

# Über die Aporrhegmen.<sup>1)</sup>

Von

D. Ackermann und Fr. Kutscher.

(Aus den physiologischen Instituten zu Würzburg und Marburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 18. September 1910.)

Mit dem Namen «Aporrhagma» bezeichnen wir alle diejenigen Bruchstücke der Aminosäuren des Eiweißes, welche aus diesen auf physiologischem Wege und zwar im Leben der Tiere sowohl wie der Pflanzen entstehen können. Diese Einführung eines neuen Namens für die genannte Körperklasse ist gerechtfertigt, ja notwendig aus folgenden Gründen.

Bis vor wenigen Jahren kannte man derartige Substanzen — es seien als Beispiele Cadaverin, Putrescin, Skatol, Oxyphenyläthylamin herausgegriffen — nur als Produkte der Eiweißfäulnis und käm mit der Bezeichnung Ptomain oder Fäulnisbase aus, welchen solche Körper wie Phenyllessigsäure, Indolpropionsäure usw. als Fäulnissäuren gegenübergestellt werden konnten. In den letzten Jahren mehren sich nun aber die Befunde solcher Substanzen auch bei höheren Organismen. Die von Baumann<sup>2)</sup> seinerzeit im Harn der Cystinuriker aufgefundenen Diamine konnten schließlich noch als Produkte der Fäulnis gelten, wiewohl schon manches gegen diese Anschauung sprach, nicht mehr aber war eine solche Auffassung berechtigt, als in Kutschers Laboratorium zuerst von M. Schenck<sup>3)</sup> das Tetramethyldiamin in der frischen Hefe und dann von Rieländer<sup>4)</sup> das Penta- und das Tetramethyldiamin in *Secale cornutum* gefunden wurden. Noch bedeutungsvoller fast

<sup>1)</sup> Der Inhalt dieser und der beiden folgenden Arbeiten ist von uns vor längerer Zeit bereits in den wissenschaftlichen Gesellschaften Würzburgs und Marburgs vorgetragen und in deren Publikationsorganen kurz zum Abdruck gebracht worden.

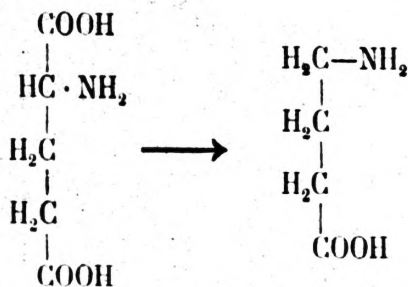
<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XIII, S. 564.

<sup>3)</sup> Wochenschrift für Brauerei, Jahrg. 1905, Nr. 16.

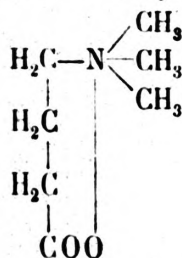
<sup>4)</sup> Sitzungsberichte d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwissenschaften. Marburg 1908.

war die Auffindung des Pyrrolidins in den Mohrrübenblättern durch Pictet und Court, einer Base, die zwar als Eiweißfäulnisprodukt noch nicht bekannt, aber doch mit Sicherheit als solche zu vermuten ist. Damit wurde es mehr und mehr klar, daß die Bildung solcher Aminosäurebruchstücke nicht auf die niedere Pflanzenwelt beschränkt ist. Wir hätten aber auch jetzt noch mit der Einführung eines neuen Namens gezögert, wenn es uns nicht neuerdings gelungen wäre, eine typische «Eiweißfäulnisbase» aus dem Organismus des Warmblüters zu gewinnen.

Wie die beiden folgenden Untersuchungen zeigen werden, gelingt es, durch Fäulnis von Glutaminsäure den in der Nähe der Aminogruppe stehenden Komplex  $\text{CO}_2$  abzuspalten und so zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure zu gelangen, welche mit Alkaloidfällungsmitteln reagiert.



Andererseits läßt sich aus dem Harn von Hunden, die mit Phosphor vergiftet sind, eine Base gewinnen, welche nichts anderes ist als die erschöpfend methylierte  $\gamma$ -Aminobuttersäure.



Hierin sehen wir einen bedeutsamen Fingerzeig für die früher von uns schon einmal geäußerte Vermutung, daß der Abbau der Aminosäuren im Körper der Pflanze wie des Tieres über dieselben Substanzen führt, wie der durch Fäulnis bewirkte. Diese schon durch ihre Einfachheit sich empfehlende Annahme wird gestützt durch Analogien mancherlei Art; wir weisen nur darauf hin, daß der fermentative Abbau der Fette.

Kohlenhydrate und Eiweißkörper, soweit wir ihn genau kennen, in der ganzen Organismenwelt in denselben Bahnen sich bewegt.

Unter den geschilderten Gesichtspunkten gewinnen Fäulnisversuche mit einer einzigen Aminosäure neue Bedeutung, weil sie nicht bloß einen Beitrag zur Chemie der Mikroorganismen liefern, sondern auch ein Bild geben, wie sich in der gesamten Lebewelt der Abbau des betreffenden Körpers gestalten muß.

Für die Auffassung der Aporrhemen als regelmäßige in der ganzen Organismenwelt sich bildende Abbaukörper der Aminosäuren spricht noch das Auftreten verschiedener Methylierungsprodukte derselben bei höheren Organismen, außer dem  $\gamma$ -Aminobutyrobetain des Phosphorharns sei hier an das Tetramethylputrescin<sup>1)</sup> aus *Hyoscyamus muticus* und das Hördenin<sup>2)</sup> (= Dimethyl-p-Oxyphenyläthylamin) aus Malzkeimen erinnert. Dies alles sind physiologische Bruchstücke von Aminosäuren, also Aporrhemen, die, statt weiter abgebaut zu werden, demjenigen Vorgang unterlegen haben, der in Tier- und Pflanzenwelt so weit verbreitet ist, nämlich der Methylierung.

Dieser Vorgang der Methylierung hat für die Physiologie erneutes Interesse gewonnen, seitdem im Marburger Physiologischen Institut R. Engeland<sup>3)</sup> den Nachweis erbrachte, daß eine erschöpfende Methylierung der meisten Aminosäuren des Eiweißmoleküls, also die Überführung in ihre Betaine ein leicht auszuführender Versuch sei, und ferner gleich in seiner ersten Mitteilung darauf hingewiesen hatte, daß sich nun «die weite Verbreitung der Betaine in den Pflanzen und wahrscheinlich auch in den Tieren erklären und schließlich auf die dem Eiweiß entstammenden Aminosäuren zurückführen» lassen. In weiteren Mitteilungen hat Engeland<sup>4)</sup> dann die Beziehungen der Betaine und anderer künstlich leicht zu erzeugender Methylierungs-

<sup>1)</sup> Willstätter und Heubner, Berl. Ber., Bd. XL, S. 3869.

<sup>2)</sup> Léger, Compt. rend., Bd. CXLII, S. 108; Bd. CXLIII, S. 234 und 916; Bd. CXLIV, S. 208.

<sup>3)</sup> Sitzungsberichte zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg, 10. Februar 1909.

<sup>4)</sup> Berl. Ber., Bd. XLII, S. 2962, und Archiv d. Pharmazie, Bd. CXLVII, S. 463.

produkte der im Eiweiß steckenden Aminosäuren zu den Alkaloiden erörtert.

Diese Gedanken haben neuerdings E. Schulze und G. Trier<sup>1)</sup> sowie E. Winterstein und G. Trier<sup>2)</sup> sich zu eigen zu machen versucht und kommen zu dem Resultat, daß die Methylierung der Aminosäuren und auch anderer stickstoffhaltiger Körper, die zur Bildung der «Alkaloide» führt, für den Organismus den Zweck habe, die betreffenden Substanzen vorübergehend oder für immer aus dem Stoffwechsel auszuschalten.

Wir möchten hier noch einen weiteren Gesichtspunkt anführen, von dem aus die Frage bisher nicht erörtert wurde, der uns aber seit Jahren geläufig gewesen ist und unsere eingehenden Untersuchungen über die Stoffwechselprodukte der Kaltblüter, später der niederen und höheren Pflanzen veranlaßt hat.

Es ist zweifellos eine auffällige Tatsache, daß methylierte stickstoffhaltige Körper sich im Organismus der Pflanze in so großer Zahl finden, während dieselben im Tierleibe, soweit unsere Kenntnisse jetzt reichen, sehr zurücktreten.

Eine methylierte Aminosäure war in der Tierwelt bis vor kurzem überhaupt<sup>3)</sup> etwas Unbekanntes, bis es uns gelang, aus den Muskeln der Krabbe (*Crangon vulgaris*) und auch des Flußkrebsses (*Astacus fluviatilis*) das Prototyp der Betaine, nämlich das erschöpfend methylierte Glykokoll in erheblichen Mengen zu gewinnen. Die mit der gleichen Methodik vorgenommene Untersuchung des Muskelextraktes von Dornhai (*Acanthias vulgaris*)<sup>4)</sup> führte zur Auffindung desselben Körpers auch bei diesem Tier; gleichzeitig fand sich hier als physiologisch sehr interessante Substanz das Trimethylaminoxid. Wenn nun auch natürlich nicht bestimmt behauptet werden kann, daß das Glykokollbetain im Organismus des Warmblüters nicht zu finden sein wird, so ist es doch sehr unwahrscheinlich, daß es in irgendwie größerer

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, Heft 1.

<sup>2)</sup> Winterstein-Trier, «Die Alkaloide», Berlin 1910.

<sup>3)</sup> In der Miesmuschel fand Brieger zwar schon früher das Betain, doch war hier Fäulniswirkung nicht ganz ausgeschlossen.

<sup>4)</sup> A. Suwa, Pflügers Archiv, Bd. CXXVIII, S. 421.

Menge auftritt, denn sonst wäre es von F. Kutscher bei seinen eingehenden Untersuchungen des Rindermuskelextraktes bestimmt gefunden worden.

Wir möchten deshalb hinsichtlich des Abbaues der Aminosäuren und der Methylierung der Aminosäuren sowohl, wie ihrer Aporrhegmen eine Trennung machen zwischen den Warmblütern auf der einen Seite und den Kaltblütern sowie Pflanzen auf der andern Seite. In allen denken wir uns den Abbau der Aminosäuren so, wie bei der Fäulnis, daß also durch einen im wesentlichen anaeroben Vorgang die Aporrhegmen entstehen, diese aber dann durch einen oxydativen Vorgang, wie ihn in einfachster Weise die aeroben Saprophyten durchführen, weiter zerstört werden.

Bei den Pflanzen und Kaltblütern nun spielt die Oxydation eine wesentlich geringere Rolle als bei den Warmblütern. Ist doch die Oxydation die Hauptquelle für Wärmebildung und Bewegung; diese beiden Formen der kinetischen Energie aber fallen bei der Pflanze so gut wie völlig weg; beim Kaltblüter treten sie zum mindesten gegenüber dem Warmblüter stark in den Hintergrund, denn für Erhaltung einer hohen Eigen-temperatur haben diese Tiere nicht zu sorgen, anderseits sind ihre Bewegungen nur dann schnell, wenn sie, wie im Wasser, auf geringen Widerstand stoßen: auf dem Lande aber sind die Kaltblüter, besonders wenn nicht eine erhöhte Außen-temperatur zu schnellerer Oxydation und damit größerer Lebhaftigkeit zwingt, mit ihren Bewegungen recht sparsam.

Da also bei Kaltblütern und Pflanzen die oxydativen Vorgänge zurücktreten, können sich die auf anaerobem Wege aus den Aminosäuren entstehenden Aporrhegmen eher ansammeln und fallen nun nicht der Verbrennung, sondern zunächst der Methylierung anheim; beim Warmblüter aber werden die Aporrhegmen als Brennmaterial gebraucht und diese können sich deshalb den Luxus solcher Aufstapelung nicht leisten. Wir müssen ferner auch bedenken, daß diejenige Atomgruppierung, welche die Methylierung hervorruft — sei es der Formaldehyd, wie Pictet will, sei es ein anderer ihm nahe stehender Körper —, in dem rasch verbrennenden Warm-

blüteriorganismus nicht in so großen Mengen sich wird zur Verfügung halten können, wie im langsam ablaufenden Stoffwechsel von Pflanze und Kaltblüter. Hier muß diese Atomgruppierung offenbar meist in größeren Mengen sich finden, derartig, daß sich diese ganze Organismenklasse sogar die Methylierung der völlig ungespaltenen Aminosäuren neben der Methylierung der Aporrhegmen gestatten kann.

Ganz in Wegfall kommt aber die Methylierung auch beim Warmblüter nicht, wie schon lange bekannt ist. Sie muß unserem obigen Gedankengange zufolge dann besonders angeregt sein, wenn die Oxydation notleidet. Das ist der Fall bei der Phosphorvergiftung. Die Leber, welche von jeher als ein Hauptwärmerherd des Körpers gilt, ist geschädigt, die Aminosäuren werden nicht mehr völlig zerstört, sondern treten teilweise im Harn auf, da darf es nicht wundernehmen, daß stärker methyliert wird, und als erstes Beweismittel für die Richtigkeit dieser Anschauung diene die im folgenden geschilderte Isolierung eines erschöpfend methylierten Aporrhegmas aus dem Harn eines mit Phosphor vergifteten Hundes, nämlich des  $\gamma$ -Aminobutyrobetains.

Naturgemäß wird man in den zur Methylierung besonders disponierten Pflanzen auch nicht immer auf Methylierungsprodukte stoßen, so z. B. ist das Auftreten derselben bei der gemischten, d. h. anaeroben und aeroben Fäulnis nicht wahrscheinlich, weil es sich hier um einen mit Oxydation und stärkerer Wärmebildung einhergehenden Prozeß handelt.

An dieser Stelle möge auch noch eine Betrachtung darüber Platz finden, warum gerade das Betain des Glykokolls ein soweit verbreitetes Betain ist; es scheint, daß das Glykokoll dem natürlichen Abbau einen ganz besonderen Widerstand entgegensetzt: seine erhebliche Resistenz gegenüber der Fäulnis ist schon seit Nencki bekannt und auch wir konnten dieselbe beobachten. Ferner ist das Glykokoll zum mindesten in Form von Hippursäure die einzige Aminosäure, deren regelmäßiges Vorkommen im Harn sicher erwiesen ist, sie ist es auch, die im Warmblüterorganismus zu verschiedenen Kuppelungsvorgängen stets zur Verfügung steht, schließlich sehen wir sie

monomethyliert in Form von Sarkosin mit einem modifizierten Harnstoffrest gekuppelt als Kreatin respektive Kreatinin im Muskel und Harn des Warmblüters. Wir dürfen uns also nicht wundern, wenn wir gerade diese gegen den Abbau besonders resistente Aminosäure als Betain bei Pflanze und Kaltblüter so häufig wiederfinden. Damit entfällt gleichzeitig völlig die Notwendigkeit, das Betain als ein Oxydationsprodukt des Cholins aufzufassen; dies war schon durch Englands Zurückführung der Betaine auf die Aminosäuren ausgesprochen. Was übrigens die Herkunft des Cholins angeht, so könnte man sich dasselbe auch durch Reduktion des Betains entstanden denken.

Nicht unerwähnt darf es bleiben, daß die Methylierung der Aminosäuren und ihrer Aporrhegmen noch eine andere Bedeutung haben könnte. Es wäre möglich, daß durch dieselbe der Stickstoff gelockert werden soll, damit er sich nach dem Vorbilde der Hofmannschen Reaktion abspalten könne. Ein typisches Beispiel für die Bemühungen des Organismus, den dreiwertigen Stickstoff durch Überführung in die fünfwertige Form sich leichter zugänglich zu machen, würde das Methylpyridylammoniumhydroxyd liefern, das von uns im Kaffee, im Krabbenextrakt und im menschlichen Harn aufgefunden worden ist. Bei seiner Bildung aus Pyridin, die sich beim Tiere ohne Schwierigkeit experimentell erzeugen läßt,<sup>1)</sup> tritt das Bestreben des pflanzlichen und tierischen Organismus, den Stickstoff leicht angreifbar zu machen und dann den Pyridinring zu sprengen, deutlich hervor. Unsere Auffassung gibt gleichzeitig eine befriedigende Erklärung für die Entstehung des Methylpyridylammoniumhydroxyds. Unsere Theorie erfährt dadurch keine wesentliche Modifikation, insonderheit würden die Gründe für das Zurücktreten der Methylderivate beim Warmblüter gegenüber der Pflanze und dem Kaltblüter dieselben bleiben.

Wir geben zum Schluß eine Übersicht über die bisher bekannten Aporrhegmen, deren Methylderivate, sowie die Methylierungsprodukte der zugehörigen Aminosäuren, soweit sie in der Natur beobachtet sind.

<sup>1)</sup> His, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXII. S. 253.

Aminosäure	Aporrhagma	Methyliertes Aporrhagma	Methylierte Aminosäure
Histidin	Imidazolyläthylamin } Imidazolpropionsäure } (Fäulnis)		
Arginin	Ornithin (Arginase der Warmblüter. Fäulnis) Agmatin (Heringssperma, Mutterkorn) Tetramethyldiamin (Fäulnis. Cystinurie, Hefe, Mutterkorn) δ-Aminovaleriansäure (Fäulnis)	Tetramethyl- putrescin (Hyoscyamus muticus)	
Lysin	Pentamethyldiamin (Fäulnis, Mutter- korn)		
Glutamin- säure	γ-Aminobuttersäure (Fäulnis)	γ-Butyro- betain (Phosphor- harn)	
Asparagin- säure	β-Alanin (Fleischextrakt, Fäulnis [?]) Bernsteinsäure (Fäulnis, Mutterkorn, Hefe, tierische Flüssigkeiten)		
Glykokoll	Methylamin (?)		Glykokoll- betain (sehr verbreitet)
Leucin	Isoamylamin (Fäulnis [?]) Isovaleriansäure (Fäulnis)		
Prolin	Pyrrolidin (Mohrrübenblätter)	N-Methyl- pyrrolin (Rohnicotin)	Stachydrin (Stachys tuberifera, Citrus aurantium)
Phenyl- alanin	Phenyläthylamin } Phenylelessigsäure } (Fäulnis) Phenylpropionsäure }		
Tyrosin	p-Oxyphenyläthylamin (Bakterien- wirkung) p-Oxyphenylelessigsäure (Fäulnis, nor- maler Harn, sowie Harn nach P-Vergiftung) p-Oxyphenylpropionsäure (Fäulnis und Harn)	Hordenin (Malzkeime)	Surinamin
Tryptophan	Indol (Fäulnis, Orange- und Jasmin- blüten) Skatol (Fäulnis, Zibeth, Celtis reti- culosa) Indolpropionsäure } Indolessigsäure } (Fäulnis)		