

Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus.¹⁾

Von
Emil Abderhalden.

(Der Redaktion zugegangen am 30. Januar 1905.)

Während wir über Ab- und Aufbau der Kohlehydrate und Fette im tierischen Organismus teils durch chemische, teils durch histologische Studien ziemlich genau unterrichtet sind, fehlt uns ein klarer Einblick in die Umwandlungsstufen der Eiweißkörper. Wohl wissen wir seit den grundlegenden Arbeiten von Corvisart²⁾ und von Kühne,³⁾ daß der Pankreassaft die Eiweißkörper rasch auflöst und sie so verwandelt, daß sie in der Siedehitze nicht mehr koagulabel sind und mit Leichtigkeit diffundieren. Diese Tatsachen legen einen Analogieschluß sehr nahe. Ebenso wie die Kohlehydrate und Fette der Nahrung durch die Fermente des Verdauungstraktus hydrolytisch gespalten werden, könnte man sich vorstellen, daß die Eiweißkörper unter Wasseraufnahme in Peptone zerfallen. Diese könnten dann gerade so wie die Traubenzuckermoleküle zum Glykogen und die Fettsäure- und Glycerinmoleküle zu Fett unter Wasseraustritt wieder zu Eiweiß sich regenerieren.

Diese einfachen Vorstellungen schienen auch experimentell eine Stütze zu erhalten. Hofmeister⁴⁾ stellte fest, daß die Peptone in der Magen- und Darmwand sehr rasch umgewandelt

¹⁾ Der hohen Medizinischen Fakultät der kgl. Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin als Habilitationsschrift vorgelegt. (Abgeschlossen Januar 1904.)

²⁾ Corvisart, Sur une fonction peu connue du pancréas: la digestion des aliments azotés. Gaz. hebdom. Nr. 15, 16, 19. 1857.

³⁾ Kühne, W., Virchows Archiv, Bd. XXXIX, S. 130, 1867.

⁴⁾ Hofmeister, Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 69—73 und Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. XIX, S. 8—15, 1885.

werden. Ein Stück Magen- oder Darmwand eines eben getöteten Tieres enthielt viel mehr Peptone als ein entsprechendes Stück, welches in einer feuchten Kammer bei 40° gelegen hatte. Nach 2—3 Stunden waren überhaupt alle Peptone verschwunden. Ferner wies Salvioli¹⁾ in Ludwigs Laboratorium nach, daß eine in eine isolierte Darmschlinge eines eben getöteten Hundes eingebrachte Peptonlösung zum größten Teil verschwand. Als Umwandlungsstätten der Peptone kamen die Leukocyten²⁾ und Darmepithelien³⁾ in Betracht. Es brauchte aber nicht einmal angenommen zu werden, daß das gesamte Nahrungseiweiß in Pepton verwandelt wurde. A priori stand einer direkten Resorption von Eiweiß nichts entgegen. Versuche von Voit und Bauer,⁴⁾ Eichhorst,⁵⁾ Czerny und Latschenberger,⁶⁾ Nencki und seinen Schülern⁷⁾ stützten diese Annahme.

Andererseits hatte bereits Kühne⁸⁾ nachgewiesen, daß bei der Einwirkung des Pankreassaftes auf Eiweißkörper keine einheitlichen Produkte entstehen. Kühne fand, daß bei vollständigem Ausschluß von Fäulnis tiefgehende Spaltungen auftreten. So gelang es Kühne, reichliche Mengen von Leucin und Tyrosin zu isolieren. Pepsin sollte nach Kühne die Eiweißkörper nur bis zu den Peptonen abbauen können, Trypsin dagegen den einen Teil des Eiweißes — die sog. Hemigruppe — vollständig zerlegen, während der andere Teil — die Antigruppe resp. das Antipepton — der Einwirkung des Trypsins hart-

¹⁾ Salvioli, G., Du Bois' Archiv, Supplement S. 112, 1880.

²⁾ Hofmeister, Diese Zeitschrift. Bd. V. S. 148, 1881; Bd. IV. S. 274, 1880; Bd. VI. S. 67, 1882. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XIX. S. 32, 1885.

Pohl, J., Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXV. S. 31, 1888.

³⁾ Heidenhain, Pflügers Archiv, Bd. XLI, Suppl., S. 72—74, 1888.

⁴⁾ Voit und Bauer, Zeitschrift für Biologie, Bd. V. S. 562, 1869.

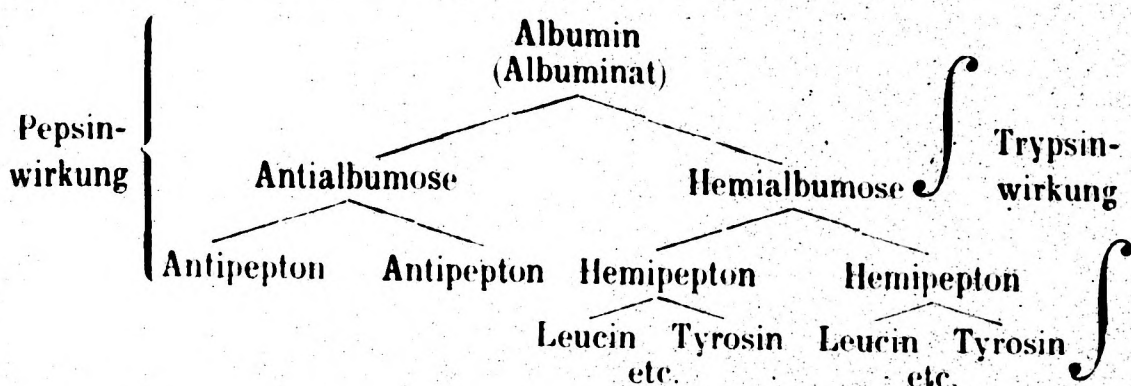
⁵⁾ Eichhorst, H., Pflügers Archiv, Bd. IV. S. 570, 1871.

⁶⁾ Czerny, V., und J. Latschenberger, Virchows Archiv. Bd. LIX. S. 161, 1874.

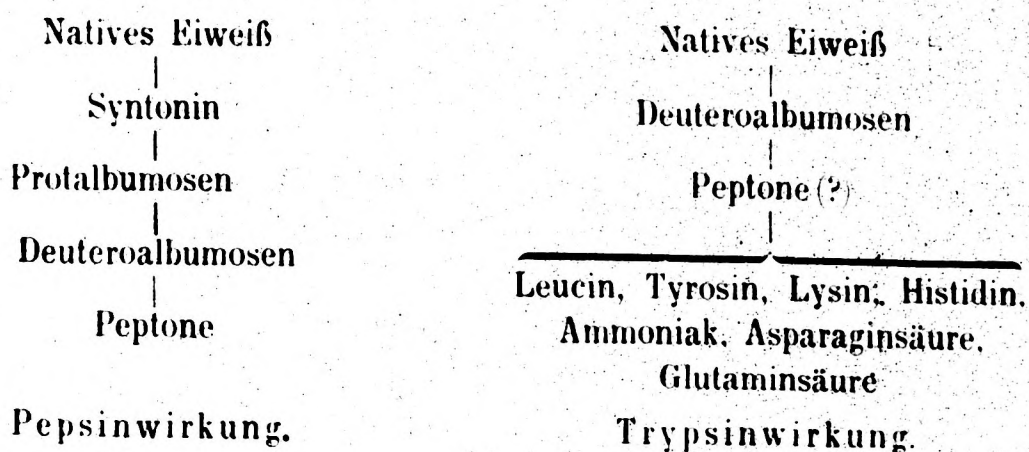
⁷⁾ Macfayden, A., M. Nencki und N. Sieber, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakologie, Bd. XXVIII, S. 344—345, 1891.

⁸⁾ Kühne, Virchows Archiv, Bd. XXXIX, S. 130, 1867.

näckigen Widerstand leisten sollte. Das folgende Schema¹⁾ gibt Kühnes Anschauungen wieder:



Den grundlegenden Arbeiten Kühnes folgten zahlreiche Untersuchungen. Die Zahl der einzelnen Abbaustufen hat sich bedeutend vermehrt. Die Grundzüge der Kühneschen Auffassung der Verdauung sind aber bis vor kurzer Zeit unbestritten geblieben. Siegfried²⁾ und Balke³⁾ isolierten und reinigten das Antipepton, dem sie die Formel $C_{10}H_{15}N_3O_5$ gaben. Kutscher⁴⁾ konnte jedoch nachweisen, daß der von Siegfried und Balke isolierte Körper nicht einheitlich war, sondern zum größten Teil aus «Hexonbasen» bestand. Auf Grund seiner Untersuchungen stellt Kutscher⁵⁾ folgendes Schema der digestiven Eiweißspaltung auf:



¹⁾ Kühne, Verhandl. des naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg. N. F., Bd. I. S. 241, 1877.

²⁾ Siegfried, Archiv f. Anat. und Physiologie. (Physiol. Abt.) Jg. 1894, S. 414 und Diese Zeitschrift, Bd. XXI, S. 360.

³⁾ Balke, Diese Zeitschrift, Bd. XXII, S. 248.

⁴⁾ Kutscher, F., Diese Zeitschrift, Bd. XXV, S. 195 und Bd. XXVI, S. 110.

⁵⁾ Kutscher, Fr., Die Endprodukte der Trypsinverdauung. Habilitationsschrift. Straßburg 1899.

Die Ansicht von der totalen Sprengung des Eiweißmoleküls bei der Verdauung erhielt eine weitere Stütze durch Tierexperimente. Kutscher und Seemann¹⁾ fanden im Dünndarm-inhalte von ca. 6 und mehr Stunden nach der letzten Mahlzeit getöteten Hunden sowohl die bekannten Mono- als «Diamino»-säuren. Schließlich wies Cohnheim²⁾ nach, daß das von Hofmeister, Salvioli u. a. nachgewiesene Verschwinden der Peptone im Darne nicht auf einer Restitution derselben zu Eiweiß durch die Darmwand beruht, sondern daß im Gegenteil von der Darmschleimhaut ein Ferment, das Erepsin, produziert wird, welches die Peptone weiter abbaut. Nach Kutscher und Seemann³⁾ hingegen finden sich in der resorbierenden Darmwand biuretfreie Extraktivstoffe, welche bei der Einwirkung von Säuren Leucin abspalten.

Ein klares und überzeugendes Bild über den Abbau der Eiweißkörper im Darinkanal vermögen uns die bisherigen Arbeiten ebensowenig zu geben, als sie uns über die Umwandlungsprodukte nach stattgehabter Resorption Aufschluß geben. Einmal dürfen wir künstliche, beliebig lange ausgedehnte Verdauungsversuche nicht unmittelbar mit den natürlichen Verdauungsvorgängen identifizieren. Dann vermissen wir bei allen Tierversuchen quantitative Untersuchungen. Diese allein könnten die Frage nach der Eiweißverdauung zur Entscheidung bringen. Der direkte Weg zur Entscheidung dieser Frage ist dadurch sehr erschwert, daß wir weder sämtliche Bausteine des Eiweißmoleküls kennen, noch über Methoden verfügen, die einzelnen Abbaustufen quantitativ zu verfolgen. Solange die Zwischenstufen der Verdauung: die Albumosen, Peptone etc. rein physiologische Begriffe bleiben, wird es nie möglich sein, einen klaren Einblick in das Wesen der Verdauung zu erhalten. Gewisse Anhaltspunkte können wir zunächst auf indirektem Wege erhalten. Die möglichst quantitative vergleichende Analyse verschiedener Eiweißkörper muß uns ein Mittel an die Hand geben, um zu

¹⁾ Kutscher und Seemann, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 528, 1901/02.

²⁾ Cohnheim, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 451, 1901.

³⁾ Kutscher u. Seemann, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 432, 1902.

beurteilen, in welchem Grade Umwandlungen notwendig sind, um die verschiedenen Eiweißkörper ineinander überzuführen.

Unsere Kenntnis über die Zusammensetzung der Eiweißkörper ist durch die von Emil Fischer¹⁾ ausgearbeitete Veresterungsmethode wesentlich erweitert worden. Eine Reihe von Spaltungsprodukten sind zum Teil neu aufgefunden, zum Teil als allgemein verbreitete Bausteine der Eiweißkörper erkannt worden. Die Methode ist leider keine quantitative. Sie gestattet aber bei gleicher Ausführung eine Vergleichung der relativen Werte. Am eingehendsten sind nach der genannten Methode das Edestin²⁾ und das Globin³⁾ aus dem Oxyhämoglobin des Pferdes untersucht worden. Die folgende Tabelle gibt die nach wiederholter Veresterung erhaltenen Resultate wieder:

	Globin aus Oxyhämoglobin	Edestin
Glykokoll	0	3,8
Alanin	4,19	3,6
Leucin	29,04	20,9
Pyrrolidinkarbonsäure	2,34	1,7
Phenylalanin	4,24	2,4
Glutaminsäure	1,73	6,3
Asparaginsäure	4,43	4,5
Cystin	0,31	0,25
Serin	0,56	0,33
Oxy- α -Pyrrolidinkarbonsäure	1,04	2,0
Tyrosin	1,33	2,13
Aminovaleriansäure	—	vorhanden ⁴⁾
Lysin	4,28	2,0
Histidin	10,96	1,0
Arginin	5,42	11,7
Tryptophan	vorhanden	vorhanden

¹⁾ Emil Fischer, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 151, 1901, und Bd. XXXV, S. 227, 1902.

²⁾ Emil Abderhalden, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 484, 1903.

³⁾ Id., Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 499, 1903.

⁴⁾ Id., Diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 495, 1903.

Vergleicht man diese beiden Eiweißkörper mit einander, so fällt vor allem die qualitativ ähnliche Zusammensetzung auf. Quantitativ zeigen sich bedeutende Unterschiede. Dieselben sind am auffallendsten in der Reihe des Lysins, des Arginins und des Histidins. Auch die Oxy Säuren differieren sehr. Dem Oxyhämoglobin qualitativ ebenfalls recht ähnlich zusammengesetzt ist auch das Serumglobulin:

	Globin aus Oxyhämoglobin ¹⁾	Serumglobulin ²⁾
Glykokoll	0	3,52
Alanin	2,99	2,22
Leucin	20,88	18,70
Pyrrolidinkarbonsäure	1,52	2,76
Phenylalanin	3,53	3,84
Glutaminsäure	1,11	2,20
Asparaginsäure	3,43	2,54
Cystin	—	0,67

Zu beachten ist, daß die in der ersten Tabelle angeführten Zahlen nach dreimaliger Wiederholung der Veresterung gewonnen sind, während die in der vorstehenden Tabelle mitgeteilten Resultate einer nur einmaligen Durchführung des Veresterungsprozesses entsprechen. Es sind deshalb die Zahlen für das Globin aus Oxyhämoglobin nach nur einmaligem Veresterungsprozeß mit angeführt.

Ein von den angeführten Zahlen ganz abweichendes Bild liefert das Casein, dessen Zusammensetzung nach Emil Fischers ³⁾ und von mir wiederholten Untersuchungen die folgende Übersicht wiedergibt. Zugleich mit angeführt ist

¹⁾ Emil Fischer und Emil Abderhalden. Diese Zeitschrift, Bd. XXXVI, S. 268, 1902.

²⁾ Analytische Belege siehe hinten.

³⁾ Emil Fischer, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 151, 1901.

die Zusammensetzung des Leimes,¹⁾ des Hornes²⁾ und des Elastins.³⁾

	Casein	Leim	Horn	Elastin
Glykokoll	0	16,5	0,34	25,75
Alanin	0,9	0,8	1,20	6,58
Leucin	10,5	2,1	18,30	21,38
Pyrrolidinkarbonsäure	3,1	5,2	3,60	1,74
Phenylalanin	3,2	0,4	3,00	3,89
Glutaminsäure	10,7	0,88	3,00	0,76
Asparaginsäure	1,2	0,56	2,50	—
Cystin	0,065 ⁴⁾	—	—	1,0
Aminovaleriansäure	1,0	—	—	—
Serin	0,23 ⁵⁾	—	5,70	—
Tyrosin	4,5	—	0,68	0,34 ⁶⁾
Oxy- α -Pyrrolidinkarbonsäure	0,25 ⁵⁾	3,0 ⁷⁾	—	—
Lysin	5,80 ⁸⁾	2,75 ⁸⁾	—	—
Arginin	4,84 ⁸⁾	7,62 ⁸⁾	2,25 ⁹⁾	0,3 ¹⁰⁾
Histidin	2,59 ⁸⁾	0,40 ⁸⁾	—	—
Tryptophan	1,5	—	—	—
Diaminotrioxydodekansäure .	0,75 ¹¹⁾	—	—	—

¹⁾ Emil Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 70, 1902.

²⁾ Emil Fischer und Theodor Dörpinghaus, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVI, S. 462, 1902.

³⁾ Emil Abderhalden und A. Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 293, 1904.

⁴⁾ K. A. H. Mörner, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 207, 1901/1902.

⁵⁾ Emil Fischer, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 155, 1903.

⁶⁾ H. Schwarz, Diese Zeitschrift, Bd. XVIII, S. 487, 1893.

⁷⁾ Emil Fischer, Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft, Jg. XXXV, S. 2660, 1902.

⁸⁾ E. Hart, Diese Zeitschrift, Bd. XXIII, S. 347, 1901.

⁹⁾ S. G. Hedin, Diese Zeitschrift, Bd. XX, S. 155, 1895.

¹⁰⁾ A. Kossel und F. Kutscher, Diese Zeitschrift, Bd. XXV, S. 551, 1898.

¹¹⁾ Emil Fischer und Emil Abderhalden, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 540, 1904.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die verschiedenen Eiweißkörper, soweit die einzelnen Abbauprodukte bekannt sind, qualitativ sehr ähnlich zusammengesetzt sind. Die einzelnen Bausteine sind aber in sehr verschiedenen Mengenverhältnissen vorhanden. Sehr ausgeprägt ist dieser Unterschied beim Lysin, Arginin und Histidin und den Oxysäuren.

Von ganz speziellem Interesse ist das Casein. Dasselbe bildet die Haupteiweißnahrung des wachsenden Säuglings. Derselbe muß aus diesem Eiweißkörper alle die verschiedenen Proteine seines Körpers aufbauen. Dies kann offenbar nur durch weitgehenden Abbau des Eiweißmoleküls geschehen. Wo diese Umwandlungen sich vollziehen, ist sehr schwer zu entscheiden. Die Möglichkeit, daß dieselben, wenigstens zum Teil, bereits im Darmkanale erfolgen, wird durch die weiter unten mitgeteilten Versuche sehr wahrscheinlich.

Die vergleichende Untersuchung verschiedener Eiweißkörper wird auch in anderer Richtung ausschlaggebend werden. Bis jetzt erfolgte die Einteilung der Eiweißkörper nach gemeinsamen Reaktionen: Fällbarkeit, Löslichkeit und dergl. Daß diese Einteilung eine willkürliche sein muß, ist klar. Es wird unser Bestreben dahin gerichtet sein müssen, die Gruppierung nach chemischen Grundsätzen, d. h. nach der Zusammensetzung und später nach der Art der Gruppierung der Bausteine des Proteinmoleküls vornehmen zu können. Die vergleichende Analyse verschiedener Eiweißkörper scheint auch dazu berufen zu sein, die bis jetzt ziemlich scharf abgegrenzten Gruppen von Eiweißkörpern einander näher zu bringen. So ist es gelungen, auch im Salmin¹⁾ Monoaminosäuren nachzuweisen, wodurch bewiesen ist, daß auch das Protamin«Salmin» ein kompliziert zusammengesetzter Eiweißkörper ist. Den Übergang von den Protaminen zu den gewöhnlichen Eiweißkörpern dürften die Histone²⁾ vermitteln. Diese Umwandlungen von einer Gruppe in die andere treffen wir auch unter physiolo-

¹⁾ A. Kossel, Diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 311, 1903.

Emil Abderhalden, Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 55, 1904.

²⁾ Emil Abderhalden u. Peter Rona, Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 278, 1904.

gischen Verhältnissen. Miescher¹⁾ hat uns in seinen Studien über das Leben des Lachses im Rhein gezeigt, daß sich bei diesem Fisch die Geschlechtsorgane auf Kosten der Muskulatur entwickeln, indem derselbe während seines Aufenthaltes im Süßwasser keine Nahrung zu sich nimmt. Die unreifen Hoden enthalten hauptsächlich Histon, erst mit zunehmender Reife tritt das Salmin auf. Es ist wohl möglich, daß das von mir untersuchte Salmin, das mehr Monoaminosäuren enthielt als das von Kossel abgebaute, eine Übergangsform vom Histon zum reinen Protamin darstellte. Es wäre von hohem Interesse, diese Umwandlungen exakt zu verfolgen. Sie müßten zu einem klaren Einblick in den intermediären Eiweißstoffwechsel führen. Auch das Ovomuroid,²⁾ das einen auffallend hohen Gehalt an Glukosamin besitzt, steht im übrigen in seiner qualitativen Zusammensetzung den gewöhnlichen Eiweißkörpern sehr nahe.³⁾

Es darf bei diesen Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden, daß wir bei keinem Eiweißkörper die Garantie der chemischen Einheitlichkeit haben. Selbst die Kristallisationsfähigkeit darf nicht als Zeichen absoluter Reinheit aufgefaßt werden. Dagegen bieten diejenigen Eiweißkörper, welche kristallisieren, den Vorteil, daß sie durch wiederholtes Umkristallisieren von anhaftenden «fremden» Eiweißkörpern befreit werden können.⁴⁾ Viel unsicherer wird die Feststellung der «Reinheit» eines Eiweißkörpers, wenn derselbe durch Fällung oder durch Aussalzen dargestellt werden muß.

In neuerer Zeit schien überhaupt die Möglichkeit der Aufstellung bestimmter Gruppen von Eiweißkörpern in Frage gestellt

¹⁾ Friedr. Miescher, Die histiochemischen und physiologischen Arbeiten von Fr. Miescher, Bd. II, S. 116, Leipzig, F. C. W. Vogel, 1897.

²⁾ Belege siehe hinten.

³⁾ Es ist allerdings gerade bei diesem «Eiweißkörper» außerordentlich schwer zu beurteilen, ob ein einigermaßen «einheitliches» Produkt vorliegt.

⁴⁾ Daß auch mehrmaliges Umkristallisieren keine Garantie für absolute Einheitlichkeit gibt, beweist der Umstand, daß z. B. Oxyhämoglobin des Pferdes erst nach wiederholtem Umkristallisieren glykokollfrei erhalten werden konnte. Beobachtungen über den Tyrosingehalt von Globinpräparaten verschiedener Darstellung lassen ebenfalls Zweifel an der chemischen «Einheitlichkeit» des Globins aufkommen.

zu sein, indem Umber¹⁾ nachwies, daß die Eiweißkörper beim Hunger sich in ihrer Zusammensetzung ändern. Auch sollte es möglich sein, dem Körpereiß durch reichliche Zufuhr von benzoësaurem Natron Glykokoll zu entziehen. Wäre eine solche Variabilität der Eiweißkörper möglich, dann hätten quantitative und auch qualitative Abbauversuche nur einen beschränkten Wert. Die von Umber gezogenen Schlüsse sind jedoch keineswegs zwingend. Sollten die Gruppen der einzelnen Aminosäuren im hungernden Organismus sich in ihrem Verhältnis zu einander tatsächlich verschieben, so wäre doch die zunächst liegende Annahme die, daß das Verhältnis der verschiedenen Eiweißkörper zu einander sich verändert hat.²⁾ Ein Blick auf die vorliegenden Tabellen zeigt, daß bei der verschiedenen quantitativen Zusammensetzung der einzelnen Eiweißkörper eine Veränderung der verschiedenen Eiweißkörper in ihren Mengenverhältnissen zu einander sehr wohl eine Änderung des Gehaltes der einzelnen Gruppen an Aminosäuren zur Folge haben könnte. So könnte z. B. ein wechselndes Verhältnis von Hämoglobin und Serumglobulin im Blute die Glykokollzahl ganz bedeutend beeinflussen. Umber hat außerdem außer Acht gelassen, daß die von ihm verwendete Methode auch nicht annähernd quantitativ ist. Daß die Schlußfolgerungen von Umber tatsächlich unberechtigt sind, hat die direkte Nachprüfung ergeben.²⁾ Hungertier und Normaltier wiesen dieselben Mengenverhältnisse an verschiedenen Aminosäuren auf.

Die Annahme, daß der Assimilation des Nahrungseiweißes eine Umwandlung desselben vorausgehen muß, hat eine weitere Stütze in der «biologischen Reaktion» des Tierkörpers auf genuine Eiweißkörper erhalten. Würden, wie früher angenommen wurde, Eiweißkörper normalerweise unverändert in die Blutbahn gelangen, so müßten diesselben mit Hilfe der Präzipitinbildung sich nachweisen lassen, wie dies der Fall ist, wenn genuine Eiweißkörper mit Umgehung des Darmkanals direkt in den Tier-

¹⁾ Umber, F., Berliner klin. Wochenschrift, Nr. 39, 1903.

²⁾ Emil Abderhalden, Peter Bergell und Theodor Dörpinghaus, Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 153, 1904.

körper eingeführt werden.¹⁾ Es hat sich ergeben, daß unter normalen Bedingungen in der Blutbahn keine unveränderten Nahrungseiweißkörper mit Hilfe der biologischen Reaktion nachweisbar sind. Ein Bild über die Größe des Abbaus der Eiweißkörper im Darmkanal vermögen uns diese Versuche nicht zu geben, denn es fehlen leider systematische Untersuchungen über die biologische Reaktion nur leicht veränderter Eiweißstoffe. Es wäre wohl denkbar, daß derartige Untersuchungen einigen Aufschluß über den Grad des Abbaus, resp. der Umwandlung, welche notwendig ist, um die biologische Reaktion aufzuheben, geben würden.²⁾

Ein Bild vom Ab- und Aufbau der Eiweißkörper bei der Verdauung, Resorption und Assimilation geben vielleicht die Resultate der folgenden Untersuchungen.³⁾ Es gelang bei langer Einwirkung von Pankreatin auf verschiedene Eiweißkörper: Casein, Edestin, Hämoglobin, Serumglobulin, Eieralbumin und Fibrin nicht, dieselben vollständig in die einfachsten Bausteine zu zerlegen. Stets blieb ein der Verdauung hartnäckig widerstehender Rest. Dieser gab, wenn die Verdauung lange genug gedauert hatte, keine Biuretreaktion mehr. Er enthielt aber sämtliche Monoaminosäuren mit Ausnahme des Tyrosins und wahrscheinlich auch des Tryptophans. Besonders auffallend war es, daß der aus dem Verdauungsgemisch durch Phosphorwolframsäure gefällte Körper bei der Spaltung mit Salzsäure fast

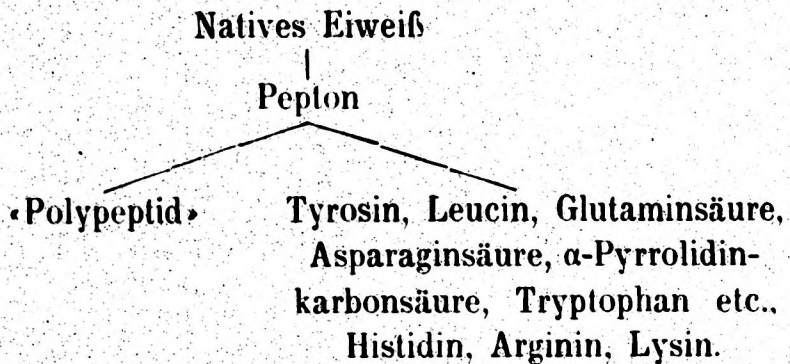
¹⁾ Vergl. u. a. Carl Oppenheimer, Beiträge z. chem. Physiologie und Pathologie von Hofmeister, Bd. IV, S. 263, 1903.

²⁾ F. Obermayr und E. P. Pick (Wiener klinische Wochenschrift Nr. 10, Jg. 1904) haben derartige Untersuchungen begonnen. Leider hemmt auch bei diesen Versuchen das Fehlen der Kenntnis des chemischen Baus der Albumosen, der Peptone etc. und speziell deren Stellung einerseits zum Eiweiß und andererseits zu den Aminosäuren ein sicheres, planmäßiges Arbeiten.

Die Bedeutung der Verdauung rückt durch diese Vorstellungen in ein ganz neues Licht. Sie bewirkt erst die Assimilationsfähigkeit körperfremder Nahrungsstoffe. Vergl. Emil Abderhalden, Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 5. Jg., Nr. 24, 1904.

³⁾ Emil Fischer und Emil Abderhalden, Diese Zeitschrift, Ed. XXXIX, S. 81 und Bd. XL, S. 215, 1903.

ebensoviel Phenylalanin und α -Pyrrolidinkarbonsäure ergab, wie der zum Versuch verwendete Eiweißkörper selbst. Ein gleiches Verhalten zeigte das Glykokoll. Da die isolierte Verbindung keine Biuretreaktion mehr gab, wurde dieselbe im Gegensatz zu Kühne's Antipepton als «Polypeptid» aufgefaßt. Dieses «Polypeptid», welches nicht als eine einheitliche Verbindung anzusehen ist, sondern höchstwahrscheinlich ein Gemisch von vielleicht peptidartigen Stoffen darstellt, läßt sich auch nachweisen, wenn der Pankreatinverdauung eine Einwirkung von Pepsinsalzsäure vorausgegangen ist, dagegen ist die Menge desselben kleiner, auch läßt sich dann in der Verdauungsflüssigkeit freie α -Pyrrolidinkarbonsäure nachweisen. Nach diesen Versuchen würde sich folgendes einfache Schema der künstlichen Pepsin-Trypsin-Verdauung ergeben:



Das isolierte Polypeptid reagierte zunächst alkalisch, jedoch nahm die alkalische Reaktion mit der Reinigung der Verbindung ab. Das mit rauchender Salzsäure zerlegte Polypeptid ergab mit Phosphorwolframsäure noch eine ziemlich starke Fällung. Es ließen sich in derselben auch Lysin, Arginin und Histidin nachweisen. Es muß aber noch unentschieden bleiben, ob die genannten Verbindungen dem Polypeptid nur beigemischt oder aber gebunden sind.

Anschließend an diese Beobachtungen könnte man sich unter Zugrundelegung der bereits hervorgehobenen qualitativ ähnlichen, quantitativ aber ganz verschiedenen Zusammensetzung der Eiweißkörper den Verdauungsprozeß so vorstellen, daß durch denselben unter Abspaltung zahlreicher Ketten von Mono- und «Diaminosäuren» sowie Oxysäuren etc. ein Kern herausgeschält würde, der die Grundlage für jeden beliebigen Eiweißkörper abgeben könnte, indem mit diesem Kerne die tiefsten

Spaltprodukte (Tyrosin, Leucin etc.) in wechselndem Verhältnis in Verbindung treten würden. Man könnte nach dieser Annahme verstehen, weshalb nie unverändertes Nahrungseiweiß jenseits des Darmes zu finden ist, und weshalb die verschiedenen in ihrer quantitativen Zusammensetzung oft sehr stark von einander abweichenden Eiweißkörper in gleicher Weise Verwertung finden.¹⁾

Der Nachweis eines gegen die Verdauungsfermente außerordentlich widerstandsfähigen Anteils des Eiweißmoleküls wirkt vielleicht auch einiges Licht auf die Frage nach der «Selbstverdauung». Es wäre wohl denkbar, daß die Resistenz der vitalen Eiweißkörper gegen die Verdauungsfermente auf der Konfiguration der betreffenden Moleküle beruht. Daraufhin weist auch die Beobachtung, daß die Spaltung von Eiweißkörpern durch Pankreatin viel rascher und gründlicher erfolgt, wenn eine Verdauung mit Pepsinsalzsäure vorausgegangen ist. Möglichst wenig denaturiertes Serumglobulin wird auch viel schwerer angegriffen als koaguliertes. Kurz dauerndes Aufkochen mit 1%iger Salzsäure setzt die Resistenz gegen Pankreasfermente ebenfalls sehr herab. Wie bereits erwähnt wurde, scheinen gewisse Gruppen von Monoaminosäuren ganz besonders resistent zu sein, so das Glykokoll und die α -Pyrrolidinkarbonsäure. Vielleicht stehen mit diesen Beobachtungen die Erscheinungen im Einklang, daß diejenigen Eiweißkörper des Organismus, welche als Stützsubstanz etc. dienen, wie z. B. das Elastin und der Leim, sehr reich an den genannten Verbindungen, speziell an Glykokoll sind.

Sind die angeführten Vorstellungen über die Verdauung richtig, so war zu erwarten, daß auch unter normalen Bedingungen, d. h. im verdauenden Darne kompliziertere, biuret-freie Spaltprodukte auftreten würden. Tierversuche mußten entscheiden. Es erhielt zunächst ein ca. 10 kg schwerer Hund, nachdem derselbe 11 Tage gehungert hatte, 1 kg fein zerhacktes, mageres Pferdefleisch zu fressen. 7 Stunden nach der Mahlzeit wurde derselbe durch Verblutung getötet. Magen, Duodenum,

¹⁾ Unterdessen ist von P. Rona und mir (Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 528, 1904) der Versuch gemacht worden, diese Frage auf anderem Wege zu lösen, indem versucht wurde, festzustellen, wieweit Eiweiß abgebaut sein darf, um im tierischen Organismus noch Verwertung zu finden.

Dünn- und Dickdarm wurden sofort durch Ligaturen gegeneinander abgegrenzt und getrennt herausgenommen. Im Magen fand sich ein großer Teil des Nahrungseiweißes noch unverdaut vor. Die Menge des koagulablen Eiweißes betrug ca. $\frac{3}{5}$ der eingeführten Eiweißmenge. Der übrige Teil des Mageninhaltes bestand größtenteils aus durch Ammonsulfat fällbaren Abbauprodukten. Monoaminosäuren konnten weder durch direkte Kristallisation nachgewiesen werden, noch gelang es, solche aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung zu isolieren. Ebenso wenig konnten «Diaminosäuren» auf direktem Wege nachgewiesen werden. Ein Teil des im Vacuum eingedampften, vom koagulablen Eiweiß getrennten Mageninhaltes löste sich in Methylalkohol. Aus diesem ließ sich mit Äthylalkohol eine Verbindung in groben Flocken fällen, welche deutliche Biuretreaktion zeigte. Das Filtrat von dieser Fällung gab mit Äther einen bedeutenden, schneeweißen, flockigen Niederschlag. Dieser ließ sich durch wiederholtes Lösen in absolutem Methylalkohol und Fällen durch Äther in biuretfreie Fraktionen trennen.

Es entstehen somit bei der Magenverdauung offenbar auch biuretfreie Spaltungsprodukte. Leider reichten die erhaltenen Mengen zu eingehenderen Untersuchungen nicht aus.

Der mit Phosphorwolframsäure fällbare Teil des vom koagulablen Eiweiß getrennten Teiles des Magenverdauungsproduktes gab nach Zerlegung mit Baryt und erfolgter quantitativer Entfernung des überschüssigen Baryts mit Schwefelsäure deutliche Biuretreaktion.

Der Inhalt des Duodenums sowohl als derjenige des übrigen Dünndarmes gab eine eben sichtbare Biuretreaktion. Nach stattgehabter Filtration der mit Wasser angerührten Masse wurde mit Ammonsulfat nur eine geringe Trübung erhalten. Es ließen sich durch direktes Einengen kristallinische Verbindungen nachweisen. α -Pyrrolidinkarbonsäure wurde vergeblich zu isolieren versucht. Aus der Phosphorwolframsäurefällung ließ sich ein Körper isolieren, der dem bei der künstlichen Verdauung isolierten Polypeptid sehr ähnlich war. Derselbe gab nach wiederholtem Auflösen in Wasser und Umfällen mit absolutem Alkohol keine Biuretreaktion. Da die Menge der isolierten Substanz zu gering

war, um deren Zusammensetzung zu bestimmen, wurde dieselbe mit den auf analoge Weise erhaltenen Produkten der beiden folgenden Versuche vereinigt.

Ein zweiter Versuch wurde an einem ca. 8 kg schweren Hunde ausgeführt. Derselbe erhielt nach ca. 48stündigem Fasten 730 g fein zerhacktes Pferdefleisch. Nach 10 Stunden wurde das Versuchstier mit Chloroform getötet. Im Magen fand sich nur wenig koagulables Eiweiß vor. Der von diesem getrennte Mageninhalt gab sehr deutliche Biuretprobe. Mit Ammon- und Zinksulfat trat starke Fällung auf. Durch direktes Einengen ließen sich Spuren von kristallinen Produkten gewinnen, die mikroskopisch dem Tyrosin glichen und auch die Millon-sche Reaktion gaben. Das mit Phosphorwolframsäure fällbare Produkt gab auch bei wiederholtem Auflösen in Wasser und Umfällen mit absolutem Alkohol deutliche Biuretreaktion.

Der Inhalt des Duodenums und des übrigen Dünndarms zeigte eine sehr geringe Biuretreaktion. Mit Ammonsulfat trat eine geringe Trübung auf. Durch direktes Einengen ließen sich ohne weiteres kristallinische Produkte erhalten, und zwar war die Ausbeute an denselben im Duodenum am größten, während aus dem Inhalt des Ileums nur noch spärliche Kristallisationen erhalten wurden. Aus dem Dünndarminhalt ließ sich hier, wie in Versuch I, ein durch Phosphorwolframsäure fällbares, biuretfreies Produkt isolieren. Die Menge desselben war ziemlich bedeutend.

Zu einem dritten Versuche wurde ein ca. 5 kg schwerer Hund verwendet. Nach ca. 48stündiger Karenz erhielt derselbe 270 g fein zerhacktes Pferdefleisch. Bei der nach 11 Stunden vorgenommenen Tötung erwies sich bei der Sektion der Magen als vollständig leer. Der aus dem Duodenum und dem übrigen Dünndarm erhaltene Inhalt gab keine Spur einer Biuretreaktion und ließ sich auch durch Ammonsulfat nicht fällen. Beim direkten Einengen ließen sich auch hier kristallinische Produkte gewinnen. Ein mit Phosphorwolframsäure fällbarer, biuretfreier Teil ließ sich ebenfalls isolieren.

Die aus allen drei Versuchen durch direktes Auskristallisieren gewonnenen Produkte wurden vereinigt und in Wasser

aufgelöst. Durch Fällen mit Phosphorwolframsäure wurden die Monoaminosäuren weiter gereinigt und zur exakten Bestimmung verestert. Isoliert wurden Alanin, Leucin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. α -Pyrrolidinkarbonsäure und Phenylalanin konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden, ebensowenig gelang eine Isolierung von Glykokoll.

Der Befund von freien Monoaminosäuren im Darmkanale stimmt mit den von Kutscher und Seemann¹⁾ gemachten Beobachtungen überein und bestätigt auch die früheren Mitteilungen von Kölliker und Müller.²⁾ Es fragt sich nur, wie die Tatsache der Abspaltung von Mono- und auch von «Diamino»-säuren bei der Verdauung zu erklären ist. Kutscher und Seemann fassen das Auftreten der genannten Spaltungsprodukte als Beweis für die totale Sprengung des Eiweißmoleküls auf. Dagegen sprechen die an künstlichen Verdauungsgemischen gemachten Beobachtungen (Emil Fischer und Emil Abderhalden, l. c.). Man beobachtet bei der Einwirkung von Pankreasferment auf Eiweißkörper nach kurzer Zeit, daß ein großer Teil des Tyrosins aus dem Eiweißmolekül abgespalten wird. Sehr frühzeitig läßt sich auch Leucin nachweisen, allmählich finden sich auch die übrigen Monoamino- und auch die «Diaminosäuren» im Verdauungsgemisch. Besonders schwer abspaltbar scheinen α -Pyrrolidinkarbonsäure, Phenylalanin und auch Glykokoll. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Auftreten von Tyrosin und Leucin kein Beweis für eine tiefgehendere Spaltung des Eiweißmoleküls ist.

Überträgt man die mitgeteilten Beobachtungen auf die natürliche Verdauung der Eiweißkörper, so darf das Auftreten der tiefsten Spaltprodukte des Eiweißmoleküls auch hier nicht als Beweis für die totale Aufspaltung desselben aufgefaßt werden. Vor allem müssen die quantitativen Verhältnisse in Betracht gezogen werden. Wir befinden uns bei der quantitativen Betrachtung der Verdauungsvorgänge in der gleich schwierigen

¹⁾ Kutscher und Seemann, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 528, 1901/1902.

²⁾ Kölliker und Müller, Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft in Würzburg, Bd. VI, S. 507, Jg. 1856.

Lage, wie so oft bei der Verfolgung von Reaktionen im tierischen Organismus. Der Bildung steht eine fortwährende Resorption entgegen, so daß die Mengenverhältnisse sehr leicht zu Täuschungen Anlaß geben können. Immerhin ist die ganze Ausbeute an kristallinen Spaltungsprodukten aus allen drei Versuchen sehr auffallend. Es dürften im ganzen kaum mehr als 50 g Mono- und «Diamino»säuren vorhanden gewesen sein. Dem gegenüber steht eine Einfuhr von 2 kg Fleisch. Sehr erschwert wird der Überblick über den ganzen Verdauungsprozeß durch den Umstand, daß wir vorläufig den größten Teil der Verdauungsstufen chemisch nicht zu charakterisieren vermögen. Diese Tatsache gibt den Untersuchungen etwas sehr Unsicheres und Unbefriedigendes.

Für die Auffassung, daß im Verdauungstraktus keine totale Sprengung des Eiweißmoleküls stattfindet, spricht das Auftreten des «polypeptidartigen» Körpers. Diese aus allen drei Versuchen isolierte Verbindung gab bei der Hydrolyse mit rauchender Salzsäure sämtliche bekannten Monoaminosäuren, namentlich auch Glykokoll, α -Pyrrolidinkarbonsäure und Phenylalanin. Es scheinen somit bei der natürlichen Verdauung ähnliche Verhältnisse wie bei der künstlichen vorzuliegen. Zuviel Gewicht darf auf diese Befunde auch nicht gelegt werden, denn diese Produkte sind vorläufig nur dadurch charakterisiert, daß ihnen die Biuretreaktion fehlt, und daß sie Mono- und wahrscheinlich auch «Diaminosäuren» in gebundener Form enthalten. Weiteres soll der Begriff «Polypeptid» für diese Verdauungsprodukte nicht aussagen.

Zwingend für die gegebene Auffassung der Verdauung der Eiweißkörper im Darmkanale sind die vorliegenden Versuche nicht. Erst eine Ausdehnung derselben auf möglichst viele Einzelversuche unter möglichst verschiedenen Bedingungen und möglichst verschieden langer Dauer der Verdauung vermöchte uns vielleicht ein klareres Bild zu geben. Uns durch operative Eingriffe einen Einblick in die normalen Verdauungsvorgänge zu verschaffen, scheint durch die von Pawlow¹⁾ ent-

¹⁾ J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen; deutsch von A. Walter, Wiesbaden, Bergmann, 1898. Ein eingehendes Referat der

deckte komplizierte Innervation der Verdauungsdrüsen, und namentlich auch durch die festgestellte Abhängigkeit der Darmverdauung von der Magenverdauung wenig aussichtsreich.

Gegen die Ansicht eines totalen Zerfalls des Eiweißmoleküls sprechen auch teleologische Gründe. Es ist nicht recht einzusehen, weshalb das Eiweiß, welches so rasch verbraucht wird, wiederholt vollständig ab- und aufgebaut werden sollte. Auch wenn man mit Kassowitz¹⁾ annehmen will, daß das Nahrungseiweiß nicht sofort verbraucht, sondern zuerst zum Aufbau von Protoplasma verwendet wird, scheint es unbegreiflich, weshalb der Organismus das Eiweiß vollständig aufspalten sollte. Eine Abspaltung einzelner Gruppen und eine Herausschälung eines Kerns wäre schon eher verständlich. Man könnte sich auf die Weise speziell die gleiche Verwendbarkeit quantitativ ganz verschieden zusammengesetzter Nahrungseiweißstoffe leicht erklären.

Noch weit schwieriger liegt die Frage nach dem Schicksal des verdauten Eiweißes. Wie bereits eingangs bemerkt wurde, nahm man früher an, daß in der resorbierenden Darmwand die Verdauungsprodukte wieder zu Eiweiß synthetisiert würden. Cohnheim²⁾ dagegen glaubt auf Grund seiner Untersuchungen über das Erepsin im Gegenteil nachgewiesen zu haben, daß die resorbierten Verdauungsprodukte im Darmlumen weiter gespalten werden. Kutscher und Seemann³⁾ widersprachen diesen Angaben. Sie konnten aus dem Darmlumen Körper extrahieren, aus denen sie mit Säuren Leucin abspalten konnten. Leider fehlen Angaben über die isolierten Mengen dieser Verbindungen.

In den drei erwähnten Tierversuchen wurde der Magen sowohl als auch der ganze Dünndarm nach sorgfältigster Entfernung von anhaftender Verdauungsflüssigkeit in Wasser unter allmählicher Erwärmung ausgekocht. Aus dem Magen konnten

Arbeiten Pawlows und seiner Schüler findet sich bei: O. Cohnheim, Die Innervation der Verdauung. (Ein Aufenthalt im Laboratorium Pawlows in St. Petersburg.) Münchener mediz. Wochenschrift, Nr. 52, 1902.

¹⁾ Max Kassowitz, Allgemeine Biologie, Bd. III, Stoff- und Kraftwechsel des Tierorganismus, Wien, Moritz Perles, 1904.

²⁾ O. Cohnheim, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 451, 1901.

³⁾ Fr. Kutscher und J. Seemann, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 432, 1902.

in den beiden ersten Versuchen biuretgebende Körper erhalten werden. Aus dem Filtrate der Phosphorwolframsäurefällung dieses Extraktes ließen sich nach Entfernung der überschüssigen Phosphorwolframsäure nur Spuren eines nicht kristallisierenden Sirups nachweisen. Aus dem Magen des dritten Hundes gingen nur geringe Mengen eines fast keine Biuretreaktion gebenden Körpers ins Wasser über. Das Darmextrakt gab in keinem Falle Biuretreaktion. Mit Phosphorwolframsäure ließen sich auch hier nur ganz geringe Mengen von nicht fällbaren Stoffen abscheiden. Eine direkte Kristallisation von Aminosäuren konnte nicht erhalten werden.

Diese Beobachtungen entsprechen denjenigen von Kutscher und Seemann (l. c.). Während aber die beiden Forscher diese Erscheinung auf eine Synthese von tiefen Spaltprodukten des Eiweißmoleküls zurückführen, scheinen mir diese genannten Befunde viel eher für den beobachteten nur partiellen Abbau des Eiweißes bei der Verdauung zu sprechen. Die isolierten Extraktivstoffe würden dann als resorbierte höhere Abbauprodukte aufzufassen sein. Der Umstand, daß sich keine freien Aminosäuren nachweisen ließen, spricht, falls man die immerhin recht unzuverlässige Methode des Auskristallisierens nicht in Erwägung ziehen will, für synthetische Prozesse in der Darmwand.

Sehr erschwert wird die weitere Verfolgung der resorbierten Verdauungsprodukte durch den Resorptionsweg, den dieselben einschlagen. Schmidt-Mühlheim¹⁾ konnte nachweisen, daß bei Unterbindung des Ductus thoracicus keine Behinderung der Eiweißresorption stattfindet. Höchst wahrscheinlich wird somit das gesamte resorbierte Eiweiß durch die Pfortader fortgeführt. Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, im Blute unter normalen Verhältnissen Abbauprodukte von Eiweißkörpern nachzuweisen.²⁾ Neuerdings ist allerdings von Embden und Knoop³⁾

¹⁾ Schmidt-Mühlheim, Du Bois Archiv, S. 549, 1877.

²⁾ R. Neumeister, Zeitschrift f. Biologie, Bd. XXIV, S. 272, 1888, und Sitzungsberichte der physik.-mediz. Gesellschaft zu Würzburg, S. 64, Jg. 1889.

³⁾ Gustav Embden und Franz Knoop, Hofmeisters Beiträge, Bd. III, S. 120, 1903.

und später auch von Langstein¹⁾ mitgeteilt worden, daß im Blute Albumosen vorkommen. Jedenfalls können dieselben auch auf der Höhe der Verdauung vollständig fehlen, wie die folgenden Beobachtungen zeigen. Das von den angeführten drei Versuchstieren gewonnene, mit Fluornatrium an der Gerinnung verhinderte Blut wurde mit einer 10⁰/oigen Kochsalzlösung versetzt, und hierauf mit wenig Essigsäure durch rasches Aufkochen enteiweißt. Regelmäßig gab das Filtrat vom koagulierten Eiweiß schwache Biuretreaktion. Dieselbe konnte aber durch nochmaliges Ansäuern und Aufkochen, wobei wieder eine Trübung erfolgte, in zwei Fällen entfernt werden. In einem Falle zeigte das Pfortaderblut auch nach dieser Behandlung eine «blaue» Biuretreaktion. Verschiedene Proben von Pferdeblutplasma (verarbeitet wurden jeweils mehrere Liter) gaben nur in einem Falle nach vollständiger Entfernung des koagulablen Eiweißes Biuretreaktion. Auch trat in allen Fällen bei fehlender Biuretreaktion bei Sättigung mit Zinksulfatlösung keine Trübung auf. Es muß einstweilen noch dahingestellt bleiben, ob die beobachtete geringe Biuretreaktion auf präformierten albumoseartigen Produkten beruht.²⁾

Ein Versuch, aus enteiweißtem Plasma mit Hilfe des β -Naphthalinsulfochlorids Aminosäuren zu gewinnen, schlug fehl. Es wäre trotz dieses negativen Befundes verfrüht, zu behaupten, daß nur «regeneriertes» Eiweiß in die Blutbahn abgegeben werde. Es ist leicht denkbar, daß die Mengen der resorbierten Spaltprodukte so gering sind, daß sie vorläufig unseren Methoden entgehen. Auch muß man stets an die enormen Verdünnungen denken, in welchen der Organismus arbeitet. Es wäre schon denkbar, daß z. B. in der Leber die resorbierten «Eiweißteile» in spezifische Eiweißkörper — z. B. in die Serumeiweißkörper — umgewandelt würden. Vorläufig fehlt uns noch jeder direkte Beweis. Sehr auffallend ist der noch viel zu wenig gewürdigte konstante Gehalt des Serums an Eiweißkörpern unter normalen

¹⁾ Leo Langstein, Hofmeisters Beiträge, Bd. III, S. 373, 1903.

²⁾ Vergl. auch: Emil Abderhalden und Carl Oppenheimer, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 155, 1904.

Verhältnissen.¹⁾ Diese Konstanz erinnert sehr an diejenige des Zuckers. Es wäre von hohem Werte, die quantitativen Verhältnisse der Eiweißkörper im Blutserum unter pathologischen Verhältnissen zu verfolgen.

Weit schwieriger noch liegen die Fragen nach dem intermediären Eiweißstoffwechsel. Hier fehlt uns fast jede direkte Beobachtung. Mit einem sehr schönen Beispiel von direkter Transformation von Organbestandteilen zum Aufbau anderer Organe hat uns, wie bereits erwähnt wurde, Miescher²⁾ bekannt gemacht. Über die Art des Eiweißumsatzes vermögen uns vielleicht die Beobachtungen über Autolyse³⁾ Auskunft zu geben. Es wäre wohl denkbar, daß der Abbau der Eiweißkörper innerhalb der Zellen in ähnlicher Weise erfolgt, wie er außerhalb derselben stattfindet. Strikte Beweise für diese Annahme liegen allerdings nicht vor. Bei der Autolyse zugrunde gegangener Zellen und Gewebselemente treten ebenfalls Mono- und «Diamino»säuren auf. Wie eigene Beobachtungen an der Selbstverdauung überlassenen Organen — Leber und Milz — zeigten, ist der Abbau zu den tiefsten Spaltprodukten auch hier durchaus kein quantitativer. Die Menge der Spaltprodukte ist eine relativ sehr große, ein großer Teil des Eiweißmoleküls widersteht aber der Autolyse. Dieser Teil ist durch Phosphorwolframsäure fällbar, gibt keine Biuretreaktion und enthält, wie die hydrolytische Spaltung durch konzentrierte Salzsäure ergab, alle bekannten Mono- und Diaminosäuren. Mit Ausnahme eines einzelnen Falles gelang es nicht, in der Autolyseflüssigkeit mit Sicherheit α -Pyrrolidinkarbonsäure und Phenylalanin nachzuweisen. Es ist wohl denkbar, daß die Aufspaltung des Eiweißmoleküls unter der Einwirkung verschiedener Fermente stets nach ganz bestimmten Regeln erfolgt. Es darf aber auch nicht außer acht gelassen werden, daß die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Verbindungen nicht einheitlich zu sein brauchen. Es ist wohl denkbar, daß das «Polypeptid» ein Gemenge von

¹⁾ Emil Abderhalden, Diese Zeitschrift, Bd. XXIII, S. 521, 1897, und Bd. XXV, S. 65, 1898.

²⁾ Salkowski, Zeitschrift f. klin. Medizin, Suppl. 1890.

³⁾ l. c.

Polypeptiden darstellt, von denen vielleicht jedes für sich die Grundlage zu weiteren Synthesen abgeben kann.

Daß die Autolyse unter ähnlichen Bedingungen, wie sie die experimentellen Untersuchungen bieten, nämlich bei Vorhandensein von «totem» Material, auch im lebenden Organismus eine Rolle spielt, zeigen uns die Beobachtungen von Friedrich Müller¹⁾ bei der Lösung der Pneumonie.

Einige Einblicke in das Verhalten der Eiweißstoffe jenseits des Darmes hat uns die Pathologie geliefert. Mit Sicherheit kennen wir bis jetzt zwei Stoffwechselanomalien, welche zum intermediären Eiweißstoffwechsel in offener Beziehung stehen. Es sind dies die Cystinurie und die Alkaptonurie. Weniger klar liegen die Verhältnisse beim Diabetes.

Die Cystinurie, welche von Baumann auf abnorme bakterielle Zersetzungen im Darmkanale zurückgeführt wurde, verdankt, wie neuere Beobachtungen ergeben haben, ihre Entstehung einer Stoffwechselanomalie.

Per os verfüttertes Cystin vermehrt die Sulfate²⁾ im Harn von Hunden. Beim Kaninchen³⁾ tritt eine Vermehrung der Schwefelsäure und eine erhebliche Steigerung des Gehaltes des Harnes an nicht oxydiertem Schwefel auf. Stets finden sich auch unterschwelligsaure Salze. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß normalerweise Cystin weiter oxydiert wird. Aus den Versuchen von v. Bergmann⁴⁾ und von Wohlgemuth³⁾ wissen wir, daß das Cystin auch physiologisch zum Taurin in Beziehung steht, nachdem bereits von Friedmann⁵⁾ die chemische Verwandtschaft der beiden genannten Verbindungen nachgewiesen worden war. Beim Kaninchen bewirkt per os verabreichtes Cystin eine direkte Steigerung des Schwefelgehaltes der Leber und der Galle. Beim Hunde ließ sich ein Ansteigen des Tauringehaltes erst dann nachweisen, wenn der andere Paarling der Taurocholsäure in Form von

¹⁾ F. Müller, Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Basel, 1901, und Kongreß für innere Medizin, 1902.

²⁾ Goldmann, Diese Zeitschrift, Bd. IX, S. 269, 1885.

³⁾ Wohlgemuth, Diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 81, 1903.

⁴⁾ v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge, Bd. IV, 1903.

⁵⁾ Friedmann, Hofmeisters Beiträge, Bd. III, 1902.

Natriumcholat zugeführt wurde. Beim Cystinuriker ist offenbar die Oxydation des Cystins keine vollständige. Aus der Tatsache, daß in einem Falle von schwerer Cystindiathese¹⁾ Cystin aus den Eiweißkörpern der Gewebe gewonnen werden konnte, ist vielleicht der Schluß berechtigt, daß der Cystinurie eine Anomalie im Eiweißabbau zugrunde liegt. Eine experimentelle Stütze für die Annahme, daß Cystin normalerweise beim Abbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus entsteht, haben uns Baumann und Preuße²⁾ gegeben. Diese Autoren haben nachgewiesen, daß im Harn von Hunden bei Verabreichung von Brombenzol eine Verbindung auftritt, welche Brom, Stickstoff und Schwefel enthält und die Zusammensetzung $C_{11}H_{12}BrSNO_3$ zeigt. Diese Verbindung läßt sich in Essigsäure und eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_9H_{10}BrNSO_2$ zerlegen. Letztere ist ein Bromphenyleystein. Die Merkaptursäurebildung kann somit als experimentelle Cystinurie aufgefaßt werden.

Bei der Alkaptonurie scheint der normale Abbau der beiden aromatischen Bausteine des Eiweißmoleküls des Tyrosins³⁾ und des Phenylalanins⁴⁾ gestört zu sein. Normalerweise werden, wie Fütterungsversuche zeigen,⁵⁾ beide Verbindungen total verbrannt. Bei der eben angeführten Stoffwechselanomalie findet man dieselben als Homogentisinsäure resp. als Uroleucinsäure im Harne wieder. Auch hier darf man aus dem Umstande, daß die Bluteiweißkörper⁶⁾ anscheinend denselben Phenylalanin- und Tyrosingehalt zeigten, wie normalerweise, den Schluß ziehen, daß der Alkaptonurie eine Störung im intermediären Stoffwechsel zugrunde liegt. Vielleicht werfen die Untersuchungen von

¹⁾ E. Abderhalden, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVIII, S. 557, 1903.

²⁾ Baumann und Preuße, Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellschaft, Jg. 12, S. 806, 1879; Diese Zeitschrift, Bd. V, S. 309, 1881.

³⁾ Baumann und Wolkow, Diese Zeitschrift, Bd. XV, S. 228.

⁴⁾ W. Falta und Leo Langstein, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 513, 1903.

⁵⁾ Emil Abderhalden und Peter Bergell, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 9, 1903.

⁶⁾ Emil Abderhalden und W. Falta, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 143, 1903.

Gonnermann¹⁾ und Bertel²⁾ einiges Licht auf diese Prozesse. Diese Autoren konnten nämlich nachweisen, daß im Rübensaft sowie in keimenden Lupinen ein Ferment — Tyrosinase — sich vorfindet, welches Tyrosin in Homogentisinsäure überführt.

Diese beiden Stoffwechselanomalien sind die einzigen mit Sicherheit festgestellten Tatsachen, welche für einen dem sonst bekannten Fermentabbau des Eiweißes analogen Prozess im intermediären Stoffwechsel sprechen. Für diese Annahme würde auch der Umstand sprechen, daß das einfachste Dipeptid,³⁾ das Glycylglycin bei subkutaner Injektion vom Kaninchenorganismus gespalten wird. Vielleicht steht auch die Tatsache, daß unter bestimmten pathologischen Bedingungen — bei akuter gelber Leberatrophie,⁴⁾ Phosphorvergiftung⁵⁾ — Tyrosin, Leucin, Glykokoll etc. im Harn auftreten, im Einklang mit der eben angedeuteten Annahme des Verlaufs des intermediären Eiweißabbaus. Es ist denkbar, daß unter den genannten pathologischen Bedingungen die Eiweißspaltungsprodukte nicht, wie normalerweise, rasch weiter oxydiert werden. Leider fehlen zur Zeit größere systematische Untersuchungen des Urins auf Aminosäuren unter pathologischen Verhältnissen. Daß unter diesen Umständen tatsächlich Aminosäuren vorkommen, beweisen folgende Fälle:⁶⁾

Der Urin eines 68jährigen Potators, der an Arteriosklerose, Myocarditis und Diabetes litt, gab deutliche Millonsche Reaktion. Die Urinmenge war sehr gering und enthielt ca. 3,5% Zucker. Aceton und Acetessigsäure waren nicht vorhanden. Kurz vor dem Tode trat eine Pneumonie des rechten Unterlappens auf. Bei der Sektion fand sich außerdem: beiderseitige Schrumpfnieren und ein abgekapseltes Empyem rechts hinten.

¹⁾ Gonnermann, Pflügers Archiv, Bd. LXXXII, S. 236.

²⁾ Bertel, Berichte d. Deutsch. Bot. Gesellschaft 1903.

³⁾ Emil Abderhalden und Peter Bergell, l. c.

⁴⁾ Jacoby, Diese Zeitschrift, Bd. XXX, S. 149 und 176.

⁵⁾ Emil Abderhalden und Peter Bergell. Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 564, 1903.

⁶⁾ Nach Abschluß dieser Untersuchungen hat Ignatowski (Medizinische Klinik von Prof. Friedrich Müller) bei Gicht Glykokoll im Urin nachgewiesen und andere Aminosäuren wahrscheinlich gemacht. (Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 371, 1904.)

unten. Aus dem letzten Urin (300 ccm) konnten 2,2 g reines Di- β -Naphthalinsulfotyrosin isoliert werden. Die Verbindung schied sich als schwer lösliches Kalisalz ab.

In einem zweiten Falle von Diabetes konnte nur während des Comas eine deutliche Millonsche Reaktion, und auch das Di- β -Naphthalinsulfotyrosin erhalten werden.

Es ist sehr wohl möglich, daß ausgedehntere Untersuchungen des Urins nach Eiweißabbauprodukten uns noch weitere Aufschlüsse über den Abbau der Eiweißkörper in den Geweben geben werden.

Sehr schwierig liegt die Frage nach den Beziehungen der Eiweißkörper zum Diabetes, d. h. zur Zuckerbildung. Jedenfalls kommt die bei einigen Proteiden nachgewiesene prosthetische Kohlehydratgruppe quantitativ kaum in Betracht. Die Zuckerbildung erfolgt, falls eine solche aus Eiweiß wirklich stattfindet,¹⁾ jedenfalls aus den Aminosäuren. Am leichtesten könnte man sich deren Bildung aus Oxyaminosäuren vorstellen. Da höchstwahrscheinlich unter den noch unbekanntenen Bausteinen des Eiweißmoleküls noch mehrere derartige Verbindungen vorhanden sind, vermögen dahingehende Untersuchungen vielleicht einiges Licht über die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß zu liefern.

Über das Schicksal der einzelnen bis jetzt bekannten Eiweißspaltungsprodukte ist wenig bekannt. Vom Cystin, welches nach den Untersuchungen von Mörner²⁾ einen wesentlichen Bestandteil der schwefelhaltigen Produkte des Eiweißes ausmacht, wissen wir, wie bereits angeführt worden ist, daß es zum Teil im Taurin der Galle wieder erscheint, zum Teil wird es weiter oxydiert. Das Glykokoll finden wir mit Benzoësäure gepaart als Hippursäure im Harne und mit Cholsäure vereinigt als Glykocholsäure in der Galle wieder. Von den übrigen Spaltprodukten wissen wir nur, daß deren Stickstoff im Harnstoff wieder erscheint. Das Indol entsteht allerdings, wie Ellinger

¹⁾ Vergl. E. Pflüger, Die Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes, Pflügers Archiv, Bd. 106, S. 168, 1904.

²⁾ K. A. H. Mörner, Diese Zeitschrift, Bd. XXVIII, S. 595, 1899; Bd. XXXIV, S. 27, 1901/1902.

2. α -Pyrrolidinkarbonsäure (Kupfersalz der racemisierten Säure):

0,2140 g wasserfreies Salz gaben 0,0579 g CuO

Berechnet für $C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$:

21,81% Cu.

Gefunden:

21,59% Cu.

Fraktion 3. Dieselbe bestand fast ausschließlich aus Leucin und α -Pyrrolidinkarbonsäure. Die Mengen betragen: 73,5 g Leucin und 13,0 g α -Pyrrolidinkarbonsäure.

Das isolierte Leucin hatte folgende Zusammensetzung:

0,1501 g Substanz gaben 0,3021 g CO_2 und 0,1320 g H_2O Berechnet für $C_6H_{13}NO_2$:

54,96% C und 9,92% H.

Gefunden:

54,88% C und 9,85% H.

Fraktion 4 und 5 ergaben Glutaminsäure und Asparaginsäure, ferner Phenylalanin, und zwar in folgenden Mengenverhältnissen:

19,2 g Phenylalanin, 11,0 g Glutaminsäure und 12,7 g Asparaginsäure.

Das isolierte Phenylalanin hatte folgende Zusammensetzung:

0,1012 g Substanz gaben 0,2430 g CO_2 und 0,0610 g H_2O Berechnet für $C_9H_{11}NO_2$:

65,45% C und 6,66% H.

Gefunden:

65,48% C und 6,75% H.

Analyse des Glutaminsäurehydrochlorates:

0,1852 g Substanz gaben 0,2200 g CO_2 und 0,0920 g H_2O Berechnet für $C_5H_9NO_4HCl$:

32,71% C und 5,45% H.

Gefunden:

32,45% C und 5,52% H.

Analyse der Asparaginsäure:

0,4208 g Substanz gaben 0,5576 g CO_2 und 0,1995 g H_2O Berechnet für $C_4H_7NO_4$:

36,09% C und 5,26% H.

Gefunden:

36,14% C und 5,31% H.

Serin und Aminovaleriansäure sind unzweifelhaft vorhanden. Es gelang aber nicht, gut stimmende Analysenwerte zu erhalten.

Tryptophan ist ebenfalls vorhanden, wie die positive Tryptophanreaktion eines tryptischen Verdauungsgemisches ergab. Cystin ist von K. A. H. Mörner als Bestandteil des Serumglobulins nachgewiesen worden.

Ovomucoid.

50 g aus Hühnereiern isoliertes Ovomuroid ergaben in der bekannten Weise hydrolysiert und verestert 32 g Rohester.

Die Destillation der Ester ergab folgende Fraktionen:

1. Fraktion:	0—60° (Tp. d. Wasserbades gemessen)	bei 14 mm Druck:	0,5 g
2. „	60—100° („ „ „ „ „)	14 „ „	10,0 „
3. „	—100° („ „ „ „ „)	0,5 „ „	2,0 „
4. „	100—170° („ „ Ölbad „ „)	0,5 „ „	13,0 „

Aus den einzelnen Fraktionen werden isoliert:

2 g Leucin, 1,2 g α -Pyrrolidinkarbonsäure, 2 g Phenylalanin, 0,9 g Asparaginsäure, 1 g Glutaminsäure.

Leucin: 0,1800 g Substanz gaben 0,1599 g H_2O und 0,3595 g CO_2 ,

Berechnet für $C_6H_{13}NO_2$:	Gefunden:
54,96% C und 9,92% H.	54,47% C und 9,95% H.

Schmelzpunkt: 299° (korr.).

α -Pyrrolidinkarbonsäure: 0,2021 g Substanz gaben 0,3842 g CO_2 und 0,1421 g H_2O

Berechnet für $C_5H_9NO_2$:	Gefunden:
52,18% C und 7,83% H.	51,84% C und 7,89% H.

Schmelzpunkt: 209° (korr.).

Phenylalanin: 0,1021 g Substanz gaben 0,2444 g CO_2 und 0,0630 g H_2O

Berechnet für $C_9H_{11}NO_2$:	Gefunden:
65,45% C und 6,66% H.	65,28% C und 6,91% H.

Schmelzpunkt: 282° (korr.).

Asparaginsäure: 0,1801 g Substanz gaben 0,2398 g CO_2 und 0,0855 g H_2O

Berechnet für $C_4H_7NO_4$:	Gefunden:
36,09% C und 5,26% H.	36,31% C und 5,32% H.

Glutaminsäure: 0,1012 g Substanz gaben 0,1499 g CO_2 und 0,0542 g H_2O

Berechnet für $C_5H_9NO_4$:	Gefunden:
40,81% C und 6,12% H.	40,39% C und 6,00% H.

Das Ovomuroid gab Millonsche Reaktion.

Verdauungsversuche.

Ein ca. 10 kg schwerer Hund wurde 11 Tage auf Carenz gesetzt. Am 12ten Tage erhielt er 1 kg ganz fein zerhacktes, mageres Pferdefleisch. 7 Stunden nach der Mahlzeit wurde das Versuchstier in Chloroformnarkose entblutet, die Bauchhöhle rasch geöffnet, und die einzelnen Darmabschnitte durch Ligaturen gegen einander abgegrenzt und getrennt herausprä-

pariert. Der Inhalt der einzelnen Darmteile wurde sofort mechanisch sorgfältig entfernt. Im Magen fand sich ein großer Teil des eingeführten Fleisches noch ziemlich unverändert vor. Nach Entfernung der koagulablen Eiweißkörper durch Aufkochen des mit Wasser angerührten Mageninhaltes wurde das durch Auspressen derselben mit der hydraulischen Presse gewonnene Filtrat auf Monoaminosäuren untersucht. Das Filtrat gab mit Ammonsulfat eine starke Fällung und zeigte auch ausgesprochene Biuretreaktion. Durch direktes Einengen und wiederholtes Abfiltrieren der ausgeschiedenen Flocken und Fetzen gelang es auch bei wiederholter Behandlung mit Tierkohle nicht, ein kristallinisches Produkt zu erhalten. Es hinterblieb schließlich ein dicker Sirup, welcher noch ausgesprochene Biuretreaktion gab. Mit Phosphorwolframsäure wurde ein bedeutender Niederschlag erhalten. Derselbe hinterließ nach Zerlegung desselben mit Baryt und quantitativer Entfernung des Baryts mit Schwefelsäure einen Körper, welcher noch starke Biuretreaktion gab. Auch durch wiederholtes Lösen in Wasser und Umfällen mit absolutem Alkohol gelang es nicht, die Biuretreaktion zu vermindern. Das von Phosphorwolframsäure durch Baryt befreite Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlages zeigte nach quantitativer Ausfällung des überschüssigen Baryts mit Schwefelsäure beim Einengen auf dem Wasserbade keine Kristallisation. Es hinterblieb eine geringe Menge eines zähflüssigen Sirups. In allen Fällen wurden, um Verlusten vorzubeugen, die erhaltenen Niederschläge von Phosphorwolframsäure mit der hydraulischen Presse ausgepreßt. Es konnte auf diese Weise oft bis zu $\frac{1}{3}$ des gesamten Filtrates erhalten werden. Ein Teil des Filtrates vom koagulierten Mageninhalt wurde im Vacuum bei 40° völlig eingengt. Der Rückstand war zum Teil in Methylalkohol löslich und ließ sich aus diesem durch Äthylalkohol zum größten Teil wieder fällen. Ein kleiner Teil blieb in Lösung und fiel auf Zusatz von Äther. Die erstere Fällung zeigte ausgesprochene Biuretreaktion. Die Ätherfällung ließ sich durch Auflösen in Methylalkohol und Ausfällen mit Äther in biuretfreie Fraktionen trennen. Die Ausbeuten waren leider zu gering, um die Natur dieser Verbindungen genauer festzustellen.

Der Inhalt des Duodenums wurde mit Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat zeigte keine Biurettreaktion und gab mit Ammonsulfat keine Fällung. Durch direktes Einengen ließen sich nach wiederholter Entfernung ausgeschiedener Flocken und nach dem Aufkochen mit Tierkohle Kristalle gewinnen. Diese wurden mit der Mutterlauge mit den auf ganz gleiche Weise gewonnenen Produkten aus dem Dünndarminhalt vereinigt. Eine Probe dieses Kristallbreies wurde in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure bis zu einer Konzentration von 5% versetzt und mit Quecksilbersulfat gefällt. Vom ausgeschiedenen Niederschlage wurde abfiltriert, im Filtrat das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff, und die Schwefelsäure mit Baryt entfernt. Die verbleibende Flüssigkeit wurde hiernach auf dem Wasserbade mit überschüssigem, frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht und nach stattgehabter Filtration vom ungelösten Kupferoxyd ganz eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgekocht. Es ging etwas in Lösung. Der so überaus charakteristische Geruch nach Pyrrolidin war nicht wahrnehmbar. Das in Alkohol unlösliche Kupfersalz wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das durch Durchleiten von Luft von diesem befreite Filtrat des Kupfersulfids hinterließ beim Eindampfen eine kristallinische, in absolutem Alkohol unlösliche Masse.

Da die isolierten kristallinen Substanzen zur Bestimmung der einzelnen Verbindungen nicht ausreichten, wurden sie mit den aus den beiden anderen Versuchen auf ganz analoge Weise gewonnenen Produkten vereinigt.

Mit Phosphorwolframsäure ließ sich aus einer Probe des filtrierten Dünndarminhaltes ein Niederschlag gewinnen, der nach der Zerlegung mit Baryt und quantitativer Entfernung des Überschusses an Baryt keine Biurettreaktion mehr gab. Nach seinem äußeren Aussehen und seinen Eigenschaften zeigte der isolierte Körper große Ähnlichkeit mit dem aus künstlichen Verdauungsprodukten isolierten Polypeptid. Die gewonnene Substanz wurde zur Feststellung ihrer Zusammensetzung mit den auf gleiche Weise aus den beiden anderen Versuchen gewonnenen Produkten vereinigt. Aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung, welche zur Vermeidung der Fällung von Mono-

aminosäuren stets aus sehr verdünnten Lösungen und mit einem Überschuß von Phosphorwolframsäure herbeigeführt wurde, konnten nach der Entfernung der Phosphorwolframsäure mit Baryt und quantitativer Fällung des Überschusses von Baryt mit Schwefelsäure Monoaminosäuren isoliert werden.

Was die Ausbeuten an kristallinen Produkten anbelangt, so nahm dieselbe, wie kleine Proben zeigten, ziemlich rasch gegen das Ileum zu ab. Die größten Mengen fanden sich im Duodenum und hauptsächlich im obersten Teil des Jejunums.

Ein zweiter Versuchshund erhielt nach 48stündigem Fasten 730 g fein zerhacktes, mageres Pferdefleisch. Zehn Stunden nach der Mahlzeit wurde der Hund mit Chloroform getötet und sofort die durch Abbinden voneinander isolierten Darmabschnitte herausgenommen und sofort ihres Inhalts entledigt. Die Verarbeitung des Inhaltes erfolgte in genau der gleichen Weise, wie eben geschildert wurde. Die erhaltenen Resultate waren im allgemeinen dieselben. Aus dem Mageninhalt konnten allerdings nach sorgfältiger Entfernung alles koagulablen Eiweißes beim direkten Einengen einzelne Kriställchen erhalten werden. Dieselben erwiesen sich mikroskopisch und durch die positive Millonsche Reaktion als Tyrosin. Die Menge des isolierten Tyrosins war aber so geringfügig, daß die Möglichkeit zugegeben werden muß, daß dasselbe eventuell schon im verfütterten Fleisch vorhanden gewesen sein kann. Der Inhalt des Duodenums und des Dünndarms gab, nachdem die in Wasser unlöslichen Flocken abfiltriert worden waren, schwache, aber deutliche Biuretreaktion.

Zu einem dritten, auf ganz analoge Weise durchgeführten Versuche wurde ein ca. 5 kg schwerer Hund verwendet. Derselbe erhielt nach ca. 48stündigem Hungern 270 g fein gehacktes Pferdefleisch. Nach 11 Stunden wurde das Tier durch Chloroform getötet. Der Magen war leer. Der aus Duodenum und Dünndarm gewonnene Inhalt gab keine Biuretreaktion und war auch durch Ammonsulfat nicht fällbar. Die Verarbeitung des Inhaltes geschah auch hier, wie in Versuch 1 und 2.

Die aus allen drei Versuchen erhaltenen kristallinen Produkte wurden nebst den Mutterlaugen zur weiteren Reinigung

der Monoaminosäuren in viel Wasser gelöst und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wurde mit der hydraulischen Presse ausgepreßt, und das gewonnene Filtrat mit Baryt von der Phosphorwolframsäure befreit. Der überschüssige Baryt wurde mit Schwefelsäure quantitativ entfernt, und das Filtrat vom Baryumsulfat im Vacuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf mit zirka dem dreifachen Volumen absoluten Alkohols übergossen und durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure gesättigt. Nach ca. 1stündigem Anwärmen auf dem Wasserbade und ca. 24stündigem Stehen wurde die Flüssigkeit im Vacuum wieder eingeeengt. Aus dem verbleibenden Rückstand wurden die Ester in der gewohnten Weise unter starker Kühlung mit Natronlauge und Kaliumkarbonat in Freiheit gesetzt. Die Ester wurden in der bekannten Weise in Äther aufgenommen, getrocknet und unter stark vermindertem Druck destilliert. Aus den einzelnen Fraktionen konnten Alanin, Leucin, Glutaminsäure und Asparaginsäure isoliert werden. α -Pyrrolidinkarbonsäure und Phenylalanin konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Auch Glykokoll wurde vergeblich als salzsaurer Ester zu isolieren versucht.

Die in gewohnter Weise isolierten Produkte gaben folgende Analysenzahlen:

Alanin: 0,3770 g Substanz gaben 0,5590 g CO_2 und 0,2660 g H_2O

Berechnet für $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$:	Gefunden:
40,45% C und 7,87% H.	40,43% C und 7,84% H.

Leucin: 0,0900 g Substanz gaben 0,0798 g H_2O und 0,1796 g CO_2

Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$:	Gefunden:
54,96% C und 9,92% H.	54,42% C und 9,93% H.

Glutaminsäurechlorhydrat: 0,1865 g Substanz gaben 0,2221 g CO_2 und 0,0921 g H_2O

Berechnet für $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$:	Gefunden:
32,71% C und 5,45% H.	32,48% C und 5,53% H.

Asparaginsäure: 0,1812 g Substanz gaben 0,2404 g CO_2 und 0,0860 g H_2O

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$:	Gefunden:
36,09% C und 5,26% H.	36,19% C und 5,32% H.

Die aus allen drei Versuchen aus der Phosphorwolframsäurefällung isolierten Produkte wurden mit der dreifachen

Menge rauchender Salzsäure (vom spez. Gewicht 1,19) 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann im Vacuum zum Sirup eingeeengt und in der üblichen Weise zweimal verestert.

Beim Einengen der salzsauren alkoholischen Lösung schieden sich Kristalle aus, welche sich als Glykokollesterhydrochlorat ergaben.

Bei der Destillation der Ester wurden die gewohnten Fraktionen erhalten. Das Hauptaugenmerk wurde auf die α -Pyrrolidinkarbonsäure und auf das Phenylalanin gerichtet. Es gelang, beide zu isolieren, und zwar im Verhältnis zu den übrigen Monoaminosäuren in ganz beträchtlichen Mengen.

Die Analysen ergaben folgende Resultate:

0,1593 g Substanz gaben 0,3820 g CO_2 und 0,0949 g H_2O

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

65,45% C und 6,66% H.

Gefunden:

65,39% C und 6,67% H.

0,1904 g Substanz gaben 0,2540 g CO_2 und 0,1002 g H_2O

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cu} + 2\text{H}_2\text{O}$:

36,63% C und 6,10% H.

Gefunden:

36,38% C und 5,89% H.

In allen drei erwähnten Versuchen wurde der Magen sowohl als der Dünndarm nach sehr sorgfältiger Abspülung des Speisebreies sofort nach der Gewinnung des Inhaltes in schwach angesäuertem Wasser aufgekocht. Aus der Magenwand konnten in den beiden ersten Versuchen biuretgebende Verbindungen isoliert werden. Das Extrakt wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der frei gemachte Niederschlag gab deutliche Biuretreaktion. Im Filtrat des Niederschlages ließen sich keine kristallinen Produkte nachweisen. Im dritten Versuch gingen fast biuretfreie Körper in das Wasserextrakt über. In allen drei Untersuchungen konnten aus dem Darne keine biuretgebenden Wasserextrakte erhalten werden. Mit Phosphorwolframsäure erfolgte eine starke Fällung, die beim Zerlegen mit Baryt biuretfreie Produkte hinterließen. Aus dem Filtrat vom Phosphorwolframsäureniederschlag ließen sich keine kristallinen Produkte gewinnen.

In allen drei Versuchen wurde auch das Blut, welches in Fluornatriumlösung aufgefangen worden war, untersucht. Dasselbe wurde mit 10%iger Kochsalzlösung versetzt und nach Zusatz

von wenig verdünnter Essigsäure rasch erhitzt und vom koagulierten Eiweiß abfiltriert. Das Filtrat gab ganz schwache Biuretreaktion. In zwei Fällen ließ sich durch nochmaliges Ansäuern der neutral reagierenden Flüssigkeit und nochmaliges Aufkochen ein absolut biuretfreies Filtrat gewinnen. In einem Fall zeigte das Pfortaderblut auch nach dieser Behandlung eine deutliche blaue Biuretreaktion.

Im ersten Versuche wurden 500 ccm enteiweißtes Plasma mit Normalnatronlauge schwach alkalisch gemacht und mit einer ätherischen Lösung von 5 g β -Naphthalinsulfochlorid versetzt und geschüttelt. Beim Ansäuern der von der ätherischen Schicht getrennten, filtrierten wässerigen Lösung trat eine schwache Trübung auf. Kristallinische Produkte konnten nicht gewonnen werden.

Von den drei Versuchstieren wurde die Leber und die Milz mit der Fleischhackmaschine zerkleinert, der Brei mit Wasser angerührt, mit Toluol versetzt und bei 37° sich selbst überlassen. Nach erfolgter Lösung des größten Teils des Gemisches wurde die ganze Masse aufgeköcht und filtriert. Das Filtrat gab mit Phosphorwolframsäure einen voluminösen Niederschlag. Derselbe gab, mit Baryt zerlegt, keine Biuretreaktion. Im Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlages ließen sich größere Mengen von Monoaminosäuren nachweisen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch die Autolyse zu keiner totalen Aufspaltung des Eiweißmoleküls führt. Leider sind quantitative Bestimmungen der Spaltprodukte auch nicht annähernd möglich.

Harnuntersuchungen.

1. Der Urin stammte von einem 68jährigen Maler,¹⁾ Portator. Die Urinmengen waren gering, Zuckergehalt ca. 3,5%. Kein Aceton und keine Acetessigsäure. Gegen Ende der Krankheit, welche im wesentlichen von Myocarditis und Arteriosklerose beherrscht wurde, trat eine Pneumonie hinzu mit unregelmäßigen Fiebersteigerungen. Die Sektion ergab: Arteriosklerose, Myo-

¹⁾ Für die liebenswürdige Überlassung von Material zu diesen Versuchen sage ich Herrn Prof. Dr. Grawitz auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank.

carditis, beiderseitige Schrumpfnieren mäßigen Grades, Pneumonie des rechten Unterlappens. Rechts hinten unten fand sich außerdem ein von dicken Schwarten umgebenes Empyem. Das Pankreas war unverändert. Der untersuchte Harn war am Todestage entleert worden. Die zur Untersuchung verwendete Menge betrug 300 ccm. Der filtrierte Harn wurde mit wenig Normalkalilauge alkalisch gemacht, mit einer ätherischen Lösung von β -Naphthalinsulfochlorid auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Sehr bald schied sich ein schwer lösliches Kalisalz in größerer Menge ab. Dieses wurde abfiltriert. Das vom Äther gefällte Filtrat gab beim Ansäuern mit Salzsäure eine deutliche Trübung. Eine Kristallisation war nicht zu erreichen.

Die Menge des ausgeschiedenen Kalisalzes betrug 2.2 g. Dasselbe wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Die Verbindung schied sich beim Abkühlen in Nadelchen ab. Sie gab keine Millönsche Reaktion.

Die freie Säure wurde aus der wässrigen Lösung durch Umsetzen mit Salzsäure erhalten. Dieselbe löste sich im Wasser auch beim Erwärmen nur wenig. Aus heißem verdünnten Alkohol kristallisierte das β -Naphthalinsulfon in feinen Nadelchen. Die Verbindung bildete bei 100° ein zähes Öl, bei 120° verflüssigte sich dasselbe, bei 145° schäumte das Öl auf. Beim Erhitzen der Verbindung mit der 10fachen Menge Salzsäure (spez. Gew. 1,19) auf 110° während drei Stunden wurde freies Tyrosin erhalten.

Die β -Naphthalinsulfoverbindung gab folgende Analysenzahlen:

0,1629 g Substanz gaben 0,0627 g H_2O und 0,3683 g CO_2	
Berechnet für $(C_{10}H_7SO_2)_2 \cdot C_9H_9NO_3$:	Gefunden:
62,03% C und 4,09% H.	61,66% C und 4,31% H.

Daß die isolierte Verbindung trotz der wenig gut übereinstimmenden Analysenzahlen ein Di- β -Naphthalinsulfotyrosin $(C_{10}H_7SO_2 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \cdot NH \cdot SO_2 \cdot C_{10}H_7)$ war, zeigt die Analyse der freien Säure:

0,1771 g Substanz gaben 0,3869 g CO_2 und 0,0977 g H_2O	
Berechnet für $C_9H_{11}NO_3$:	Gefunden:
59,66% C und 6,07% H.	59,58% C und 6,18% H.

2. Der von einer 26jährigen Erzieherin stammende Urin enthielt 5½% Zucker, sehr reichlich Aceton und Acetessigsäure, keine β -Oxybuttersäure. Die Sektion ergab nichts Beachtenswertes. Aus dem Urin konnte bei einer Untersuchung (500 ccm Urin) kein Naphtalinsulfon erhalten werden. Bei einer zweiten Untersuchung wurde der Urin von 10 l auf 1 l im Vacuum eingeengt. Beim Ansäuern des mit β -Naphtalinsulfchlorid behandelten Urins trat starke Trübung auf. Die auf Eis erstarrende Masse ließ sich auch mit Lösungsmitteln nicht rein erhalten.

3. 5 l von einem schweren Diabetiker stammender Urin (5% Zucker) gaben keine Spur eines β -Naphtalinsulfons.

4. Während des Comas wurde bei einem schweren Diabetiker eine deutliche Millonsche Reaktion beobachtet, welche nach Ablauf des Comas gänzlich verschwand. Es konnte auch ein schwer lösliches Natronsalz eines β -Naphtalinsulfons isoliert werden. Offenbar lag auch hier Tyrosin vor. Während der Urin während des Comas stets β -Naphtalinsulfverbindungen gab, blieb der der Reaktion unterworfenen Urin in der Zwischenzeit beim Ansäuern stets völlig klar.

5. In einem Fall von schwerer Lebercirrhose fiel die β -Naphtalinsulfreaktion sehr stark aus. Es gelang aber nicht, die isolierte Verbindung zur Kristallisation zu bringen. Der untersuchte Urin enthielt kein Eiweiß und auch keine Albumosen.