt, ist eine alte Erfahrung. Doch erst in neuerer Zeit ist es Friedr. Müller<sup>3)</sup> und Zanetti<sup>4)</sup> gelungen, die Natur der reducirenden Kohlehydrate mit Sicherheit festzustellen: es ist Glykosamin. Wir kennen eine Reihe von Eiweisskörpern, die den Mucinen in dieser Hinsicht gleichen, z. B. zwei Bestandtheile des Hühnereiweisses, Ovomucoïd und Ovalbumin<sup>5)</sup>, einen Körper, der in der Eiweissdrüse des Frosches gebildet wird, ferner die Ovarialmucoïde und endlich das Chondromucoïd aus dem Knorpel. Aus den meisten, wahrscheinlich aus allen, lassen sich Hexosamine abspalten, der aus dem Eiweiss der Froschdrüse erhaltene Körper ist von Fr. N. Schulz und Ditthorn als Galactosamin erkannt worden.

Die Hexosamine gehen aber nicht direct, sondern erst durch eine oder mehrere Zwischenstufen hindurch aus dem ursprünglichen Proteid

<sup>1)</sup> Archiv für Anat. und Physiologie, physiol. Abtheilung 1889, 524.

<sup>2)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 28, 355.

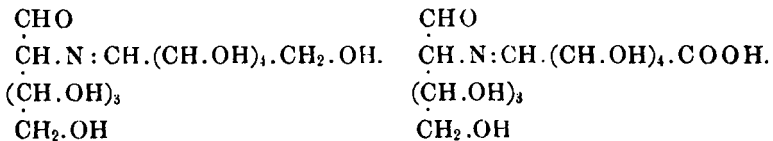
<sup>3)</sup> Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturw. in Marburg 1898, 11; John Seemann, Ueber die reducirenden Substanzen, welche sich aus Hühnereiweiss abspalten lassen. Inaug.-Diss. Marburg 1898. Die Untersuchungen von F. Müller und Seemann über die Bildung von Glykosamin aus Ovalbumin sind von L. Langstein (Zeitschr. für physiol. Chem. 31, 49) bestätigt worden.

<sup>4)</sup> Ann. di Chim. e Farmac. 1897, No. 12.

<sup>5)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. 29, 373.

hervor. Am besten sind diese Zwischenstufen bei dem Chondromucoïd bekannt geworden. C. Th. Mörner<sup>1)</sup> spaltete aus dem Chondromucoïd eine complicirte organische Substanz ab, welche er als eine Aetherschwefelsäure erkannte. Schmiedeberg<sup>2)</sup> stellte weitere Derivate dieser Säure dar und fand unter ihnen einen Körper von der Zusammensetzung  $C_{12}H_{21}NO_{11}$ , den er Chondrosin nannte und der nach seiner Ansicht unter Bildung von Glykosamin und Glykuronsäure zerfallen soll.

Aus den Untersuchungen von Fr. Müller muss man schliessen, dass auch aus dem Mucin ein ähnliches Zwischenproduct hervorgeht, welches seiner Zusammensetzung nach ungefähr einer amidirten Hexobiose entspricht. Eine ähnliche Verbindung ist sodann von Leathes aus einem Ovarialmucocid dargestellt worden<sup>3)</sup>. Dies Product, »Paramucosin«, hat nach Leathes die Zusammensetzung  $C_{12}H_{23}NO_{10}$  und unterscheidet sich nach seiner Ansicht vom Chondrosin dadurch, dass es eine  $CH_2.OH$ -Gruppe an der Stelle enthält, wo das Chondrosin eine  $COOH$ -Gruppe besitzt; es spaltet sich beim Erhitzen mit starker Salzsäure unter Bildung eines Hexosamins,



Paramucosin (Leathes).

Chondrosin (Schmiedeberg).

Mit einer grösseren Zahl anderer Atomgruppen vereinigt, erscheint der Kohlehydratcomplex in den Nucleïnstoffen. Wie in den Chondromucoïden die Schwefelsäure, so ist hier die Phosphorsäure mit grösseren organischen Gruppen verbunden an das Eiweiss angefügt, und unter diesen organischen Gruppen finden sich solche, die den Zuckerarten nahe stehen. In den verschiedenen Nucleïnsäuren, die wir heute kennen, sind durchaus verschiedenartige Kohlehydratgruppen enthalten. In der Hefenucleïnsäure fand ich zum Beispiel eine reducirende Hexose und zugleich die Reactionen einer Pentose<sup>4)</sup>. In der Thymusnucleïnsäure hingegen, welche ich in Gemeinschaft mit Hrn. Albert Neumann<sup>5)</sup> untersuchte, konnten wir kein reducirendes Kohlehydrat nachweisen, wohl aber fanden wir unter den Producten

<sup>1)</sup> Skandin. Archiv für Physiologie 1, 210.

<sup>2)</sup> Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie 28, 111.

<sup>3)</sup> Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie 43, 245.

<sup>4)</sup> Archiv f. Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung 1893, S. 159—160.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 27, 2215 [1894].

der Einwirkung von Mineralsäure reichlich Lävulinsäure neben Ameisensäure — ein Beweis für die Gegenwart einer Hexose. Daneben fand Neumann<sup>1)</sup> noch eine Pentose. Aehnliche Verhältnisse stellte Noll<sup>2)</sup> in der Nucleinsäure des Fischspermas fest. Andererseits zeigte Hammarsten<sup>3)</sup>, dass in der Pankreasdrüse eine Nucleinsäure-Verbindung vorhanden ist, welche ein reducirendes Kohlehydrat von den Eigenschaften einer Pentose abspaltet; dass hier wirklich eine Pentose vorliegt, wurde dann durch die Untersuchungen von Salkowsky<sup>4)</sup> sichergestellt. Die Beziehungen der Kohlehydrate zu den Eiweisskörpern sind also sehr mannichfaltige, da erstens verschiedenartige Kohlehydrate in den prosthetischen Gruppen vorhanden sein können, und da ferner auch die Art der Anfügung eine verschiedenartige sein kann.

Die übrigen in den Nucleinsäuren bisher aufgefundenen Gruppen gehören im Wesentlichen der Pyrimidgruppe an. Die Untersuchungen der letzten beiden Jahrzehnte haben gezeigt, dass die Derivate des Pyrimidins in hervorragender Weise an den fundamentalen Lebensprocessen beteiligt sind; ich habe sie an der Stütze nachgewiesen, wo die synthetischen Prozesse: die Wachsthumerscheinungen in der Zelle zu beobachten sind — im Zellkern<sup>5)</sup>. Die physiologische Rolle des Pyrimidinkerns erscheint in dieser Hinsicht wichtiger als die des Benzolkerns.

Das einfachste Pyrimidinderivat, dessen Entstehung aus den Nucleinstoffen sich mit Wahrscheinlichkeit nachweisen lässt, ist ein von Ascoli<sup>6)</sup> aus Hefenuclein erhaltener Körper, welcher die Zusammensetzung eines Dioxypyrimidins besitzt und vielleicht das Uracil ist. In grösserer Verbreitung ist aus thierischen und pflanzlichen Nucleinen ein Körper zu gewinnen, den ich in Gemeinschaft mit Hrn. Albert Neumann<sup>7)</sup> in der Nucleinsäure der Thymusdrüse auffand, der dann später auch aus anderen Nucleinsäuren dargestellt wurde und durch Steudel<sup>8)</sup> als 5-Methyl-2.6-dioxypyrimidin charakterisirt worden ist. Kürzlich hat E. Fischer<sup>9)</sup> die Synthese dieses

<sup>1)</sup> Archiv f. Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung 1899, Suppl. 552.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 431.      <sup>3)</sup> Ebenda 19, 19.

<sup>4)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1895, No. 17.

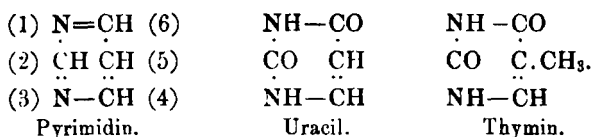
<sup>5)</sup> A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 7.

<sup>6)</sup> Ebenda 31, 161.      <sup>7)</sup> Diese Berichte 27, 2215 [1894].

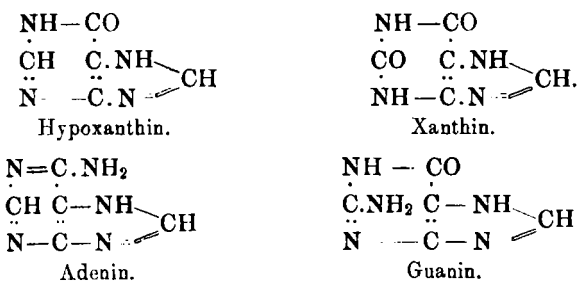
<sup>8)</sup> Sitzungsber. d. Ges. zur Beförd. d. ges. Naturw., Marburg, 23. Januar 1901; Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 241.

<sup>9)</sup> Sitzungsberichte d. Königl. Preuss. Akad. d. Wissensch., Berlin 1901, XII, 286.

Körpers ausgeführt und dadurch diese aus dem Abbau gefolgerte Constitution bestätigt.



Neben den fester gebundenen finden sich noch lockerer angefügte Pyrimidinderivate unter den Spaltungsproducten der Nucleinsäuren: Adenin, Hypoxanthin, Guanin und Xanthin.



Wir können die locker gebundenen »Purinderivate« aus den Nucleinsäuren abspalten, und es bleibt dann eine Säure übrig, die wir ursprünglich als Paranucleinsäure bezeichnet haben, für die wir aber später, um Verwechslungen mit den Derivaten des Paranucleins vorzubeugen, den Namen Thyminsäure vorgezogen haben<sup>1)</sup>. Diese enthält noch den Atomcomplex des Thymins.

Es wird die nächste Aufgabe auf diesem Gebiete sein, die Mengenverhältnisse festzustellen, in welchen diese Bestandtheile der Nucleinsäure mit einander verknüpft sind. Bei einer einfacher gebauten Nucleinsäure, der Guanylsäure, liegen auch schon quantitative Untersuchungen von Bang vor, nach welchen aus ihr 4 Mol. Guanin, 3 Mol. Pentose, 3 Mol. Glycerin und 4 Mol. Phosphorsäure neben einander entstehen sollen<sup>2)</sup>.

Da die Nucleinsäuren gepaarte Phosphorsäuren sind, welche Eiweiss fällen, so lag der Gedanke nahe, sie mit der Metaphosphorsäure in Beziehung zu bringen. Die in dieser Richtung neuerdings von Ascoli angestellten Versuche haben zu einem negativen Resultat geführt<sup>3)</sup>. Wohl aber ist es Ascoli gelungen, neben der Nucleinsäure in der Hefe einen Körper von den Eigenschaften der Metaphosphorsäure aufzufinden, und in diesem Befund dürften wohl die

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 75.    <sup>2)</sup> Ebenda 31, 411.

<sup>3)</sup> Ebenda 31, 156.

älteren Angaben von L. Liebermann über die Abspaltung von Metaphosphorsäure aus Nucleinsäure ihre Erklärung finden<sup>1)</sup>.

Wir sind jetzt in unseren Betrachtungen von den einfachsten Eiweisskörpern zu den complicirtesten aufgestiegen. Wie gross hier die Anzahl der Atomgruppen ist, ergibt sich, wenn man die aus einem Nucleinstoff zu erhaltenden, verschiedenartigen Spaltungsproducte aufzählt. Dies sind folgende: Arginin, Histidin, Lysin, zwei schwefelhaltige Gruppen, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, die furfurolbildende Gruppe des Eiweissmoleküls, die skatolbildende Gruppe, die Purinbasen, Thymin, die Lävulinsäure bildende Gruppe, Phosphorsäure. Die Anzahl dieser Gruppen ist jedenfalls zu gering angeschlagen, denn sehr wahrscheinlich wird man auch eine Amidovaleriansäure [und die Pyrrolidincarbonsäure] annehmen müssen, vielleicht auch die Phenylamidopropionsäure u. A. Eine richtige Vorstellung von der verwickelten Structur können wir erst erhalten, wenn wir in Betracht ziehen, dass die meisten der kleineren und grösseren Gruppen in dem Molekül mehrfach wiederkehren.

Jedenfalls ergibt sich aus allen Betrachtungen, dass die Eiweisskörper eine Gruppe sehr verschiedenartiger Verbindungen bilden. Gewöhnlich hat man sich das Eiweiss als einen Körper von bestimmten feststehenden Eigenschaften gedacht und hat sich wohl einen Idealeiweisskörper construirt, ähnlich wie Goethe eine Urpflanze oder Idealpflanze erdachte. Diejenigen Eiweisssubstanzen, welche diesem Ideal nicht entsprachen, hat man als mit Defecten behaftet in eine niedere Gruppe, die der Albuminoide, zusammengefasst. Diese Betrachtungsweise kann nicht aufrecht erhalten werden. Der heutigen Naturforschung liegt das Bedürfniss zu Grunde, das organische Product als Glied einer sich entwickelnden Reihe aufzufassen, ein Bedürfniss, welches in den phylogenetischen und ontogenetischen Forschungsrichtungen seinen deutlichsten Ausdruck findet. So nehmen wir auch das complicirte Eiweissmolekül nicht ein für allemal als gegeben an, sondern wir suchen ein System von Eiweisskörpern zu finden, welches, von den einfachsten Gliedern zu den complicirtesten fortschreitend, uns das innerste Wesen dieser vielgestaltigen Körper enthüllt.

<sup>1)</sup> Ebenda 28, 426; cf. L. Liebermann, Archiv f. d. ges. Physiologie 47, 155; A. Kossel, Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiol. Abth. 1893, S. 160 u. f.