

Über den physiologischen Abbau der Säuren und die Synthese einer Aminosäure im Tierkörper.

Von
F. Knoop.

(Aus der medizinischen Abteilung des chemischen Laboratoriums Freiburg i. B.)
(Der Redaktion zugegangen am 12. Juli 1910.)

Das Interesse an den Veränderungen der Hauptnährstoffe im Organismus erstreckte sich bis vor kurzem fast ausschließlich auf die hydrolytischen Spaltungen, wie sie besonders Eiweiß, Fette und Kohlehydrate unter der Einwirkung der Verdauungs- und Organfermente erleiden. Als Hauptergebnis ist die Überzeugung gewonnen, daß es sich bei diesen Prozessen vor allem um einen Umbau der körperfremden Substanzen handelt in solche, die der Organismus zu seinen Zwecken direkt verwenden kann. Abbau und Synthese stehen dabei einander gegenüber — ein Eiweiß wird in das andere, pflanzliche Stärke in tierische, das Glykogen, übergeführt, die Fette kaum verändert: es bleiben im Prinzip die gleichen Substanzen.

Mit den umfangreichen Oxydationsprozessen, die sich abspielen müssen, bis aus ihnen die vom Körper ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte gebildet sind, haben diese Veränderungen kaum etwas zu tun: ein nennenswerter Energiegewinn ist mit ihnen nicht verbunden. In die Prozesse, die hier in Frage kommen, war bis vor kurzem kaum ein erster Blick getan. Und doch müssen gerade die Reaktionen, die mit starken Oxydationen und Reduktionen, mit Kohlenstoffkettensprengungen und -verknüpfungen verbunden sind, es sein, die uns erst einen Einblick in die Beziehungen der verschiedenen Substanzgruppen zu einander gestatten, in die chemischen Reaktionen, die wir in vitro nicht nachmachen können und die gerade das Studium der Lebenserscheinungen so interessant machen. Physiologische und klinische Tatsachen zwingen uns

zu der Annahme, daß Kohlehydrate in Fette, daß Eiweiß oder Fette in Kohlehydrate übergehen können, Prozesse, die wir in vitro zu rekapitulieren weit entfernt sind. Das chemische Verständnis folgt diesen Tatsachen nur langsam, wir können fast nie den direkten Weg gehen, wenn wir dem intermediären Chemismus auf die Spur wollen. Trotzdem die größten Mengen Fettsäuren und Aminosäuren dauernd verarbeitet werden, gelingt es so gut wie nicht, am Normalen Zwischenprodukte zu fassen, die in der Mitte stehen zwischen Nährstoff und Endoxydationsprodukt. Am kranken, am experimentell veränderten Organismus, an überlebenden Organen und ihren Preßsäften und durch Verfütterung von körperfremden Substanzen mußte gearbeitet werden, und immer nur auf solchen Umwegen haben sich die ersten Erfolge über den oxydativen Abbau der Hauptnährstoffe ergeben. Aber auch hier: gerade über die Substanz, die quantitativ die größte Bedeutung für den Energiegewinn besitzt, über den Traubenzucker und seinen oxydativen Abbau ist das meiste auch jetzt noch dunkel. Zerfall in Milchsäure, Alkohol und Kohlensäure usw. gehören nicht hierher: Es sind keine Oxydationen, sie verlaufen ohne Sauerstoffverbrauch und liefern nur sehr geringe Energiemengen. Was bei Fettsäuren und Aminosäuren erreicht ist, ist der erste Anfang. Ich möchte den gegenwärtigen Stand dieser Anschauungen kurz skizzieren und einige weitere Beobachtungen anführen.

Der Abbau der normalen Fettsäuren vollzieht sich in der Hauptsache so, daß als die ersten, sauerstofftragenden Oxydationsprodukte solche entstehen, die diesen Sauerstoff in β -Stellung, also am zweiten Kohlenstoffatom von der endständigen Carboxylgruppe aus gerechnet, tragen, sei es in Form einer Hydroxyl-, Carbonyl- oder Carboxylgruppe: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ geht über in $\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, in $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ oder in $-\text{COOH}$ unter Verlust der zwei anhaftenden Kohlenstoffatome.¹⁾ Diese Anschauung, die ich 1904 auf Grund von Verfütterungsversuchen mit phenylsubstituierten Fettsäuren ent-

¹⁾ Nach Untersuchungen von Neubauer, Blum und Dakin geht Acetessigsäure zum Teil in β -Oxybuttersäure über, vielleicht sind also β -Oxysäuren sekundäre Produkte.

wickelt habe, ist seitdem durch vielfache Versuche von Embden und seinen Mitarbeitern, von Baer und Blum und von Dakin gestützt und jetzt wohl allgemein aufgenommen worden. Auch Friedmann¹⁾ hat seinen Widerspruch fallen lassen, nachdem Dakin²⁾ gezeigt hat, daß Wasserstoffsuperoxyd hier, wie so oft, die gleiche Wirkungsweise zeigt wie der Organismus,³⁾ z. B. aus Buttersäure Aceton bildet.

¹⁾ Vgl. den übersichtlichen, zusammenfassenden Vortrag von E. Friedmann in der med. Klinik 1909, Nr. 36 und 37.

²⁾ Dakin, Journal of biolog. Chem., Bd. IV, S. 77 u. 221 (1908).

³⁾ Friedmann meinte, daß nur dem α -Kohlenstoffatom eine Reaktionsfähigkeit für Oxydationen wie für Substitutionen und Kondensationen zukäme, nicht aber dem β -Kohlenstoffatom. Dieser Einwand kann nicht aufrecht erhalten werden. Eine Oxydationsreaktion, die z. B. an Normalbuttersäure direkt in α -Stellung Sauerstoff anlagert, ist mir auch jetzt nicht bekannt. Dagegen liegen die Tatsachen nach den Untersuchungen Dakins jetzt so, daß wir an das β -Kohlenstoffatom direkt auch im Reagenzglas Sauerstoff anlagern können, an das α -Atom dagegen nur indirekt.

Es ist nicht auszuschließen, daß die Bildung von β -Oxydationsprodukten ein Prozeß ist, der sich für manche Fälle vielleicht noch weiter zerlegen lassen wird und zu der Annahme einer intermediären Bildung von α - β ungesättigten Säuren führt. Die Bildung von Zimmtsäure aus Phenylpropionsäure, die Dakin beobachtet hat, scheint dafür zu sprechen; vielleicht auch die der Furfuracrylsäure aus der entsprechenden Furfurpropionsäure (Sasaki). Indessen wird gerade diese auch aus Furfuraldehyd durch eine Synthese nach Art der Perkinschen erhalten, es kann sich also um eine Kondensation eines intermediär gebildeten Aldehydes handeln. Hier bedarf es noch der Aufklärung. Eine solche weitere Zerlegung des Reaktionsmechanismus würde an der obigen Auffassung nichts ändern, da die ungesättigten Säuren bei der Anlagerung von Wasser nur β -Oxysäuren bilden können, oder bei weiterer Oxydation nach den bisherigen Erfahrungen Carbonyl oder Carboxyl nur am β -Kohlenstoffatom entstehen lassen. Tatsächlich hat Dakin*) nach der Verfütterung von Zimmtsäure Phenyl- β -oxypropionsäure gefunden neben Acetophenon und Benzoesäure. Hier sei nur beiläufig auf die Gleichgewichtsverhältnisse hingewiesen, die nach Fittig und anderen vielfach zwischen α - β ungesättigten und β -Oxysäuren bestehen. Im übrigen ist die Bildung von ungesättigten Säuren bisher nur dort beobachtet worden, wo zugleich in der Seitenkette eine konjugierte Doppelbindung entstehen konnte, und da das Kohlenstoffatom am Kern, das hier in Betracht kommt, auch sonst mit besonderen Eigenschaften ausgestattet ist, so ist hier jedenfalls Vorsicht vor Verallgemeinerung geboten.

*) Dakin, Journ. of biolog. Chem., Bd. VI, S. 206 (1909).

Als ein Gewinn dieser Vorstellungsweise sei hier nur genannt, daß sich mit ihrer Hilfe ein Verständnis für das Vorkommen der Fettsäuren mit nur gerader Kohlenstoffatomzahl in der Milch, sowie für die Bildung der Acetonkörper der Diabetiker aus Fettsäuren hat gewinnen lassen.

Diese Wirkungsweise tierischer Oxydation war bisher zunächst nur für normale Fettsäuren erwiesen. Es kann nun nicht erwartet werden, daß das, was hier für diese und die Angreifbarkeit ihres sekundären β -Kohlenstoffatoms gilt, ohne weiteres auf Isosäuren, also verzweigte Kohlenstoffketten mit tertiären Kohlenstoffatomen übertragbar sein muß. Die völlig verschiedenen Eigenschaften beider, der $-\text{CH}_2-$ und der $\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ -Gruppe sind zu wohlbekannt, als daß sich aus einem etwaigen andersartigen Verhalten der Isosäuren ein Schluß gegen die Gültigkeit von Anschauungen, wie den obigen, ziehen ließe. So hatte Schwarz schon 1900 darauf hingewiesen, daß eine α -Oxybuttersäure durch direkte Oxydation nur aus der Isobuttersäure erhältlich sei, nicht aber aus der normalen Säure. Dieses Beispiel zeigt schon die Differenz zwischen sekundärem und tertiärem Kohlenstoffatom. Wenn Friedmann jetzt anführt, daß dieses tertiäre Kohlenstoffatom in γ -Stellung vielleicht leichter angreifbar ist, als das sekundäre Kohlenstoffatom in β -Stellung, so ist das kein Einwand, weil hier sekundäre und tertiäre Atome mit einander verglichen werden, die eben ungleichartig sind. Friedmann bringt aber in einem Punkte neues: er vergleicht unter denselben Bedingungen tertiäre Kohlenstoffatome in α -, β - und γ -Stellung untereinander. Da findet er, daß bei β -Stellung eines solchen die Angreifbarkeit der Isosäuren im Organismus am größten ist. Also auch das tertiäre Kohlenstoffatom der Isosäuren ist einer Oxydation in β -Stellung am ehesten zugänglich. Will man Friedmanns Versuchsanordnung, die auf die Isolierung der Oxydationsprodukte verzichtet, für unsere Frage Beweiskraft beimessen, so weisen diese Versuche dem Prinzip der β -Oxydation eine weitere Anwendbarkeit zu, als ihm bisher beigelegt wurde. Die Frage nach dem Abbau der Isosäuren bedarf indessen vorerst weiterer Bearbeitung.

Das physiologische Interesse für die Fettsäuren mit verzweigten Kohlenstoffketten ging von den Untersuchungen über den Abbau der Eiweißspaltungsprodukte aus, von denen Valin und die Leucine Derivate der Isovalerian- und der Isocapronsäuren darstellen. Alle Eiweißspaltungsprodukte enthalten α -Kohlenstoffatome, die als typische Substituenten die Amino-Gruppe tragen. Von ihnen ist durch sehr zahlreiche Reaktionen mit den verschiedensten Oxydationsmitteln *in vitro* nachgewiesen, daß sie am leichtesten an diesem α -Kohlenstoffatom angreifbar und in Aldehyde und Säuren überzuführen sind, die ein Kohlenstoffatom weniger enthalten. Mit Chromsäure erhielt E. Fischer, mit Bromlauge Langheld aus Aminosäuren die nächst niederen Aldehyde: mit Permanganat konnte ich aus Histidin die entsprechende Imidazolessigsäure darstellen.¹⁾ Mit H_2O_2 hat Dakin aus verschiedenen Eiweißspaltungsstücken sowohl Aldehyde wie Säuren gewonnen. Alle diese Oxydationsmittel greifen am α -Kohlenstoffatom an, das ist eine altbekannte, für Konstitutionsbeweise oft verwertete Tatsache.

Der physiologische Abbau verläuft in seiner ersten Phase ganz in der gleichen Weise, das ergab sich erst allmählich und auf Umwegen. Am normalen Organismus konnte ich zeigen, daß von allen Derivaten der Phenylpropionsäure sich nur die α -Oxy- und die α -Ketonsäure verhalten, wie die entsprechende Aminosäure, das Phenylalanin, also allein als Zwischenprodukte für dessen Abbau in Betracht kommen können.²⁾ Am Alkap-

¹⁾ Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 118 (1907). Ohne Rücksicht auf diese Tatsache glaubt D. Ackermann (Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 510 (1910) jetzt nach 3 Jahren durch den Nachweis der bakteriellen Bildung von Imidazoläthylamin erst die Konstitution des Histidins endgültig aufgeklärt zu haben. Dieser Anspruch Ackermanns ist irrtümlich. Ihm scheint die Arbeit, die sich mit dem Abbau seines Untersuchungsobjektes beschäftigt und die endgültige Konstitutionsaufklärung des Histidins tatsächlich gebracht hat, entgangen zu sein.

²⁾ Von Phenyl- α -oxypropionsäure konnte ich eher unverändertes Material aus dem Harn zurückgewinnen, als von der entsprechenden Ketonsäure. Das stimmt mit der Annahme überein, daß die Ketonsäure ein primäres, physiologisches Abbauprodukt des Phenylalanins ist, die Phenylmilchsäure dagegen nicht, wie es Neubauer wahrscheinlich gemacht hat. Vielleicht gilt von der Phenyl- β -oxypropionsäure Ähnliches.

tonuriker hatten Baumann, Falta und andere den Übergang von Tyrosin und Phenylalanin in Hydrochinonessigsäure gezeigt, Neubauer und Falta dann nachgewiesen, daß auch hier α -Oxy- und α -Ketonsäure so gut Alkapton liefern wie das entsprechende Phenylalanin. Embden fand, daß sich bezüglich der Bildung von Acetonkörpern Isovaleriansäure verhält wie Leucin, Isobuttersäure wie Valin, die zwei ersten positiv, letztere negativ. Blum konnte nach Verfütterung der homologen Tyrosine, die nächst niederen Oxyphenyllessigsäuren auch isolieren, Maase und Friedmann hatten den gleichen Erfolg am p-Chlorphenylalanin. Schließlich hat Neubauer¹⁾ in seinen schönen Untersuchungen nachgewiesen, daß α -Aminosäuren unter Aufnahme zunächst eines Sauerstoffatoms, die zur Abstoßung der Aminogruppe ohne intermediäre Bildung der α -Oxysäure führt, in die α -Ketonsäuren und dann unter Aufnahme eines weiteren Sauerstoffatoms und Abspaltung von CO_2 in die nächst niederen Säuren übergeführt werden. Flatow²⁾ bestätigte den Befund an weiteren Beispielen.

Dieser Abbau ist ganz der gleiche, wie der in den obigen Reagenzglasversuchen, da Aldehyde und α -Ketonsäuren für diese Betrachtungen gleichwertig sind: stets erfolgt der Angriff am substituierten α -Kohlenstoffatom. Auf diese Weise entstehen also aus den Eiweißspaltungsprodukten stickstofffreie Fettsäuren, von denen anzunehmen ist, daß sie den für die Fettsäuren gefundenen Abbaureaktionen unterliegen, falls nicht zugleich an anderer Stelle des Moleküls Veränderungen einsetzen. Das letztere trifft bei den aromatischen Eiweißspaltungsprodukten zu, die nach den Untersuchungen von Neubauer und Blum beim Alkaptonuriker am Kern hydroxyliert werden und in Hydrochinonessigsäure übergehen. Von diesem vermutlich auch physiologischen Abbauprodukt wissen wir durch Embden nur, daß es Aceton bildet, — auf welchem Wege, ist noch unbekannt. Die aliphatischen Monaminsäuren werden tatsächlich über die nächstniederen Fettsäuren, die größtenteils Isosäuren sind, abgebaut — das ist nach ihrem Verhalten bei der Acetonkörper-

¹⁾ Neubauer, Med. Habilitationsschrift, München 1908.

²⁾ Flatow, Diese Zeitschrift, Bd. LXIV, S. 367 (1910).

bildung anzunehmen, wenn hier auch diese Zwischenprodukte nicht isoliert sind. Normale Fettsäuren, deren stickstofffreie Kohlenstoffketten lang genug wären, um sie auf Bildung von β -Oxydationsprodukten zu prüfen, können sich aus den bekannten Eiweißmonaminsäuren nicht bilden. Hier könnten höchstens die Diaminosäuren herbeigezogen werden. Das Arginin z. B. müßte auf diese Weise γ -Guanidobuttersäure bilden. Unterliegt diese der β -Oxydation, so würde dadurch Guanidoessigsäure entstehen, von der Jaffé gezeigt hat, daß sie im Körper unter Methylierung in Kreatin übergeht. Damit wären alle Prozesse, die Kreatin von Arginin herleiten könnten, auf bekannte Reaktionen zurückgeführt. Ob Lysin in ähnlicher Weise Glutarsäure liefern kann, wäre eine Frage, die mit Bezug auf den eigenartigen Einfluß dieser Säure auf die Aceton- und Glykosurie, den Baer und Blum¹⁾ festgestellt haben, von zweifellosem Interesse ist. Sonst bildet kein Eiweißspaltungsprodukt Reste, die hier eine allgemeinere Prüfung der Frage nach dem Abbau α -substituierter normaler Fettsäuren ermöglichte.

Ich habe mir deshalb, um diese und andere Fragen nach dem Abbau der Aminosäuren zu prüfen, eine atypische, den Eiweißspaltungsprodukten nur homologe α -Aminosäure, die γ -Phenyl- α -aminobuttersäure, das nächste Homologon des Phenylalanins, dargestellt, dessen Verfütterung in mehrfacher Hinsicht Resultate versprach. Ich hoffte, zunächst aus den Resten der Seitenketten Schlüsse auf den Abbau der fetten Komponente machen zu können. Nach ihrer Verfütterung läßt sich aus dem Harn außer anderen Produkten Hippursäure und keine Phenacetursäure darstellen, wie es erwartet werden mußte, wenn nach obiger Annahme über die Phenyl- α -ketobuttersäure zunächst Phenylpropionsäure entsteht. Damit ist also bewiesen, daß auch für diesen Fall die Aminosäure die gleichen Oxydationsprodukte liefert, wie ihr Abbauprodukt die nächstniedere stickstofffreie Säure.²⁾

¹⁾ Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 80 (1907).

²⁾ Es ist anzunehmen, daß dieser Weg des Abbaus der vorherrschende ist; daß er der einzige sei, ist bei der Mannigfaltigkeit der Reaktionsbedingungen in den verschiedenen Organen des Gesamtorganismus nicht

Bei dieser Untersuchung, die ich gemeinschaftlich mit Herrn stud. med. Ernst Kertess ausführte, ergab sich indessen, daß eine Nebenreaktion eintrat, die die Hauptmenge der faßbaren Produkte in anderer Weise verändert zeigte. Zunächst wurde überhaupt nicht alle resorbierte Aminosäure — die per os gegeben war — oxydiert, sondern im Harn erschien schon nach Verfütterung von 18 g, verteilt auf 3 Tage, unveränderte Säure, an einem Tage in solcher Menge, daß sie aus dem genuinen Harn auskristallisierte. Dieselbe zeigte sich jedoch linksdrehend, woraus vorerst hervorgeht, daß der Organismus auch hier die eine Hälfte des symmetrischen Gemisches beider Stereoisomeren anders verarbeitet wie die andere. Ob ausschließlich die eine Modifikation ausgeschieden wird, steht noch nicht fest, da der Racemkörper zurzeit noch nicht gespalten worden ist. Neben diesem Körper gewannen wir als Hauptprodukt mehr als 4 g einer ätherlöslichen Substanz, die ebenfalls optisch aktiv war, und die sich als eine rechtsdrehende Acetylphenylaminobuttersäure erwies. Die Fähigkeit des Organismus zu acetylieren ist gleichzeitig mit der Reduktion von Nitrobenzolderivaten bekannt geworden, die als Acetylprodukte ausgeschieden werden. Als acetylierte Aminosäuren sind ausschließlich die Mercaptursäuren beschrieben, — Acetylcystein-derivate.

Ob dieser Acetylierung eine verbreitetere Reaktion der Aminosäuren zugrunde liegt, werden erst weitere Untersuchungen aufzuklären haben. Für unsere Frage hat diese Nebenreaktion nur in einem Zusammenhang Interesse, der nachher zu erörtern ist. Zunächst sei nur erwähnt, daß die Spaltung dieses d-Produktes die rechtsdrehende α -Aminosäure lieferte — also nicht die Hälfte, die unverändert im Harn ausgeschieden wurde, sondern die entgegengesetzte.

Die Bildung der Hippursäure spricht nach dem Bisherigen

wahrscheinlich. Die gemeinsame Ableitung z. B. von zwei so verschiedenen Körpern wie Homogentisinsäure und Adrenalin aus den aromatischen Eiweißkernen ist ein Beleg dafür. Homogentisinsäure wird nach Frommherz von unserer Phenylamidobuttersäure nicht gebildet (Dissertation, Freiburg 1908).

für einen Abbau der verfütterten Aminosäure über die Phenyl- α -ketobuttersäure und die Phenylpropionsäure. Ich habe mir nun auch hier wie in früheren Arbeiten die Frage vorgelegt, ob in irgend einem Stadium ein intermediäres Abbauprodukt Stickstoff binden und in Beziehung zum Eiweißstoffwechsel treten könne. Zu einer experimentellen Prüfung schien hier in der Verfütterung der α -Ketonsäure ein geeigneter Weg gegeben, da die Reaktionsfähigkeit der Ketonsäuren mit den verschiedensten Stickstoffderivaten bekannt ist. Eine Verbindung, die im positiven Falle zur Bildung einer physiologischen Aminosäure, die auch im Eiweiß vorkommt, führte, ließ sich für diese Fragestellung nicht verwenden — der Nachweis ihrer Abstammung aus dem verfütterten Material wäre kaum zu erbringen. Dagegen bot als nächstes Homologon die hier als Zwischenprodukt anzunehmende β -Benzylbrenztraubensäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ eine gute Aussicht, besonders wenn etwa die Bildung des ätherlöslichen Acetylderivates eine Isolierung auch kleiner Mengen gebildeter Aminosäure ermöglichte.

Ich habe den Versuch mit der nach Fittig dargestellten Säure ausgeführt, und er ist in der Tat positiv ausgefallen, ich habe ihn noch zweimal an verschiedenen Hunden wiederholt und das Natriumsalz der Säure per os und subcutan gegeben, jedesmal konnte ich ohne Schwierigkeiten die großen Nadeln des prächtig krystallisierenden Acetylproduktes des β -Benzylalanins isolieren, aus 10 g einer Verfütterung mehr als 0,25 g des ungemein charakteristischen Materials. Auch hier war die Substanz optisch aktiv, rechtsdrehend wie das obengenannte Produkt und lieferte nach der Spaltung die gleiche *d*-Phenylaminobuttersäure.

Diese Tatsache der organischen Bindung von Stickstoff unter Bildung einer α -Aminosäure aus stickstofffreiem Material erscheint für die ganze Auffassung des Kreislaufes des Stickstoffs im Tierkörper von Wichtigkeit. Sie bedeutet die prinzipielle Möglichkeit einer Synthese von einzelnen Eiweißspaltstücken aus Ammoniak und Substanzen, die mit der Physio-

logie des Eiweißstoffwechsels bisher nicht in Verbindung gebracht wurden.

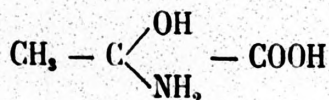
Rein chemisch betrachtet liegt nach dem Nachweis einer intermediären Bildung von α -Ketonsäuren die Möglichkeit einer Stickstoffanlagerung nicht so fern. Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$

bildet z. B. mit Ammoniak $\text{CH}_3 - \overset{\text{C}}{\parallel} \text{NH} \cdot \text{COOH}$ unter Austritt von

Wasser.¹⁾ Die Überführung von $\overset{\text{C}}{\parallel} \text{NH}$ in $\overset{\text{CH}}{\parallel} \text{NH}_2$ bedeutet

dann eine Reduktion, für die es gerade an der Carbonylgruppe physiologische Analoga gibt. Neubauer fand, daß die CO-Gruppe in der Phenylglyoxylsäure vom Organismus in die Alkoholgruppe übergeführt wird, und ich konnte vier Jahre vorher zeigen, daß das gleiche Kohlenstoffatom in der Benzoylpropionsäure sogar von CO zu CH_2 reduziert wird. Die Reduktion erfolgt in unserem Falle, wie bei der Mandelsäure asymmetrisch — das Reduktionsprodukt dreht rechts.

Vielleicht verläuft der Prozeß hier dementsprechend. Die erste Phase des oxydativen Abbaues der Aminosäuren ist dann ein Prozeß, der in zwei Richtungen verlaufen kann: die Umkehrbarkeit dieser Gleichgewichtsreaktion scheint am einfachsten unter Annahme des hypothetischen Zwischenproduktes

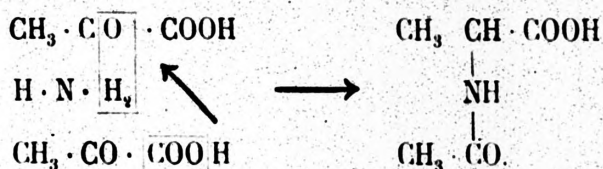


verständlich, von dem einmal Wasser, einmal Ammoniak abgespalten würde.

Die Tatsache, daß sich hier die Aminosäure als Acylverbindung findet, erinnert noch an eine andere Reaktion. α -Ketonsäuren vereinigen sich in wässriger Lösung bei Zusatz von Ammoniumcarbonat so miteinander, daß ein Molekül unter Anlagerung von NH_3 zur Aminosäure reduziert wird auf Kosten des andern, das unter CO_2 -Verlust zur nächst niederen Säure oxydiert, und unter Wasseraustritt als Acylrest angelagert wird. Brenztraubensäure²⁾ liefert z. B. mit Ammoniak Acetylalanin.

¹⁾ Böttinger, Annalen der Chemie, Bd. CCVIII, S. 122 (1881).

²⁾ de Jong, Rec. de Trav. chim., Bd. XIX, S. 259 (1900).



Ebenso reagiert die unserer Substanz homologe Phenylbrenztraubensäure und es wird Phenacetylphenylalanin gebildet.¹⁾ Bei Mischung zweier verschiedener α -Ketonsäuren können sich auch diese gegenseitig kuppeln. Glyoxylsäure und Brenztraubensäure liefern mit Ammoniak-Acetursäure (Acetylglykokoll).²⁾ Unser Reaktionsprodukt könnte hiernach auf zwei Weisen entstanden gedacht werden: Entweder über Benzylacetylbenzylalanin durch Abbau des Benzylacetylrestes (zu Benzoessäure und Acetylrest) oder durch Reaktion zwischen Benzylbrenztraubensäure und Brenztraubensäure, über deren Vorkommen im Körper gleich zu sprechen sein wird. Vielleicht lassen sich solche Möglichkeiten experimentell entscheiden.

Es erhebt sich nun die Frage: hat das hier gefundene Verhalten einer α -Ketonsäure ein physiologisches Interesse, kommen im Körper α -Ketonsäuren vor, die in dieser Weise am Eiweißstoffwechsel teilnehmen können? Diese Frage ist zu bejahen. Zunächst die Ketonsäuren aus den Eiweißkörpern selbst. Zwischen ihnen, dem abgespaltenen Ammoniak und den Aminosäuren muß ein Gleichgewicht bestehen, und wenn nicht die Ketonsäure sofort nach ihrer Entstehung weiter verändert wird, kann sie wiederum Bedingungen vorfinden, die sie den gleichen Prozeß in umgekehrter Richtung durchlaufen lassen. So könnte der Organismus auch eine Umlagerung der stereomeren Formen vornehmen und, da die Synthese symmetrisch verläuft, eine unbrauchbare l-Modifikation z. B. in eine rechtsdrehende überführen. — Normale Fettsäuren können hier nicht in Betracht kommen, dem stehen meine eigenen Befunde entgegen, nach denen sich keine α -Oxydationsprodukte nachweisen lassen. Höchstens könnte die Bildung von Asparaginsäure, die ja so gut α - wie β -Aminosäure ist, aus Bernsteinsäure in Betracht

¹⁾ Erlenmeyer und Kunlin. Annalen d. Chemie, Bd. CCCVII, S. 163 (1899).

²⁾ Erlenmeyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVI, S. 2525 (1903).

kommen. Aber es gibt im intermediären Stoffwechsel andere Substanzen, die hier anzuführen sind, die nicht aus dem Fett, sondern aus Kohlehydrat entstehen. Ich habe schon in anderem Zusammenhang¹⁾ auf das physiologische Interesse hingewiesen, das die Untersuchungen von Kiliani, Hoppe-Seyler, Wohl u. a. über die Spaltung der Zucker unter der Einwirkung verdünnter Alkalien finden müssen, wegen der vielfachen Analogien, die diese Reaktionen mit denen des Organismus zeigen. Von einzelnen der gebildeten Spaltungsprodukte ließ sich schon nachweisen, daß sie bei Anwesenheit von NH_3 Stickstoff binden und dabei Atomgruppierungen bilden, die im Eiweißmolekül und anderen physiologischen Substanzen vorkommen, ich meine den Imidazolkern, der sich im Histidin und in den Purinderivaten findet. Das Methylglyoxal $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$, das hierbei intermediär entsteht, addiert andernteils Wasser und bildet Milchsäure, die in Mengen von 60% aus Traubenzucker erhältlich ist. Diese Milchsäure entsteht nun ebenfalls physiologisch bei der Muskelarbeit und überhaupt beim Abbau des Traubenzuckers, auch im Blut, in der Leber usw., wie neuerdings Untersuchungen von Embden und seinen Mitarbeitern ergeben haben. Sie ist eine α -Oxysäure, und diese werden vermutlich über die entsprechenden α -Ketonsäuren abgebaut.²⁾ In dem Stadium könnten sie Stickstoff addieren und α -Aminosäuren bilden.

Ob α -Oxysäuren zu solchen Reaktionen imstande sind, habe ich sogleich an der β -Benzylmilchsäure geprüft. In der Tat bildete auch sie die gleiche Acetylaminosäure, wie die Keton-säure, wenn auch in geringerer Menge. Somit kann also auch eine α -Oxysäure vom Organismus in eine α -Aminosäure verwandelt werden, könnte also z. B. aus Milchsäure Alanin entstehen. Damit ist im Prinzip die Möglichkeit gegeben, daß Zuckerspaltungsprodukte mit NH_3 zusammen Eiweißkerne bilden.

Ich sollte hier weiter darauf hinweisen, wie die Traubenzuckerspaltungsprodukte sich untereinander kondensieren und Kohlenstoffketten bilden, die weitere Eiweißspaltungsprodukte

¹⁾ Knoop u. Windaus, Hofmeisters Beitr., Bd. VI, S. 392 (1905).

²⁾ Brenztraubensäure kann der Körper grammweise restlos verwerten. (Pohl, Arch. f. exp. Pathol., Bd. XXXVII, S. 422 (1896).)

auf gleichem Wege entstehen lassen könnten. Indessen haben kürzlich auch Brasch und Friedmann¹⁾ auf diese Verhältnisse wieder hingewiesen, und zwar unter Bezug auf die Verwandtschaft dieser Kondensationsprodukte gerade mit Aminosäuren, die wir als Eiweißspaltungsprodukte kennen. Saccharin und Isosaccharin stehen so in Beziehung zu Leucin, Parasaccharin zu Isoleucin und Metasaccharin zum Lysin. Durch Reduktion und Anlagerung von Aminosäuren könnten so weitere Aminosäuren aus Kohlenhydraten entstehen. Wenn wir physiologisch im Tierkörper Fettsäuren aus Kohlenhydraten gebildet sehen, so hat die Annahme der für diesen Zweck erforderlichen Reduktionsprozesse kein Bedenken. Die Frage nach der Möglichkeit einer Anlagerung von NH_2 -Gruppen findet in den angeführten Versuchen ihre prinzipielle Lösung.

In physiologischer Hinsicht wird die Frage nach dem Stickstoff-Minimum dadurch berührt. Wenn Spaltungsprodukte anderer Nährstoffe den abgespaltenen Eiweißstickstoff, bevor er der Harnstoffsynthese verfällt, wieder zu kuppeln und ihn neuerdings nutzbar zu machen vermöchten, so wird die künstliche Zuführung solcher Substanzen das Eiweißminimum vermutlich herabsetzen. Vielleicht erklärt sich so ein Teil der eiweißsparenden Wirkung der stickstofffreien Nährstoffe, die gerade für die Kohlenhydrate als größer bezeichnet wird, als für die Fette.²⁾

Über Stickstoff-Assimilationsreaktionen des Tierkörpers ist bisher nichts bekannt gewesen, vielmehr wurden gerade prinzipielle Differenzen im Stickstoff-Stoffwechsel als charakteri-

¹⁾ Brasch und Friedmann, Hofmeisters Beiträge, Bd. XI, S. 377 (1908).

²⁾ Ich möchte in dem Zusammenhang auf eine neuere Arbeit von E. P. Cathcart hinweisen, der festgestellt hat, daß im Hunger N-freie Kohlenhydratkost ohne Fettzusatz den Harnstickstoff vermindert, N-freie Fettdiät ohne Kohlenhydrate ihn vermehrt. Er resumiert: The hypothesis is put forward, that the carbohydrates are absolutely essential for endocellular synthetic processes in connection with protein metabolism. (Journal of physiology, Bd. XXXIX, S. 4 [Okt. 1909].) Diese physiologischen Ergebnisse finden vielleicht in den hier entwickelten Hypothesen eine Erklärung.

stischer Unterschied zwischen Pflanze und Tier aufgeführt. Quantitativ werden diese stets in größtem Maße bestehen bleiben, qualitativ wissen wir jetzt, daß der Tierkörper nicht nur Nitrogruppen zu Aminogruppen reduzieren, sondern auch Ammoniak zur Synthese von Aminosäuren verwerten kann. Die bisherigen Anschauungen bedürfen also einer Revision, in welchem Umfange, darüber werden erst eingehende Untersuchungen mit Rücksicht auf die hier gefundenen Tatsachen Klarheit zu schaffen haben.

Die experimentellen Angaben werden in Gemeinschaft mit Herrn Ernst Kertess bald veröffentlicht werden.

Ergebnisse.

1. α -Aminosäuren werden nach Abspaltung der Amino- und Carboxylgruppe nach den für die nächst niederen Fettsäuren geltenden Regeln abgebaut. Sie können im Tierkörper acetyliert werden.

2. Der Tierkörper kann Stickstoff in organischer Bindung anlagern und aus α -Ketonsäuren α -Aminosäuren bilden. Die Synthese erfolgt asymmetrisch unter Bildung von optisch aktiven Modifikationen. Die erste Phase des oxydativen Abbaues der Aminosäuren ist ein umkehrbarer Prozeß.

3. Auch α -Oxysäuren können in α -Aminosäuren im Tierkörper übergeführt werden.