

# Isomerie der Polypeptide.<sup>1)</sup>

Von

**Emil Fischer.**

(Der Redaktion zugegangen am 29. Dezember 1916.)

Die Methoden der Polypeptidsynthese sind so mannigfaltig, daß sie für alle Aminosäuren, die bisher aus Proteinen erhalten wurden, benutzt werden können, und für die einfachen Monoaminomonocarbonsäuren gestatten sie den Aufbau langer Ketten mit vielfachen Variationen in der Reihenfolge. Es ist drum kein bloßes Spiel mit Zahlen, wenn man die gegebenen Möglichkeiten berechnet,<sup>2)</sup> und ich habe mich der kleinen Mühe unterzogen, weil die Resultate ein gewisses Interesse für biologische Betrachtungen, z. B. über Verschiedenheit der Rassen und Individuen, über Vererbung u. dgl. bieten.

Ich beschränke mich auf die 19 Aminosäuren, die bisher als Spaltprodukte der Proteine mit Sicherheit beobachtet worden sind.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Auszug aus der Abhandlung, die der Akademie der Wissenschaften zu Berlin am 27. Juli 1916 vorgelegt wurde. Vgl. Sitzungsberichte 1916, S. 990—1008.

<sup>2)</sup> Für andere Gruppen organischer Verbindungen sind solche Rechnungen längst ausgeführt. Z. B. hat E. Cayley die Isomerie der Paraffine behandelt in der Abhandlung «Über die analytischen Figuren, die in der Mathematik Bäume genannt werden, und ihre Anwendung auf die Theorie chemischer Verbindungen» (Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 8, S. 1056 [1875]). Ferner hat H. Kaufmann unter dem Titel «Isomeriezahlen beim Naphthalin» eine allgemeine mathematische Formel für deren Berechnung gegeben. (Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 33, S. 2131 [1900].)

<sup>3)</sup> Das Ornithin ist in der Tabelle mit einem \* bezeichnet, weil es zweifelhaft erscheint, daß es einen selbständigen Bestandteil der Proteine bildet; denn es kann bei der Hydrolyse sekundär aus Arginin entstehen. Aber für die Synthese der Polypeptide ist es sicherlich ein wertvolles Material. Die  $\alpha$ -Aminobuttersäure habe ich nicht aufgenommen, weil alle älteren Angaben über ihre Bildung bei der Hydrolyse der Proteine bei der Nachprüfung mit den heutigen Methoden sich als unzureichend erwiesen haben. Ich muß aber zufügen, daß sie neuerdings von E. Abderhalden bei der enzymatischen Spaltung des Lupinensamen-

### Gewöhnliche Aminosäuren oder Monoaminomonocarbonsäuren.

Glykokoll	(M.-G. 75)
Alanin	( » 89)
Valin	( » 117)
Leucin	( » 131)
Isoleucin	( » 131)
Norleucin	( » 131)
Serin	( » 105)
Phenylalanin	( » 165)
Tyrosin	( » 181)
Cystin	( » 240)

### Aminodicarbonsäuren.

Asparaginsäure	(M.-G. 133)
Glutaminsäure	( » 147)

### Diaminosäuren.

*Ornithin	(M.-G. 132)
Lysin	( » 146)
Arginin	( » 174)

### Heterocyklische Aminosäuren.

Prolin	(M.-G. 115)
Oxyprolin	( » 131)
Histidin	( » 155)
Tryptophan	( » 204)

Würde es sich nur um Monoaminomonocarbonsäuren handeln und alle Verbindungen nach dem Schema  $-\text{CO}-\text{NH}-$

Eiweißes wieder isoliert und sicher identifiziert wurde (Abderhalden, Lehrbuch d. physiol. Chem., 3. Auflage, S. 316).

Auch die von Abderhalden und mir beschriebene sogenannte Diamino-Trioxydodecansäure ist weggelassen, weil nicht allein ihre Struktur, sondern auch ihre Individualität als selbständige Aminosäure zweifelhaft geworden ist. Dasselbe gilt für die komplizierten Säuren, die Skraup und andere bei der Hydrolyse des Caseins und sonstiger Proteine erhalten haben wollen.

konstruiert sein, so wäre die Zahl der Formen wiedergegeben durch den Ausdruck  $1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot \dots \cdot n$  oder

$$[1] \quad n!,$$

wenn  $n$  die Anzahl der im Molekül enthaltenen Aminosäuren ist und diese alle untereinander verschieden sind.

Die Werte für  $n!$  sind leicht zu berechnen, solange  $n$  nicht zu groß ist. Man findet sie in den Lehrbüchern der Kombinatorik. Zudem hat E. Abderhalden sie mit Rücksicht auf die Polypeptide in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie bis  $n = 20$  angeführt.

z. B.  $19!$  ist  $1,216 \cdot 10^{17}$  (abgerundet).

Bei höheren Werten wird die Rechnung durch einfache Multiplikation immer mühsamer. Da man aber auch mit solchen Zahlen später bei den Polypeptiden und Proteinen zu tun haben wird, so mag eine andere für die Rechnung bequemere Formel, die ich der Güte meines Kollegen Herrn Max Planck verdanke, hier Platz finden:

$$[2] \quad n! = \left(\frac{n}{e}\right)^n \sqrt{2\pi n} \left(1 + \frac{1}{12n} + \dots\right).$$

Für  $30!$  ergibt sie  $2,653 \cdot 10^{32}$  (mit einer Genauigkeit von etwa  $\frac{1}{4}$  Prozent).

Wenn das Molekül des Polypeptids  $n$  Aminosäuren enthält, die nicht alle verschieden sind, so wird die Zahl der Isomeren kleiner.

Angenommen, es seien  $a$  von gleicher Art und  $b$  ebenfalls von gleicher Art, so ergibt sich als Zahl der Isomeren

$$[3] \quad \frac{n!}{a! \cdot b!}$$

Als praktisches Beispiel führe ich an das Octadecapeptid (18-Peptid), das ich vor 9 Jahren synthetisch darstellte.<sup>1)</sup> Es enthält 15 Mol. Glykokoll und 3 Mol. Leucin. Nach der Synthese ist die Reihenfolge der Aminosäuren eindeutig bestimmt. Aber es gibt isomere 18-Peptide der gleichen Zusammensetzung.

$$\frac{18!}{15! \cdot 3!} = \frac{16 \cdot 17 \cdot 18}{1 \cdot 2 \cdot 3} = 816.$$

<sup>1)</sup> Berichte d. D. Chem. Ges., Bd. 40, S. 1754 (1907).

Kürzlich haben E. Abderhalden und A. Fodor<sup>1)</sup> nach denselben Methoden ein 19-Peptid bereitet, das noch ein Leucin mehr als das vorstehende enthält.

Hier wird die Zahl der Isomeren

$$\frac{19!}{15! \cdot 4!} = \frac{16 \cdot 17 \cdot 18 \cdot 19}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4} = 3876.$$

Obige Formeln für die Zahl der Isomeren gelten nur unter der Voraussetzung, daß die Peptidbindung stets dem Schema —CO—NH— entspricht. Ich habe aber früher<sup>2)</sup> schon betont, daß man auch mit der tautomeren Form —C(OH)=N— rechnen muß. Einige Beobachtungen deuten darauf hin, daß beide Formen bei den einfachen Polypeptiden vorkommen. Insbesondere hat auch das genauere Studium der Isomerie, die ich bei den Carbäthoxyderivaten der Glycylglycinester oder den entsprechenden Doppelamiden beobachtete, durch Hrn. Leuchs zum gleichen Schluß geführt.<sup>3)</sup>

Das würde für jede Peptidbindung 2 Formen geben. Da bei  $n$  Aminosäuren die Zahl der Peptidbindungen  $n-1$  ist, so wächst die Zahl der Formen um  $2^{(n-1)}$ .

Aus Formel [1] wird also

$$[4] \quad n! \cdot 2^{(n-1)}$$

Berücksichtigt man ferner noch die optische Isomerie, so ergibt sich, wenn die Zahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome gleich  $k$  gesetzt wird

$$[5] \quad n! \cdot 2^{(n-1)} \cdot 2^k$$

Da das praktische Interesse sich aber auf die in der Natur vorkommenden Aminosäuren beschränkt und diese bisher immer nur in einer optischen Form gefunden wurden, so wird der Ausdruck [5] selten in Betracht kommen.

Kombiniert man [4] mit [3], so ergibt sich

$$[6] \quad \frac{n! \cdot 2^{(n-1)}}{a! \cdot b!}$$

<sup>1)</sup> Berichte d. D. Chem. Ges., Bd. 49, S. 561 (1916).

<sup>2)</sup> Ebenda, Bd. 39, S. 568 (1906).

<sup>3)</sup> H. Leuchs und W. Manasse, Berichte d. D. Chem. Ges., Bd. 40, S. 3235 (1907); ferner Leuchs und F. B. La Forge, Berichte d. D. Chem. Ges., Bd. 41, S. 2586 (1908).

Handelt es sich nur um die einfachen natürlichen Aminosäuren, so gestattet dieser Ausdruck die Zahl der isomeren Polypeptide zu berechnen, sobald die Anzahl und die Art der Aminosäuren, die das Molekül des Polypeptids enthält, bekannt sind.

Will man auch von der Tautomerie der Amidgruppen absehen, so genügt für den gleichen Zweck Formel [3].

Komplizierter werden die Verhältnisse bei den Aminodicarbonsäuren und den Diaminosäuren, weil die Peptidbindung an drei Stellen eintreten kann. Hier sind verschiedene Fälle zu unterscheiden, bei deren Betrachtung ich optische Isomerie und Tautomerie nicht mehr berücksichtigen werde.

Obschon bisher nur 2 Aminodicarbonsäuren (Asparagin- und Glutaminsäure) in den natürlichen Proteinen gefunden wurden, so scheint es mir doch zweckmäßig, die Zahl der Isomeren für eine unbegrenzte Anzahl der Dicarbonsäuren zu entwickeln.

### Polypeptide, die Aminodicarbonsäuren enthalten.

Wenn nur Aminodicarbonsäuren vorhanden und diese alle untereinander verschieden sind, so gilt für n-Peptid die Formel:

$$[7] \quad \frac{(2n)!}{(n+1)!}$$

Werden einige (a) darunter gleich, so wird aus der vorigen Formel der Ausdruck

$$[8] \quad \frac{(2n)!}{a! \cdot (n+1)!}$$

Treten noch gewöhnliche Aminosäuren hinzu und beträgt die Zahl der Aminodicarbonsäuren A, so ist Formel [7] zu ändern in

$$[9] \quad \frac{(n+A)!}{(A+1)!}$$

daraus folgt dann ferner für

$n$ -Peptide aus  $A$  Aminodicarbonsäuren, von denen  $b$  und  $c$  untereinander gleich sind, und  $(n-A)$  gewöhnlichen Aminosäuren, von denen  $d$  und  $e$  untereinander gleich sind,

der allgemeine Ausdruck

$$[10] \quad \frac{(n + A)!}{b! \cdot c! \cdot d! \cdot e! \cdot (A + 1)!}$$

Die ausführliche Ableitung der Formeln 7—10 findet sich in der erwähnten Abhandlung in den Sitzungsberichten der Berliner Akademie.

### Peptide der Diaminosäuren.

Ebenso wie bei den Aminodicarbonsäuren liegen die Verhältnisse bei den Diaminomonocarbonsäuren, dem Ornithin, Lysin und auch bei dem Arginin, wenn man bei letzterem die einschränkende Annahme macht, daß die Guanidogruppe in bezug auf Peptidbildung sich genau so verhält, wie die Aminogruppe.

Infolgedessen gelten für die Isomerie der Peptide, welche diese Diaminosäuren für sich allein oder in Kombination mit den gewöhnlichen Aminosäuren enthalten, alle die Ausdrücke, die zuvor bei der Asparaginsäure und Glutaminsäure entwickelt wurden.

Einen besonderen Fall aber bieten die

### Peptide von Diaminosäuren und Aminodicarbonsäuren.

Schon bei den Dipeptiden ist die Zahl der Isomeren 5, während sie bei der Kombination von 2 verschiedenen Diaminosäuren oder 2 Aminodicarbonsäuren nur 4 beträgt.

Für ein  $n$ -Peptid aus 1 Diaminosäure, 1 Aminodicarbonsäure und  $(n-2)$  gewöhnlichen, untereinander verschiedenen Aminosäuren

gilt die Formel

$$[11] \quad \frac{5(n + 2)!}{4!}$$

Bei Tripeptiden aus 1 Diaminosäure und 2 verschiedenen Aminodicarbonsäuren oder umgekehrt aus 2 Diaminosäuren und 1 Aminodicarbonsäure

beträgt die Zahl der Isomeren 44.

Treten dazu noch gewöhnliche Aminosäuren, so ergibt sich für

$n$ -Peptide aus 2 verschiedenen Aminodicarbonsäuren, 1 Diaminosäure (oder umgekehrt) und  $(n-3)$  gewöhnlichen Aminosäuren

der Ausdruck

$$[12] \quad \frac{44 \cdot (n + 3)!}{6!}$$

Tetrapeptide aus Aminodicarbonsäuren und Diaminosäuren.

Hier sind zwei Fälle zu unterscheiden.

Für die Kombination von 3 verschiedenen Aminodicarbonsäuren und 1 Diaminosäure (oder umgekehrt) ist die Zahl der Isomeren 558. Treten noch gewöhnliche Aminosäuren zu, so gilt die Formel

$$[13] \quad \frac{558 (n + 4)!}{8!}$$

Für das Tetrapeptid aus 2 verschiedenen Aminodicarbonsäuren und 2 verschiedenen Diaminosäuren ist die Zahl der Isomeren 656 und für ein  $n$ -Peptid, das durch weiteren Zutritt von  $(n-4)$  gewöhnlichen Aminosäuren entsteht, gilt

$$[14] \quad \frac{656 \cdot (n + 4)!}{8!}$$

Pentapeptide aus Aminodicarbonsäuren und Diaminosäuren.

Auch hier gibt es 2 verschiedene Fälle, je nachdem die Dicarbonsäuren zu den Diaminosäuren im Verhältnis 1 : 4 oder 2 : 3 stehen.

Mein Assistent, Herr Dr. Max Bergmann, der sich an diesen Betrachtungen mit großem Eifer und Geschick beteiligte, hat die Rechnung auch hier ausgeführt und gefunden

für das Verhältnis 1 : 4 . . . 9264 Formen,  
 » » » 2 : 3 . . . 12360 »

Treten zu obigen beiden Pentapeptiden noch  $(n-5)$  gewöhnliche Aminosäuren, so gelten die Formeln

$$[15] \quad \frac{9264 \cdot (n + 5)!}{10!}$$

und

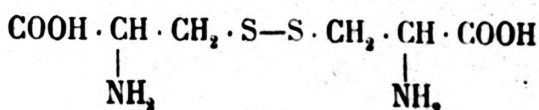
$$[16] \quad \frac{12360 \cdot (n + 5)!}{10!}$$

Alle oben angeführten Isomeriezahlen für die gemischten Formen aus Aminodicarbonsäuren und Diaminosäuren (also die Werte 5, 44, 558, 656, 9264, 12360) sind empirisch ermittelt worden, und es hat sich bisher kein einfacher allgemeiner Ausdruck daraus ableiten lassen.

Von den Aminosäuren mit stickstoffhaltigem Ring ist das Prolin sowohl am Carboxyl wie an der Iminogruppe zur Peptidbildung befähigt, und dasselbe darf man deshalb auch für das Oxyprolin annehmen. Beide sind also in bezug auf die Zahl der isomeren Peptide den gewöhnlichen Aminosäuren gleich zu setzen.

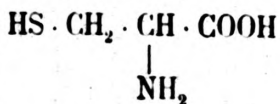
Bei dem Tryptophan und Histidin sind nur Peptide bekannt, die durch Verkettung des Carboxyls oder der Aminogruppe zustande kommen. Ob auch die im Ring befindlichen NH-Gruppen dazu befähigt sind, ist bisher nicht geprüft worden. Bei der geringen Basizität dieser Gruppen wird man wohl neue Methoden für den Aufbau derartiger Peptide suchen müssen. Aus demselben Grunde ist es mir recht zweifelhaft, daß in den Proteinen solche Bindungen vorhanden sein könnten.

Einen besonderen Fall bietet endlich das Cystin



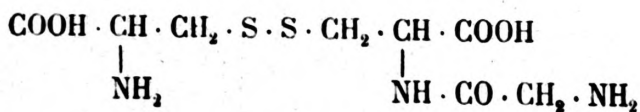
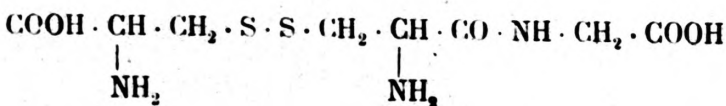


Ob es selbst oder sein Hydroderivat, das Cystein



in den Proteinen enthalten ist, konnte bisher nicht sicher entschieden werden. Ich halte beides für wahrscheinlich. Cystein ist in bezug auf Peptidbildung den gewöhnlichen Aminosäuren gleich. Beim Cystin gestalten sich die Verhältnisse etwas anders.

Infolge des symmetrischen Baues sind die beiden Carboxyle und die beiden Aminogruppen gleichwertig. Also kann die Anfügung einer gewöhnlichen Aminosäure, z. B. Glykokoll, nur an 2 Stellen erfolgen, und das Peptid bildet nur die beiden Formen



Aber durch den Zutritt des Glykokolls ist das Molekül unsymmetrisch geworden, und eine dritte gewöhnliche Aminosäure würde nun an 5 verschiedenen Stellen eingeführt werden können.

Die Zahl der Isomeren für ein Tripeptid aus 1 Cystin und 2 gewöhnlichen Aminosäuren steigt also auf  $2 \cdot 5 = 10$ .

Daraus folgt für ein

$n$ -Peptid aus 1 Cystin und  $(n-1)$  gewöhnlichen, untereinander verschiedenen Aminosäuren:

$$[17] \quad \text{Zahl der Isomeren} \quad \frac{(n+2)!}{12}$$

Da bei unvollkommener hydrolytischer Spaltung der Proteine bekanntlich Di- und Tripeptide entstehen und es deshalb wünschenswert ist, die mögliche Anzahl der Isomeren zu kennen, so füge ich noch einige Ausdrücke zu, welche die Berechnung allgemein gestatten. Sie gelten nur für die

gewöhnlichen Aminosäuren (Monoaminomonocarbonsäuren) und ohne Berücksichtigung von Tautomerie oder optischer Isomerie.

Anzahl der Dipeptide, die aus  $n$  gewöhnlichen untereinander verschiedenen Aminosäuren entstehen können,

$$[18] \quad n(n-1)$$

Anzahl der Tripeptide

$$[19] \quad n(n-1)(n-2)$$

Die allgemeine Formel für die Anzahl der  $\alpha$ -Peptide, die aus  $n$  gewöhnlichen, untereinander verschiedenen Aminosäuren entstehen können, ist

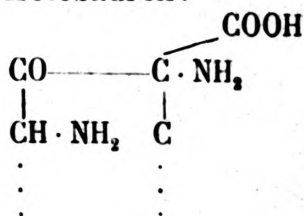
$$[20] \quad \frac{n!}{(n-a)!}$$

z. B. die Zahl der Tetrapeptide, die aus 8 gewöhnlichen Aminosäuren entstehen können, beträgt  $\frac{8!}{(8-4)!} = 1680$

### Proteine.

Daß in den Proteinen Amidbindungen vorkommen, ist durch die Entstehung von Di- und Tripeptiden bei der partiellen Hydrolyse erwiesen, und manche Beobachtungen, wie die Biuretreaktion, das Verhalten gegen Fermente, die relative Beständigkeit gegen Säuren und Alkalien deuten weiter darauf hin, daß diese Peptidbindungen die Hauptrolle spielen.

Allerdings sind auch noch andere Möglichkeiten vorhanden, und ich habe schon vor 10 Jahren darauf hingewiesen,<sup>1)</sup> daß die Anwesenheit von Piperaziningen oder von Äther- bzw. Estergruppen, bedingt durch die Hydroxyle der Oxyaminosäuren, in manchen Proteinen nicht unwahrscheinlich sei. Dagegen halte ich Kohlenstoffbindung zwischen den verschiedenen Aminosäuren für höchst unwahrscheinlich; denn auch die Form der  $\alpha$ -Ketosäuren:



<sup>1)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 39, S. 607 (1906).

die H. Schiff<sup>1)</sup> für die Polyaspartsäuren annahm und die F. Hofmeister<sup>2)</sup> 1902 bei den Proteinen noch für möglich hielt, steht im Widerspruch mit ihren Eigenschaften. Sie würden dann ja eine  $\alpha$ -Aminoketogruppe enthalten, die sich durch große Empfindlichkeit gegen alkalische Oxydationsmittel, z. B. Fehlingsche Lösung, auszeichnet und würden außerdem noch in naher Beziehung zu dem  $\alpha$ -Aminoacetessigester stehen, dessen große Unbeständigkeit bekannt ist.<sup>3)</sup>

Wenn man aber auch von allen Komplikationen der Verkettung absehen will, so bleibt mit den Peptidbindungen allein die Isomerie der Proteine noch mannigfaltig genug. Darauf hat bereits F. Hofmeister hingewiesen in dem eben erwähnten Vortrag, wo er das Proteinmolekül mit einem Mosaikbild von verschiedenfarbigen und verschiedengestalteten Steinen vergleicht und die «schier unerschöpfliche Zahl der Kombinationen» hervorhebt. Der schon vorher ausgesprochenen Vermutung, daß in dem Eiprotoplasma jeder Pflanzen- und Tierspezies eine besondere Art von Eiweißkörpern vorkomme, stehe deshalb vom chemischen Standpunkt aus keine Schwierigkeit im Wege. Allerdings legte Hofmeister seinen Betrachtungen ein Eiweißmolekül von etwa 125 Kernen (Aminosäuren) zugrunde, wie es in dem Hämoglobin gegeben sei.

Nach meiner Ansicht sind aber die Methoden, die man zur Bestimmung der Molekulargröße der Hämoglobine angewandt hat, weniger sicher, als man früher annahm. Obschon sie hübsch krystallisieren, ist die Garantie der Einheitlichkeit doch nicht gegeben, und selbst wenn man diese zugeben und damit die Richtigkeit eines Molekulargewichts von 15000 bis 17000 für manche Hämoglobine anerkennen will, so ist doch noch immer zu beachten, daß das Hämatin nach allem, was wir von seiner Struktur wissen, mehrere Globinreste fixieren kann. Wenn diese nun untereinander gleich sind, so würde

---

<sup>1)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 30, S. 2449 (1897). Ann. Chem., Bd. 303, S. 183 (1898).

<sup>2)</sup> Vortrag auf der Naturforscherversammlung zu Karlsbad 1902.

<sup>3)</sup> S. Gabriel und Th. Posner, Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 27, S. 1141 (1894).

das Isomerieproblem des Hämoglobins auf die Isomerie des viel kleineren Globinmoleküls reduziert sein.

Dagegen stimme ich der Meinung von Hofmeister und vielen anderen Physiologen gerne bei, daß Proteine von 4000—5000 Molekulargewicht keine Seltenheit sind. Wenn man als mittleres Molekulargewicht der Aminosäuren die Zahl 142 annimmt, so würde das einem Gehalte von etwa 30—40 Aminosäuren entsprechen.

Ferner enthalten die biologisch wichtigsten Proteine, auch die kristallisierten, fast alle früher angeführten Aminosäuren und selbst die Protamine, die ursprünglich eine sehr einfache Zusammensetzung zu haben schienen, sind doch durch die Entdeckung ihres Gehaltes an Monoaminosäuren mehr und mehr in die Klasse der komplizierten Gebilde hinaufgerückt.

Man darf allerdings nicht vergessen, daß die Unsicherheit über die Einheitlichkeit der Stoffe auch alle Schlüsse über die Zusammensetzung des Moleküls gefährdet. Immerhin halte ich es für wohl möglich, daß in den typischen Proteinen die Mehrzahl der obigen Aminosäuren vorhanden sind. Um eine Berechnung der Isomeriefälle vornehmen zu können, will ich deshalb als recht wahrscheinlichen Fall ein Proteinmolekül wählen, das aus 30 Mol. Aminosäuren besteht, von denen 18 untereinander verschieden sind; dann würden 12 Aminosäuren mehrfach vorhanden sein. Angenommen, es seien 2, ferner 3 und 3, dann 4 und endlich 5 Aminosäuren untereinander gleich, so würde die Zahl der Isomeren nach der

Formel [3] betragen: 
$$2! \cdot 3! \cdot 3! \cdot 4! \cdot 5! = \frac{30!}{207360} = 2,653 \cdot 10^{32}$$
  
 $= 1,28 \cdot 10^{27}$  (abgerundet), d. i. mehr als tausend Quadrillionen. Dabei ist die Tautomerie der Peptidgruppe noch nicht berücksichtigt. Ferner ist angenommen, daß die Verkettung der Aminosäuren nur in der einfachsten Weise erfolgt ist, wie es bei den Monoaminomonocarbonsäuren geschieht.

Die Zahl würde noch außerordentlich wachsen, wenn man die verschiedenen Bindungsformen der Aminodicarbonsäuren und der Diaminosäuren mit in Betracht zöge, wie es bei den

Polypeptiden geschehen ist. Ob solche Formen tatsächlich bei den Proteinen vorhanden sind, läßt sich allerdings zurzeit schwer beurteilen. Über die Bindung der Aminodicarbonsäuren ist so gut wie gar nichts bekannt. Wir wissen nur, daß bei ihnen der Überschuß an Carboxyl in den Proteinen durch amidartig gebundenes Ammoniak oder auch durch eine entsprechende Menge Diaminosäure neutralisiert ist.

Etwas besser studiert sind die Diaminosäuren. Schon vor 10 Jahren haben Zd. H. Skraup und Ph. Hoernes<sup>1)</sup> gezeigt, daß beim Casein und Leim durch Behandlung mit salpetriger Säure der Lysinanteil zerstört wird, während die andern Aminosäuren, insbesondere auch das Arginin, erhalten bleiben.

Die Wirkung der salpetrigen Säure ist dann von D. D. van Slyke<sup>2)</sup> ausführlich untersucht und zu einem recht brauchbaren Verfahren für die Unterscheidung intakter Aminogruppen von andern stickstoffhaltigen Gruppen ausgebildet worden; denn unter gewissen Bedingungen wird nur die freie Aminogruppe in Stickstoff verwandelt, während der ringförmig gebundene (Piperidin und Piperazin, Imidazolring) oder der Stickstoff der Guanidgruppe und der Peptidgruppe (mit Ausnahme des Glycylglycins<sup>3)</sup>) unversehrt bleiben.

Es lag also nahe, aus den Beobachtungen von Skraup zu folgern, daß bei dem Lysin des Caseins und Glutins eine Aminogruppe frei sei. Ferner ist A. Kossel bei den Protaminen zu dem Schlusse gelangt, daß die Guanidogruppe des Arginins nicht amidartig verkuppelt sei.

Es wäre aber verfrüht, diese Schlüsse zu verallgemeinern und die Möglichkeit einer andern Bindungsform für die Diaminosäuren ganz zu leugnen.

<sup>1)</sup> Monatshefte der Chemie, Bd. 27, S. 631 und 653 (1906); Bd. 28, S. 447 (1907).

<sup>2)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 43, S. 3170 (1910).

<sup>3)</sup> Vgl. E. Fischer und Kölker, Ann. d. Chem., Bd. 340, S. 177 (1905).