

Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief abgebautem Eiweiß im Organismus des Hundes.

Von

Emil Abderhalden und Peter Rona.

(Aus dem chemischen Institute der Universität Berlin und dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Urban, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 4. Juli 1907.)

Durch eine Reihe von Stoffwechselfersuchen mit einer Nahrung, deren stickstoffhaltiger Anteil nach exakten Untersuchungen fast ausschließlich aus Aminosäuren bestand, haben wir¹⁾ dargetan, daß Hunde sich mehrere Wochen lang nicht nur im Stickstoffgleichgewicht halten können, sondern daß sogar bei einer solchen Ernährung Stickstoff retiniert wird. Als Eiweißersatz hatte bei allen diesen Versuchen durch Fermente tief abgebauten Casein gedient. Wir wählten gerade dieses Protein, weil wir vermuteten, daß es alle Bausteine enthält, die zum Aufbau der Gewebs- und Zellproteine notwendig sind. Außerdem hielten wir es für durchaus notwendig, zunächst von einem Materiale auszugehen, dessen Zusammensetzung wir in engen Grenzen kennen. Die wesentlichste Grundlage für alle unsere Versuche schien uns die möglichst genaue Kenntnis des verfütterten, abgebauten Proteins zu sein. Wir haben in jedem Einzelfalle durch eingehende Untersuchungen ausgeschlossen, daß in den Verdauungsprodukten des Caseins irgend-

¹⁾ Emil Abderhalden und Peter Rona, Fütterungsversuche mit durch Pankreatin, durch Pepsinsalzsäure plus Pankreatin und durch Säure hydrolysiertem Casein, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 528, 1904. — Ferner: Über die Verwertung der Abbauprodukte des Caseins im tierischen Organismus, Ebenda, Bd. XLIV, S. 198, 1905. — Ferner: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Eiweißassimilation im tierischen Organismus, Ebenda, Bd. XLVII, S. 397, 1906.

wie an Menge in Betracht kommende komplizierter gebaute Spaltprodukte vorhanden waren. Ganz besonders weit war der Abbau beim jüngsten Versuche dieser Art getrieben worden, den der eine von uns in Gemeinschaft mit Dr. Oppler¹⁾ ausgeführt hat. Eine zweite Hauptforderung war unbedingt eine Ausdehnung der Versuche auf einen möglichst großen Zeitraum.

Bei der Ausführung der genannten Versuche war es uns zum vorneherein klar, daß es kaum gelingen würde, eine wesentliche Gewichtsvermehrung der Versuchstiere während der Dauer des Versuches herbeizuführen. Casein als solches vermag mit Fett und Kohlehydraten zusammen kaum für die mannigfachen Bedürfnisse des tierischen Organismus aufzukommen. Wollte man unsere Versuche nach dieser Richtung weiter ausdehnen, so mußte man unbedingt zu einem Produkte greifen, das für sich allein, d. h. ohne vorherigen künstlichen Abbau, eine Gewichtsvermehrung speziell eines wachsenden Organismus hervorrufen kann. Wir wählten Fleisch, das wir zunächst 14 Tage unter Toluol bei 37° der Autolyse überließen. Zu der Verdauungsflüssigkeit setzten wir dann Pankreassaft und schließlich nach 4 Wochen noch Darmsaft. Die ganze Verdauung dauerte 3 Monate. Das filtrierte Verdauungsprodukt gab keine Biuretreaktion und mit Ammonsulfat weder bei Halb- noch bei Gansättigung eine Fällung. Wir haben einen Teil des Verdauungsproduktes nach Fällung mit Phosphorwolframsäure aus sehr verdünnter (etwa 1%iger) Lösung auf Monoaminosäuren untersucht und mit den gefundenen Werten diejenigen verglichen, die wir bei der Hydrolyse von Fleisch mit rauchender Salzsäure in der gewohnten Weise erhalten hatten. Die gefundenen Mengen zeigten in recht engen Grenzen eine gute Übereinstimmung. Schließlich haben wir einen Teil des zur Trockene verdampften Verdauungsproduktes direkt in der gewohnten Weise mit Alkohol und Salzsäure verestert und die freien Ester destilliert. Auch hier kamen wir zu ganz ähnlichen Werten wie bei der totalen Hydrolyse durch starke Salzsäure. Endlich

¹⁾ Emil Abderhalden und Berthold Oppler, Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief abgebautem Eiweiß im Organismus des Hundes, Ebenda, Bd. LI, S. 226, 1907.

haben wir auch den Phosphorwolframsäureniederschlag zerlegt und die mit Phosphorwolframsäure fällbaren Produkte isoliert und ihre Menge bestimmt. Auch diese Untersuchung ergab, daß unzweifelhaft das verdaute Fleisch fast vollständig bis zu den einfachsten Bausteinen abgebaut worden war. Wir dürfen somit praktisch das verfütterte Produkt als vollständig abgebaut betrachten.

Die folgende Tabelle gibt das Resultat unserer Untersuchung wieder. (Vgl. S. 517.)

Zu diesem Versuche ist noch zu bemerken, daß der Hund einer großrassigen Art (Bastard) angehörte und beim Beginne des Versuches etwa 3 Monate alt war. Die Nahrung bestand neben dem Verdauungsprodukt aus feinsten Stärke, aus Traubenzucker (wasserfrei, Kahlbaum) und aus Schweineschmalz. Die Stärke enthielt etwas Stickstoff (0,13%). Diese Menge ist der im verfütterten, abgebauten Fleisch enthaltenen Stickstoffmenge hinzuaddiert.

Der Versuch verlief ohne jeden Zwischenfall. Das Versuchstier war sehr munter und nahm die Nahrung ohne jedes Widerstreben. Diarrhoe trat nie auf. Wir brachen den Hauptversuch am 29. Juni ausschließlich deshalb ab, weil wir kein verdautes Fleisch mehr vorrätig hatten. Am 30. Juni verabreichten wir dem Versuchstier verdaute Milch. Sie war nicht so weit abgebaut wie das Fleisch und enthielt sicher noch komplizierter gebaute Produkte. Das eingedampfte Verdauungsprodukt schmeckte sehr stark bitter und wurde vom Versuchstier schon bei der ersten Fütterung zurückgewiesen. Die geringen aufgenommenen Mengen genügten, um Erbrechen und Diarrhoe hervorzurufen. Die drei folgenden Tage erhielt das Versuchstier stickstofffreie Nahrung, um festzustellen, wie groß der Hungerstickstoffwert war.

Ein Blick auf den Hauptversuch zeigt, daß das Versuchstier fast ausnahmslos Stickstoff retiniert hat und zwar meist in ganz beträchtlichen Mengen. Ferner hat das Körpergewicht stetig zugenommen. Das Gewicht des Hundes betrug am Beginn des Versuches 9600 g. Am 8. Juni wog das Tier 9700 g und am Schluß des Hauptversuches (29. Juni) 9910 g. Wir

Datum	Ge- samt- N-Ein- fuhr	Ge- wicht in g	Harn- menge in ccm	Kot (trocken) in g	Harn- N	Kot- N	Ge- samt- N-Aus- fuhr	Bilanz	Bemerkungen	
4. VI. 07	4,50	9600	300	8,27	3,64	0,50	4,14	+ 0,36	Nahrung pro Tag: 75 g Stärke, 40 g Traubenzucker, 40 g Fett, 75,5 g Schabefleisch. (= 4,4 g N)	
5.	4,50	9560	315	16,2	4,00	0,40	4,40	+ 0,10		
6.	4,50	9580	285		4,07	0,40	4,47	+ 0,03		
7.	4,50	9700	330	12,4	3,53	0,39	3,92	+ 0,58		
8.	4,50	9700	405		3,53	0,39	3,92	+ 0,58		
9.	4,50	9600	360	11,7	4,70	0,70	5,40	- 0,90	Nahrung pro Tag: Statt Schabe- fleisch 38,6 g Verdauungs- gemisch (= 4,4 g N) sonst wie oben.	
10.	4,50	9560	345	20,2	3,62	0,76	4,38	+ 0,12		
11.	4,50	9560	365	25,1	3,62	0,38	4,00	+ 0,50		
12.	4,50	9600	380		4,32	0,38	4,70	- 0,20		
13.	4,50	9600	370	10,1	4,32	0,38	4,70	- 0,20		
14.	4,50	9730	390		4,27	0,39	4,66	- 0,16		
15.	4,50	9790	400	13,0	3,73	0,69	4,42	+ 0,08		
16.	4,50	9850	385	18,5	4,07	0,54	4,61	- 0,11		
17.	4,50	9830	360		3,72	0,54	4,26	+ 0,24		
18.	4,50	9825	350	10,5	3,29	0,46	3,75	+ 0,75		
19.	4,50	9850	380	17,7	3,61	0,62	4,23	+ 0,27		
20.	4,50	9850	375	26,7	3,38	0,60	3,98	+ 0,52		
21.	4,50	9850	355		3,51	0,60	4,11	+ 0,39		
22.	4,50	9845	380	17,2	3,55	0,74	4,29	+ 0,21		
23.	4,50	9850	400	25,7	3,20	0,55	3,75	+ 0,75		
24.	4,50	9855	390		3,87	0,55	4,42	+ 0,08		
25.	4,50	9850	375	24,5	3,63	0,63	4,26	+ 0,24		
26.	4,50	9860	380	15,5	3,42	0,64	4,06	+ 0,44		
27.	4,50	9860	395	15,0	3,52	0,64	4,16	+ 0,34		
28.	4,50	9870	360	15,3	3,52	0,64	4,16	+ 0,34		
29.	4,50	9910	380	13,1	3,10	0,73	3,83	+ 0,67		
30.	—	9710	—	—	—	—	—	—		Versuch, die Abbauprodukte der Milch zu verfüttern. Erbrechen. Profuse Diarrhoe.
1. VII. 07	0,10	9790	410	17,9	1,28	0,66	1,94	- 1,84		Nahrung pro Tag: 80 g Stärke, 55,5 g Traubenzucker, 55,4 g Fett.
2.	0,10	9730	390	15,0	1,08	0,36	1,44	- 1,34		
3.	0,10	9735	300		1,01	0,36	1,37	- 1,27		

hatten Gelegenheit, einen Hund desselben Wurfes zu wiegen. Sein Gewicht betrug zu Beginn des Versuches etwa 9800 g und am 29. Juni wog er 11650 g. Daß unser Versuchshund keine so große Gewichtsvermehrung zeigte wie der in Freiheit gebliebene, überreichlich mit normaler Nahrung gefütterte Hund, ist ohne weiteres klar. Jedenfalls berechtigt unser neuer Versuch zum Schlusse, daß ein wachsender Hund während langer Zeit (3 Wochen) seinen Stickstoffbedarf ausschließlich aus total abgebautem Eiweiß decken kann. Wir sind ferner zu dem wichtigen Schlusse berechtigt, daß nicht nur Stickstoffgleichgewicht erzielt wird, sondern daß sogar eine reichliche Stickstoffretention eintreten kann. Sehr großes Gewicht legen wir ferner auf die Tatsache, daß unser Versuchstier an Körpergewicht zugenommen hat, während der ganzen Versuchsdauer munter und gesund blieb, so daß wir ausschließlich deshalb den Versuch nach 21 tägiger Dauer abgebrochen haben, weil uns das abgebaute Fleisch ausgegangen war. Wir betonen, daß die Zunahme des Körpergewichtes an und für sich uns nicht so bedeutungsvoll erschiene, wenn nicht alle übrigen Daten dafür sprechen würden, daß wir das vermehrte Körpergewicht auf eine Zunahme an Gewebssubstanz und nicht allein auf eine Vermehrung des Wassergehaltes der Gewebe zurückzuführen haben. Sehr für diese Annahme spricht das allmähliche Ansteigen des Körpergewichtes, ferner dessen Abfall nach dem Übergang zur stickstofffreien Ernährung bei gleich großer Kalorienzufuhr. Wir glauben, daß alle unsere Versuchsergebnisse und in allererster Linie der mitgeteilte Versuch für sich allein sprechen, und wir wollen aus diesem Grunde jede weitere Spekulation unterlassen. Wir haben bei den früher mitgeteilten Versuchen stets die Frage offen gelassen, ob wir von einem Aufbau der verfütterten Aminosäuren zu Körpereiwweiß sprechen dürfen, obwohl jede andere Deutung zu ganz komplizierten Erklärungsversuchen führen mußte. Wir glauben nach dem Ausfall des eben mitgeteilten Versuches nun mit aller Bestimmtheit behaupten zu dürfen, daß das Problem der Eiweißsynthese im tierischen Organismus nun auch experimentell als bewiesen anzusehen ist.

Jedenfalls läßt der neue Versuch eine andere Deutung als die, daß die verfütterten tiefen Eiweißabbauprodukte zum Teil wenigstens zu Körpereiweiß wieder aufgebaut worden sind, kaum zu. Wir legen großen Wert darauf, daß unsere ganze Versuchsserie zur Beurteilung der ganzen Frage herangezogen wird, und daß mehr, als es bis jetzt der Fall war, berücksichtigt wird, daß bei unseren Versuchen zum ersten Male in ihrer Zusammensetzung, was die Größe des Abbaues anbetrifft, genau bekannte Produkte zur Verfütterung gelangt sind, und daß in jedem Einzelfalle die Versuche sich über Wochen erstreckten.

Wir möchten noch hinzufügen, daß andere Versuche¹⁾ es recht wahrscheinlich machen, daß der Aufbau der Proteine aus deren Abbauprodukten bereits im Darmlumen einsetzt. Es ist wenigstens bis jetzt nicht gelungen, Eiweißabbauprodukte im Plasma selbst auf der Höhe der Verdauung mit Sicherheit nachzuweisen, und ebensowenig ließ sich eine Beeinflussung der Zusammensetzung der Proteine des Plasmas durch die Art des Nahrungseiweißes feststellen. Es ist betont worden, daß einstweilen vieles dafür spricht, daß die Nahrungsproteine regelmäßig im Magendarmkanal weit abgebaut werden, und daß dann bereits in der Darmwand eine Synthese stattfindet, und zwar wurde angenommen, daß zunächst die Plasmaeiweißkörper aufgebaut werden und diese den Körperzellen als Nahrung dienen.²⁾ Wir möchten, um Mißverständnissen vorzubeugen, betonen, daß unsere chemischen Methoden vorläufig nicht gestatten, das im gegebenen Fall vorhandene Plasmaeiweiß von den inmitten des Verdauungsprozesses neu hinzukommenden Proteinen zu unterscheiden. Selbstverständlich können trotzdem Unterschiede vorhanden sein. Einmal stützen sich die nach dieser Richtung

¹⁾ Emil Abderhalden und Franz Samuely, Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus, Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 193, 1906. — Emil Abderhalden, Casimir Funk und E. S. London, Weiterer Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus, Ebenda, Bd. LI, S. 269, 1907.

²⁾ Vgl. Emil Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1906, S. 285 ff. und 680 ff.

von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Samuely,¹⁾ Funk und London²⁾ ausgeführten Untersuchungen nur auf den Gehalt der Plasmaeiweißkörper an Tyrosin und Glutaminsäure unter verschiedenen Bedingungen. Es ist wohl möglich, daß bei Berücksichtigung der anderen am Aufbau der Plasmaproteine beteiligten Aminosäuren sich Unterschiede zwischen den «genuinen» Plasmaeiweißkörpern und den resorbierten, «umgewandelten» Proteinen der Nahrung finden würden. Einstweilen stellen uns die für eine quantitative Bestimmung aller Aminosäuren noch lange nicht ausreichenden Methoden hier bestimmte Schranken. Wir halten es jedoch auch nicht für ausgeschlossen, daß etwaige Unterschiede zwischen den vielleicht funktionell verschiedenartigen Plasmaeiweißkörpern durch die Reihenfolge der einzelnen Aminosäuren usw. bedingt sind. Der Organismus kann gewiß durch bestimmte Änderungen der Struktur usw., Proteine und auch andere Substanzen, die er vom Stoffwechsel ausschalten will, für die entsprechenden Fermente unangreifbar machen. Wir verweisen nach dieser Richtung auf die Beobachtungen über das Verhalten der synthetischen Polypeptide gegen Pankreassaft.³⁾ Es soll durch diese Bemerkungen der Vorstellung vorgebeugt werden, als hielten wir das Plasmaeiweiß ohne weiteres ausschließlich in seinem ganzen Umfange für ein direktes Produkt der resorbierten und umgewandelten Nahrungsproteine. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die «genuinen», ständig zirkulierenden Plasmaproteine ein Produkt der Körperzellen oder bestimmter Körperzellen sind und die resorbierten, aus den Abbauprodukten der Nahrungsproteine wieder aufgebauten Eiweißkörper nur kurze Zeit dem Kreislauf angehören und alsbald in Beziehungen zu den Körperzellen treten. Diese Bemerkungen erscheinen uns angesichts des nunmehr erbrachten Beweises,

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ Emil Fischer und Emil Abderhalden, Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft, Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 52, 1905, und Über das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft, Ebenda, Bd. LI, S. 264, 1907.

daß der tierische Organismus seinen Bedarf an Eiweiß aus den einfachsten Abbauprodukten der Proteine vollständig decken kann, nicht überflüssig, insbesondere deshalb, weil wir bis jetzt über keinen einzigen Beweis verfügen, daß tiefe Eiweißabbauprodukte in der Blutbahn zirkulieren. Es ist an und für sich natürlich nicht ausgeschlossen, daß den Körperzellen Aminosäuren und Polypeptide zugeführt werden. Theoretisch spricht sehr vieles gegen eine solche Annahme und praktisch fehlt, wie gesagt, bis jetzt jeder Anhaltspunkt. Wir glauben deshalb einstweilen an unserer Vorstellung, daß der Aufbau der Proteine aus den resorbierten Spaltprodukten bereits in der Darmwand einsetzt, festhalten zu müssen.
