UC-NRLF
$B 118 418
www.libtool.com.cn

CHEMIE
DER
EIWEISSKÖRPER

VON

DR. OTTO COHNHEIM

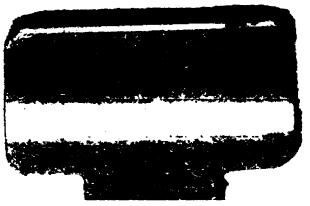
DRITTE AUFLAGE

FRIEDR. VIEWEG & SOHN
BRAUNSCHWEIG.

www.libtool.com.cn

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.

Class



www.libtool.com.cn

www.libtool.com.cn

www.libtool.com.cn

CHEMIE

DER

EIWEISSKÖRPER

www.libtool.com.cn

www.libtool.com.cn

CHEMIE

DER

EIWEISSKÖRPER

VON

DR. OTTO COHNHEIM

A. O. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

DRITTE

VOLLSTÄNDIG NEU BEARBEITETE AUFLAGE

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDR. VIEWEG & SOHN

1911

www.libtool.com.cn

Alle Rechte,
namentlich das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright, 1911, by Friedr. Vieweg & Sohn,
Braunschweig, Germany.

www.libtool.com.cn

MEINER MUTTER

GEWIDMET

237064

www.libtool.com.cn

www.libtool.com.cn

VORWORT ZUR DRITTEN AUFLAGE.

Die erste Auflage dieses Buches wurde 1899 geschrieben. Damals war die moderne Eiweißchemie in den allerersten Anfängen; die Eiweißchemie war durch Jahrzehnte hindurch hauptsächlich von Physiologen getrieben worden, und es handelte sich bei dem Versuche, eine Chemie der Eiweißkörper zu schreiben, hauptsächlich darum, die betreffenden Angaben aus einer unendlichen Fülle physiologischer und medizinischer Arbeiten herauszusuchen, sie zu ordnen, und unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen. In den folgenden Jahren entstand die moderne Eiweißchemie; für die zweite Auflage von 1904 erwies es sich daher als notwendig, den größeren Teil des Buches nicht umzuarbeiten, sondern neu zu schreiben. Dieses Mal liegt die Sache anders. Grundstürzende neue Tatsachen sind nicht bekannt geworden, auch haben sich die Anschauungen über den Aufbau des Eiweiß und über den Bau der prosthetischen, mit dem Eiweiß verbundenen Gruppen, nicht wesentlich geändert. Dafür ist auf den früher gelegten Grundlagen mit dem größten Eifer weitergebaut worden, und das Material, das dieses Mal verarbeitet werden mußte, hat sich gegen 1904 außerordentlich vermehrt. Die Vergrößerung des Umfanges des Buches um fünf Bogen habe ich nicht umgehen können.

Stark verändert sind gegen die zweite Auflage im allgemeinen Teil die zweite Hälfte von Kapitel II, die von den sekundären Abbauprodukten handelt, und Kapitel III über die Konstitution; hier wurde u. a. ein Abschnitt über die Eiweißfermente eingeschaltet. Auch in den Kapiteln über Albumosen und Peptone und über die physikalischen Eigenschaften des Eiweiß mußte manches geändert werden. Eine Tabelle der Spaltungsprodukte

www.libtool.com.cn

habe ich nicht gegeben, da im speziellen Teile alles zusammengestellt ist, was über die Spaltungsprodukte der einzelnen Eiweißkörper aufzufinden war. Im speziellen Teile ist vor allem die Anordnung geändert, wobei ich in vielen Punkten den Vorschlägen der englischen und amerikanischen Nomenklaturkommissionen folgen konnte. Erheblich geändert sind die Abschnitte über die Globuline, z. B. das Myosin. Die Pflanzeneiweiße sind ganz neu geschrieben worden, und ebenso Nucleinsäure und Hämatin.

Von dem Tatsachenmaterial, das aus älteren Zeiten stammt, habe ich 1904 einen bedeutenden Teil über Bord geworfen, insbesondere nur wenige Elementaranalysen aufgenommen. Ich glaube heute, daß mich damals die Begeisterung über die gewaltigen neuen Fortschritte zu weit geführt hat. Es hat sich unterdessen gezeigt, daß die Unterschiede in der Elementarzusammensetzung doch nicht bedeutungslos sind, und ich habe die Analysen neben die Ergebnisse der hydrolytischen Spaltung gesetzt.

Was die Auswahl der Literatur anlangt, so habe ich versucht, den derzeitigen Stand möglichst vollständig wiederzugeben, von älteren Arbeiten dagegen nur die historisch wichtigen berücksichtigt. Ich glaube damit dem Zweck des Buches am besten zu entsprechen: wer sich über irgend eine Frage der Eiweißchemie unterrichten will, soll die wirklich festgelegten Tatsachen und die heute geltenden Anschauungen finden. Doch habe ich die Zitate, wenn irgend angängig, so eingerichtet, daß es möglich ist, von den zitierten Arbeiten aus die übrige Literatur zu finden. Widerlegte Anschauungen und Arbeiten habe ich, wenn die Frage entschieden schien, nicht aufgenommen.

Die Literatur ist bis gegen Ende 1910 berücksichtigt.

Heidelberg, im Mai 1911.

Otto Cohnheim.

www.libtool.com.cn

INHALTSVERZEICHNIS.

A. Allgemeiner Teil.

Seite

Einleitung 1

I. Reaktionen der Eiweißkörper 3

1. Farbenreaktionen 3
2. Fällungsreaktionen 7

II. Spaltungsprodukte 12

Primäre Spaltungsprodukte 12

Historische Entwickelung 13. — Allgemeines 15. — Glykokoll 20. — Alanin 21. — Valin 21. — Leucin 22. — Isoleucin 23. — Asparaginsäure 24. — Glutaminsäure 24. — Prolin 25. — Oxypyrrolidincarbonsäure 26. — Phenylalanin 26. — Tyrosin 27. — Tryptophan 29. — Histidin 31. — Ornithin 33. — Lysin 33. — Harnstoff, Arginin 34. — Serin 36. — Cystin 37. — Ammoniak 38. — Weitere Spaltungsprodukte 40. — Humine 42.

Bestimmung der Aminosäuren und die quantitative Zusammensetzung der Eiweißkörper 44

Sekundäre Abbauprodukte der Aminosäuren 51

Alkalispaltung 51. — Überhitzter Dampf 52. — Permanganat 52. — Wasserstoffsuperoxyd 53. — Salpetrige Säure 54. — Salpetersäure 54. — Brom 55. — Natriumhypochlorit 55.

Zersetzung des Eiweiß im Stoffwechsel lebender Wesen, Bakterien, Pflanzen, Tiere 56

Hefe 56. — Fäulnis 57. — Pflanzen 61. — Tiere 63.

III. Konstitution 68

1. Peptidbindung 68

Biuretreaktion 71. — Doppelcharakter als Säuren und Basen 72.

2. Arginin 73
3. Die Anordnung der Bausteine im Eiweiß 74

Anti- und Hemigruppe 74. — Definition 80.

Der Schwefelgehalt des Eiweiß 80
Die Kohlehydratgruppe im Eiweiß 83
Die Eiweißfermente 89

Seite

IV. Albumosen und Peptone 98

Begriff, Beschreibung, Reaktionen 98.

Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung 103

Picks Einteilung 104. — Pepsin-Peptone 107. — Abiurete Körper 108. — Histopepton 109. — Hemielastin 110. — Antialbumid, Plasteine 110.

Albumosen, Peptone, Kyrine und Peptide durch Säurewirkung 112

Kyrine 112. — Protone 114. — Peptide 114.

Albumosen und Peptone durch Alkaliwirkung 115

Atmidalbumosen 115.

Peptone der Trypsinverdauung 116

Vorkommen von Albumosen und Peptonen 118

Oxyproteinsäure 119. — Fleischsäure 120.

V. Eiweißsalze 123

1. Theoretisches 123

Die Aminosäuren als amphotere Elektrolyte 123. — Eiweißkörper als amphotere Elektrolyte 125. — Hydrolytische Dissoziation 125. — Nicht dissoziierte Salze 130. — Eiweißkörper als Säuren und Basen 131. — Eiweißkörper und Neutralsalze 132.

2. Die einzelnen Salze 133

Salze mit Anilinfarben. Mikroskopische Färbungen 134.

VI. Halogeneiweiße und Verwandtes 137

Jodeiweiße 137

Natürliche Jodeiweiße, Jodothyrin, Jodospongin, Gorgonin 140.

Brom-, Chlor-, Fluoreiweiße 142

Nitrosubstitutionsprodukte 143

Oxyprot- oder Oxyprotsulfonsäure 143

Oxyprotein 145

Verbindungen mit Aldehyden usw. 146

VII. Die physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper . . 148

Die Eiweißkörper als Kolloide 148

Goldzahl 149. — Mastix usw. 151.

Die Denaturierung der Eiweißkörper 152

Koagulation durch Erwärmen 153. — Koagulationstemperatur 157. — Andere Methoden der Denaturierung 158.

Die Spaltung des Eiweiß durch Säuren und Alkalien . 160

Gerinnung 164

Aussalzen 164

Eiweißkristalle 168

Zusammensetzung, Molekulargewicht und verwandte Eigenschaften 170

www.libtool.com.cn

B. Spezieller Teil.

Seite

Einteilung 174

Schema 177. — Spezifität 178.

A. Die einfachen Eiweiße 180

I. Die Albumine 180

Serumalbumin 181. — Eieralbumin 183. — Milchalbumin 187. — Andere Albumine 187.

II. Die Globuline 188

Serumglobulin 190

Fibrinogen und Fibrin 193

Milchglobulin 197

Eierglobulin 198

Percaglobulin 198

Kristallin 199

Pankreasglobulin 199

Kristallinisches Globulin aus Harn 199

Harneiweiß von Bence-Jones 200

Organglobuline 292

Myosin 204

Pflanzenglobuline 211

a) Globuline aus Ölsamen 215

Edestin, Excelsin, Amandin. Corylin usw. 215.

b) Globuline aus Leguminosensamen 219

Phaseolin, Legumin, Conglutin, Vignin, Glycinin usw. 219.

c) Globuline der Getreidearten 222

III. Die alkohollöslichen Eiweißkörper der Getreidearten . 224

Gliadin 224. — Hordein 226. — Zein 227.

IV. Histone 228

Histon aus Thymus 231. — Histon aus Vogelblutkörperchen 232. — Histon aus Fischsperma 232.

V. Protamine 233

Eigenschaften der Protamine 237.

VI. Gerüsteiweiße (früher Albuminoide) 239

1. Kollagen. Leim 242

Besondere Arten des Kollagens 250

Knorpel 251. — Knochen 252. — Avertebraten 252. — Glutolin 252.

2. Keratin 252

Eischalen 256. — Koilin 256. — Neurokeratin 257.

3. Elastin 258

4. Fibroin und Seidenleim 260

5 Spongin, Gorgonin 264

6. Konchiolin 265

7. Amyloid 266

8. Ichthylepidin 268

9. Andere Gerüsteiweiße (Albumoide). 269

Sarkolemm, Membranin 269. — Knochen und Knorpel 270. — Linse 270. — Chorda dorsalis 271. — Fischschuppen 271. — Darmschleimhaut (Reticulin) 271.

Anhang: Melanine 272

Seite

B. Die Proteide 276
I. Phosphoproteide 276
1. Casein der Kuhmilch 279
Casein anderer Milchsorten 288
2. Vitellin 289
3. Ichthuline 291
4. Phosphoproteide der Zellen 292
5. Mucinähnliche Phosphoproteide 293
II. Nucleoproteide 294
a) Nucleinsäure 294
Fermente 303. — Guanylsäure. Inosinsäure 304. — Eisengehalt. Plasminsäure 306.
b) Nucleoproteide 307
Zusammenfügung 309. — Nucleine 310.
c) Die einzelnen Nucleoproteide und Nucleinsäuren 312
Sperma 312. — Thymus (Nucleohiston) 313. — Vogelblutkörperchen 316. — Pankreas 316. — Magensaft 317. — Schilddrüse 317. — Nebennieren 318. — Leber 318. — Andere tierische Organe 318. — Bakterien 319. — Pflanzen 320.
III. Hämoglobin und Verwandte 320
Hämatin und seine Derivate 321
Bau 321. — Hämin 324. — Hämatin 326. — Hämochromogen 327. — Hämatoporphyrin 329. — Mesoporphyrin 331. — Hämopyrrol 331. — Beziehungen des Hämatins zu anderen natürlich vorkommenden Farbstoffen (Chlorophyll, Urobilin, Bilirubin) 331.
Globin 333
Hämoglobin 335
Analysen 336.
Die Verbindungen des Hämoglobins mit Gasen und seine optischen Eigenschaften 340
Oxyhämoglobin 341. — Methämoglobin 345. — Acidhämoglobin 349. — Kohlenoxydhämoglobin 350. — Stickoxydhämoglobin 353. — Sulfhämoglobin 353. — Carbohämoglobin 354. — Cyanmethämoglobin 355.
Die Kristalle des Hämoglobins und Oxyhämoglobins . 356
Anhang (Hämocyanin, Phykoerythrin und Phykocyan, Crenilabrus pavo) 360
IV. Die Glykoproteide 361
A. Mucine 363
Pseudo- und Paramucin 368.
B. Mucoide 370
Chondromucoid und Chondroitinschwefelsäure 370. — Sehnen, Knochen, Haut 374. — Glaskörper, Cornea, Nabelstrang 376. Ovimucoid 377. — Serummucoid 378. — Harnmucoid 378. — Ascites 378. — Eihüllen der Kephalopoden 379.
C. Phosphoglykoproteide 380

UNIV. OF CALIFORNIA

www.libtool.com.cn

Allgemeiner Teil.

Einleitung.

Die Eiweißkörper oder Proteinstoffe bilden eine scharf abgegrenzte Klasse von organischen Verbindungen, die in ihrem natürlichen Vorkommen und in ihren Eigenschaften seit lange bekannt sind, und deren Konstitution in ihren Grundzügen erforscht ist. Sie bestehen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel in einem ziemlich konstanten Verhältnis und setzen sich in der Hauptsache aus bestimmten α-Aminosäuren zusammen, die als Säureamide miteinander verkoppelt sind. Diese Struktur gibt ihnen eine solche Gleichartigkeit des chemischen Verhaltens, daß man über die Zugehörigkeit eines Körpers zu der Klasse kaum jemals im Zweifel sein kann. Synthetisch dargestellt sind bisher nur die allerersten Glieder der Reihe.

Historisch hat man mit dem Namen „Eiweißkörper" zuerst die kolloidalen Eiweißkörper bezeichnet, die in der Natur vorkommen und den größten und wichtigsten Teil der lebenden Pflanzen und Tiere bilden. Erstens enthalten die Flüssigkeiten der Tiere und Pflanzen, Blut, Lymphe, Zellsaft usw., Eiweißkörper in gelöster Form. Zweitens bilden die Eiweißkörper, der Hauptmasse nach Proteide, zusammen mit anderen organischen und unorganischen Substanzen das merkwürdige, zwischen dem festen und flüssigen Aggregatzustande in der Mitte stehende Gemenge von eigenartiger Struktur, das man das lebendige Protoplasma der tierischen und pflanzlichen Zellen und Gewebe nennt. Aus den Organen lassen sich die Eiweißkörper teils durch einfaches Auflösen, teils aber nur durch stärker verändernde Eingriffe in Lösung bringen. Ein dritter Teil der Eiweißkörper ist als Ernährungsmaterial wachsender Embryonen in Pflanzen, seltener den Eiern von Tieren, in fester, zum Teil kristallinischer Form abgelagert.

Später fand man, daß im Tierkörper weit verbreitet Stoffe vorkommen, die in Zusammensetzung und Reaktionen mit den Eiweißkörpern nahe übereinstimmen, sich aber physikalisch dadurch von ihnen unterscheiden, daß sie feste Körper sind, und die Gerüstsubstanzen der Tiere bilden. Sie wurden als „eiweißähnliche Körper" oder Albuminoide bezeichnet, während wir heute keinen Grund haben, sie von den

übrigen natürlichen Eiweißkörpern zu trennen. Eine weitere Ausdehnung erfuhr der Begriff, als man Körper kennen lernte, die aus der Verbindung eines Eiweißkörpers mit einem anderen chemischen Körper bestanden. Sie werden in der deutschen Literatur allgemein als Proteide bezeichnet.

www.libtool.com.cn

Die beiden Gruppen der nativen oder einfachen oder Eiweißkörper im engeren Sinne und der Proteide oder zusammengesetzten Eiweißkörper kommen in der Natur vor. Ihnen gegenüber stehen die eiweißartigen Spaltungsprodukte und Derivate, die Albumosen, Peptone usw., die chemisch durchaus Eiweißkörper sind, sich von den anderen Eiweißen aber durch den Mangel des kolloidalen Charakters und durch ihren Ursprung unterscheiden. Sie kommen einmal in der Natur, als Produkte der Verdauung und des Stoffwechsels, vor, sodann aber werden sie künstlich durch Spaltung der anderen Eiweiße dargestellt. Ihnen schließen sich die synthetisch dargestellten Peptide an.

In der englischen Literatur wurde bisher der Ausdruck „Proteids“ für alle Eiweißkörper im weitesten Sinne, im Französischen ebenso der Name „Substances albuminoïdes“ gebraucht; neuerdings haben sich die englischen und amerikanischen physiologischen Chemiker geeinigt, den Namen „Proteids“ ganz aufzugeben und alle Eiweißkörper „Proteins“ zu nennen, die in „simple“, „conjugated“ und „derived proteins“ zerfallen.

www.libtool.com.cn

Kapitel I.

Reaktionen der Eiweißkörper.

Als chemisch übereinstimmend gebaute Körper haben die Eiweiße eine Reihe von Reaktionen miteinander gemein, von denen zwar keine an sich für das Eiweiß charakteristisch ist, die aber, wenn sie alle oder doch mehrere von ihnen zusammen auftreten, einen Körper als Eiweiß erkennen lassen.

I. Die Farbenreaktionen.

Mit Ausnahme der Biuretreaktion ist keine der Farbenreaktionen dem Eiweiß als solchem eigentümlich, sie kommen vielmehr alle gewissen anderen Komplexen beziehentlich Atomgruppierungen zu und werden von dem Eiweiß deshalb gegeben, weil diese Gruppen im Eiweißmolekül in reaktionsfähiger Form enthalten sind. Sie beweisen daher die An- oder Abwesenheit der betreffenden Gruppe und dienen dadurch zur Charakterisierung der einzelnen Eiweißkörper.

1. Die Biuretreaktion.

Fügt man zu einer wässerigen Eiweißlösung eine reichliche Menge Natron- oder Kalilauge und wenige Tropfen einer verdünnten Lösung von Kupfersulfat, so entsteht bei den nativen Eiweißkörpern eine blau- bis rotviolette, bei den Umwandlungsprodukten, den Albumosen und Peptonen, sowie bei einigen Vitellinen und den Histonen eine rein rote Färbung. Für die praktische Ausführung ist von Wichtigkeit, daß ein Überschuß von Kupfersulfat infolge der entstehenden Blaufärbung die Reaktion verdeckt. Auch darf bei Ausführung der Biuretreaktion nicht erwärmt werden, da heiße Natronlauge viele Peptone zersetzt. Die Reaktion scheint zuerst von Rose[1]) beobachtet worden zu sein, ihr Zustandekommen ist aber erst von Schiff aufgeklärt worden. Näheres s. Kap. III.

Die Biuretreaktion ist dadurch von einer besonderen Wichtigkeit, daß sie im Gegensatz zu den anderen Reaktionen, mit einer Ausnahme, keinem der nicht mehr eiweißartigen Spaltungsprodukte des

[1]) F. Rose, Poggendorffs Ann. 28, 132 (1833).

www.ibtool.com.cn

Eiweiß zukommt. Sie wird daher allgemein zur Abgrenzung des Eiweiß gegen seine einfacheren Spaltungsprodukte benutzt und gewöhnlich als die wichtigste Farbenreaktion der Eiweißkörper bezeichnet. Denn da Biuret, Malonamid, Oxamid usw. in der Natur nicht vorkommen und bei physiologisch-chemischen Arbeiten nicht auftreten, so beweist sie das Vorhandensein von Körpern der Eiweißgruppe. Wenn das Eiweiß durch Fermente oder Säuren zerstört wurde, so sah man das Verschwinden der Biuretreaktion als den Beweis der vollständigen Zertrümmerung des Eiweiß an. Diese Wertschätzung ist übertrieben. Denn es existieren Körper, die keine Aminosäuren sind, sondern bei der Spaltung Aminosäuren liefern, also sich ähnlich wie die Peptone verhalten, aber keine Biuretreaktion geben. Sie sind von Zunz[1]), Pick[2]), Pfaundler[3]) und Reach[4]) bei der Pepsin-, von E. Fischer und Abderhalden[5]) bei der Trypsinverdauung, später auch bei manchen anderen Spaltungen[6]) nachgewiesen worden. Hofmeister[6]) bezeichnet sie als Peptoide, E. Fischer[5]) wie die synthetischen Körper als Peptide. Da sie durch die Eiweißfermente spaltbar sind und bei der Säurespaltung[5]) genau dieselben Aminosäuren liefern wie die Peptone, liegt kein Grund vor, sie nur wegen der mangelnden Biuretreaktion von diesen zu trennen. Vgl. Kap. III und IV.

Die Biuretreaktion ist nicht gleichmäßig, sondern es finden sich große Unterschiede in der Farbe und in der Empfindlichkeit. Peptone kann man nach Neumeister[7]) noch in einer Verdünnung von 1:100000 nachweisen, und ihre Reaktion ist rein rot, für Albumosen ist die Empfindlichkeit nach Kühne[8]) geringer, und die Färbung spielt ins Violette, bei den nativen Eiweißen ist die Farbe violett und die Empfindlichkeit noch geringer. Der Unterschied kann nicht in der Molekulargröße und Ähnlichem beruhen, da E. Fischer und Schiff derartige Differenzen auch bei ihren synthetischen Produkten gesehen haben. Welche Substitutionen aber daran schuld sind, ist unbekannt. Vgl. Kap. III. Bei den höheren Eiweißen wird die Beurteilung noch dadurch erschwert, daß die starke Natronlauge Eiweiß und Albumosen spaltet. Auch hat Siegfried[9]) beobachtet, daß die Biuretreaktion durch die Gegenwart anderer Körper verdeckt werden kann.

Nach Goto[10]) geben die stark basischen Protone die Biuretreaktion ohne Alkalizusatz, nach Henze[11]) das kupferhaltige Hämo-

---

[1]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899); Hofmeisters Beiträge **2**, 435 (1902); **3**, 339 (1902). — [2]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [3]) M. Pfaundler, ibid. **30**, 90 (1900). — [4]) F. Reach, Hofmeisters Beiträge **4**, 139 (1903). — [5]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [6]) F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiol. von Asher u. Spiro, I, **1**, 759 (1902). — [7]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 324 (1890). — [8]) W. Kühne, ibid. **29**, 308 (1892). — [9]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902). — [10]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1902). — [11]) M. Henze, ibid. **33**, 370 (1901).

www.libtool.com.cn

cyanin ohne Kupferzusatz. Statt der Kupfersalze kann man nach Schiff auch die Nickelsalze nehmen. Man erhält dann eine orangerote Farbe.

2. Die Xanthoproteinreaktion.

Fügt man zu einer wässerigen Eiweißlösung starke Salpetersäure, so tritt entweder schon in der Kälte, in der Regel erst beim Erwärmen eine tiefe, dunkle Gelbfärbung ein, die beim Zusatz von überschüssiger Natronlauge rotbraun, mit Ammoniak schön orangefarben wird. Die Reaktion beruht auf der Bildung von Nitroderivaten [1]) und ist nach Salkowski [2]) und Rohde [3]) der Indolgruppe im Tryptophan und den Benzolderivaten zuzuschreiben. Sie kommt allen Eiweißen, außerdem aber auch vielen anderen Körpern, Huminsubstanzen usw. zu.

3. Die Millonsche Reaktion.

Kocht man Eiweiß in wässeriger Lösung oder Eiweiß in Substanz in Wasser aufgeschwemmt mit dem sogenannten Millonschen Reagens, einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, so färbt sich die Flüssigkeit wie der entstandene Niederschlag rosa bis schwarzrot. Die Reaktion wird von allen Benzolderivaten gegeben, die einen Wasserstoff durch die Hydroxylgruppe ersetzt haben; sie entspricht im Eiweiß der Tyrosingruppe, der einzigen Oxyphenylgruppe [4]). Eintritt von Jod in das Tyrosinmolekül verhindert die Millonsche Reaktion, die daher von Jodeiweißen nicht gegeben wird. Chlornatrium in etwas stärkerer Konzentration verhindert die Reaktion.

4. Die Paulysche Diazoreaktion.

Versetzt [5]) man eine Eiweißlösung mit Soda und fügt 3 bis 5 ccm einer Sodalösung hinzu, die einige Centigramm Diazobenzolsulfosäure enthält — die am besten frisch aus Sulfanilsäure bereitet wird —, so tritt eine kirschrote Färbung ein, die beim Verdünnen mit Wasser beständig ist. Beim Ansäuern nimmt die Lösung einen orangeroten Ton an. Die Reaktion wird von den Eiweißspaltungsprodukten Tyrosin und Histidin gegeben und kommt, da beide sehr verbreitet sind, den meisten Eiweißkörpern zu.

---

[1]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe, Habilitationsschrift. Straßburg 1899. — [2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 215 (1887). — [3]) E. Rohde, ibid. **44**, 161 (1905). — [4]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 361 (1901). — [5]) H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 508 (1904).

www.libtool.com.cn

5. Die Schwefelbleireaktion.

Wenn man Eiweiß mit Alkalilauge und einem Bleisalz kocht, so bildet sich ein schwarzer Niederschlag, oder doch zum mindesten eine Schwarz- oder Braunfärbung. Die Reaktion beruht auf der Abspaltung von Schwefelwasserstoff und der darauf folgenden Bildung von Schwefelblei; das Bleisalz kann auch durch jedes andere Metallsalz, das ein schwarzes oder dunkles Sulfid hat, ersetzt werden. Die weitaus meisten Eiweißkörper geben die Reaktion, da sie alle schwefelhaltig sind. Vgl. Kap. III.

6. Die Reaktion von Molisch.

Fügt man zu einer Eiweißlösung einige Tropfen einer alkoholischen Lösung von α-Naphthol hinzu und versetzt das Gemisch mit konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man eine violette Färbung, die auf Zusatz von Alkohol, Äther oder Kalilauge gelb wird. Thymol statt des α-Naphthol gibt eine karminrote Färbung, die beim Verdünnen grün wird.

Am empfindlichsten ist die Reaktion, wenn man die konzentrierte Schwefelsäure vorsichtig unterschichtet und die Bildung eines farbigen Ringes an der Berührungsstelle beobachtet. Die Reaktion wurde von Molisch [1]) als für die Kohlehydrate charakteristisch angegeben, Seegen [2]) bewies dann, daß auch alle Eiweißkörper sie zeigen. Sie beruht darauf, daß aus den Kohlehydraten durch die Einwirkung der konzentrierten Säure Furfurol gebildet wird und dann dieses mit dem α-Naphthol oder Thymol die Färbung gibt [3]). Die Reaktion ist also eine Furfurol- und damit eine Reaktion auf Kohlehydrate; man schließt aus ihr auf die Anwesenheit einer Kohlehydratgruppe im Eiweiß; sie wird auch nur von dem diese enthaltenden Komplex im Eiweiß gegeben. Es ist indessen zu bemerken, daß die Reaktion ganz außerordentlich empfindlich ist und in sehr vielen Fällen nur auf der Anwesenheit von Spuren von Kohlehydraten beruht, die an dem Eiweiß haften [4]). Vgl. Kap. III.

7. Die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins.

Adamkiewicz [5]) beschrieb folgende Reaktion: Löst man trockenes, möglichst entfettetes Eiweiß in Eisessig und setzt konzentrierte Schwefelsäure hinzu, so bilden sich an der Berührungsstelle rote, grüne und violette Ringe. Beim Umschütteln nimmt die ganze Flüssigkeit

---

[1]) H. Molisch, Mon.-Hefte f. Chem. 7, 198 (1888). — [2]) J. Seegen, Zentralbl. f. d. medizin. Wiss. 1886, S. 785 u. 801. — [3]) F. Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 492 (1887); L. v. Udranszky, ibid. 12, 389 (1888); 68, 88 (1910). — [4]) T. B. Osborne a. J. F. Harris, Journ. of the American Chemical Society 25, 474 (1903). — [5]) A. Adamkiewicz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 9, 156 (1874); Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 8, I, 161 (1875).

die Färbung an. Im Spektrum zeigt sich ein breites Band von Blau bis Gelb [1]). Später zeigten Hopkins und Cole [2]), daß die Reaktion gar nicht durch Eisessig hervorgerufen wird, sondern durch Glyoxylsäure, die meist im Eisessig enthalten ist. Sie geben folgende Vorschrift: Man fügt zu einer wässerigen Eiweißlösung etwas Glyoxylsäure — die man sich leicht bereiten kann, indem man in starke Oxalsäure etwas Natriumamalgam wirft und nach beendeter Gasentwickelung filtriert — und dann konzentrierte Schwefelsäure. Es entsteht eine schön blauviolette Färbung. Sehr empfindlich ist die Reaktion, wenn man unterschichtet und die Bildung eines Ringes beobachtet. Die Reaktion wird, wie ebenfalls Hopkins und Cole [3]) gezeigt haben, durch das Tryptophan oder die Indolaminopropionsäure bedingt.

8. Die Reaktion von Liebermann [4]).

Trockenes, mit Alkohol und Äther gereinigtes und entfettetes Eiweiß nimmt, mit rauchender Salzsäure gekocht, eine tiefblaue bis blauviolette Färbung an. Die Reaktion beruht darauf, daß auch der Äther häufig Glyoxylsäure enthält [5]). Sie ist also mit der vorigen identisch und hat daher keine Bedeutung mehr.

9. Andere Tryptophan-Aldehydreaktionen.

Unter gewissen Bedingungen geben die meisten Aldehyde, besonders die aromatischen, ähnliche Farbenreaktionen mit der Tryptophangruppe des Eiweiß [5]) [6]), besonders schöne und charakteristische Färbungen treten indessen nur bei bestimmten aromatischen Aldehyden auf, wenn sie mit Tryptophan oder tryptophanhaltigem Eiweiß und starker Salz- oder Schwefelsäure in Berührung kommen [7]). Die Gegenwart anderer Aldehyde stört die Reaktion. p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlichs Reagens) gibt eine rotviolette Farbe, die nach kurzer Zeit prachtvoll dunkelviolett wird; p-Nitrobenzaldehyd gibt eine sehr intensive grüne Farbe von großer Beständigkeit; Vanillin eine sehr schöne rote Färbung. Zusatz von etwas Natriumnitrit bewirkt bei allen dreien Blaufärbung [8]).

II. Die Fällungsreaktionen.

Im allgemeinen sind die Eiweißkörper nur in Wasser löslich und werden daher durch die meisten anderen Flüssigkeiten gefällt; am

[1]) F. Bardachzi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 145 (1906). — [2]) F. G. Hopkins a. S. W. Cole, Proc. of the Royal Soc. **68**, 21 (1901). — [3]) Dieselben, Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901). — [4]) L. Liebermann, Zentralbl. f. d. medizin. Wiss. 1887, S. 371. — [5]) S. W. Cole, Journ. of Physiol. **30**, 311 (1903). — [6]) G. W. Heimrod u. P. A. Levene, Biochem. Zeitschr. **25**, 18 (1910). — [7]) E. Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 161 (1905). — [8]) F. A. Steensma, ibid. **47**, 25 (1906).

wichtigsten ist die Fällung mit Alkohol. In absolutem Alkohol sind alle Eiweißkörper unlöslich, der Grad der fällenden Verdünnung ist dagegen bei den einzelnen Eiweißkörpern sehr verschieden und dient zu ihrer Charakterisierung [1]).

Die Chloride und Natronsalze des Eiweiß, zumal des denaturierten Eiweiß, sind in Alkohol viel löslicher als die Eiweiße selbst. Wie Basen verhalten sich nach Spiro [2]) Harnstoff und alkohollösliche Salze, indem sie die Löslichkeit in Alkohol erhöhen. Von anderen Alkoholen fand Spiro ein zunehmendes Eiweißfällungsvermögen der höheren Glieder. Von den aromatischen Alkoholen fällt Phenol am besten, die höheren abnehmend schwächer; in stärkerer Konzentration lösen sie wieder auf [2]). Wie Alkohol fällen Aceton [3]) und Chloroform [4]).

Von dem Aussalzen, von der Hitzekoagulation und dem Ausflocken wird in Kap. VII die Rede sein.

Mit einer Reihe von Säuren und Basen bilden die Eiweißkörper schwer- oder unlösliche Verbindungen und werden so aus wässeriger Lösung gefällt. Diese Fällungsreaktionen zeigen bei den kolloidalen Eiweißkörpern eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die ebenfalls in Kap. VII besprochen werden. Bei den Albumosen und Peptonen treten die Fällungen schwerer ein als bei den eigentlichen Eiweißen, und um so schwerer, je weiter sie vom Eiweiß abstehen. Näheres s. Kap. IV.

1. Die Fällungen der Eiweißkörper mit Salzen der Schwermetalle.

Sie erfolgen bei jeder Reaktion. Die Fällungen sind im Überschuß des Eiweiß und des Metallsalzes löslich (vgl. Kap. V). Von dem Myogen [5]) der Muskeln und dem Hämoglobin [6]) wird angegeben, daß sie durch Schwermetalle nur bei Gegenwart von Alkalisalzen gefällt werden.

Fast alle Schwermetalle fällen, häufige Anwendung finden davon die folgenden:

1. Eisenchlorid und Eisenacetat; sie wurden von P. Müller [7]), Schmidt-Mülheim [8]), Siegfried [9]) u. a. angewendet. Im Überschuß des Eisenchlorids lösen sich die Eiweißfällungen leicht auf.

---

[1]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903). — [2]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903). — [3]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 508 (1910); Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 246 (1910). — [4]) E. Salkowski, ibid. **31**, 329 (1901). — [5]) O. v. Fürth, Archiv f. experiment. Pathолog. und Pharmak. **36**, 231 (1895). — [6]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899). — [7]) P. Müller, ibid. **26**, 48 (1898). — [8]) Schmidt-Mülheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 33. — [9]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); Derselbe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 401.

www.libtool.com.cn

2. Kupfersulfat und das noch empfindlichere Kupferacetat.

3. Quecksilberchlorid. Es fällt nach Kühne[1]), Neumeister[2]) und Siegfried[3]) auch die letzten noch eiweißartigen Spaltungsprodukte, die Peptone, doch sind diese Fällungen vielleicht nicht Schwermetallfällungen. Wegen seiner desinfizierenden Eigenschaften ist es von praktischer Wichtigkeit.

4. Bleiacetat, basisches und neutrales; es wurde von Hofmeister[4]) als sehr vollständiges Fällungsmittel empfohlen.

5. Zinkacetat wurde von Abeles[5]) verwendet.

6. Uranylacetat wurde von Jacoby[6]) und Glässner[7]) bei der Reinigung der Fermente von Eiweißkörpern benutzt.

Chittenden und Whitehouse[8]) untersuchten Platin-, Kobalt- und viele andere Schwermetallsalze.

Außer von den Schwermetallen wird das Eiweiß von einer Reihe organischer Basen, Farbbasen, gefällt[9]). Heidenhain fand starke Eiweißfällung durch Malachitgrün, Brillantgrün, Neufuchsin, Auramin, Phenosafranin und Rosanilinacetat, schwächere durch Nilblau, Vesuvin, Thioninblau, Toluidinblau, Methylgrün, Methylviolett, Chrysoidin, Neutralrot und Neutralviolett. Näheres s. Kap. V und VII.

Analog verhalten sich einige basische Eiweißkörper, die Histone und Protamine, die in alkalischer Reaktion anderes Eiweiß fällen.

2. Fällung durch Säuren.

Alkaloidreagenzien.

Als organische Base wird das Eiweiß durch eine Reihe komplexer[10]) organischer Säuren, die sogenannten Alkaloidreagenzien, gefällt. Da aber die Eiweißkörper sehr schwache Basen sind, so werden die Salze, das phosphorwolframsaure usw. Eiweiß, durch die Ionen des Wassers dissoziiert, und die Niederschläge bilden sich nur bei einem Überschuß von Säure. Bei alkalischer Reaktion lösen sie sich wieder auf; nur einige stärker basische Eiweiße, die Histone, das Histopepton und besonders die Protamine, werden auch bei schwach alkalischer oder mindestens neutraler Reaktion gefällt. Schon bei den eigentlichen Eiweißen, noch mehr bei den Peptonen und einem Teil der Albumosen sind die Niederschläge im Überschuß des Fällungsmittels löslich.

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biolog. **22**, 423 (1885). — [2]) R. Neumeister, ibid. **26**, 234 (1890). — [3]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902). — [4]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 288 (1878). — [5]) M. Abeles, ibid. **15**, 495 (1891). — [6]) M. Jacoby, ibid. **30**, 135 (1900). — [7]) K. Glässner, Hofmeisters Beitr. I, 1 (1901). — [8]) R. H. Chittenden und H. H. Whitehouse, Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 11 (1887). — [9]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115 (1902). — [10]) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 775 (1903).

www.libtool.com.cn

Die wichtigsten Alkaloidreagenzien sind:

Phosphorwolframsäure.
Phosphormolybdänsäure.

Beide fällen auch einen Teil der nicht eiweißartigen Eiweißspaltungsprodukte, und besonders die Phosphorwolframsäure wird sehr häufig angewendet. Sie fällt auch einen großen Teil der Peptone, aber in der Regel nicht vollständig. Vgl. Kap. IV. Phosphorwolframsaure Peptone sind in Aceton [1]) und Alkohol [2]) löslich.

Gerbsäure.

Hedin gibt folgende Vorschrift [1]): 70 g Gerbsäure, 100 g Kochsalz, 50 ccm Eisessig, Wasser ad 1000.

Gerbsäure fällt auch einen Teil der Peptone, aber nicht vollständig. Vgl. Kap. IV. Auch gerbsaure Peptone sind in Aceton löslich [1]).

Ferrocyanwasserstoffsäure, meist in der Form von Essigsäure und Ferrocyankalium angewendet, auch klinische Eiweißprobe.

Trichloressigsäure.
Pikrinsäure.

Pikrinsäure mit Zusatz von Essigsäure unter dem Namen „Essbachsches Reagens“ als klinische Eiweißprobe verwendet.

Jodjodwasserstoffsäure, Jodquecksilber-, Jodwismut-, Jodcadmiumjodwasserstoffsäure, meist in der Form von Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium usw. plus Salzsäure. Jodquecksilberjodkalium mit Salzsäure heißt Brückesches Reagens. Für Peptonfällungen gibt Kossel [1]) die Vorschrift: 50 g Jodnatrium und 100 g Jodwismut werden in 100 ccm 0,5 proz. Jodwasserstoffsäure gelöst. Das Fällungsvermögen dieser und wohl auch anderer Alkaloidreagenzien für Peptone nimmt zu, wenn die Lösung reichlich Neutralsalze enthält [3]).

Auch Platinchlorid, Metaphosphorsäure, Wolframsäure, Allotellursäure fällen nach Mylius [4]), ebenso Bromwasser [5]). Ferner gehören hierher, wie Heidenhain [6]) gefunden hat, die meisten sauren Anilinfarben, von denen einige, Violettschwarz, Ponceau, Palatinrot und Neucoccin, bei saurer Reaktion vielleicht die empfindlichsten Eiweißfällungsmittel überhaupt sind. Fällende Eigenschaften besitzen auch einige komplizierte organische Säuren, wie Nucleinsäure [7]), Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure [7]), auch sie nur bei saurer Reaktion.

Etwas verschieden von den besprochenen ist die Fällung der Eiweißkörper, auch eines Teiles der Albumosen, durch starke Mineral-

---

[1]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 166 (1910). — [2]) M. Cremer, Sitzungsber. d. Ges. f. Morpholog. u. Physiol. in München, 1898, Heft III. — [3]) O. Cohnheim u. H. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900). — [4]) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 775 (1903). — [5]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 516 (1908). — [6]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115 (1902). — [7]) Siehe dort.

www.libtool.com.cn

säuren, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure. Von diesen ist wichtig nur die Salpetersäure. Die Reaktion mit Salpetersäure ist sehr empfindlich und wird daher als klinische Eiweißprobe im Harn angewandt. Die eigentlichen Eiweiße lösen sich im Überschuß der Salpetersäure und beim Erwärmen nicht, wohl aber die Albumosen. Beim Erkalten kommt der Niederschlag wieder. Beim Erwärmen tritt nebenher die Xanthoproteinreaktion auf.

Eine weitere Reaktion [1]) mancher Eiweißkörper besteht darin, daß sie bei Zusatz von Schwefel Schwefelwasserstoff entwickeln. Die Reaktion kommt u. a. dem Eieralbumin und dem Stromaeiweiß der roten Blutkörperchen zu. Durch Erhitzen und Fällung des Eiweiß wird sie nicht vernichtet.

---

[1]) A. Heffter, Beitr. chem. Phys. u. Path. 5, 213 (1904); H. Hildebrandt, ibid. 11, 409 (1908).

www.libtool.com.cn

Kapitel II.

Spaltungsprodukte.

Um die Konstitution des Eiweiß zu erforschen, hat man das Eiweißmolekül bis zum Verschwinden seines chemischen Charakters zerlegt und die dabei entstehenden Spaltungsprodukte untersucht. Die Zerlegung geschah durch Kochen mit Säuren oder Alkalien, durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd, durch Schmelzen mit Kali, durch die Einwirkung überhitzten Wasserdampfes, durch tierische und pflanzliche Fermente oder den Stoffwechsel der Bakterien. Auch die Abbauprodukte im Stoffwechsel der Tiere und Pflanzen unter normalen und pathologischen Bedingungen sind studiert worden. Bei allen diesen Prozessen entsteht nun zunächst eine Reihe von Körpern, die noch mehr oder weniger den gleichen chemischen Bau besitzen wie das ursprüngliche Eiweiß, und die daher zu den Eiweißkörpern im weiteren Sinne gerechnet werden, die Albumosen, Peptone, Peptide usw. Diese aber zerfallen wieder in Körper ganz anderer Art, die man im Gegensatz zu ihnen als kristallinische oder abiurete Spaltungsprodukte bezeichnet. Beide Namen sind nicht mehr korrekt, seit man kristallisierende Eiweißkörper und Peptone kennt, und seit zwischen den Peptonen, die die Biuretreaktion geben, und den einfachen Spaltungsprodukten eine Reihe von Übergangsgliedern bekannt geworden ist. Doch werden beide Namen noch vielfach angewendet.

Unter der großen Zahl der einfachen Spaltungsprodukte nehmen nun einen besonderen Rang diejenigen ein, die beim Kochen mit Salz- oder Schwefelsäure oder durch die Verdauungsfermente von der Art des Trypsins entstehen, die primären Spaltungsprodukte. Bei dieser Spaltung bleiben die Kohlenstoffketten unversehrt und ebenso die Bindung des Stickstoffs. Es wird vielmehr lediglich die Amidbindung zwischen Stickstoff und Sauerstoff gelöst. Andererseits ist es E. Fischer[1]) gelungen, zwei und mehr dieser primären Spaltungsprodukte zu Säureamiden zusammenzufügen, die den einfachsten Eiweißkörpern, den Peptonen, nahe stehen (vgl. Kap. III). Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die primären Spaltungsprodukte im Eiweißmolekül sozusagen präformiert sind, seine Bausteine darstellen. Alle übrigen Spaltungs-

[1]) Vgl. Kap. III.

produkte entstehen nicht direkt aus dem Eiweiß, sondern erst sekundär aus den primären Produkten und kommen daher für die Erforschung der Zusammensetzung des Eiweiß nur ergänzend in Betracht, soweit unsere Kenntnisse der primären Produkte noch Lücken aufweisen. Mit der schnellen Ausfüllung der Lücken in der letzten Zeit hat sich ihre Bedeutung sehr vermindert.

Die ältesten bekannten Spaltungsprodukte der Eiweißkörper dürften Glykokoll und Leucin sein, die Braconnot[1]) 1820 durch Kochen mit Schwefelsäure aus Leim bzw. aus Muskelfleisch darstellte. 1849 fügten ihnen Liebig und Hinterberger[2]) das Tyrosin hinzu, das sie auf dieselbe Weise aus Horn erhielten. 1865 fand Cramer[3]) im Seidenleim das Serin. Kühne[4]) fand dann Leucin und Tyrosin bei der Trypsinverdauung des Fibrins, und seitdem sind sie bis heute die populärsten unter den Eiweißspaltungsprodukten geblieben. Es folgten Asparagin- und Glutaminsäure, die Ritthausen[5]) zuerst aus pflanzlichen Eiweißkörpern darstellte, Kreusler[6]) und Hlasiwetz und Habermann[7]) dann auch in tierischen fanden. Bei diesen Monoaminosäuren und dem Alanin, das Weyl[8]) 1888 in dem Fibroin der Seide entdeckte, blieb es längere Zeit. E. Schulze[9]) fügte noch die Aminovaleriansäure hinzu. Nencki[10]) und Salkowski[11]) kamen durch die Untersuchung der aromatischen Produkte, die sich bei der bakteriellen Eiweißzersetzung bildeten, allerdings zu dem Schlusse, daß das Tyrosin nicht die einzige aromatische Verbindung im Eiweiß sein könne, sondern daß außer ihm noch Phenylaminopropionsäure und Skatolaminoessigsäure im Eiweißmolekül vorgebildet sein müßten. Ihre Prophezeiung ist durch die Auffindung des Phenylalanins durch E. Schulze[12]) und der Indolaminopropionsäure, des altbekannten Tryptophans durch Hopkins und Cole[13]) glänzend bestätigt worden. — Als regelmäßiges Spaltungsprodukt lehrte Mörner[14]) das früher nur gelegentlich gefundene Cystin kennen.

---

[1]) H. Braconnot, Ann. de Chimie et de Physique (von Gay-Lussac und Arago) **13**, 113 (1820). — [2]) F. Hinterberger, Liebigs Ann. **71**, 70 (1849). — [3]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. (1) **96**, 76 (1865). — [4]) W. Kühne, Virchows Arch. **39**, 130 (1867); Derselbe, Verhandl. des Heidelberger Nat.-Med. Vereins (N. F.) I, 236; III, 463 (1886). — [5]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **103**, 213 (1868); **106**, 445 (1869); **107**, 218 (1869). — [6]) W. Kreusler, ibid. **107**, 240 (1869). — [7]) Hlasiwetz und J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873). — [8]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 1407 u. 1529 (1888). — [9]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 193 (1892). — [10]) M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [11]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885); E. Salkowski, Die Lehre vom Harn, 1882; Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901). — [12]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884); **17**, 193 (1892). — [13]) F. G. Hopkins und S. W. Cole, Journ. of Physiology **27**, 418 (1901). — [14]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899); **34**, 207 (1901).

www.hotbot.com.cn

Einen großen Fortschritt bedeutete die Entdeckung Drechsels[1]), daß neben den bis dahin allein bekannten Monoaminosäuren sich auch Basen unter den Eiweißspaltungsprodukten befinden. Er fand das Lysin, eine Diaminocapronsäure, und das Lysatinin. Aus dem Lysatinin isolierte Hedin[2]) das Arginin, das E. Schulze[3]) schon früher in Lupinenkeimlingen gefunden hatte. Als dritte Base fügte Kossel[4]) dem Lysin und dem Arginin das Histidin hinzu. Die drei Hexonbasen, wie Kossel[5]) sie nannte, standen in den folgenden Jahren im Mittelpunkte des Interesses, vor allem dadurch, daß es Kossel[6]) gelang, Methoden für ihre quantitative Bestimmung auszuarbeiten. Sie wurden dadurch die ersten Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, deren Vorkommen systematisch festgestellt wurde, und die sich in ihren Mengenverhältnissen übersehen ließen. Später ergab sich, daß das Arginin kein einheitlicher Baustein, sondern aus Harnstoff und Ornithin zusammengesetzt ist[7]), aber auch das Ornithin läßt sich exakt bestimmen[8]).

Aber auch die Erforschung der Monoaminosäuren nahm einen entscheidenden Aufschwung durch das Eingreifen von E. Fischer[9]). Er

---

[1]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248; Ber. der Sächs. Ges. d. Wiss. 1889, 1890. — [2]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 155 u. 297 (1895). — [3]) E. Schulze, ibid. **11**, 43 (1886); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1177 (1886). — [4]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896). — [5]) Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1898, S. 581. — [6]) A. Kossel u. Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900); A. Kossel (u. H. Pringle), ibid. **49**, 318 (1906). — [7]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904). — [8]) A. Kossel u. F. Weiss, ibid. **68**, 160 (1910). — [9]) E. Fischer, Spaltung racemischer Aminosäuren, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 2451 u. 3638 (1899); Derselbe, ibid. **33**, II, 2370 (1900); E. Fischer u. A. Mouneyrat, ibid. **33**, II, 2383 (1900); E. Fischer u. R. Hagenbach, ibid. **34**, III, 3764 (1901); E. Fischer u. O. Warburg, ibid. **38**, III, 3997 (1905); E. Fischer, Ester der Aminosäuren, ibid. **34**, I, 433 (1901); Synthese der α-δ-Diaminovaleriansäure, ibid. **34**, I, 454 (1901); Synthese der α-γ-Diaminobuttersäure, ibid. **34**, II, 2900 (1901); Synthese der α-ε-Diaminocapronsäure, ibid. **35**, III, 3772 (1902); E. Fischer u. W. Schmitz, Synthese der Aminosäuren aus Bromfettsäuren, ibid. **39**, I, 351 (1906); E. Fischer u. P. Bergell, β-Naphthalinsulfoderivate, ibid. **35**, III, 3779 (1902); E. Fischer u. H. Leuchs, Synthese des Serins der l-Glucosaminsäure und anderer Oxyaminosäuren, ibid. **35**, III, 3787 (1902); Dieselben, Synthese des d-Glucosamins, ibid., **36**, I, 24 (1903); E. Fischer, Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901); E. Fischer u. A. Skita, Fibroin der Seide, ibid. **33**, 177 (1901); E. Fischer, Phenylalanin u. α-Pyrrolidincarbonsäure aus Eieralbumin, ibid. **33**, 412 (1901); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, Hydrolyse des Leims, ibid. **35**, 70 (1902); E. Fischer u. A. Skita, Fibroin und Leim der Seide, ibid. **35**, 221 (1902); E. Fischer, Bildung von α-Pyrrolidincarbonsäure bei der Hydrolyse des Caseins durch Alkali, ibid. **35**, 227 (1902); E. Fischer u. R. Böhner, bei der Hydrolyse der Gelatine mit Baryt, ibid. **65**, 118 (1910); E. Fischer u. E. Abderhalden, bei der Spaltung des Caseins mit Fermenten, ibid. **40**, 215 (1903); E. Fischer, Quantitative Bestimmung des Glykokolls, ibid. **35**, 229 (1902); E. Fischer u. E. Abderhalden, Oxyhämoglobin, ibid. **36**, 268 (1902); E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Hydrolyse des Horns, ibid. **36**,

stellte zunächst alle Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, soweit das noch nicht geschehen war, synthetisch dar und arbeitete dann eine Methode aus, um die Monoaminosäuren nebeneinander zu bestimmen. Es ist ihm und seinen Schülern auf diese Art gelungen,

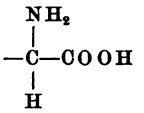
1. zwei neue Aminosäuren aus dem Eiweiß zu erhalten, die α-Pyrrolidincarbonsäure oder das Prolin, die Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure,

2. mehrere Körper, die bisher nur vereinzelt gefunden waren, als mehr oder weniger regelmäßige Spaltungsprodukte der Eiweißkörper nachzuweisen, das Alanin, das Serin, das Phenylalanin und die Aminovaleriansäure oder das Valin,

3. die Monoaminosäuren der verschiedenen Eiweißkörper wenigstens angenähert quantitativ zu bestimmen.

Erst seitdem ist ein Überblick über die Zusammensetzung des Eiweißes möglich geworden. Später fügte F. Ehrlich[1]) zu den Monoaminosäuren noch das Isoleucin hinzu.

Die Spaltungsprodukte der Eiweißkörper sind alle α-Aminosäuren, und die Gruppe



bestimmt ihr und damit auch der Eiweißkörper chemisches Verhalten.

Für die Eiweißchemie kommen insbesondere folgende Eigenschaften der α-Aminosäuren in Betracht:

1. Sie sind amphotere Elektrolyte und können daher mit Säuren wie mit Basen Salze bilden, die aber stark hydrolytisch dissoziiert sind.

2. Durch Besetzung, sei es der sauren oder basischen Gruppe, kann ihnen dieser Doppelcharakter genommen werden; es entstehen Körper, die entweder nur Säuren oder nur Basen sind.

a) Glykokoll und die anderen Aminosäuren bilden mit Alkoholen Ester, die Basen sind [Curtius, Emil Fischer[2])]:

$$CH_2NH_2COOH + C_2H_5OH = CH_2NH_2CO.O.C_2H_5.$$

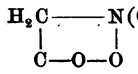
---

462 (1902); E. Fischer, Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902); E. Langstein, Hydrolyse des Zeins, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 508 (1903); E. Abderhalden, Oxyhämoglobin, ibid. **37**, 484 (1903); Serumalbumin **37**, 495 (1903); Edestin **37**, 499 (1903); Cystindiathese **38**, 557 (1903); E. Fischer, Casein und Seidenfibroin, ibid. **39**, 155 (1903); E. Fischer u. Abderhalden, Trypsinverdauung, ibid. **39**, 81 (1903); E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, III, 2982 (1903); E. Abderhalden u. Y. Teruchi, Tyrosin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 528 (1906).

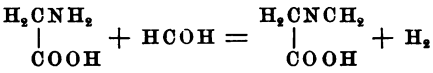
[1]) F. Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1809 (1904); **40**, 1027 (1907); Biochem. Zeitschr. **2**, 61 (1906). — [2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 433 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901).

www.ibtool.com.cn

b) Glykokoll und die anderen Aminosäuren bilden durch Methylierung die synthetischen Betaine, die ebenfalls deutlich basisch sind [E. Schulze und G. Trier[1]), Engeland[2])]:

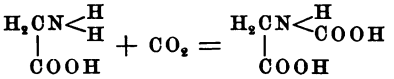


3. Durch Reaktion der Aminogruppe mit Aldehyden, z. B. Formaldehyd, entstehen Methylenverbindungen, die ausgesprochene Säuren sind [Emil Fischer, Sörensen[3])]:



Die Aminosäuren sind neutrale Körper, die Methylenverbindungen Säuren, und so kann das Sauerwerden einer Lösung beim Zusatz von Formol (die sogenannte Formoltitrierung vgl. Kap. III bei den Fermenten) zum Nachweis von Aminosäuren z. B. im Harn dienen[4]).

4. Durch Anlagerung von Kohlensäure an die Aminogruppe entstehen Carbaminosäuren [Carbaminoreaktion, Siegfried[5])]:



Am besten geht die Reaktion in alkalischer Lösung vor sich, wobei sich die Salze der Carbaminosäuren bilden. Zur Untersuchung hat Siegfried die Baryum- und Calciumsalze benutzt. — Nur die freien NH_2-Gruppen reagieren mit Kohlensäure, nicht aber die N-Atome, die etwa im Histidin in ringförmiger Bindung oder im Arginin, im Guanidin enthalten sind. Die Bestimmung der Moleküle Kohlensäure, die auf 1 Atom aufgenommen werden, des Quotienten CO_2/N, kann daher zur Konstitutionsermittelung benutzt werden (vgl. Kap. III und IV).

Die bei der Säurespaltung und der Trypsinspaltung entstehenden Körper sind, mit Ausnahme des Glykokolls, alle optisch aktiv, bei der Spaltung durch kochende Alkalien erhält man dagegen, besonders wenn sie unter Druck erfolgt, die entsprechenden inaktiven Verbindungen[5]). Den Grund hat E. Schulze[6]) gefunden: die aktiven Aminosäuren werden durch Kochen mit Barythydrat racemisiert. Speziell für das Arginin und Lysin hat Siegfried[7]) das gleiche gefunden. Bei der Alkalispaltung kommt hinzu, daß ein Teil der Aminosäuren, solange er

[1]) Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 46 (1910). — [2]) R. Engeland, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, III, 2962 (1909). — [3]) S. P. L. Sörensen, Biochem. Zeitschr. **7**, 45, 407 (1907). — [4]) V. Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 1 (1909); Henriques u. S. P. L. Sörensen, ibid. **64**, 120 (1910); H. Malfatti, ibid. **61**, 499 (1909); **66**, 152 (1910). — [5]) M. Siegfried, ibid. **44**, 85 (1905); **46**, 401 (1905); **54**, 423, 437 (1908); H. Liebermann, ibid. **58**, 84 (1904); M. Siegfried, Ergebnisse d. Physiologie **9**, 334 (1910). — [6]) E. Schulze u. E. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884); **10**, 134 (1885). — [7]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 418 (1891).

im Gefüge des Eiweißmoleküls steckt, leichter racemisierbar ist als im freien Zustande[1]). Nach Kutscher[2]) wird Arginin racemisiert, wenn man es kurze Zeit mit konzentrierter Schwefelsäure kocht oder es 15 bis 20 Minuten im Trockenschrank auf 210 bis 220° C erhitzt. Doch wird auch durch bloßes Kochen mit Säuren immer ein kleinerer oder größerer Teil der Aminosäuren racemisiert, so daß die dargestellten Aminosäuren meist Racemkörper beigemengt haben[3]). Ja manche der in Betracht kommenden Körper, wie das Tryptophan[4]) und das Asparagin[5]) werden durch bloßes Kochen mit Wasser oder beim Umkristallisieren partiell racemisiert. Die Unsicherheiten in der Bestimmung der Polarisation mancher Aminosäuren[6]) beruhen auf dieser Beimengung[7]). E. Fischer[8]) hat die synthetischen, inaktiven Aminosäuren benzoyliert und formyliert[9]) und die Benzoyl- und Formylprodukte[9]) vermittelst ihrer Strychnin, Brucin- oder Cinchoninsalze in ihre aktiven Komponenten zerlegt, aus denen er dann die reinen Aminosäuren leicht darstellen konnte. Damit ist die Synthese der Eiweißspaltungsprodukte vollendet.

Die Salze der Aminosäuren mit Säuren oder Basen haben ein von den freien Aminosäuren verschiedenes, ja bisweilen das entgegengesetzte Drehungsvermögen. Da die Salze stark hydrolytisch dissoziiert sind, wechselt das Drehungsvermögen mit dem Gehalt an Salzsäure und wird erst bei sehr großem Salzsäureüberschuß einigermaßen konstant[10]). Zur Bestimmung der Polarisation sind die Aminosäuren daher meist in Salzsäure von 21 Proz. gelöst worden, bisweilen auch in Natronlauge.

Eine andere Methode, aktive Aminosäuren oder die Antipoden der natürlichen zu gewinnen, besteht darin, daß man Hefe[11]) oder manche Pilze[12]) auf racemische Aminosäuren einwirken läßt. Dann wird die natürliche Hälfte umgewandelt, die andere bleibt fast unverändert. In ähnlicher Weise behandelte Riesser[13]) das racemische Arginin mit

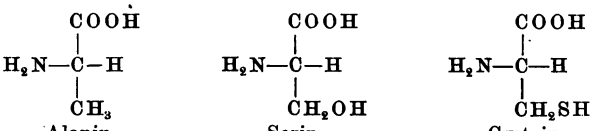
---

[1]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 492 (1909). — [2]) F. Kutscher, ibid. **32**, 476 (1901). — [3]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902); E. Abderhalden, ibid. **37**, 499 (1903); E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, II, 2592 (1902). — [4]) E. Abderhalden und L. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 412 (1908). — [5]) H. Pringsheim, ibid. **65**, 89 (1910). — [6]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **35**, 299 (1902); E. Abderhalden u. M. Kempe, ibid. **52**, 207 (1907); H. Fischer, ibid. **55**, 74 (1908); vgl. auch bei den einzelnen Aminosäuren. — [7]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2370 (1900). — [8]) Derselbe, ibid. **32**, II, 2451 (1899); **32**, III, 3638 (1899); **33**, II, 2370 (1900); E. Fischer u. A. Mouneyrat, ibid. **33**, II, 2383 (1900); E. Fischer u. R. Hagenbach, ibid. **34**, III, 3764 (1901); vgl. auch S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 448 (1905). — [9]) E. Fischer und O. Warburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, IV, 3997 (1905). — [10]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 182 (1899); W. Gulewitsch, ibid. **27**, 178, 368 (1899). — [11]) F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **1**, 8 (1906). — [12]) H. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 96 (1910). — [13]) O. Riesser, ibid. **49**, 210 (1906).

www.libtool.com.cn

Arginase, die das natürliche d-Arginin in Ornithin und Harnstoff spaltete und das l-Arginin zurückließ.

Die Bezeichnung der Aminosäuren als rechts- und linksdrehend (d- und l-) erfolgt nach ihrem Drehungsvermögen in wässeriger, neutraler Lösung. Eine rationelle, genetische Bestimmung der sterischen Konfiguration ist Emil Fischer[1]) bisher nur für Serin, Cystein und Alanin gelungen, die — auf Traubenzucker bezogen — folgende Konfiguration haben:



Dabei ist Alanin rechts-, Serin und Cystein linksdrehend.

Das Glykokoll[2]), das daher seinen Namen hat, und die anderen α-Aminosäuren schmecken süß, während die β- und γ-Aminosäuren geschmacklos sind[3]). Doch beschränkt sich der Süßgeschmack bei einigen Aminosäuren auf eines der beiden Stereoisomeren. Beim Leucin schmeckt das im Eiweiß vorkommende l-Leucin fade und schwach bitter, das d-Leucin stark, das d,l-Leucin schwach süß[4]).

Synthesen verschiedener Aminosäuren, zum Teil allgemein verwendbare, rühren neben den genannten von Emil Fischer von Sörensen[5]) und seinen Mitarbeitern her.

Sind die Aminosäuren die im Eiweißmolekül präformierten Bausteine desselben, so müssen sie in gleicher Art und gleicher Menge bei allen Spaltungsmethoden auftreten, die nicht etwa die Aminosäuren selbst verändern, und es hat sich in der Tat, wenn sekundäre Prozesse ausgeschlossen waren, und die Spaltung vollständig war, kein Unterschied zwischen der Spaltung durch verschiedene Säuren, durch Alkali oder durch Fermente gefunden. So fand Siegfried[6]) bei der Spaltung des Kyrins durch Salzsäure und durch Schwefelsäure die gleichen Werte für Lysin, Arginin und die Monoaminosäuren. Kossel und Kutscher[7]) sahen zwischen Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure von 47 Proz. und Schwefelsäure von 33 Proz. keinen Unterschied, ebensowenig Abderhalden, Medigreceanu und Pincussohn[8]) bei der Hydrolyse der

[1]) E. Fischer u. K. Raske, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3717 (1907); vgl. auch S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 448 (1905). — [2]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Physique **13**, 113 (1820). — [3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [4]) E. Fischer u. O. Warburg, ibid. **38**, III, 3997 (1905). — [5]) S. P. L. Sörensen, Phenylalanin, Ornithin, Aminoadipinsäure, Arginin, Prolin, Oxypyrrolidincarbonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 448 (1905); S. u. C. Andersen, Prolin, ibid. **56**, 236 (1908); Diaminodicarbonsäuren und Oxysäuren, ibid. **56**, 250 (1908); Sörensen, Arginin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 643 (1910). — [6]) M. Siegfried, Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig 1903, S. 85. — [7]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [8]) E. Abderhalden, F. Medigreceanu u. L. Pincussohn, ibid. **61**, 205 (1909).

Seide mit Salzsäure, Schwefelsäure, Natronlauge und Barythydrat. E. Fischer fand bei der Spaltung des Caseins durch Natronlauge[1]) und der Gelatine durch Barythydrat[2]) etwa ebensoviel Prolin wie bei der durch Salzsäure, Cohnheim[3]) bei der Erepsinspaltung von Muskeleiweiß genau soviel Ammoniak wie Hart[4]) beim Kochen mit Schwefelsäure, und bei der Spaltung von Muskeleiweiß durch Schwefelsäure und durch Pepsin und Erepsin genau gleich viel Arginin[5]). Schulze und Winterstein[6]), Kossel und Patten[7]) und Abderhalden[8]) erhielten für den Gehalt des Edestins an Hexonbasen sehr ähnliche Werte, obwohl sie teils Salzsäure, teils Schwefelsäure verwandten. Osborne[9]) fand immer übereinstimmende Werte, sobald nur die Gewinnung der Spaltungsprodukte hinreichend genau war. Auch darauf sei verwiesen, daß nach Schulze und Winterstein[10]) die fermentative Spaltung des Reserveeiweiß in keimenden Pflanzen qualitativ und quantitativ die gleichen Körper liefert wie die Säurespaltung derselben Eiweißkörper. Nur Goto[11]) fand beim Clupein gewisse Unterschiede. Die früher hervorgehobenen Differenzen haben sich mit der Verbesserung der Methodik zusehends vermindert. Bei zu kurzem Kochen oder beim Kochen mit zu verdünnten Säuren oder bei ungenügender Fermentspaltung können freilich größere oder kleinere Komplexe von Aminosäuren in Zusammenhang bleiben[12]). (Vgl. Kap. III.)

Die einzelnen Aminosäuren.

Von den folgenden Spaltungsprodukten dürfen wir nach unseren heutigen Kenntnissen annehmen, daß sie im Eiweiß präformiert sind:

1. Aminoessigsäure, Glykokoll,
2. α-Aminopropionsäure, Alanin,
3. α-Aminoisovaleriansäure, Valin,
4. α-Aminoisocapronsäure, α-Aminoisobutylessigsäure, Leucin,
5. α-Aminoisocapronsäure, α-Amino-β-methyläthylpropionsäure, Isoleucin,
6. α-Aminobernsteinsäure, Asparaginsäure,
7. α-Aminoglutarsäure, Glutaminsäure,
8. α-Pyrrolidincarbonsäure, Prolin,
9. α-Oxypyrrolidincarbonsäure,

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 227 (1902). — [2]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910). — [3]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [4]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [5]) O. Cohnheim, ibid. **51**, 415 (1907). — [6]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901). — [7]) A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903). — [8]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 499 (1903). — [9]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 212, 306 (1910). — [10]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [11]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1903). — [12]) E. Abderhalden u. C. Funk, ibid. **53**, 19 (1907); V. Henriques u. J. K. Gjaldbäk, ibid. **67**, 8 (1910).

www.hotbook.com.cn

10. Phenyl-α-aminopropionsäure, Phenylalanin,
11. p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure, Tyrosin,
12. Indol-α-aminopropionsäure, Tryptophan,
13. Imidazol-α-aminopropionsäure, Histidin,
14. α, δ-Diaminovaleriansäure, Ornithin,
15. α, ε-Diamino-n-capronsäure, Lysin,
16. α-Amino-β-oxypropionsäure, Serin,
17. α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure, Cystin,
18. Harnstoff (mit Ornithin zum Arginin vereinigt),
19. Ammoniak.

Im folgenden soll eine Beschreibung dieser Stoffe und ein Hinweis auf ihre wichtigeren Derivate gegeben werden. Eine genauere Chemie der Aminosäuren überschreitet den Rahmen dieses Buches.

1. Glykokoll, $C_2H_5NO_2$, Aminoessigsäure. Es wurde von Braconnot[1]) im Leim, von Städeler[2]) im Fibroin der Seide entdeckt, ist indessen erst von E. Fischer im Leim[3]) und Fibroin[4]) quantitativ bestimmt worden. Später haben es Spiro[5]) und E. Fischer[6]), Abderhalden[7])[8]) und Osborne[8]) auch im Serumglobulin, Fibrin, Edestin, Horn und vielen anderen Eiweißkörpern gefunden. Spiro benutzte die Überführung des Glykokolls in Hippursäure, E. Fischer die Unlöslichkeit des salzsauren Glykokolläthylesters zur Darstellung. So ist das Glykokoll quantitativ mit am genauesten von allen Monoaminosäuren bestimmbar. Das β-Naphthalinsulfoderivat des Glykokolls stellten Emil Fischer und Bergell[9]) dar; es hat seitdem eine bedeutende Rolle zur Auffindung des Glykokolls im Harn und an anderen Orten gespielt. Ein 4-Nitrotoluol-2-sulfoglykokoll hat Siegfried[10]) dargestellt, die Pikrylverbindung Hirayama[11]). Das Glykokoll wird auch Glycin genannt. Über die Derivate des Glykokolls, die für die Erforschung der Eiweißkonstitution von hervorragender Bedeutung geworden sind, das Glycylglycin usw. s. Kap. III. Das Glykokoll ist die einfachste Aminosäure, und sein eigentümliches Verhalten, zugleich Base und Säure zu sein, ist typisch für alle anderen Aminosäuren und damit auch für die Eiweißkörper (vgl. Kap. V). Das Glykokoll fehlt sehr

---

[1]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Physique (Gay-Lussac und Arago) **13**, 113 (1820). — [2]) G. Städeler, Liebigs Ann. **111**, 12 (1859). — [3]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 229 (1902); E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [4]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [5]) K. Spiro, ibid. **28**, 174 (1899). — [6]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, ibid. **36**, 462 (1902). — [7]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 499 (1903); E. Abderhalden u. W. Falta, ibid. **39**, 143 (1903). — [8]) Vgl. spezieller Teil. — [9]) E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3779 (1902); vgl. auch Ignatowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 371 (1904); G. Forssnar, ibid. **49**, 15 (1906); G. Embden u. H. Reese, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 411 (1906); E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 339 (1906). — [10]) M. Siegfried, ibid. **43**, 68 (1904). — [11]) K. Hirayama, ibid. **59**, 290 (1909).

vielen Eiweißkörpern und gehört innerhalb des Eiweißmoleküls dem schwerst spaltbaren Komplex an (Kap. III).

2. Alanin, $C_3H_7NO_2$, α-Aminopropionsäure. Es war früher nur als Spaltungsprodukt einiger Albuminoide, wie des Seidenfibroins[1]), bekannt, ist aber von E. Fischer[2]) als ein ganz allgemein verbreitetes Spaltungsprodukt der Eiweißkörper nachgewiesen worden, das nur wegen seiner Löslichkeit bisher übersehen worden war. Viel länger bekannt sind die aromatischen Derivate des Alanins, das Phenylalanin und besonders das Tyrosin, die Oxyphenylaminopropionsäure. Auch Tryptophan, Histidin, Serin und Cystin sind Alaninderivate. Das im Eiweiß vorkommende Alanin ist d-Alanin[3]). Seine spezifische Drehung in Wasser und in Salzsäure beträgt nach E. Fischer[4])

$$\alpha_D^{20} = +10{,}3^0.$$

Es steht daher in direkter Beziehung zu der im totenstarren Muskel, auch im lebenden Organismus gefundenen Fleischmilchsäure[5]). Da auch die Kohlehydrate leicht in Milchsäure übergehen, vermittelt das Alanin eine Beziehung zu diesen[6]). Es ist bereits davon die Rede gewesen, daß das Alanin eines der wenigen, sterisch wirklich aufgeklärten Eiweißspaltungsprodukte ist. Die Naphthalinsulfoverbindungen des aktiven wie des racemischen Alanins stellten E. Fischer und Bergell dar, die Naphthylisocyanatverbindung Neuberg und Rosenberg[7]), das racemische 4-Nitrotoluol-2-sulfoalanin Siegfried[8]). Alanin schmeckt süß, die drei stereoisomeren Formen schmecken gleich[4]). Bei der Destillation der Aminosäureester nach E. Fischer findet sich das Alanin in den ersten Fraktionen.

3. Valin, $C_5H_{11}NO_2$, α-Aminoisovaleriansäure. Sie ist zuerst von E. Schulze[9]) in keimenden Pflanzen, später von Kossel[10]) in den Protaminen Clupein und Salmin gefunden worden. E. Fischer hat sie bisher aus Casein[11]), Horn[12]), Leim[13]), Fibroin[14]) und Zein[15]) darstellen können. Abderhalden[16]) und Osborne[16]) fanden Valin als eines der verbreitetsten Spaltungsprodukte. Das Valin ist Aminoiso-

---

[1]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 1407, 1529 (1888). — [2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901); auch spezieller Teil. — [3]) Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 2451 (1899); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902). — [4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 453 (1906). — [5]) E. Fischer und A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 177 (1901). — [6]) E. Fischer u. Abderhalden, ibid. **36**, 268 (1902). — [7]) C. Neuberg und Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **5**, 456 (1907). — [8]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 68 (1904). — [9]) E. Schulze, ibid. **17**, 193 (1892); **28**, 465 (1899). — [10]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899); A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 407 (1904). — [11]) E. Fischer, ibid. **33**, 151 (1901). — [12]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, ibid. **36**, 462 (1902). — [13]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [14]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901). — [15]) L. Langstein, ibid. **37**, 508 (1903). — [16]) Siehe spezieller Teil.

www.libtool.com.cn

valeriansäure, sowie das Leucin Aminoisocapronsäure ist. Valin und die beiden Leucine sind sich daher außerordentlich ähnlich, ja die Aminosäuren sowohl wie ihre Kupfersalze bilden Mischkristalle [1]). Dadurch ist die Isolierung der Aminosäure außerordentlich erschwert [1]), und die Zahlen für den Gehalt der Eiweißkörper an Valin, Leucin und Isoleucin sind unsicherer, als für die anderen Aminosäuren. Levene und van Slyke [2]) haben ein Verfahren ausgearbeitet, das darauf beruht, daß aus einem Gemenge der drei Aminosäuren Bleiacetat erst die Leucine fällt, und erst bei reichlicherem Zusatz auch Valin ausfällt. F. Ehrlich und Wendel [3]) benutzen die geringere Löslichkeit des Leucinkupfers in Methylalkohol gegenüber dem Isoleucin- und Valinkupfer. Schulze und Winterstein [4]) empfehlen zur Darstellung zwei- bis dreiwöchentliche Keimpflanzen von Lupinus luteus und Lupinus albus, in denen relativ wenig Leucin enthalten ist. Am bequemsten ist die Gewinnung aus den leucinfreien Protaminen [5]).

Das Valin — der Name rührt von Emil Fischer [6]) her — dreht rechts [3]) [4]):

$$\alpha_D = +27{,}9^0 \text{ in Salzsäure,}$$
$$= +6{,}06^0 \text{ in Wasser.}$$

Die β-Naphthalinsulfo- [7]), die Phenylisocyanat- [8]) und die Pikrylverbindung [9]) des Valins ist bekannt.

4. Leucin, $C_6H_{13}NO_2$, Aminoisocapronsäure, α-Aminoisobutylessigsäure. Wie erwähnt, ist es neben dem Glykokoll das älteste und neben dem Tyrosin das bekannteste der Eiweißspaltungsprodukte. Mit Ausnahme der Protamine ist es bisher in keinem darauf untersuchten Eiweißkörper vermißt worden, in einigen ist es in recht erheblicher Menge vorhanden, wenn auch die älteren Angaben, nach denen Leucin das in größter Menge auftretende Eiweißspaltungsprodukt sein sollte, falsch sind. Die Trennung des Leucins vom Isoleucin und Valin ist eben, wie beim Valin auseinandergesetzt ist, sehr schwierig.

Das Leucin ist α-Aminoisobutylessigsäure [10]) [11]), enthält also keine unverzweigte Kohlenstoffkette. Damit unterscheidet es sich scharf von dem Lysin, der Diamino-n-capronsäure. Leucin löst sich in 46 Tln. Wasser [11]). Die drei Leucine, das d-, l- und d,l-Leucin, und eine Reihe ihrer Derivate sind von E. Fischer [12]) eingehend untersucht und

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [2]) P. A. Levene u. D. V. van Slyke, Journ. of Biolog. Chem. **6**, 391, 419 (1909). — [3]) F. Ehrlich und A. Wendel, Biochem. Zeitschr. **8**, 399 (1908). — [4]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [5]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899); A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 407 (1904). — [6]) E. Fischer, Liebigs Ann. **354**, 12 (1907). — [7]) E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3779 (1902). — [8]) C. Neuberg und Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **5**, 456 (1907). — [9]) K. Hirayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 290 (1909). — [10]) E. Schulze u. Likiernik, ibid. **17**, 513 (1892). — [11]) B. Gmelin, ibid. **18**, 21 (1893). — [12]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2370 (1900); E. Fischer u. O. Warburg, ibid. **38**, III, 3997 (1905).

ineinander überführt werden. Das aktive Leucin wird sehr leicht racemisiert[1]), und das aus Eiweißkörpern dargestellte Leucin enthält daher immer relativ viel Racemkörper, so daß E. Fischer für manche Darstellungen empfiehlt, gleich die Gesamtmenge zu racemisieren; der Racemkörper ist auch schwerer löslich. Der Schmelzpunkt von allen drei Leucinen ist 293 bis 295°; sie schmelzen unter Zersetzung.

Das natürliche Leucin ist l-Leucin[2]), da es in wässeriger Lösung links dreht. Ehrlich und Wendel[3]) fanden

$$\alpha_D = -10{,}8.$$

In saurer und alkalischer Lösung dreht es dagegen rechts. In starker Salzsäure fanden Schulze und Winterstein[4])

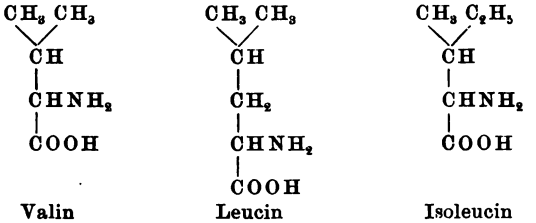
$$\alpha_D = +18{,}9,$$

Fischer, Fischer und Warburg und Ehrlich und Wendel dagegen übereinstimmend nur

$$\alpha_D = +15{,}6.$$

Über den Geschmack der Leucine s. oben.

5. Isoleucin, $C_6H_{13}NO_2$, α-Aminoisocapronsäure, β-Methyläthylpropionsäure. Das Isoleucin ist von F. Ehrlich[5]) in den Rückständen der Rübenzuckerfabrikation aufgefunden und seitdem als ein sehr verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt erkannt worden, das anscheinend immer mit dem Leucin vergesellschaftet ist. Die nahen Beziehungen der drei Aminosäuren, des Valins, Leucins und Isoleucins, erhellen aus den drei Formelbildern:



Valin Leucin Isoleucin

Das Isoleucin ist das einzige Spaltungsprodukt des Eiweiß, das außer dem α-Kohlenstoffatom, das die Aminogruppe trägt, noch ein weiteres asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt. — Von den Schwierigkeiten, die Leucine und Valin voneinander zu trennen, war schon beim Valin die Rede. Isoleucinkupfer ist in wasserfreiem Methylalkohol

[1]) E. Fischer u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, III, 3779 (1902). — [2]) E. Fischer, ibid. 33, II, 2370 (1900); E. Fischer u. O. Warburg, ibid. 38, III, 3997 (1905). — [3]) F. Ehrlich u. A. Wendel, Biochem. Zeitschr. 8, 399 (1908). — [4]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 299 (1902). — [5]) F. Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37, II, 1809 (1904); Biochem. Zeitschr. 2, 61 (1906); Chem. Centralbl. 1905, II, 156; Ber. d. deutsch. chem. Ges. 40, 1027 (1907); F. Ehrlich und A. Wendel, Biochem. Zeitschr. 8, 399 (1908).

www.libtool.com.cn

löslich, was zu seiner Isolierung dienen kann [1]). Das Isoleucin ist in wässeriger Lösung rechtsdrehend [1]) [2]). In starker Salzsäure ist

$$\alpha_D^{20} = +37{,}3.$$

Synthetisch wurde das d,l-Isoleucin auch von Friedmann [3]) gewonnen.

6. Asparaginsäure, $C_4H_7NO_4$, Aminobernsteinsäure. Sie wurde zuerst von Ritthausen [4]) bei der Spaltung pflanzlicher Eiweißkörper durch Schwefelsäure gefunden und quantitativ bestimmt. Kreusler [5]) erhielt sie auf dieselbe Weise aus Casein, Eiereiweiß und Vitellin aus Eigelb, Hlasiwetz und Habermann [6]) mittels Salzsäure aus Casein. Salkowski und Radziejewski [7]) fanden sie bei der Trypsinverdauung des Fibrins; E. Schulze fand sie als eines der Hauptspaltungsprodukte in vielen Keimlingen (vgl. unten). E. Fischer und seine Schüler haben sie endlich aus nahezu allen untersuchten Eiweißkörpern dargestellt. Sie ist aber überall nur in relativ kleiner Menge vorhanden. Die im Eiweiß vorkommende ist nach E. Fischer [8]) l-Asparaginsäure, dreht aber nur in wässeriger und alkalischer Lösung schwach nach links, in starker Salzsäure dagegen nach rechts:

$$\alpha_D = +25{,}7.$$

Die Asparaginsäure schmeckt stark sauer und nicht süß [9]). Die Pikrylverbindung der Asparaginsäure beschreibt Hirayama [10]), die Naphthylisocyanatverbindung Neuberg und Rosenberg [11]).

7. Glutaminsäure, $C_5H_9NO_4$, α-Amino-n-glutarsäure, α-Amino-n-brenzweinsäure. Auch sie wurde zuerst von Ritthausen [4]) [12]) in pflanzlichen Eiweißkörpern, dann von Hlasiwetz und Habermann [6]) bei der Salzsäurespaltung des Caseins, von Knieriem [13]) und Kutscher [14]) bei der Trypsinverdauung des Fibrins und der Pankreaseiweißkörper nachgewiesen. Später wurde sie von Kutscher [15]) und E. Fischer als ein sehr allgemein verbreitetes Spaltungsprodukt erkannt. Mit Ausnahme der Protamine und der Seide konnte sie in allen untersuchten Eiweißkörpern aufgefunden werden, und zwar in erheblicher Menge. Bei der leichten Bestimmbarkeit der Glutaminsäure sind schon die

---

[1]) Ehrlich und Wendel, l. c.; P. A. Levene und W. A. Jacobs, Biochem. Zeitschr. **9**, 231 (1908). — [2]) Levene und van Slyke, l. c. — [3]) W. Brasch u. E. Friedmann, Beitr. chem. Phys. u. Path. **11**, 376 (1908). — [4]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. (1) **106**, 445 (1869); H. Ritthausen u. U. Kreusler, ibid. (2) **3**, 314 (1871). — [5]) W. Kreusler, ibid. **107**, 240 (1869). — [6]) Hlasiwetz und J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873). — [7]) E. Salkowski u. S. Radziejewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1050 (1874). — [8]) E. Fischer, ibid. **32**, II, 2451 (1899). — [9]) Derselbe, ibid. **35**, III, 2660 (1902). — [10]) K. Hirayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 290 (1909). — [11]) C. Neuberg und Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **5**, 456 (1907). — [12]) H. Ritthausen, Die Getreidearten usw., Bonn 1872. — [13]) Knieriem, Zeitschr. f. Biolog. **11**, 199 (1875). — [14]) F. Kutscher, Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift. Straßburg, Trübner, 1899. — [15]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 111 (1903).

älteren Angaben ziemlich genau; Osborne[1]) fand im Gliadin aus Weizen und Hordein aus Gerste 37 g in 100 g Eiweiß. Auch tierische Eiweiße enthalten 8 bis 11 Proz.[1]). Die natürlich vorkommende ist nach E. Fischer[2]) d-Glutaminsäure. In salzsaurer Lösung beträgt

$$\alpha_D = +30{,}45.$$

Die Glutaminsäure schmeckt nicht süß, sondern fade und nur schwach sauer. Eine eingehende Schilderung der Glutaminsäure, ihrer Salze und Kristalle findet sich bei Habermann[3]).

Andere Derivate beschreiben Abderhalden und Kautzsch[4]), die 4-Nitrotoluol-2-sulfoglutaminsäure Siegfried[5]). Am wichtigsten ist das salzsaure Salz der Glutaminsäure, das in starker Salzsäure sehr schwer löslich ist und sich daher aus dem Gemisch der Aminosäuren der Salzsäurespaltung leicht ausscheidet. Nach Abderhalden und Kautzsch[4]) kann die Glutaminsäure durch Erhitzen in Pyrrolidoncarbonsäure verwandelt, diese aber durch Erhitzen mit Salzsäure oder Natronlauge leicht in Glutaminsäure umgewandelt werden, so daß ein Vorkommen der Pyrrolidoncarbonsäure an Stelle oder neben der Glutaminsäure möglich ist.

8. Prolin, α-Pyrrolidincarbonsäure, $C_5H_9NO_2$. Kurz nachdem sie von Willstätter[6]) zuerst beschrieben war, wurde sie von E. Fischer[7]) unter den Spaltungsprodukten des Caseins entdeckt und ist seitdem von ihm und seinen Schülern in allen untersuchten Eiweißkörpern gefunden worden. Auch ist sie eine der wenigen Monoaminosäuren der Protamine[8]). Nach E. Fischer und Abderhalden gehört sie der Antigruppe an, wird also von Trypsin nicht in Freiheit gesetzt.

Das im Eiweiß vorkommende ist l-Prolin, doch ist das Prolin äußerst leicht racemisierbar, so daß die Drehung meist zu niedrig befunden wird. E. Fischer und Zemplén[9]) bestimmten

$$\alpha_D^{20} = -93^0.$$

Der Schmelzpunkt ist nach E. Fischer 203 bis 204°[10]); Kossel und Dakin fanden 220 bis 222°[8]); Prolin schmeckt süß[11]). Prolin ist in absolutem Alkohol löslich, was Kossel[8]) und E. Fischer[12]) zur Abtrennung von den anderen Aminosäuren benutzt haben. Beschrieben

---

[1]) T. B. Osborne u. R. D. Gilbert, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 333 (1906). — [2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 2451 (1899). — [3]) J. Habermann, Liebigs Ann. **179**, 248 (1875). — [4]) E. Abderhalden u. K. Kautzsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 447 (1910); **68**, 487 (1910). — [5]) M. Siegfried, ibid. **43**, 68 (1904). — [6]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, I, 1160 (1900). — [7]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [8]) A. Kossel, ibid. **40**, 311 (1903); A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 407 (1904); **44**, 342 (1905). — [9]) E. Fischer u. G. Zemplén, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, I, 1022; III, 2989 (1909). — [10]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 462 (1902). — [11]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [12]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910).

www.libtool.com.cn

sind Verbindungen mit Quecksilber[1]), Kupfer[2]) und Pikrinsäure[3]). Synthesen, auch der aktiven Proline, hat E. Fischer ausgeführt[4]), ebenso Sörensen und Andersen[5]).

E. Fischer hat sofort die Frage aufgeworfen, ob die Pyrrolidincarbonsäure ein primäres Spaltungsprodukt sei, oder ob der Pyrrolring durch die starke Salzsäure aus einem anderen Spaltungsprodukt, etwa Ornithin, einer Aminovaleriansäure, Glutaminsäure oder einer Oxysäure, sekundär gebildet wird. Die Entstehung der α-Pyrrolidincarbonsäure durch eine derartige Ringschließung unter der Einwirkung von Salzsäure hat er selbst beobachtet[4])[6]). Er hat das Prolin indessen in gleicher Quantität auch bei der Alkalispaltung erhalten[2])[7]) und er[2]) und Kossel[1]) isolierten Prolin auch ohne Anwendung von starken Säuren.

9. Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure, $C_5H_9NO_3$. Auch sie ist von E. Fischer[8]) unter den Spaltungsprodukten des Leims aufgefunden worden; sie kristallisierte aus dem Rückstand, der nach Abdestillieren der Ester der Aminosäuren und Ausfällung der Diaminosäuren durch Phosphorwolframsäure bleibt. Die Möglichkeit der sekundären Entstehung ist nicht ausgeschlossen. Sie ist linksdrehend:

$$\alpha_D = -81{,}04.$$

In Wasser ist sie äußerst leicht, in Alkohol sehr wenig löslich. Sie schmeckt süß.

Auch im Casein[9]), Globin und Edestin ist sie gefunden, kann aber auch noch weit verbreiteter sein. Vgl. aber S. 25.

Die folgenden vier Spaltungsprodukte Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin sind Derivate des Alanins.

10. Phenylalanin, $C_9H_{11}NO_2$, Phenyl-α-aminopropionsäure. Sie ist zuerst von E. Schulze[10]) aus keimenden Pflanzen isoliert, ihr Vorkommen im Eiweiß aber schon vorher erschlossen worden. Denn bei der Zersetzung des Eiweiß durch Fäulnisbakterien entstehen neben Phenol, Kresol, Oxyphenylessigsäure und Oxyphenylpropionsäure, die aus dem Tyrosin entstehen, in analoger Weise Phenyläthylamin, Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure. Nencki[11]) und Salkowski[12])

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 311 (1903); A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 407 (1904); **44**, 342 (1905). — [2]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910). — [3]) D. Alexandroff, ibid. **46**, 17 (1905). — [4]) E. Fischer u. G. Zemplén, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, I, 1022; III, 2989 (1909). — [5]) S. P. L. Sörensen u. A. C. Andersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 236 (1908). — [6]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 454 (1901). — [7]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 227 (1902); vgl. auch E. Fischer und W. Gluud, Liebigs Ann. **363**, 107 ff. (1908). — [8]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [9]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 155 (1903). — [10]) E. Schulze u. E. Bosshard, ibid. **9**, 63 (1884); E. Schulze, ibid. **17**, 193 (1892). — [11]) M. Nencki, Monatshefte f. Chem. **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [12]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885); E. Salkowski, Die Lehre vom Harn, S. 26, 1872; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901).

nahmen daher eine Phenylaminopropionsäure als deren Muttersubstanz an. Ebenso fanden Guckelberger[1]), Maly[2]), Bernert[3]), Pick[4]), Ducceschi[5]) und Spiro[6]) Derivate einer nicht hydroxylierten Aminosäure. Es gelang denn auch E. Fischer und seinen Schülern, es in allen untersuchten Eiweißkörpern zu finden, und zwar, wie dies Nencki[7]) schon angenommen hatte, in einer Menge, die der des anderen aromatischen Körpers, des Tyrosins, nicht nachsteht, sie häufig übertrifft. Im Eiweißmolekül gehört es mit dem Glykokoll und der α-Pyrrolidincarbonsäure ausschließlich der sogenannten Antigruppe an[4]) [8]), für die es im Gegensatz zum Tyrosin charakteristisch ist.

Das natürliche ist das l-Phenylalanin[9]) [10]). E. Schulze und Winterstein[9]) bestimmten $\alpha_D = -38{,}1$ bis $-40{,}2$.

E. Fischer[10]), dem es nicht gelang, das l-Phenylalanin völlig zu reinigen, fand für d-Phenylalanin

$$\alpha_D = +35{,}08.$$

Das Phenylalanin ist ziemlich schwer löslich. 1 Tl. braucht nach E. Fischer[10]) 35,3, nach Schulze und Winterstein[11]) 39,5 Tle. Wasser zur Lösung. Das Phenylalanin schmeckt süß[12]). Bei der Oxydation des Phenylalanins mit Schwefelsäure und Bichromat tritt der charakteristische Geruch nach Phenylacetaldehyd auf[13]). Die Salze mit Pikrin- und Pikrolonsäure hat Mayeda[14]) beschrieben; die Affinitätskonstanten des Phenylalanins hat Kanitz[15]) gemessen. Im Gegensatz zu den anderen Monoaminosäuren, die durch Phosphorwolframsäure nicht oder nur in starker Konzentration gefällt werden, ist dies bei Phenylalanin noch in 0,25proz. Lösung der Fall[16]), was Schulze und Winterstein[16]) zu seiner Isolierung benutzen. Zur Darstellung empfehlen sie zwei- bis dreiwöchentliche Keimpflanzen von Lupinus luteus oder albus[17]).

11. Tyrosin, $C_9H_{11}NO_3$, p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure. Es ist, wie schon erwähnt, eines der längstgekannten Spaltungsprodukte, und ist wegen seiner Schwerlöslichkeit auch schon früh quantitativ bestimmt worden. Auch heute noch wird es am besten so bestimmt,

---

[1]) Guckelberger, Liebigs Ann. **64**, 39 (1848). — [2]) R. Maly, Monatshefte f. Chemie **10**, 26 (1889). — [3]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [4]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899). — [5]) V. Ducceschi, Hofmeisters Beiträge **1**, 338 (1901). — [6]) K. Spiro, ibid. **1**, 347 (1901). — [7]) M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1889). — [8]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [9]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **35**, 299 (1902). — [10]) E. Fischer u. A. Mouneyrat, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, II, 2383 (1900). — [11]) E. Schulze und E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902). — [12]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [13]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [14]) M. Mayeda, ibid. **51**, 261 (1907). — [15]) A. Kanitz, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **118**, 539 (1907). — [16]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 574 (1901); **35**, 210 (1902). — [17]) Dieselben, ibid. **35**, 299 (1902).

daß man das Gemenge der Spaltungsprodukte von Schwefelsäure, Baryt oder Salzsäure befreit und einengt. Dann kristallisiert das Tyrosin ziemlich vollständig und leidlich rein aus. Im Gegensatz zu den übrigen Spaltungsprodukten gelten daher die älteren Angaben für den Tyrosingehalt der verschiedenen Eiweißkörper auch heute noch [1]).

Zum Unterschied vom Phenylalanin gehört das Tyrosin ganz zu der sogenannten Hemigruppe des Eiweiß, d. h. es wird bei der Säure-, Alkali- und insbesondere der Fermentspaltung sehr früh vollständig abgespalten [2]). Es fehlt einer beträchtlichen Anzahl von Eiweißkörpern, dem Leim, der Heteroalbumose, den meisten Protaminen ganz. Die größten Tyrosinmengen liefert das Fibroin aus Seide und Zein, nächstdem Keratin, Casein und Protalbumose.

Das natürliche ist das l-Tyrosin [3]). E. Fischer [3]) bestimmte in einer Auflösung des Tyrosins in Salzsäure von 21 Proz.

$$\alpha_D = -8{,}64.$$

Schulze und Winterstein haben aber gefunden, daß im Gegensatz zu den anderen Aminosäuren das Tyrosin die stärkste Drehung in 4proz. Salzsäurelösung zeigt; für diese fanden sie

$$\alpha_D = -16{,}4.$$

Die Affinitätskonstanten des Tyrosins hat Kanitz gemessen [4]).

Das Tyrosin gibt eine Reihe charakteristischer Farbenreaktionen:

a) Die Millonsche Reaktion. Kocht man eine tyrosinhaltige Flüssigkeit mit dem sogenannten Millonschen Reagens, einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, so färbt sich die Flüssigkeit rot, je nach der Konzentration rosa bis schwarzrot. Die Reaktion wird von allen Benzolderivaten gegeben, die einen Wasserstoff durch die Hydroxylgruppe ersetzt haben. Genauere Angaben über das Verhalten verschiedener Benzolderivate zum Millonschen Reagens macht Nasse [5]). Substitution der anderen Benzolwasserstoffe durch Halogene zerstört die Millonsche Reaktion [6]). Nicht nur das Tyrosin, sondern auch das Eiweiß selbst und tyrosinhaltige Peptide geben die Millonsche Reaktion.

b) Die Paulysche Diazoreaktion. Sie ist bei den Eiweißreaktionen erwähnt.

---

[1]) F. Reach, Virchows Arch. **158**, 288 (1899); R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896). — [2]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger naturhist.-med. Vereins, N. F., III, 286 (1885); W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biologie **22**, 423 (1886); E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899); E. Fischer u. P. Bergell, Chem.-Ztg. 1902, II, S. 939; E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903). — [3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, III, 3638 (1899); E. Schulze und Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 299 (1902); **45**, 38 (1905). — [4]) A. Kanitz, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **118**, 539 (1907). — [5]) O. Nasse, ibid. **83**, 361 (1901). — [6]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **56**, 393 (1897); (2) **57**, 365 (1898); A. Oswald, Hofmeisters Beitr. **3**, 391 (1903).

www.libtool.com.cn

c) Die Piriasche Reaktion[1]). Man erwärmt Tyrosin in Substanz mit etwas konzentrierter Schwefelsäure, neutralisiert mit Baryumcarbonat, filtriert und setzt zu der Lösung von tyrosinschwefelsaurem Baryum sehr verdünntes Eisenchlorid. Dann erhält man eine tiefviolette Färbung infolge Bildung von tyrosinschwefelsaurem Eisen.

d) Die Mörnersche Reaktion[2]). Man mischt 1 Tl. Formaldehyd, 45 Tle. Wasser, 55 Tle. konzentrierte Schwefelsäure. Wenn man diese haltbare Lösung mit Tyrosin kocht, erhält man eine Grünfärbung.

Beide Reaktionen werden nur von dem isolierten Tyrosin gegeben.

e) Sehr charakteristisch ist endlich die Dunkelfärbung des Tyrosins durch pflanzliche Oxydasen, die sogenannten Tyrosinasen. Nach Bertrand[3]) extrahiert man Champignons (Russula nigricans) mit Wasser und fällt mit Alkohol. Der in Wasser gelöste Niederschlag färbt bei Gegenwart von Sauerstoff Tyrosin in einigen Minuten oder langsamer erst rot, dann schwarz. Auch andere Pilze und bestimmte Tiere enthalten Tyrosinasen (vgl. den Abschnitt über Melanine). Die Reaktion ist nicht charakteristisch für Tyrosin, da auch andere aromatische Substanzen umgewandelt werden. Von den Eiweißspaltungsprodukten wird indessen nur Tyrosin durch das Ferment angegriffen. Das nicht im Eiweiß vorkommende d-Tyrosin wird nur sehr langsam, das racemische etwas schneller oxydiert[4]). Tyrosinhaltiges Eiweiß wird nicht angegriffen, wohl aber manche tyrosinhaltige Polypeptide; doch geben diese zum Teil andere Farben als das isolierte Tyrosin, und werden grün oder blau[4]).

12. Tryptophan, $C_{11}H_{12}N_2O_2$, Indol-α-aminopropionsäure. Zuerst von Kühne[5]) und Nencki[6]), später besonders von E. und H. Salkowski[7]) wurden die Produkte der Eiweißfäulnis Indol, Skatol und deren Derivate, wie Skatolcarbonsäure[8]) und Skatolessigsäure[6])[9]) gefunden. Als deren Muttersubstanz nahmen Nencki und Salkowski[10]) eine Skatolaminoessigsäure an. Ferner wurde von Tiedemann und Gmelin, später von Kühne[11]) ein eigenartiges Chromogen unter den tryptischen Produkten der Eiweißspaltung beschrieben, das in saurer

---

[1]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. 2. Aufl. Jena, G. Fischer, 1897, S. 250. — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 86 (1902). — [3]) G. Bertrand, Compt. rend. **123**, 463 (1896); auch H. Steudel, Deutsch. med. Woch. 1900, S. 273. — [4]) E. Abderhalden u. M. Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 331 (1908); **57**, 329 (1908). — [5]) W. Kühne, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 206 (1875). — [6]) M. Nencki, ibid. **7**, II, 1593 (1874); **8**, I, 336 (1875); **10**, I, 1032 (1877); Monatshefte f. Chem. **10**, 506, 526, 862, 864, 908 (1889). — [7]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885). — [8]) Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 189 (1880); **13**, II, 2217 (1880). — [9]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 309 (1899). — [10]) Derselbe, Die Lehre vom Harn, S. 26 (1882); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3884 (1901). — [11]) W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F., I, S. 236; III, S. 467 (1886).

www.biblioteka.com

Lösung mit Brom- oder Chlorwasser einen violetten Farbstoff bildet. Stadelmann[1]) nennt ihn Proteinochrom, Neumeister[2]) Tryptophan. Winternitz[3]), Nencki[4]), Beitler[5]) und Kurajeff[6]) haben ihn darzustellen versucht.

Endlich ist von Adamkiewicz[7]) eine Farbenreaktion der Eiweißkörper mit Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure beschrieben worden, von der Hopkins und Cole[8]) zeigen konnten, daß sie nicht durch den Eisessig entsteht, sondern durch Glyoxylsäure, die in kleinen Mengen meist im Eisessig enthalten ist. Es ist nun Hopkins und Cole[9]) gelungen, aus dem Gemenge der Spaltungsprodukte des Eiweiß durch Säuren oder Trypsin mittels Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung einen Körper zu isolieren, der erstens ein Isomeres der Skatolaminoessigsäure ist, zweitens das Tryptophan ist und drittens die Reaktion mit Glyoxylsäure und Schwefelsäure gibt. Sie behalten die Bezeichnung Tryptophan bei. Die genaue Konstitution des Tryptophans ist dann von Ellinger[10]) aufgeklärt und durch die Synthese bestätigt worden.

Das Tryptophan ist in reinem Zustande bisher erst aus dem Casein, Fibrin, Eieralbumin, den Serumeiweißen und relativ wenig anderen Eiweißkörpern gewonnen worden. Die Tryptophanreaktion aber und die Indolbildung beweisen seine Existenz in den meisten Eiweißkörpern. Wenn man das Eiweiß in die Hemi- und Antigruppe zerlegt (s. Kap. III), so gehört das Tryptophan mit dem Tyrosin zusammen zu der Hemigruppe, ist also leicht abspaltbar[11]). Es fehlt dem Leim, einigen Protaminen und Pflanzeneiweißen.

Das Tryptophan ist l-Tryptophan[9]) [12]), sein Drehungsvermögen hat in wässeriger Lösung auffallende Schwankungen[12]). In saurer Lösung ist es schwach rechtsdrehend; auch hier scheint die Drehung wenig konstant[12]). In überschüssiger Natronlauge ist Tryptophan ebenfalls rechtsdrehend, und zwar beträgt[12]) [13]) [14])

$$\alpha_D = + 5{,}69.$$

Tryptophan ist leicht racemisierbar[13]). Derivate des Tryptophans beschreiben Ellinger und Flamand[14]), Abderhalden und

---

[1]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **26**, 491 (1890). — [2]) R. Neumeister, ibid. **26**, 324 [Anm. S. 329 ff.] (1890). — [3]) H. Winternitz, Zeitschrift f. physiol. Chem. **16**, 460 (1892). — [4]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 560 (1895). — [5]) C. Beitler, ibid. **31**, II, 1604 (1898). — [6]) D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 501 (1891). — [7]) A. Adamkiewicz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 156 (1874); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 161 (1875). — [8]) F. G. Hopkins u. S. W. Cole, Proc. Roy. Soc. **68**, 21 (1901). — [9]) Dieselben, Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901); **29**, 451 (1903). — [10]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, II, 1801; III, 2884 (1905); **39**, III, 2515 (1906); **40**, III, 3029 (1907); Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 8 (1908). — [11]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899); E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [12]) H. Fischer, ibid. **55**, 74 (1908). — [13]) E. Abderhalden u. L. Baumann, ibid. **55**, 412 (1908). — [14]) A. Ellinger u. Cl. Flamand, ibid. **55**, 8 (1908).

Kempe[1]) und Mayeda[2]). Die Darstellung ist von Hopkins und Cole[3]) und Abderhalden und Kempe[1]) beschrieben.

Durch die Entdeckung von Hopkins und Cole wurden die älteren Angaben über einen Indol- und einen Pyrrolkern im Tryptophan bestätigt, auch Nenckis Annahme von einer Beziehung des Tryptophans zu den Melaninen erklärt; denn Hopkins und Cole haben beobachtet, daß das Tryptophan große Neigung zeigt, beim Kochen mit Säuren oder selbst allein mit Wasser in braungefärbte Stoffe überzugehen. Daher fehlt es auch unter den Produkten der Säurespaltung. — Der Stickstoff des Tryptophans kann nach Kjeldahl bestimmt werden, aber die Verbrennung erfolgt relativ schwer[4]).

Das Tryptophan ist Träger charakteristischer Farbenreaktionen:

a) Reaktionen mit Glyoxylsäure und anderen Aldehyden. Sie sind unter den Eiweißreaktionen (Kap. I) beschrieben, kommen also nicht nur dem freien, sondern auch dem im Eiweißmolekül gebundenen Tryptophan zu. Bei gleichmäßiger Ausführung ist es nach Osborne und Harris[5]) möglich, bei den einzelnen Eiweißkörpern einen verschieden starken Ausfall der Glyoxylsäurereaktion zu erhalten. Die Reaktion könnte so zu einer angenäherten Bestimmung des Tryptophangehaltes der einzelnen Eiweißkörper verwendet werden.

b) Die „Tryptophanreaktion", die Bildung eines roten oder violetten Farbstoffes, wenn man Tryptophanlösungen mit Essigsäure und Brom- oder Chlorwasser versetzt. Die Reaktion beruht auf der Bildung von Halogensubstitutionsprodukten, die Neuberg und Popowsky[6]) auch isoliert haben. Das Bromtryptophan ist in Wasser, Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther nicht, in Alkohol schwer löslich, löst sich dagegen sehr leicht in Essigester und Amylalkohol. In amylalkoholischer Lösung gibt es einen Absorptionsstreifen zwischen 571 und 540 $\mu\mu$, der beim Verdünnen in 2 zerfällt[7]).

Die Tryptophanreaktion wird nur von dem isolierten, nicht von dem im Eiweiß gebundenen Tryptophan gegeben. — Die Derivate des Tryptophans sind Träger noch anderer Farbenreaktionen (s. unten).

13. Histidin, $C_6H_9N_3O_2$, Imidazol-α-aminopropionsäure. Das Histidin wurde von Kossel[8]) als Spaltungsprodukt des Sturins, des Protamins aus Störsperma, entdeckt, dann von Hedin[9]) im Casein, Eiereiweiß usw. wiedergefunden und ist seitdem von Kossel[10]),

[1]) E. Abderhalden u. M. Kempe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 207 (1907). — [2]) M. Mayeda, ibid. 51, 261 (1907). — [3]) F. G. Hopkins und S. W. Cole, Proc. Roy. Soc. 68, 21 (1901). — [4]) H. Liebermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 88 (1908). — [5]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. 25, II, 853 (1903); auch E. Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 161 (1905). — [6]) C. Neuberg u. N. Popowsky, Biochem. Zeitschr. 2, 357; 6, 276 (1907). — [7]) C. Neuberg, ibid. 24, 441 (1910). — [8]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 176 (1896). — [9]) S. G. Hedin, ibid. 22, 191 (1896). — [10]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, III, 3214 (1901).

www.ibook.com.cn

E. Schulze[1]) und verschiedenen anderen als allgemein verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt nachgewiesen worden. Mit Ausnahme einiger Protamine ist das Histidin bisher in keinem daraufhin untersuchten Eiweißkörper vermißt worden. Am reichlichsten ist es in dem Globin, dem Eiweißkörper des Hämoglobins, vorhanden. Die Darstellung erfolgte anfangs von Kossel durch Fällen mit Quecksilberchlorid, später hat Kossel eine neue Methode angegeben, die unten erwähnt wird.

Die Konstitution des Histidins ist von Pauly[2]) und Knoop und Windaus[3]) aufgeklärt worden.

Eine genauere Beschreibung des Histidins und seiner Salze geben Kossel und Kutscher[4]), das Salz der Pikrolonsäure, das wegen seiner Schwerlöslichkeit zur Isolierung und Identifizierung dient, hat Steudel[5]) dargestellt.

Die freie Base ist linksdrehend:

$$\alpha_D = -39{,}74.$$

Die Salze sind dagegen rechtsdrehend. Die Kristallform hat Bauer[6]) untersucht. Andere Derivate sind beschrieben von Pauly[7]), Schenck[8]) und Hirayama[9]), die Affinitätskonstanten des Histidins sind von Kanitz[10]) gemessen worden.

Von Interesse ist, daß das Histidin nach Herzog[11]) die Biuretreaktion gibt, und zwar mit violetter Farbe. Es finden sich in der Literatur[12]) Angaben, wonach bei der Eiweiß- oder Peptonspaltung durch Trypsin oder Erepsin die vorher intensive Biuretreaktion der Albumosen und Peptone schnell bis auf ein Minimum verschwand, das nur bei sorgfältiger Ausführung der Reaktion noch festzustellen war, und das auch meist eine andere Farbennuance besaß als das reine Rot der Peptonreaktion. Diese schwache und unreine Biuretreaktion aber erwies sich oft als äußerst hartnäckig gegen die spaltende Einwirkung der Fermente. Es liegt sehr nahe, daran zu denken, daß die Erscheinung durch Histidin verursacht wurde, das aus dem Pepton entstanden war.

Ferner ist das Histidin eines der Träger der bei den Eiweißreaktionen erwähnten Paulyschen Diazoreaktion. Im Unterschied zu dieser wird eine weitere Farbenreaktion, die Knoop[13]) beschreibt, nur von

---

[1]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 465 (1900); A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903); A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 315 (1906). — [2]) H. Pauly, ibid. **42**, 508 (1904). — [3]) F. Knoop und A. Windaus, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 144 (1906); F. Knoop, ibid. **10**, 111 (1907). — [4]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 382 (1899). — [5]) H. Steudel, ibid. **37**, 219 (1902); **44**, 157 (1905); P. Brigl, ibid. **64**, 337 (1910). — [6]) M. Bauer, ibid. **22**, 285 (1896). — [7]) H. Pauly, ibid. **42**, 508 (1904); **64**, 75 (1910). — [8]) M. Schenck, ibid. **43**, 72 (1904). — [9]) K. Hirayama, ibid. **59**, 290 (1909). — [10]) A. Kanitz, ibid. **47**, 476 (1906). — [11]) R. O. Herzog, ibid. **37**, 248 (1902). — [12]) O. Cohnheim, ibid. **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); K. Mays, ibid. **38**, 428 (1903). — [13]) F. Knoop, Beitr. chem. Phys. u. Path. **11**, 356 (1908).

www.hirnet.ethz.ch

dem isolierten Histidin gegeben: setzt man zu Histidin Bromwasser, so tritt zunächst Entfärbung, bei weiterem Zusatz Gelbfärbung auf. Erhitzt man jetzt, so wird die Lösung erst farblos, dann weinrot, schließlich scheiden sich schwarze amorphe Flocken aus. Ein Überschuß von Alkali stört die Reaktion.

14. Ornithin, $C_5H_{12}N_2O_2$, α,δ-Diamino-n-valeriansäure. Das Ornithin ist in Gestalt des Dibenzoylornithins, der Ornithursäure von Jaffé[1]) im Vogelharn gefunden, von E. Fischer[2]) und Sörensen[3]) synthetisch dargestellt worden. Als Eiweißspaltungsprodukt wurde es durch die Aufklärung des Arginins erkannt. Das Arginin (s. unter 16a) ist das wohl am weitesten verbreitete Eiweißspaltungsprodukt, und es setzt sich aus Harnstoff und Ornithin zusammen, in die es beim Behandeln mit Alkali oder durch ein spezifisches Ferment, die Arginase, zerfällt[4]). Das Ornithin ist rechtsdrehend. Für das Chlorid fanden Schulze und Winterstein[5]) und Kossel und Dakin[4]) übereinstimmend

$$\alpha_D = + 16{,}8.$$

Die Drehung der Ornithursäure bestimmten E. Fischer[2]) und Sörensen[6]), die die synthetisch gewonnene r-Ornithursäure mittels der Brucin- und Cinchoninsalze zerlegten. Eine Reihe Salze und andere Derivate des Ornithins sind von Kossel und Weiss[4]), Weiss[7]) und Riesser[4]) beschrieben. Kossel und Weiss geben genaue Methoden an, um Ornithin aus dem Gemenge der Spaltungsprodukte zu isolieren. Vor allem dient dazu die Löslichkeit der Pikrate des r-Ornithins in Methylalkohol, ferner der Umstand, daß Phosphorwolframsäure die anderen Basen sofort fällt, das Ornithin erst nach längerer Zeit.

15. Lysin, $C_6H_{14}N_2O_2$, α-, ε-Diamino-n-capronsäure. Es wurde als erste Base von Drechsel[8]) im Casein entdeckt, später von Siegfried[9]), E. Schulze[10]), Kossel[11]), Kutscher[12]) und Abderhalden[13]) als äußerst verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt

---

[1]) M. Jaffé, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 1925 (1877); **11**, I, 406 (1878). — [2]) E. Fischer, ibid. **34**, I, 454 (1901); **42**, I, 1022 (1909). — [3]) S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 448 (1905). — [4]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904); A. Kossel u. F. Weiss, ibid. **68**, 160 (1910); O. Riesser, ibid. **49**, 210 (1906); S. P. L. Sörensen u. A. C. Andersen, ibid. **56**, 236 (1908). — [5]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **34**, 128 (1901). — [6]) S. P. L. Sörensen, ibid. **44**, 450 (1905). — [7]) F. Weiss, ibid. **59**, 499 (1909). — [8]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [9]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 418 (1891). — [10]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 459 (1899); **33**, 547 (1901). — [11]) A. Kossel, ibid. **26**, 586 (1899); Derselbe u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); D. Lawrow, ibid. **28**, 388 (1899); E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901); A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901). — [12]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift (1899). — [13]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484, 495, 499 (1903).

www.ihtool.com.cn

erkannt. Es fehlt nur einigen Pflanzeneiweißkörpern [1]) und einigen Protaminen [1]) [2]).

Das Lysin ist nach Ellinger [3]) und E. Fischer [4]) α-ε-Diamino-n-capronsäure. Es ist rechtsdrehend und geht, wie alle Aminosäuren, durch Erhitzen mit Barythydrat unter Druck in eine inaktive Form über [5]). Genauere Beschreibungen seiner Eigenschaften finden sich bei Kossel [6]) und Willdenow [7]). Zur Darstellung benutzt man seit Kossel [6]) [8]) das schwerlösliche Pikrat. Zum Nachweis kann auch nach Herzog [9]) das Phenylhydantoin vom Schmelzpunkt 183 bis 184° dienen, das es mit Phenylisocyanat bildet. Die Platinverbindungen beschreibt Siegfried [10]), ein Pikrolonat Otori [11]).

Von den leicht zugänglichen Eiweißkörpern ist das Lysin in größter Menge im Casein und im Leim enthalten. Nach Henderson [12]), Kutscher und Steudel [13]) und Sörensen und Andersen [14]) liefert die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl nicht immer richtige Werte, vielleicht, weil ein Teil des Stickstoffs zu Blausäure wird, wie dies bei der Oxydation mit Baryumpermanganat Zickgraf [15]) beobachtet hat, wahrscheinlich, weil es bei der Einwirkung der Schwefelsäure zur Ringschließung kommt, und die gebildeten Körper schwer verbrennlich sind. Sörensen und Andersen haben gezeigt, daß man durch Zusatz von viel Kaliumsulfat bei der Verbrennung nach Kjeldahl richtige Werte auch für Lysin finden kann.

16. Harnstoff, CH_4ON_2. Die direkte hydrolytische Bildung des Harnstoffs aus Eiweiß ist zuerst von Drechsel [16]) erwähnt, später besonders von Kossel [17]) betont worden, der die verschiedene biologische Bedeutung des im Eiweiß präformierten und des synthetisch gebildeten Harnstoffs hervorhebt. Er gibt folgende Tabelle:

Von 100 g Stickstoff werden durch einfache Spaltung zu Harnstoff von

Clupein (Heringssperma)	44 g	Leim	4,7 g
Histon	7—8 g	Casein	2,4 g
Edestin (Hanfsamen)	7 g	Zein	0,9 g

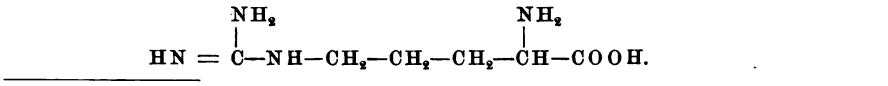
16a) Arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, δ-Guanido-α-amino-n-valeriansäure. Bei der Säurespaltung und der Spaltung durch die Fermente vom Typus

[1]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [2]) A. Kossel, ibid. **26**, 588 (1899). — [3]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, III, 3544 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900). — [4]) E. Fischer u. F. Weigert, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3772 (1902). — [5]) M. Siegfried, ibid. **24**, I, 418 (1891). — [6]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 586 (1899). — [7]) Cl. Willdenow, ibid. **25**, 523 (1898). — [8]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [9]) R. O. Herzog, ibid. **34**, 525 (1902). — [10]) M. Siegfried, ibid. **43**, 363 (1904). — [11]) J. Otori, ibid. **43**, 305 (1904). — [12]) Y. Henderson, ibid. **29**, 320 (1900). — [13]) F. Kutscher u. H. Steudel, ibid. **39**, 12 (1903). — [14]) S. P. L. Sörensen und A. C. Andersen, ibid. **44**, 429 (1905). — [15]) Zickgraf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3401 (1902). — [16]) E. Drechsel, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1891, S. 248. — [17]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901).

des Trypsins und Erepsins treten Ornithin und Harnstoff nicht als solche auf, sondern vereinigt zum Arginin, das demnach auch unter den primären Eiweißspaltungsprodukten aufgeführt werden muß.

Neben dem Lysin stellte Drechsel[1]) aus Casein eine zweite Base, das Lysatinin, dar. Später fand Hedin[2]) im Horn das früher von E. Schulze[3]) in Lupinenkeimlingen entdeckte Arginin und erklärte das Lysatinin für ein Gemenge von Arginin und Lysin[4]). Seitdem hat sich durch die Untersuchungen von E. Schulze[5]) und ganz besonders von Kossel[6]) und seinen Schülern[7]) ergeben, daß das Arginin das weitest verbreitete von den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper ist. Ein argininfreies Eiweiß ist bis heute nicht bekannt. Das Salmin[8]), das Protamin aus dem Sperma des Lachses, und das Sturin aus Störsperma bestehen zu $^4/_5$ aus Arginin. In den anderen Protaminen überwiegt es der Menge nach alle anderen und ist auch bei den Histonen und einigen Pflanzeneiweißen sehr reichlich vorhanden, um bei den übrigen Eiweißen freilich gegen die Monoaminosäuren quantitativ in den Hintergrund zu treten. Da die Protamine schwer zugänglich sind, dürften Edestin aus Hanfsamen und Thymushiston am bequemsten zur Darstellung sein. Schulze und Winterstein[9]) empfehlen auch Keimpflanzen von Lupinus luteus. Die Darstellung erfolgt nach Kossel[10]) (s. unten).

Dem Arginin kommt nach E. Schulze[11]), Ellinger[12]), Kutscher[13]), E. Fischer[14]) und Sörensen[15]) folgende Struktur zu:



$$HN = \overset{\overset{NH_2}{|}}{C}—NH—CH_2—CH_2—CH_2—\overset{\overset{NH_2}{|}}{CH}—COOH.$$

[1]) E. Drechsel, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., math.-nat. Kl. 1889, 1890; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [2]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 186 (1894); **21**, 155, 247 (1895). — [3]) E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1177 (1886); Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 43 (1886). — [4]) S. G. Hedin, ibid. **21**, 297 (1895). — [5]) E. Schulze, ibid. **24**, 276 (1897); **25**, 360 (1898); Derselbe u. E. Winterstein, ibid. **28**, 459 (1899); **33**, 547 (1901). — [6]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896); **25**, 165 (1898); **26**, 588 (1899); Derselbe u. F. Kutscher, ibid. **25**, 551 (1898); **31**, 165 (1900); A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Biochem. Zentralbl. **5** (1906). — [7]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift 1899; D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 388 (1899); E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [8]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 588 (1899). — [9]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **35**, 299 (1902). — [10]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); A. Kossel u. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903); A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 315 (1906). — [11]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **26**, 1 (1898); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, III, 2879 (1897); **32**, III, 3191 (1899). — [12]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898). — [13]) E. Benech u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 278 (1901); F. Kutscher, ibid. **32**, 413 (1901). — [14]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 454 (1901). — [15]) S. P. L. Sörensen, ibid. **43**, 643 (1910).

www.ibiblol.com.cn

Infolgedessen kann aus ihm durch einfache Abspaltung sowohl Harnstoff als Ornithin entstehen. Über andere Arten des Zerfalls siehe unten bei den sekundären Umwandlungsprodukten.

Eine genaue Beschreibung des Arginins, einer Reihe seiner Salze und Derivate, gibt Gulewitsch[1]); ein Benzoylderivat beschreibt Lawrow[2]), weitere Verbindungen, auch des l-Arginins und d-l-Arginins, Riesser[3]). Ein sehr schwer lösliches Salz, das zu seiner Isolierung benutzt wird, bildet das Arginin mit Pikrolonsäure[4]). Das Arginin ist rechtsdrehend. In starker Salzsäure bestimmte Gulewitsch

$$\alpha_D = + 21{,}25.$$

Durch Erhitzen mit Barythydrat wird das Arginin racemisiert. Die beiden Arginine zeigen auch abgesehen von der Polarisation Unterschiede in ihrer Löslichkeit und in ihren Kristallformen[3])[5]). Das Arginin ist eine starke Base und keine Säure[6]).

Die Spaltung des Arginins in Harnstoff und Ornithin erfolgt außer durch Alkali auch durch ein spezifisches Ferment, die Arginase[7]). Racemisches Arginin wird von dem Ferment asymmetrisch angegriffen, was von Riesser zur Darstellung des l-Arginins benutzt worden ist. Über das Vorkommen und über die Einwirkung der Arginase auf Eiweiß vgl. Kap. III.

Die drei Spaltungsprodukte Histidin, Lysin und Arginin werden auch Hexonbasen genannt.

17. Serin, $C_3H_7NO_3$, α-Amino-β-oxypropionsäure. Das Serin wurde seinerzeit von Cramer[8]) unter den Spaltungsprodukten der Seide entdeckt, woher es auch den Namen hat. Als verbreitetes Spaltungsprodukt wies es erst E. Fischer[9]) nach und bestimmte seine genauere Konstitution[10]). Es ist bisher in keinem daraufhin untersuchten Eiweißkörper vermißt, meist freilich nur in geringer Menge gefunden worden, was aber bei der Schwierigkeit[11]) der Darstellung nichts beweist. Es ist α-Amino-β-oxypropionsäure, während das Isoserin β-Amino-α-Oxypropionsäure ist, es steht also in nahen Beziehungen zum Cystein, dem Thioserin[12]). Eine bequeme Synthese des Serins hat kürzlich auch Erlenmeyer[13]) ausgeführt.

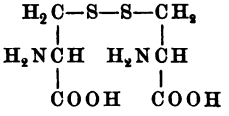
---

[1]) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 178, 368 (1899). — [2]) D. Lawrow, ibid. **28**, 585 (1899). — [3]) O. Riesser, ibid. **49**, 210 (1906); vgl. auch M. Schenck, ibid. **43**, 72 (1904); K. Hirayama, ibid. **59**, 290 (1909). — [4]) H. Steudel, ibid. **37**, 219 (1902); **44**, 157 (1905). — [5]) F. Kutscher, ibid. **28**, 88 (1899); **32**, 476 (1901). — [6]) A. Kanitz, ibid. **47**, 476 (1906). — [7]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 321; **42**, 181 (1904); K. Shiga, ibid. **42**, 502 (1904). — [8]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. [1] **96**, 76 (1865). — [9]) E. Fischer u. A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 221 (1902). — [10]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3787 (1902). — [11]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 462 (1902); E. Fischer, ibid. **39**, 155 (1903). — [12]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 1 (1902). — [13]) E. Erlenmeyer jun., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3769 (1902).

In wässeriger Lösung dreht es nicht nachweisbar [1]), in salzsaurer Lösung ist es linksdrehend, und gehört genetisch mit dem Alanin, Cystin und der d-Milchsäure zusammen [2]). Es schmeckt süß [3]). E. Fischer [4]) betont, wie wichtig es sei, daß neben den einfachen Aminosäuren in dem Serin zum ersten Male eine Oxyaminosäure gefunden sei; er vermutet eine Beziehung zu den Kohlehydraten [5]) (vgl. auch die sekundären Umwandlungsprodukte).

18. Cystin, $C_6H_{12}O_4N_2S_2$, α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure. Das Cystin ist früher nur gelegentlich und in kleinen Mengen von Külz [6]) bei der Trypsinverdauung von Fibrin, von Emmerling [7]) bei der Säurespaltung von Hornspänen gefunden worden, wurde indessen erst von Mörner [8])[9]), sowie von Embden [10]), als ein regelmäßiges und in großen Mengen vorkommendes Spaltungsprodukt der meisten Eiweißkörper erkannt. Statt und neben dem Cystin haben Mörner und Embden auch Cystein beobachtet, Patten [11]) hat gezeigt, daß bei der Darstellung des Cystins ein Teil in Cystein übergeht, während das Umgekehrte nicht der Fall ist. Das Cystin ist also das primäre Spaltungsprodukt.

Wie Baumann [12]) gefunden hat, ist das Cystin das Disulfid des Cysteins, und dieses ist Aminothiomilchsäure. Nur glaubte Baumann, daß der Ammoniak- und der Schwefelwasserstoffrest zu demselben Kohlenstoffatom gehören, und vollständig ist die Konstitution des Cysteins erst von Friedmann [13]) ermittelt worden, der es als α-Amino-β-thiomilchsäure erkannte. Dem Cystin kommt danach die Formel zu



Das Cystin ist linksdrehend. Mörner und E. Fischer und Suzuki [14]) geben übereinstimmend an

$$\alpha_D = -222 \text{ bis } 224{,}3.$$

Doch wird bei der Säurespaltung wie bei allen Aminosäuren ein Teil racemisiert; die beiden Cystine unterscheiden sich nach Mörner

---

[1]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 3787 (1902). — [2]) E. Fischer u. K. Raske, ibid. **40**, 3717 (1907). — [3]) E. Fischer, ibid. **35**, III, 2660 (1902). — [4]) E. Fischer u. A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 221 (1902). — [5]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 24 (1903). — [6]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 415 (1890). — [7]) A. Emmerling, Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1894, II, **2**, 391. — [8]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899). — [9]) Derselbe, ibid. **34**, 207 (1901); **42**, 349 (1904). — [10]) G. Embden, ibid. **32**, 94 (1900). — [11]) A. J. Patten, ibid. **39**, 350 (1903). — [12]) E. Baumann, ibid. **8**, 299 (1884). — [13]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. III, 1 (1902). — [14]) E. Fischer u. Suzuki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 405 (1905).

www.libtool.com.cn

auch in ihrem sonstigen Verhalten: das aktive Cystin kristallisiert in sechsseitigen Tafeln, das inaktive in Nadeln, die den Tyrosinnadeln ähnlich sehen, auch ihnen häufig beigemengt sind. Mörner stellte das Cystin dar, indem er aus dem Gemenge der durch Kochen mit Salzsäure entstandenen Spaltungsprodukte nach Entfernung der Salzsäure Cystin und Tyrosin auskristallisieren ließ und beide durch fraktionierte Kristallisation trennte. E. Fischer[1]) löst das ausgeschiedene Cystin in Ammoniak und fällt es mit Essigsäure. Patten fällte es mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung. — Verbindungen des Cystins beschreiben E. Fischer und Suzuki. — Das Cystin wird durch Kochen mit Säure relativ leicht angegriffen, und man findet daher bei der Säurehydrolyse in der Regel nur Minimalzahlen, und daneben Zersetzungsprodukte[2]) des Cystins, α-Thiomilchsäure[3]), Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Alanin, wahrscheinlich auch β-Thiomilchsäure. Auch die Brenztraubensäure gehört vielleicht hierher[4]).

Das Cystin ist, abgesehen von einer schwefelhaltigen Substanz in einigen zusammengesetzten Proteiden, anscheinend das einzige schwefelhaltige Produkt im Eiweiß (vgl. Kap. III).

Die schwefel- und cystinreichsten Eiweißkörper sind die Keratine. Aus Hornspänen erhielt Mörner 6,8 Proz., aus Menschenhaaren 13,92 Proz., Buchtala[5]) 14,53 Proz. Cystin, und das ist nur Minimalausbeute, die sicher zu niedrig ist. Die anderen Eiweißkörper enthalten viel weniger, das Serumalbumin 2,5 Proz., Casein und Eieralbumin nur Spuren, die Protamine sind schwefelfrei. — Das Cystin wird von manchen Personen immer oder gelegentlich im Harn ausgeschieden, und bildet auch Harnsteine, die allerdings selten sind, aber eine sehr bequeme Darstellung des Cystins gestatten. Die Identität des Harncystins mit dem Eiweißcystin haben E. Fischer und Suzuki[6]) bewiesen.

19. Ammoniak, NH_3. Seit Nasse[7]), der wohl zuerst die Ammoniakabspaltung aus Eiweiß genauer untersucht hat, wird von allen Autoren, Hlasiwetz und Habermann[8]), Kossel und Kutscher[9]), E. Fischer und seinen Schülern und verschiedenen anderen, übereinstimmend angegeben, daß sich bei der Säurespaltung der Eiweißkörper immer Ammoniaksalze in dem erhaltenen Gemenge befinden. Hirschler[10]), Stadelmann[11]) und Kutscher[12]), Dzierzgowski und

---

[1]) E. Fischer u. Suzuki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 405 (1905). — [2]) K. A. H. Mörner, ibid. **42**, 349 (1904). — [3]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1903); **8**, 326 (1906). — [4]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 121 (1904). — [5]) H. Buchtala, ibid. **52**, 474 (1907). — [6]) E. Fischer u. U. Suzuki, ibid. **45**, 405 (1905); E. Abderhalden, ibid. **51**, 391 (1907). — [7]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 589 (1872); **7**, 139 (1872); **8**, 381 (1874). — [8]) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873). — [9]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [10]) A. Hirschler, ibid. **10**, 302 (1886). — [11]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888). — [12]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift. Straßburg 1899.

www.libtool.com.cn

Salaskin[1]) beobachteten es auch bei der Verdauung durch Trypsin, Cohnheim[2]) bei der durch Erepsin.

Bestimmt wird das Ammoniak durch Destillation des Gemisches der Eiweißspaltungsprodukte mit Magnesia; Hart[3]) destilliert mit Baryumcarbonat.

Dzierzgowski und Salaskin[1]) haben die Ammoniakbildung bei der peptischen und tryptischen Verdauung, Cohnheim[2]) bei der durch Erepsin, nach der Methode von Neucki und Zaleski[4]) untersucht, die nach den vorliegenden Daten wirklich das Vorhandensein von Ammoniak anzeigt. Auch dabei findet sich Ammoniak.

Allerdings schwanken die Ammoniakwerte bei der Säurespaltung je nach der Konzentration der Säure und der Dauer des Erhitzens[5]), bei der Alkalispaltung des Eiweiß werden noch viel höhere Ammoniakzahlen gefunden[6]), während die bekannten Spaltungsprodukte bei der Destillation mit Magnesia kein Ammoniak abgeben. Nach den eingehenden Untersuchungen von Osborne[7]) handelt es sich bei der Säurespaltung tatsächlich um „präformiertes" Ammoniak, präformiert in derselben Weise, wie die Aminosäuren im Molekül präformiert sind. Die kleinen Unsicherheiten beruhen vermutlich auf der teilweisen Zerlegung der nicht widerstandsfähigen Aminosäuren, des Cystins und des Tryptophans bei der Säurespaltung. Die Mehrbildung von Ammoniak bei der Alkalispaltung bezieht Osborne auf den Harnstoff-Stickstoff.

Da die Ammoniakdestillation leicht und genau auszuführen ist, und der Ammoniakgehalt bei den einzelnen Eiweißen wechselt, so ist sie zur Charakterisierung der Eiweißkörper benutzt worden. Eine quantitative Bestimmung der Ammoniakmenge, die aus den verschiedenen Eiweißkörpern bei der Spaltung durch Säuren und darauffolgender Destillation mit Magnesia entsteht, haben Hausmann[8]), Kossel und Kutscher, Friedmann[9]), Henderson, Schulze[10]), Pick[11]) und besonders Osborne und Harris u. a. ausgeführt. Die Zahlen sind im speziellen Teil aufgeführt. Der Ammoniakgehalt schwankt von 4 Proz. bei einigen Pflanzeneiweißen bis 0,4 Proz. beim Leim. Zu fehlen scheint Ammoniak nur bei den Protaminen.

---

[1]) S. Dzierzgowski u. S. Salaskin, Zentralbl. f. Phys. **15**, 249 (1901). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 134 (1902). — [3]) E. Hart, ibid. **33**, 349 (1901). — [4]) M. Nencki u. J. Zaleski, ibid. **33**, 193 (1901). — [5]) Y. Henderson, ibid. **29**, 47 (1899). — [6]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 589 (1872); **7**, 139 (1872); **8**, 381 (1874). — [7]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 323 (1903); T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1908). — [8]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 75 (1899); **29**, 136 (1900). — [9]) E. Friedmann, ibid. **29**, 50 (1899). — [10]) E. Schulze, ibid. **25**, 360 (1898). — [11]) E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899).

www.libtool.com.cn

Weitere Spaltungsprodukte.

Die angeführten sind mit Bestimmtheit als primäre Spaltungsprodukte erkannt und hinreichend genau untersucht worden. Es folgen nun noch einige andere, die nicht mit Sicherheit identifiziert sind, oder bei denen es fraglich ist, ob sie direkt aus dem Eiweiß entstehen und nicht sekundär aus einem der bisher aufgezählten

Diaminotrioxydodekansäure. Sie ist von E. Fischer und Abderhalden[1]) bei der Schwefelsäurespaltung des Caseins gefunden worden. Sie scheidet sich bei dem Auskristallisieren des Tyrosins mit diesem zusammen aus. Sie ist in Wasser schwer, in verdünnten Säuren leicht löslich; ihr Hydrochlorat ist in starker Salzsäure schwer löslich; Phosphorwolframsäure fällt schon aus sehr verdünnter Lösung. Sie ist eine gesättigte aliphatische Oxysäure von der Formel $C_{12}H_{26}N_2O_5$. Sie ist linksdrehend. Das Kupfersalz gleicht dem Salz des Isoserins.

Aminobuttersäure, $C_4H_9NO_2$. Schützenberger[2]) hat sie seinerzeit als eines der Spaltungsprodukte beschrieben, die aus dem Eiweiß durch Erhitzen mit Barythydrat unter Druck entstehen, ihr Vorkommen aber nicht bewiesen. E. Fischer[3]) fand mittels der Estermethode im Fibroin und Leim einen Körper, der wahrscheinlich Aminobuttersäure war, aber noch nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnte.

Thiomilchsäure. Sie ist von Friedmann[4]) neben Cystin und Cystein aus Horn dargestellt worden, entsteht aber, wie Mörner[5]) gezeigt hat, durch Zersetzung des Cystins, ist also kein primäres Spaltungsprodukt. Dasselbe gilt von der Brenztraubensäure[6]).

Oxytryptophan. Bei der Tryptophandarstellung aus Casein erhielten Abderhalden und Kempe[7]), wenn die Darstellung langsam erfolgte oder die Trypsinverdauung sehr lange dauerte, statt oder neben dem Tryptophan einen Körper von der Zusammensetzung $C_{11}H_{12}N_2O_3$. Sie nennen ihn Oxytryptophan. Er gibt die Reaktion mit Bromwasser nicht, und die mit Glyoxylsäure schlecht. Beim Erhitzen mit Salzsäure und dann mit Kalilauge scheint ein Chinolinderivat zu entstehen.

Skatosin, $C_{10}H_{16}N_2O_2$. Von Baum[8]) und Swain[9]) ist bei der Selbstverdauung des Pankreas eine Base isoliert worden, die bei der

---

[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 540 (1904). — [2]) M. P. Schützenberger, Bull. de la Soc. chim. **23**, 161, 193, 216, 242, 385, 433; **24**, 2, 145 (1875). — [3]) E. Fischer u. A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 177 (1901); E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [4]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. III, 184 (1902). — [5]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 349 (1904). — [6]) Derselbe, ibid. **42**, 121 (1904). — [7]) E. Abderhalden u. M. Kempe, ibid. **52**, 212 (1907); E. Abderhalden u. M. Guggenheim, ibid. **54**, 352 (1908). — [8]) F. Baum, Hofmeisters Beitr. **3**, 439 (1903). — [9]) R. E. Swain, ibid. **3**, 442 (1903).

Kalischmelze Skatol lieferte und daher den Namen Skatosin empfing. Mit dem Tryptophan kann sie nicht identisch sein, sondern ist vermutlich auch ein Umwandlungsprodukt. Das salzsaure Skatosin enthält 3 Mol. Salzsäure, was der Aufklärung bedarf; es ist eine gelblichweiße Substanz, die unter Zersetzung bei 345 bis 355° schmilzt. Einen dem Skatosin in seinen Eigenschaften ähnlichen Körper hat Langsteins[1]) bei langdauernder Pepsinverdauung von Bluteiweiß gefunden.

Lysatinin, $C_6H_{13}N_3O_2$. Es ist von Drechsel[2]) neben dem Lysin als die erste der Basen aus Casein dargestellt worden, wird aber, seit Hedin[3]) das Arginin daraus gewann, allgemein für kein chemisches Individuum gehalten, sondern für ein Gemenge von Lysin und Arginin, vielleicht auch ein in festen Verhältnissen kristallisierendes Doppelsalz dieser Basen. Doch teilt Siegfried[4]) mit, daß es ihm nicht gelungen sei, aus Lysatinin Lysin oder Arginin zu isolieren, so daß er die Existenz des Lysatinins als eines unabhängigen Körpers doch für wahrscheinlich hält. Da es nur bei der Spaltung mit Salzsäure und Zinnchlorür, nicht aber bei der mit Schwefelsäure auftritt, ist es nach Siegfried vielleicht ein sekundäres Umwandlungsprodukt.

Guanidin, CH_5N_3. Es wurde von Otori[5]) bei der Säurespaltung des Pseudomucins, von Kutscher und Otori[6]) bei der Selbstverdauung des Pankreas gefunden. Wahrscheinlich ist es ein sekundäres Umwandlungsprodukt des Arginins; auch aus Guanin kann es entstehen. Doch erscheint Kutscher und Otori die Annahme eines besonderen Guanidinkernes im Eiweiß nicht ausgeschlossen. Derivate beschreiben Schenck[7]) und Ackermann[8]).

Eine noch unbekannte, dem Lysin ähnliche Base, die aber vielleicht ein Peptid war, fanden Bissegger und Stegmann[9]) einmal, als sie Casein lange erst mit Pepsin, dann mit Trypsin verdauten.

Diaminoessigsäure. Sie wurde von Drechsel[10]) neben den anderen Basen im Casein gefunden, doch wird ihr Vorkommen von Willstätter[11]) und Sörensen[12]) bestritten, da synthetisch dargestellte Diaminoessigsäure ganz andere Eigenschaften besitzt.

Glucosamin. Es ist von Fr. Müller[13]) u. a. im Eieralbumin und den sogenannten Glykoproteiden gefunden worden. Über sein Vorkommen in anderen Eiweißkörpern vgl. Kap. III.

---

[1]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. **1**, 518 (1901). — [2]) E. Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 248. — [3]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 297 (1895). — [4]) M. Siegfried, ibid. **35**, 192 (1902). — [5]) J. Otori, ibid. **42**, 453 (1904). — [6]) F. Kutscher u. J. Otori, ibid. **43**, 93 (1904). — [7]) M. Schenck, ibid. **43**, 72 (1904); **44**, 427 (1905). — [8]) D. Ackermann, ibid. **47**, 366 (1905). — [9]) W. Bissegger u. L. Stegmann, ibid. **58**, 147 (1908). — [10]) E. Drechsel, Ber. d. Sächs. Ges. d. Wissenschaften zu Leipzig, math.-physik. Kl., 1892, S. 115. — [11]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1378 (1902). — [12]) S. P. L. Sörensen, C. r. des travaux du Laboratoire de Carlsberg **6**, 1 (1903). — [13]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901).

www.libtool.com.cn

Galaktosamin an Stelle des Glucosamins haben Schulz und Ditthorn[1]) in dem Schleim gefunden, der die Hülle der Froscheier bildet.

Huminsubstanzen oder Melanoidine.

Es ist eine alte Erfahrung, die wohl zuerst von Mulder gemacht worden ist, daß beim Kochen von Eiweißkörpern mit starker Salz- oder Schwefelsäure sich braun- oder schwarzgefärbte Flocken abscheiden, die Mulder wegen ihrer Ähnlichkeit mit den dunkelgefärbten Stoffen in verwesenden Substanzen als Humin und Ulmin bezeichnete. Sie sind später besonders von v. Udranszky[2]), Hoppe-Seyler[3]), Schmiedeberg[4]) und Samuely[5]) untersucht worden. Die Huminsubstanzen entstehen nicht nur aus den Eiweißkörpern, sondern aus verschiedenen organischen Verbindungen, ganz besonders aber aus den Kohlehydraten. Von Rohrzucker wird nach Hoppe-Seyler etwa der vierte Teil in wenigen Stunden umgewandelt. Die aus Zucker entstandenen Humine sind in trockenem Zustande schwarze und braune, eigentümlich glänzende Pulver. Sie sind in Wasser und Säuren unlöslich, in Alkalien nehmen sie zum Teil eine eigentümlich glitschige Beschaffenheit an, zum größeren Teile sind sie — Mulders Huminsäure — leicht löslich; durch Säuren werden sie gefällt. Hoppe-Seyler fand für Humin aus Rohrzucker die prozentische Zusammensetzung

C 63,88 Proz., H 4,64 Proz., O 31,48 Proz.

Der hohe Kohlenstoff- und niedere Wasserstoffgehalt ist für alle Huminsubstanzen des verschiedensten Ursprungs charakteristisch. Sie enthalten die Protokatechusäure, neben ihr erhielt v. Udranszky durch die Kalischmelze Ameisensäure, Oxalsäure und Brenzkatechin, Samuely fand Pyridin und Pyrrol.

Wenn neben den Kohlehydraten Ammoniak oder andere stickstoffhaltige Substanzen in Lösung sind, so lagern die Huminsubstanzen Ammoniak an und werden nun stickstoffhaltig. Auch schwefel- und eisenhaltig können sie in entsprechender Weise werden. Für ein derartiges Präparat, das beim Kochen von Serumalbumin mit Salzsäure von 25 Proz. entstand, ermittelte Schmiedeberg die prozentische Zusammensetzung

C 66,27 Proz., H 5,49 Proz., N 5,57 Proz., etwas Schwefel,

für ein anderes aus Wittes Pepton

C 60,34 Proz., H 4,86 Proz., N 8,09 Proz., S 0,96 Proz.

---

[1]) F. N. Schulz u. F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 428 (1901). — [2]) L. v. Udranszky, ibid. **11**, 537, daselbst die ältere Literatur; **12**, 33 (1887). — [3]) F. Hoppe-Seyler, ibid. **13**, 66 (1889). — [4]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **39**, 1 (1897). — [5]) F. Samuely, Hofmeisters Beitr. II, 355 (1902).

Er betont ausdrücklich, daß die Zusammensetzung auch nicht bei zwei Präparaten die gleiche ist.

Die Huminsubstanzen verdanken zweifellos einer sekundären Reaktion ihre Entstehung. Nach Schmiedeberg zerfällt durch Kochen mit Säuren zwar die Hauptmasse des Eiweiß unter Wasseraufnahme in die bekannten Aminosäuren, daneben aber verläuft, wie ja oft bei Reaktionen zwischen organischen Körpern, eine Nebenreaktion, wodurch etwa 1 bis 2 Proz. des Eiweiß in eine kohlenstoffreiche, wasserstoff- und stickstoffarme Verbindung übergeht. Wahrscheinlicher ist, daß die zunächst entstehenden Spaltungsprodukte nachträglich verändert werden, wie dies Langstein[1]) und Samuely annehmen. Unter den Spaltungsprodukten kommen in Betracht: 1. das Glucosamin bzw. andere Kohlehydrate, 2. das Tyrosin, das nach v. Fürth und Schneider[2]) und Ducceschi[3]) durch Fermente oder Oxydationsmittel in dunkle Körper verwandelt wird (vgl. oben über Tyrosinase), 3. nach Hart[4]) das Lysin, 4. nach Nencki[5]) und Hopkins und Cole[6]) das Tryptophan. Samuely hat eine mehr oder weniger reichliche Huminbildung beobachtet, wenn er Kohlehydrate zusammen mit Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Körpern mit Salzsäure kochte. Besonders Glucose und Tyrosin lieferten viel Humin. Auch aus Nucleinsäure, die ein Kohlehydrat neben den Xanthinbasen enthält, sah Schmiedeberg[7]) Melanoidin entstehen. Das kohlehydratreiche Eieralbumin scheint besonders zur Huminbildung zu neigen. Antipepton, dem Glucosamin, Tryptophan und Tyrosin fehlen, liefert kein Humin[8]), ebenso die Protamine. Die Melanoidinbildung besteht in einer Oxydation; wenigstens ist nach Samuely Sauerstoffzutritt notwendig, gerade so wie bei der Wirkung der „Tyrosinase“[9]). Durch die Huminbildung wird nach Hart[4]) eine erhebliche Unsicherheit in der Bestimmung des Lysins und Ammoniaks hervorgerufen; er fand, daß bei der Spaltung des Eiweiß durch Schwefelsäure allein die Huminbildung einen größeren Umfang annimmt, als wenn man Chlornatrium hinzusetzt; in diesem Falle erhält man dafür sehr viel mehr Lysin und Ammoniak. Differenzen in der Wirkung von Salzsäure und Schwefelsäure beobachtete auch Hoppe-Seyler. Langstein führt das Fehlen des Glucosamins unter den Spaltungsprodukten des Eieralbumins mit starker Salzsäure darauf zurück, daß es mit dem nebenbei entstehenden Ammoniak Humin bildet. Indessen kann die

---

[1]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [2]) O. v. Fürth u. H. Schneider, Hofmeisters Beiträge **1**, 229 (1901). — [3]) V. Ducceschi, zitiert nach Samuely, ibid. **2**, 355 (1902). — [4]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 560 (1895). — [6]) F. G. Hopkins u. S. W. Cole, Journ. of Physiology **27**, 418 (1901). — [7]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **43**, 57 (1899). — [8]) F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 279 (1903). — [9]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 289 (1900).

Ammoniakbestimmung wenigstens trotzdem eine hinreichend genaue sein [1]).

Schmiedeberg hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Huminsubstanzen in Aussehen, Eigenschaften und Zusammensetzung eine große Ähnlichkeit mit den Melaninen zeigen, den natürlich vorkommenden dunkeln Farbstoffen der Haare, Haut usw. Er nennt sie deshalb Melanoidine, die sauren unter ihnen Melanoidinsäuren. Doch kann diese Ähnlichkeit sehr wohl eine rein äußerliche sein. Die Dunkelfärbung von Harn beim Kochen mit Säuren beruht nach v. Udranszky auf der Bildung von Humin aus der reduzierenden Substanz des Harns; auch den dunkeln Farbstoff des Harns bei Carbolvergiftung bezeichnet er als Humin. Schon früher hat Hlasiwetz [2]) auf die Beziehung zwischen den Huminsubstanzen und den dunkel gefärbten Körpern in der Rinde usw. der Pflanzen hingewiesen, die er als Phlobaphene bezeichnet. Vgl. den Abschnitt über Melanin im speziellen Teil.

Die Bestimmung der Aminosäuren und die quantitative Zusammensetzung der Eiweißkörper.

Wenn es sich darum handelt, die Menge der Spaltungsprodukte in den einzelnen Eiweißkörpern anzugeben, so muß von den zuletzt besprochenen sekundär entstandenen natürlich abgesehen werden. Über die bei der Bestimmung anzuwendenden Methoden müssen die Originalabhandlungen eingesehen werden. Hier soll nur das Prinzip der Bestimmung mitgeteilt und die Frage erörtert werden, wie weit diese Methoden quantitativ arbeiten.

Die schonendste Zerlegung der Eiweißkörper ist ihre Spaltung durch Fermente. Vollständig ist indessen nur die Zerlegung durch die aufeinanderfolgende Wirkung des Pepsins und Erepsins (vgl. Kap. III).

Für manche Aminosäuren ist es gleichgültig, wie das Eiweiß gespalten wird; das Tryptophan wird durch siedende Säuren zerstört, so daß für seine Gewinnung nur die Fermentspaltung in Frage kommt. Auch das Cystin ist gegen starke Säuren empfindlich [3]), doch werden leider gerade die cystinreichen Keratine von Fermenten kaum angegriffen. Für Tyrosin, für Cystin und auch für Glutaminsäure ist die Spaltung mit Salzsäure [4]) vorzuziehen, da die Glutaminsäure als salzsaures Salz isoliert wird, das Tyrosin von schwefelsaurem Baryt zurückgehalten wird. Für die Basen ist umgekehrt die Spaltung durch

---

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the American Chem. Soc. **25**, 323 (1903); T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1908). — [2]) H. Hlasiwetz, Liebigs Ann. **143**, 290 (1867). — [3]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 349 (1904). — [4]) E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, ibid. **48**, 528 (1906); auch T. B. Osborne, l. c.

Schwefelsäure bei weitem vorzuziehen, da zur Darstellung der Basen die Salzsäure erst weggeschafft werden müßte.

Relativ einfach und ganz genau ist nach jeder Spaltung die Bestimmung des Ammoniaks durch Destillation bei vermindertem Druck oder mit Wasserdampf nach Zusatz von Magnesia oder Baryumcarbonat.

Die Methode zur Bestimmung der Basen, des Lysins, Arginins und Histidins stammt von Kossel und Kutscher[1]). Nach Entfernung des Ammoniaks wird das Gemenge der Spaltungsprodukte mit überschüssigem Silbersulfat versetzt und mit Barythydrat gesättigt; dabei fallen Histidin und Arginin aus. Sie werden dadurch getrennt, daß Histidin schon bei neutraler Reaktion und Zusatz von Baryumcarbonat ausfällt, Arginin erst bei Sättigung der Lösung mit Barythydrat. Das Histidin kann durch Fällen mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung gereinigt oder als Pikrolonat bestimmt werden. Das Arginin wird als Pikrolonat oder Nitrat bestimmt. Aus dem Filtrat von dem Silberniederschlag wird das Lysin mit Phosphorwolframsäure gefällt und in das Pikrat übergeführt. Über die Bestimmung des Ornithins neben dem Lysin ist beim Ornithin gehandelt. Diese Kosselsche Methode hat den großen Vorteil, daß sie bei genauer Ausführung quantitativ arbeitet. Die drei Basen sind dadurch neben dem Ammoniak die einzigen Spaltungsprodukte des Eiweiß, von denen genaue Zahlen und nicht nur Minimalwerte angegeben werden können; sie sind deshalb in den letzten Jahren vielfach bestimmt und zur Entscheidung über Identität mehrerer Eiweißkörper usw. benutzt worden.

Die Darstellung und Bestimmung der Monoaminosäuren ist früher so erfolgt, daß man das Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte nach Entfernung der Salzsäure oder Schwefelsäure mit Kupferoxydul oder Barythydrat einengte; dabei kristallisieren Leucin und Tyrosin aus, da beide in Wasser sehr schwer löslich sind. Das Gemenge der anderen Spaltungsprodukte erhöht ihre Löslichkeit zwar bedeutend, immerhin wird wenigstens von dem Tyrosin der größte Teil gewonnen. In diesem unreinen Zustande kristallisieren beide in sehr charakteristischen Formen, die unter dem Mikroskop kaum zu verkennen sind, das Tyrosin in Nadelbüscheln, das Leucin in runden, am Rande etwas gezackten Knollen. Das Auftreten dieser Kristalle gilt seit langem als bequemstes diagnostisches Hilfsmittel, um das Vorhandensein der primären kristallinischen Spaltungsprodukte des Eiweiß festzustellen. Zur Trennung der beiden Aminosäuren kann man nach Habermann und Ehrenfeld[2]) siedenden Eisessig verwenden, der reichlich Leucin, dagegen fast gar kein Tyrosin löst. Das Leucin scheidet sich meist recht unrein aus und der größere Teil bleibt in Lösung. Das Tyrosin scheidet sich fast

[1]) A. Kossel u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900); A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903); A. Kossel und H. Pringle, ibid. **49**, 318 (1906); F. Weiss, ibid. **52**, 107 (1907). — [2]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, ibid. **37**, 18 (1902).

www.ibtool.com.cn

quantitativ aus und kann von den anhaftenden anderen Aminosäuren, Cystin, Lysin [1]) und anderen leicht befreit werden. Bei den cystinreichen Keratinen fällt so viel Cystin mit dem Tyrosin aus, daß man so am bequemsten Cystin darstellt [2]). Man trennt es vom Tyrosin durch Lösen in Ammoniak und Fällen mit Essigsäure. Methoden zur Bestimmung des Cystins und Tryptophans siehe bei diesen.

Für die anderen Aminosäuren aber gab es bis vor kurzem keine allgemein verwendbare Methode. Zwar aus dem an Glykokoll sehr reichen Leim scheidet sich auch dieses aus, und wenn sie in großer Menge vorhanden ist, auch die Glutaminsäure als solche [3]), oder besser noch als salzsaures Salz [4]), das in starker Salzsäure fast unlöslich ist. Aber nach dem Auskristallisieren der genannten Aminosäuren, das in der Regel auch sehr unvollständig erfolgt, bleibt dann ein Rest zurück, der auf keine Weise zum Kristallisieren zu bringen ist [5]). Die Basen und Säuren halten sich gegenseitig in Lösung [6]), alle Aminosäuren, die ja sowohl Säuren wie Basen sind, vermögen untereinander Salze zu bilden. Die Löslichkeit der einzelnen Aminosäuren, vieler ihrer Salze und Derivate ist oft recht klein, aber sie nimmt außerordentlich zu, wenn andere homologe Verbindungen zugegen sind [7]). Nicht einmal Kristallisieren beweist die Individualität, da Leucin und Valin, Leucinkupfer und Valinkupfer gern zusammen, als Doppelverbindung oder in Mischkristallen, kristallisieren [7]). Ritthausen [3]) half sich dadurch, daß er die Basen mit Barythydrat verdrängte und die schwerlöslichen Baryumsalze der Asparagin- und Glutaminsäure mit Alkohol fällte. Kutscher [8]) fällte umgekehrt die Basen mit Phosphorwolframsäure aus; der saure Rückstand lieferte aber auch keine kristallinischen Produkte. Für die Glutaminsäure kam Kutscher noch zum Ziel, indem er sie, nach Entfernung der Basen, des Tyrosins und eines Teils des Leucins, als Zinksalz fällte und aus der von Zink befreiten Lösung auskristallisieren ließ. Die Asparaginsäure haben Hlasiwetz und Habermann als Silbersalz, Ritthausen als Kupfersalz bestimmt. Doch sind die Methoden unsicher, mit großen Verlusten verbunden und gelingen nur bei Eiweißkörpern, die reich an beiden Säuren sind. Praktisch noch nicht erprobt ist eine von Kutscher [9]) ausgearbeitete Methode, die auf der Bildung der Silbersalze der Aminosäuren beruht. Er versetzt ihre

---

[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 540 (1904). — [2]) E. Fischer u. U. Suzuki, ibid. **45**, 405 (1905). — [3]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **107**, 218 (1869). — [4]) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. **169**, 150 (1873); R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 395 (1899). — [5]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. **103**, 236 (1868); F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilitationsschrift. Marburg 1899. — [6]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 123 (1899); F. Hofmeister, Liebigs Ann. **189**, 6 (1877). — [7]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [8]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [9]) Derselbe, Sitzungsber. d. Berl. Akad. d. Wiss., phys.-math. Kl., 29. Mai 1902; Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 111 (1903).

www.libook.com.cn

Lösung mit Silbernitrat von 20 Proz. und dann mit Barythydrat. Dabei scheiden sich die schwerlöslichen Silbersalze des Leucins und des Glykokolls ab; die Salze des Alanins und des Valins sind löslich.

Einfacher liegen die Verhältnisse nur bei den Protaminen, die nur vereinzelte Monoaminosäuren enthalten[1]). Bei ihnen ist es Kossel denn auch gelungen, deren Bestimmung quantitativ durchzuführen und damit diese Protamine zu den ersten, wirklich ganz aufgelösten Eiweißkörpern zu machen.

Eine brauchbare Methode zur Isolierung der Aminosäuren schuf erst E. Fischer[2]). Er verwandelt die Aminosäuren nach dem Vorgange von Curtius[3]) durch Behandeln mit Alkohol und gasförmiger Salzsäure in ihre Äthylester, die nicht mehr den Doppelcharakter der Aminosäuren tragen, sondern starke Basen sind. Die Ester werden aus den Hydrochloraten mit starker Kalilauge in Freiheit gesetzt, mit Kaliumcarbonat ausgesalzen und in Äther aufgenommen. Der Äther wird abdestilliert und die Ester durch fraktionierte Destillation bei möglichst stark vermindertem Druck voneinander getrennt. Nur der Glykokollester wird nicht destilliert, sondern vorher auskristallisieren gelassen[4]). Die Rückverwandlung der Ester in die Aminosäuren geschieht bei den niedrig siedenden Produkten durch Kochen mit Wasser, bei den höher siedenden mit Barythydrat. Für die genaueren Vorschriften zur Veresterung, zur Abscheidung, zur Trennung der einzelnen Ester durch ihre verschiedene Löslichkeit usw. muß auf die Abhandlungen verwiesen werden (s. oben S. 14).

Mit dieser Methode sind die entscheidenden Aufklärungen über den Gehalt der einzelnen Eiweißkörper an Monoaminosäuren gewonnen worden. Sie liefert indessen nur Minimalwerte. Vor allem wirkt jede Spur Wasser zunächst der Veresterung entgegen und verhindert dann das Ausäthern; es „gelingt selbst nach dreimaliger Veresterung nicht, die Monoaminosäuren quantitativ zu gewinnen. Der Rückstand zeigte auch nach dem letzten Ausäthern der Ester immer noch einen sehr starken Estergeruch“[5]). Endlich ist natürlich eine fraktionierte Destillation von Körpern, die sich so nahe stehen wie manche Aminosäuren, keine quantitative Methode, wenigstens nicht, wenn man alle Aminosäuren gleichzeitig bestimmen will. In letzter Zeit hat Osborne[6]) durch

---

[1]) A. Kossel, Biochem. Zentralbl. 5 (1906); Derselbe u. H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 407 (1904). — [2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, I, 433 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 151 (1901); Derselbe u. E. Abderhalden, ibid. 36, 268 (1902). — [3]) Th. Curtius u. F. Göbel, Journ. f. prakt. Chem. [2] 37, 150 (1888). — [4]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 229 (1902). — [5]) E. Abderhalden, ibid. 37, 493 (1903); auch E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. 36, 268 (1902). — [6]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Amer. Journ. of Physiol. 26, 212, 305 (1910); T. B. Osborne u. L. M. Little, ibid. 26, 295, 420 (1910); auch P. A. Levene u. D. D. van Slyke, Biochem. Zeitschr. 10, 214 (1908).

www.libtool.com.cn

einige Modifikationen die Ausbeute des Verfahrens verbessert. Über die Grenzen, die der Methode gesetzt sind, und über die Möglichkeit, quantitativ oder mindestens vergleichbar mit ihr zu arbeiten, vgl. Osbornes[1]) und Abderhaldens[2]) Auseinandersetzungen.

Auf demselben Prinzip wie die Estermethode Emil Fischers beruht eine ganz kürzlich publizierte Methode von Engeland[3]). Auch er beseitigt zunächst den störenden Doppelcharakter der Aminosäuren, indem er sie nach Entfernung der Basen durch Behandlung mit Jodmethyl und alkoholischer Kalilauge erschöpfend methyliert. Das Glykokoll wird so zu Betain, die anderen Aminosäuren zu den entsprechenden Homologen, und diese lassen sich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Salze mit Platinchlorid, Goldchlorid, Quecksilberchlorid voneinander trennen. Eine andere Methode stammt von E. Fischer und Bergell[4]), nämlich die Überführung in β-Naphthalinsulfoderivate, die sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit sehr gut zur Gewinnung der Aminosäuren eignen. Doch ist die Methode bisher hauptsächlich zur Gewinnung und Identifizierung einzelner Aminosäuren im Harn und sonst benutzt worden, und weniger für die Trennung der Eiweißspaltungsprodukte. Nur das Serin wurde als β-Naphthalinsulfoserin bestimmt[5]). Auch mit Phenylisocyanat lassen sich die Aminosäuren verkuppeln, und die gebildeten Produkte können zur Identifizierung dienen[6]).

Infolge der Schwierigkeiten der Bestimmung der Monoaminosäuren sind, wie erwähnt, bisher nur ein oder zwei Protamine, das Salmin und vielleicht das Clupein, ganz oder so gut wie ganz aufgeteilt; bei ihnen macht das Arginin $^8/_9$ des Moleküls aus, daneben finden sich Valin, Serin, Alanin und Prolin. Dann folgt neben anderen Protaminen das Zein, bei dem es Osborne[7]) gelang, 85 Proz. der Spaltungsprodukte zu bestimmen, dann Edestin, Fibroin und Globin, bei denen einige 70 Proz. bekannt sind. Der größte Teil des Restes kommt offenbar auf die Verluste bei der Isolierung der bekannten Spaltungsprodukte. Es liegt auch zweifellos die Möglichkeit vor, daß noch neue Gruppen gefunden werden. Gelegentliche Hindeutungen auf noch unbekannte Substanzen finden sich mehrmals bei E. Fischer. Große Überraschungen scheinen aber nicht mehr zu erwarten zu sein, da seit Entdeckung des Tryptophans, des Isoleucins, des Phenylalanins und des Cystins die sekundären Abbauprodukte sich alle ohne weiteres auf die bekannten

[1]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 212, 305 (1910); T. B. Osborne u. L. M. Liddle, ibid. **26**, 295, 420 (1910); auch P. A. Levene u. D. D. van Slyke, Biochem. Zeitschr. **10**, 214 (1908). — [2]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 477 (1910). — [3]) R. Engeland, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, III, 2962 (1909). — [4]) E. Fischer u. P. Bergell, ibid. **35**, III, 3779 (1902). — [5]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). — [6]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 974 (1894); H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901): E. Fischer u. A. Skita, ibid. **35**, 221 (1902). — [7]) T. B. Osborne u. L. M. Liddle, Amer. Journ. of Phys. **26**, 295 (1910).

primären zurückführen lassen. Nur das ist möglich, daß zu dem Serin, der einzigen bisher gefundenen Oxysäure, sich noch deren mehr gesellen werden.

Über die Verteilung der Aminosäuren im Molekül vgl. Kap. III. Die vorliegenden Zahlen werden im speziellen Teil bei den einzelnen Eiweißkörpern angeführt, etwaige Gemeinsamkeiten bei den einzelnen Gruppen hervorgehoben. Vgl. auch den Abschnitt „Einteilung" im speziellen Teil.

Neben der Unzulänglichkeit der Methoden steht einer quantitativen Bestimmung am meisten die Schwierigkeit entgegen, reines einheitliches Ausgangsmaterial zu beschaffen. In der organischen Chemie gilt als wichtigstes Kennzeichen einer reinen und einheitlichen Substanz ihre Fähigkeit, zu kristallisieren. Diese kommt bisher von Eiweißkörpern dem Hämoglobin, Serumalbumin, Eieralbumin, Ichthulin und einer Reihe von Pflanzeneiweißen zu. Es wird indessen Kap. VII davon die Rede sein, daß auch die kristallisierten Eiweißkörper nicht ohne weiteres als rein angesehen werden dürfen, da Wichmann[1]) und Schulz und Zsigmondy[2]) gezeigt haben, wie außerordentlich leicht die Eiweißkörper Verunreinigungen aufnehmen und wie zähe sie sie festhalten. Nach Schulz und Zsigmondy ist beim Eieralbumin fünf- bis siebenmaliges Umkristallisieren zur Reinigung erforderlich. Und diese Verunreinigungen sind durchaus nicht in Spuren vorhanden. Abderhalden[3]) fand bei der Untersuchung des Hämoglobins ein zweimal umkristallisiertes Präparat glykokollfrei, während es nach nur einmaliger Umkristallisation noch 0,62 Proz. Glykokoll enthalten hatte. Er führt die Differenz auf eine Beimengung von Serumglobulin zurück. Da Serumglobulin 4 Proz. Glykokoll enthält, müßte dem Oxyhämoglobin auch nach einmaligem Umkristallisieren noch 15 Proz. Serumglobulin beigemengt sein.

Von den nicht kristallisierten Eiweißkörpern bieten die durch Säuren fällbaren, die Caseine, Mucine usw., die größte Gewähr der Reinheit. Die anderen aber sind gewöhnlich nur durch ihre verschiedene Löslichkeit und durch ihre Fällungsgrenzen beim Aussalzen charakterisiert, wonach z. B. beim Serumglobin 1, 2, 4 und 6, beim Weizenkleber 1, 3 und 4 differente Körper angenommen wurden. Die beste Unterscheidung ist dann noch das Vorkommen.

Ist eins der Spaltungsprodukte in einem Eiweiß nur in ganz geringen Mengen vorhanden, so ist stets mit der Möglichkeit zu rechnen, daß es einem beigemengten Rest eines anderen Eiweißkörpers zugehört.

Um die schwierige quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte zu erleichtern, ist wiederholt versucht worden, wenigstens einige Gruppen angenähert zu bestimmen. Die wichtigste Methode ist in dieser Beziehung

---

[1]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). —
[2]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902). —
[3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903).

www.nbbooi.com.cn

die von E. Schulze[1]), Hausmann[2]) u. a. ausgearbeitete, die darin besteht, daß man das Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte nach Entfernung des Ammoniaks mit Phosphorwolframsäure fällt und in dem Niederschlag, wie in dem Filtrat, den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt. Die Phosphorwolframsäure fällt die „Hexonbasen" Arginin, Lysin und Histidin und außerdem nach Schulze und Winterstein[3]) das Phenylalanin, dagegen nicht die anderen Monoaminosäuren. Gegen die Methode ist von Friedmann[4]), dann besonders von Kutscher[5]) der Einwand erhoben worden, daß die Phosphorwolframate der Basen nicht unlöslich sind, und daß sie sich besonders in überschüssiger Phosphorwolframsäure leicht wieder auflösen. Da man diese aber zum Auswaschen braucht, erhält man für die Basen zu niedrige, und zwar je nach der Art des Auswaschens wechselnde Werte. E. Fischer und Abderhalden[6]) umgehen diese Schwierigkeit dadurch, daß sie den Phosphorwolframsäureniederschlag nicht auswaschen, sondern mit der hydraulischen Presse abpressen. Osborne[7]) wäscht den Phosphorwolframsäureniederschlag mit Schwefelsäure aus. Osborne und Gümbel[8]) betonen, daß die Hausmannsche Methode natürlich nie genau ist, aber bei gleichmäßiger Ausführung doch vergleichbare Werte liefert. Daß zwischen den sehr basenreichen Histonen und manchen ihnen darin nahekommenden Pflanzeneiweißen einerseits und dem Casein oder auch dem Eieralbumin andererseits erhebliche Unterschiede bestehen, geht aus allen Untersuchungen hervor. Die Hausmannsche Methode kann daher, wenn es sich um die vorläufige Charakterisierung eines unbekannten Eiweißkörpers handelt, immerhin von Wert sein.

Auf ein anderes unterscheidendes Merkmal hat Oswald[9]) hingewiesen. Die Eiweißkörper lassen sich durch Halogene substituieren (s. Kap. VI). Nun ist die Menge der Halogene, die in die verschiedenen Eiweißkörper eintreten können, sehr verschieden, und Oswald sieht die Aufnahmefähigkeit der Eiweißkörper für Halogene als ein Maß für die Menge der in ihnen enthaltenen substituierbaren Kerne an. Das Casein enthält viel Tyrosin und Tryptophan, der Leim kein Tyrosin und Tryptophan. Dementsprechend enthält das Jodcasein 11,43 bis 13,45 Proz., das Jodglutin 1,34 bis 2,0 Proz. Jod. Solange wir freilich weder wissen, wie viel Jodatome in jeden Kern tatsächlich eintreten, noch welche Kerne jodierbar sind, ist diese Bestimmung natürlich nur angenähert.

---

[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 360 (1898). — [2]) W. Hausmann, ibid. **27**, 95 (1899); **29**, 136 (1900). — [3]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 574 (1901); **35**, 210 (1902). — [4]) E. Friedmann, ibid. **29**, 50 (1899). — [5]) F. Kutscher, ibid. **31**, 215 (1900). — [6]) E. Fischer und E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [7]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 323 (1903); T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1908). — [8]) F. Gümbel, Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 297 (1904). — [9]) A. Oswald, ibid. **3**, 514 (1903).

Daß die Hopkinssche Reaktion vielleicht eine kolorimetrische Schätzung des Tryptophangehalts erlaubt, ist beim Tryptophan erwähnt. Die anderen Farbenreaktionen tun dies nicht.

Die sekundären Abbauprodukte der Aminosäuren.

Ehe auf die Zusammenfügung der einzelnen primären Spaltungsprodukte und den dadurch bedingten Aufbau des Eiweißmoleküls eingegangen wird, sollen die Körper besprochen werden, die aus den bisher erwähnten primären Spaltungsprodukten durch weitere Eingriffe entstehen, und die früher für die Erforschung der Eiweißchemie von größter Bedeutung waren, heute es besonders in physiologischer Beziehung sind.

a) Die Spaltung des Eiweiß mit siedenden Alkalien.

Schützenberger[1]) hat zuerst Eiweißkörper mit Barythydrat unter Druck zersetzt; ihm folgten Schulze und Boßhard[2]), später haben Maly[3]) und Bernert[4]) die Oxydationsprodukte des Eiweiß, Oxyprotsulfosäure und Peroxyprotsulfosäure, ebenso behandelt. E. Fischer[5]) und Steudel[6]) haben Casein und Leim[7]) durch Kochen mit Natronlauge bzw. Barythydrat bei gewöhnlichem Druck zerlegt, Kossel und Weiß[8]) Clupein und Leim mit Natronlauge und Barythydrat bei Brutschrank- und Zimmertemperatur gespalten. Dabei bilden sich, nach einem Durchgangsstadium von Alkalialbuminat, Albumosen und Peptonen (vgl. Kap. IV), zunächst die gleichen Spaltungsprodukte wie bei der Säurespaltung. Schützenberger hat Leucin, Aminovaleriansäure, Aminobuttersäure, Alanin, Tyrosin, Asparagin- und Glutaminsäure neben noch anderen, nicht isolierten Aminosäuren erhalten, Schulze und Boßhard Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Asparagin- und Glutaminsäure, Bernert Lysin und Histidin, Steudel Lysin und Tyrosin, E. Fischer Prolin. Nur sind, wie schon früher erwähnt, die Aminosäuren zum größten Teil optisch-inaktiv, und Kossel und Weiß haben beobachtet, daß die Aminosäuren nicht nachträglich racemisiert werden, sie sind vielmehr, solange sie im Verbande des Eiweißmoleküls stehen, empfindlicher gegen Alkaliwirkung denn als freie Aminosäuren und werden daher schon vor ihrer Abspaltung racemisiert (vgl. Kap. III). Arginin, Ornithin, Histidin und Prolin werden vollständig, Valin nicht racemisiert, Lysin teilweise.

---

[1]) P. Schützenberger, Bull. de la Soc. chim. **23** u. **24** (1875). — [2]) E. Schulze u. E. Boßhard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1884). — [3]) R. Maly, Mon.-Hefte f. Chem. **6**, 107 (1885); **9**, 258 (1888). — [4]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [5]) E. Fischer, ibid. **35**, 227 (1902). — [6]) H. Steudel, ibid. **35**, 540 (1902). — [7]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910). — [8]) A. Kossel u. F. Weiss, ibid. **59**, 492 (1909); **60**, 311 (1909); **68**, 165 (1910).

www.libtool.com.cn

Ferner wird bei der Alkalispaltung nicht Arginin erhalten, sondern Ornithin und Harnstoff, und die Alkaliwirkung bleibt nicht bei der Spaltung stehen, sondern es wird nun weiterhin Ammoniak abgespalten, und es finden sich statt und neben den Aminosäuren die betreffenden einfachen Säuren, Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure, daneben natürlich in großen Mengen Ammoniak; Habermann und Ehrenfeld[1]) fanden 3,58 Proz. im Casein. Nebenher gehen noch andere Prozesse, die zum Auftreten von Ameisensäure und Kohlensäure führen. Das von Schützenberger behauptete Vorkommen der Oxalsäure konnten Habermann und Ehrenfeld nicht bestätigen. Infolge dieser sekundären Veränderungen sind dann die gewöhnlichen Spaltungsprodukte nicht mehr vorhanden. Steudel vermißte außer dem Arginin auch das Histidin. Noch energischer wirkt das Schmelzen der Eiweißkörper mit Kali in Substanz, wie dies Bopp[2]) und Hinterberger[3]), später Kühne[4]), Nencki[5]), Sieber und Schoubenko[6]) und Rubner[7]) untersucht haben. Auch dabei kommt es anfangs zur Bildung von Aminosäuren, Leucin und Tyrosin[2])[3]). Dann aber werden aus den Aminosäuren der Fettreihe die entsprechenden Fettsäuren, aus der Skatolaminoessigsäure wird Indol[8]) und Skatol, die Kühne und Nencki dabei zuerst fanden, aus dem Cystin entsteht Schwefelwasserstoff[9]) und Mercaptan[9])[10]). Auch bei der Trockendestillation der verschiedensten Eiweißkörper fand Rubner[10]) Schwefelwasserstoff, Methyl- und Äthylmercaptan, Neuberg[11]) erhielt aus Lysin Pentamethylendiamin.

b) Die Spaltung durch überhitzten Wasserdampf.

Auch hierbei treten anfangs die Aminosäuren auf, von denen Lubavin[12]) Leucin und Tyrosin, Steudel[13]) Asparaginsäure fand. Dann werden sie aber weiter zerlegt, so daß Steudel[13]) die Hexonbasen gänzlich vermißte.

c) Die Zerlegung und Oxydation mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure oder mit Chromsäure.

Sie wurde unter Liebigs Leitung von Guckelberger[14]) mit Eiereiweiß, Fibrin, Casein und Leim ausgeführt, aber nur die flüchtigen

[1]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 453 (1900). — [2]) N. Bopp, Liebigs Ann. **69**, 29 (1847). — [3]) F. Hinterberger, ibid. **71**, 70 (1849). — [4]) W. Kühne, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, I, 206 (1875). — [5]) M. Nencki, ibid. **8**, I, 336 (1875); Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 97 (1878). — [6]) N. Sieber und G. Schoubenko, Arch. d. Sciences biol. de St. Pétersbourg **1**, 314 (1892). — [7]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893). — [8]) Über den Nachweis von Indol bei der Kalischmelze vgl. A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 317 (1906). — [9]) N. Sieber u. G. Schoubenko, Arch. d. Sciences biol. d. St. Pétersbourg **1**, 314 (1892). — [10]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **16**, 136 (1893). — [11]) C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 110 (1905). — [12]) N. Lubavin, Hoppe-Seylers mediz.-chem. Untersuch., S. 463 (1871). — [13]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 540 (1902). — [14]) Guckelberger, Liebigs Ann. **64**, 39 (1848).

Bestandteile isoliert. Er fand Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian- und Capronsäure; Benzoesäure, einen Aldehyd; Ammoniak, Bittermandelöl, verschiedene Nitrile; endlich ein „nach Zimtsäure riechendes, schweres Öl". Aus Phenylalanin wird durch Schwefelsäure und Bichromat nach E. Fischer[1]) Phenylacetaldehyd.

d) Die Oxydation mit Permanganat.

Die zunächst entstehenden Produkte, die noch Eiweißcharakter haben, sind Kap. VI besprochen. Bei weitergehender Oxydation verschwindet die Biuretreaktion und es treten Umwandlungsprodukte der Aminosäuren auf. Bernert[2]) fand Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Lysin, Histidin, Pyrrol und Ammoniak, Otori[3]) Ameisensäure, Essigsäure und Oxaminosäure, Seemann[4]) die Fettsäuren von der Ameisensäure bis zur Valeriansäure, Benzoesäure, Benzaldehyd, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Oxaluramid. Am genauesten untersucht ist die Oxydation des Arginins. Aus freiem Arginin entsteht, wie Kutscher[5]) gefunden hat, durch Baryumpermanganat erst Guanidinbuttersäure, dann Guanidin und Bernsteinsäure. Guanidin hat Lossen[6]) auch direkt aus dem Eiweiß erhalten, und bei geeignetem Vorgehen ist es, wie Otori[3]) und Zickgraf[7]) gefunden haben, und Orglmeister[8]) bestätigte, möglich, die Oxydation des Eiweiß so zu leiten, daß das Arginin quantitativ in Guanidin übergeht und die Bestimmung des Guanidins als Pikrat zur Argininbestimmung benutzt werden kann. Nach Seemann[4]) und Pollak[9]) wird das Eiweiß bei der Oxydation nicht erst ganz gespalten, sondern es werden miteinander verkoppelte Aminosäuren gemeinsam oxydiert — aus Glycylglycin entsteht Oxalylaminoessigsäure —, so daß man aus den gefundenen Resten eventuell die Anordnung im Molekül erkennen kann. Am geeignetsten ist das von Kutscher[5]) eingeführte Calciumpermanganat.

e) Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd.

Neuberg und Blumenthal[10]) haben dabei aus Gelatine, Orgler[11]) aus kristallisiertem Eieralbumin Aceton und Isovaleraldehyd erhalten. Bei der Oxydation des Keratins mit Wasserstoffsuperoxyd erhielten Breinl und Baudisch[12]) neben sehr wenig Aminosäuren Acetaldehyd,

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [2]) R. Bernert, ibid. **26**, 272 (1898). — [3]) J. Otori, ibid. **43**, 86 (1904). — [4]) J. Seemann, ibid. **44**, 229 (1905). — [5]) E. Benech u. F. Kutscher, ibid. **32**, 278 (1901); F. Kutscher, ibid. **32**, 413 (1901). — [6]) W. Lossen, Liebigs Ann. **201**, 369 (1880). — [7]) G. Zickgraf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 259 (1904). — [8]) G. Orglmeister, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 21 (1906). — [9]) L. Pollak, ibid. **7**, 16 (1906). — [10]) C. Neuberg u. F. Blumenthal, Hofmeisters Beitr. **2**, 238 (1902); Deutsch. med. Wochenschr. 1901, S. 6. — [11]) A. Orgler, Hofmeisters Beitr. **1**, 583 (1902). — [12]) F. Breinl u. O. Baudisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 159 (1907).

vermutlich auch andere Aldehyde, Schwefel, Kohlendioxyd, Essigsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Ammoniak, Schwefelsäure und Spuren von Salpetersäure. Cystin wird zu Schwefelsäure.

Nicht das Eiweiß, sondern die einzelnen Aminosäuren sind dann in systematischen Untersuchungen von Dakin mit Wasserstoffsuperoxyd und etwas Ferrosulfat oxydiert worden. Die Reaktion erfolgte bei Zimmertemperatur. Dabei gingen die Aminosäuren zunächst immer unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure in den Aldehyd mit einem Kohlenstoff weniger über, in der Regel blieb die Oxydation hierbei aber nicht stehen, sondern der Aldehyd wurde zu der betreffenden Säure oxydiert, daneben finden sich bisweilen auch die nächst niederen Säuren vor. So entsteht außer Ammoniak und Kohlensäure aus Glykokoll[1]) Formaldehyd, Glyoxylsäure, Ameisensäure, aus Alanin[1]) Acetaldehyd, Essigsäure, aus Valin[2]) Isobutyraldehyd, Isobuttersäure, Aceton, aus Leucin[3])[4]) Isovaleraldehyd, Isovaleriansäure, Aceton und Isobuttersäure, aus Asparaginsäure[5]) der Halbaldehyd der Malonsäure, Acetaldehyd, aus Glutaminsäure[5]) Bernsteinsäure, aus Amino-n-valeriansäure[4]) n-Butyraldehyd, n-Buttersäure, Aceton und Acetaldehyd.

f) Säurespaltung, Behandlung der Aminosäuren mit salpetriger Säure und Reduktion mit metallischem Natrium.

Dabei erhielten Ducceschi[6]) aus Eiereiweiß, Bluteiweiß und Horn, Spiro[7]) aus Casein und Leim Zimtsäure, die aus dem Phenylalanin entsteht:

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{matrix} - NH_3 = \begin{matrix} C_6H_5 \\ CH \\ \| \\ CH \\ COOH \end{matrix}$$

Analog wird aus der Asparaginsäure Fumarsäure, die Ducceschi ebenfalls fand:

$$\begin{matrix} COOH \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{matrix} - NH_3 = \begin{matrix} COOH \\ CH \\ \| \\ CH \\ COOH \end{matrix}$$

g) Spaltung mit Salpetersäure.

Sie verläuft gänzlich abweichend. Mühlhäuser[8]), v. Fürth[9]) und Habermann und Ehrenfeld[10]) haben Casein mit Salpetersäure

---

[1]) H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **1**, 171 (1906). — [2]) Derselbe, ibid. **4**, 63 (1908). — [3]) Derselbe, ibid. **1**, 171 (1906). — [4]) Derselbe, ibid. **4**, 63 (1908). — [5]) Derselbe, ibid. **5**, 409 (1909). — [6]) V. Ducceschi, Hofmeisters Beiträge **1**, 339 (1901). — [7]) K. Spiro, ibid. **1**, 347 (1901). — [8]) Mühlhäuser, Liebigs Ann. **90**, 171 (1854); **101**, 176 (1857). — [9]) O. v. Fürth, Straßburger Habilitationsschrift. Straßburg 1899. — [10]) J. Habermann u. R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 231 (1902).

www.hubook.com.cn

gekocht und dabei vor allem große Mengen — bis zu 30 Proz. — von Oxalsäure gefunden, die sonst gar nicht unter den Spaltungsprodukten vorkommt. Habermann und Ehrenfeld fanden außerdem Oxyglutarsäure, die offenbar aus Glutaminsäure hervorgeht, und Leucinsäure, v. Fürth das Xanthomelanin. Es ist dies ein zerreibliches, schwarzbraunes Pulver von bitterem Geschmack, das in Wasser, Äther und Chloroform schwer löslich ist, leicht dagegen in Äthyl-, Methyl-, Amylalkohol und Aceton, am leichtesten in Eisessig, aus dem es durch Wasser in braunen Flocken gefällt wird. In Natronlauge und Ammoniak löst sich das Xanthomelanin mit rotbrauner Farbe und ist offenbar der Komplex, durch den die Xanthoproteinreaktion der Eiweißkörper bedingt wird. Die prozentische Zusammensetzung des Xanthomelanins aus Casein fand v. Fürth:

C 50,03 Proz., H 4,93 Proz., N 10,7 Proz., S 0,59 Proz., NO_2 16,86 Proz.

Über den Schwefelgehalt vermochte er keine genaue Entscheidung zu treffen. Ein Präparat aus Hornspänen hatte eine etwas abweichende Zusammensetzung. Durch Reduktion der Nitrogruppe mit Zinnchlorür wurde daraus eine Säure gewonnen; beim Schmelzen mit Ätzkali zeigte es deutlichen Indol- bzw. Skatolgeruch; dies bedeutet eine Beziehung zum Tryptophan. Ferner ist, vielleicht im Zusammenhange hiermit, das Fehlen des Tyrosins unter den Spaltungsprodukten des Caseins mit Salpetersäure bemerkenswert.

h) Spalten des Eiweiß mit Brom.

Hlasiwetz und Habermann[1]) haben Eiereiweiß mit einem Überschuß von Brom in wässeriger Lösung unter Druck erhitzt und dabei aus 100 g Eiweiß erhalten:

29,9 g Bromoform,
22 g Bromessigsäure,
12 g Oxalsäure,
23,8 g Asparaginsäure (und vielleicht Glutaminsäure),
22,6 g Leucin,
1,5 g Bromanil.

Außerdem Kohlensäure in nicht bestimmter Menge. Andere Eiweiße ergaben die gleichen Produkte, aber in anderen Zahlenverhältnissen.

i) Mit Natriumhypochlorit

geben Aminosäuren Aldehyde und Ketone[2]), durch Natriumamalgam werden die Aminosäureäthylester gespalten und gleichzeitig die Aminosäuren zu Aminoaldehyden reduziert[3]).

---

[1]) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. **159**, 304 (1871). — [2]) K. Langheld, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 2360 (1909). — [3]) C. Neuberg, ibid. **41**, 956 (1908).

www.libtool.com.cn

Zersetzung des Eiweiß im Stoffwechsel lebender Wesen, Bakterien, Pflanzen, Tiere.

Im Stoffwechsel der Tiere, Pflanzen und Bakterien wird Eiweiß ab- und aufgebaut. Der Abbau beginnt, soweit wir wissen, ausnahmslos mit der Spaltung des Eiweiß durch Fermente in Aminosäuren. Von diesen Fermenten wird in Kap. III die Rede sein. Die Aminosäuren aber werden dann vielfach weiter verwandelt, und das Studium dieser sekundären Umwandlungsprodukte ist eins der wichtigsten Gebiete der physiologischen Chemie. Für diese sekundären Umwandlungsprodukte der Aminosäuren schlagen Ackermann und Kutscher[1]) neuerdings den Namen „Aporrhegmen" vor. Ihre Bildung durch Fermente wird vielfach angenommen, es ist aber bis heute kein Fall bekannt, in dem die Umwandlung der Aminosäuren in Lösung nach Aufhebung der Struktur und des Lebens der Zelle noch vor sich ginge. Das Studium der sekundären Umwandlungsprodukte ist bei der Hefe und anderen Bakterien relativ einfach, weil hier die gebildeten Körper meist keine weitere Verwertung finden, bei den höheren Tieren, bei denen der Eiweißkohlenstoff Energiequelle ist, außerordentlich schwierig und oft nur auf Umwegen möglich.

1. Eiweißzersetzung durch Hefe.

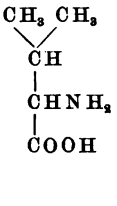
Die Hefe enthält ein eiweißspaltendes Ferment, das Eiweiß wie siedende Säuren spaltet[2]). Die weitere Umwandlung der Aminosäuren durch Hefe ist hauptsächlich durch F. Ehrlich[3]) aufgeklärt worden. Aus den Aminosäuren wird Ammoniak und Kohlensäure abgespalten, und der Rest der Aminosäure wird weiter oxydiert. Ehrlich hält es für möglich, daß, wie bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd, zunächst immer der betreffende Aldehyd entsteht, der einen Kohlenstoff weniger enthält als die Aminosäure, und daß dieser dann sekundär entweder zu der betreffenden Säure oxydiert oder dem Alkohol reduziert wird. Daneben finden sich bisweilen auch niedere Homologe vor. Das Ammoniak wird zum Eiweißaufbau der Hefe verwendet, die Alkohole und Säuren verbleiben in der Kulturflüssigkeit und können dort nachgewiesen werden.

---

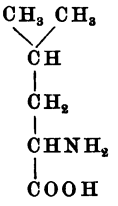
[1]) D. Ackermann u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 265 (1910). — [2]) M. Hahn u. L. Geret, Zeitschr. f. Biol. **40**, 117 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 385 (1901); Buchner u. Hahn, Zymasegärung, München-Berlin 1903, S. 287; F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 59 (1900); **32**, 419 (1901); **34**, 517, 520 (1902); E. Salkowski, ibid. **13**, 506 (1889). — [3]) F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **2**, 52 (1907); **18**, 391 (1909); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1027 (1907); auch H. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. **10**, 490 (1908).

www.libtool.com.cn

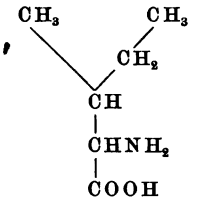
Aus Valin, Leucin und Isoleucin entstehen die drei Alkohole, die zusammen das Fuselöl bilden, Isobutylalkohol, Isoamylalkohol und aktiver Amylalkohol:



Valin

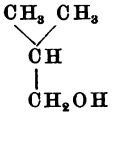


Leucin

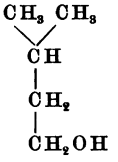


Isoleucin

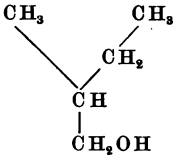
werden zu



Isobutylalkohol



Isoamylalkohol



aktiver Amylalkohol.

Aus Leucin entstehen daneben Isovaleraldehyd, Isovaleriansäure und Leucinsäure. Aus Glutaminsäure entsteht in der Hauptsache Bernsteinsäure, daneben Bernsteinsäurehalbaldehyd und Oxyglutarsäure. Aus Tyrosin entsteht Oxyphenyläthylalkohol, aus Phenylalanin Phenyläthylalkohol, aus Ornithin vielleicht Butylenglycol. Auch Milchsäure ist ein solches Umwandlungsprodukt [1]). Der Angriff der Hefe erfolgt asymmetrisch, d. h. es wird nur die natürliche Aminosäure verwandelt, fügt man racemische Aminosäuren zu Hefe hinzu, so bleibt der nicht natürlich vorkommende Antipode ganz oder fast unangegriffen [2]).

2. Eiweißzersetzung durch Fäulnisbakterien.

Die Zersetzung des Eiweiß durch die ubiquitären Fäulnisbakterien oder die Bakterien des Darmkanals ist eine Zeitlang, besonders von E. und H. Salkowski[3]), Nencki[4]), Baumann[5]) und Brieger[6]),

[1]) A. Slator, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 123 (1907). — [2]) F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **1**, 8 (1906). — [3]) E. und H. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884); **9**, 8 (1884); **9**, 491 (1885) [Zusammenfassung ihrer früheren Arbeiten]; E. Salkowski, ibid. **27**, 302 (1899); H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 776 (1898). — [4]) M. Nencki, ibid. **7**, II, 1593 (1874); **8**, I, 336 (1875); **10**, I, 1032 (1877); Journ. f. prakt. Chem. [2] **26**, 47 (1882); Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 371 (1880); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1878, Nr. 47. — [5]) E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, II, 1450 (1879); Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 304 (1880); **6**, 183 (1882); **7**, 282, 553 (1883); **20**, 583 (1895); Derselbe u. L. Brieger, ibid. **3**, 149, 284 (1879). — [6]) L. Brieger, Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 124 (1877); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, I, 1027 (1877); **12**, II, 1986 (1879); Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 241 (1878); **3**, 134 (1879); **4**, 414 (1880); **5**, 366 (1881); „Die Ptomaine", III, Berlin 1886.

www.ibtool.com.cn

außerdem von Hoppe-Seyler[1]), Schultzen und Ries[2]), Blumenthal[3]) und Rubner[4]) sehr eifrig untersucht worden, und es wurde schon erwähnt, daß diese Untersuchungen die aromatischen Kerne der Eiweißkörper aufklärten, ehe diese selbst gefunden wurden.

Später hat man nicht mehr beliebige „Fäulnisbakterien" auf das Eiweiß wirken lassen, sondern Reinkulturen von bestimmten Bakterien. Nencki[5]) und seine Schüler[6]) untersuchten den Rauschbrandbazillus unter anaeroben Bedingungen, Zoja[7]) andere Anaeroben, Kühne[8]) den Tuberkelbazillus, Emmerling[9]) den Streptococcus longus, Taylor[10]) das Bacterium coli und den Proteus vulgaris, Abderhalden und Emmerling[11]) den Bacillus mesentericus vulgatus, der das „fadenziehende Brot" macht, Mörner[12]) die Bakterien des „Gärströmlings", eines skandinavischen Nahrungsmittels, das durch Einwirkung offenbar ganz bestimmter Mikroorganismen auf gesalzene Fische entsteht, Winterstein[13]) und seine Mitarbeiter die Bakterien, die das Casein der Milch bei der Reifung des Emmentaler Käses zersetzen, Pringsheim[14]) mehrere Arten. Diese Mikroorganismen verhalten sich zum Teil sehr verschieden, und die Resultate besitzen daher ein hohes biologisches Interesse. Für die Eiweißchemie sind die Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Baumann, Ellinger[15]), Spiro[16]), Borchardt[17]), Ackermann[17]) und Brasch[17]) bedeutsamer, die nicht das ganze Eiweiß, sondern einzelne primäre Spaltungsprodukte der Bakterieneinwirkung aussetzten.

Die Bakterien spalten zunächst das Eiweiß in der gleichen Weise wie Trypsin und siedende Säuren: es entstehen erst Albumosen und Peptone, dann die Aminosäuren. Doch bleibt die Wirkung der Bakterien nur unter bestimmten Bedingungen, wie bei der normalen Käsebereitung,

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 1 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 1 (1878). — [2]) Schultzen u. Ries, Akute gelbe Leberatrophie. Berlin 1869. — [3]) F. Blumenthal, Virchows Arch. **137**, 539 (1894) [daselbst auch die ältere Literatur]. — [4]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893). — [5]) M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1889). — [6]) M. Nencki u. N. Sieber, ibid. **10**, 526; L. Nencki, ibid. **10**, 862; R. Kerry, ibid. **10**, 864; L. Selitrenny, ibid. **10**, 908 (1889). — [7]) S. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). — [8]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 1 (1892); **30**, 221 (1894). — [9]) O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1863 (1897). — [10]) Al. E. Taylor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 487 (1902). — [11]) E. Abderhalden u. O. Emmerling, ibid. **51**, 394 (1907). — [12]) C. T. Mörner, ibid. **22**, 514 (1896). — [13]) E. Winterstein u. J. Thöny, ibid. **36**, 28 (1902); E. Winterstein, ibid. **41**, 485 (1904); Derselbe u. W. Bissegger, ibid. **47**, 28 (1906); E. Winterstein u. A. Küng, ibid. **59**, 138 (1909). — [14]) H. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. **12**, 15 (1908). — [15]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898); **32**, III, 3542 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); **65**, 394 (1910); Derselbe u. M. Gentzen, Hofmeisters Beitr. **4**, 171 (1903). — [16]) K. Spiro, ibid. **1**, 347 (1901). — [17]) Siehe bei den einzelnen Aminosäuren.

www.ibook.com.cn

bei ihnen stehen. Denn gerade die α-Aminosäuren sind nach Czapek[1]), Emmerling[2]) und Pringsheim[3]) die besten Nährstoffe der Bakterien. Diese aber werden nun in verschiedener Weise weiter verwandelt:

1. wird, analog wie durch Alkalien oder Oxydationsmittel, das Ammoniak eliminiert, aus den Aminosäuren werden die entsprechenden einfachen Säuren;
2. wird Kohlendioxyd abgespalten, es entstehen Basen;
3. werden, analog wie bei der Hefe, Ammoniak und Kohlensäure eliminiert, und es entstehen Alkohole, Säuren und Oxysäuren.

Über Umwandlungsprodukte des Glykokolls und Alanins ist nichts ganz Sicheres bekannt[4]). Doch sind Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure bei vielen Fäulnisversuchen gefunden worden, Mörner und Emmerling fanden Methylamin, Kerry Methan.

Valin, Leucin und Isoleucin werden nach Pringsheim[5]) durch manche Pilzarten genau wie durch Hefe zu den Alkoholen des Fuselöls. Ferner sind Buttersäure, Valeriansäure und Capronsäure wiederholt bei der Fäulnis gefunden, die eventuell auf diese Aminosäuren zu beziehen sind.

Barger[6]) fand in faulem Fleisch Isoamylamin.

Aus Asparaginsäure erhielt Ackermann[7]) Bernsteinsäure, Borchardt[8]) und Neuberg und Cappezuoli[9]) Bernsteinsäure und Propionsäure.

Aus Glutaminsäure erhielten Borchardt[10]) und Brasch[11]) n-Buttersäure, Ackermann[12]) γ-Aminobuttersäure.

Für das Phenylalanin ergibt sich aus den älteren Untersuchungen von Nencki und Salkowski der Abbau:

Phenylaminopropionsäure . . .	$C_6H_5CH_2CHNH_2COOH$
Phenylpropionsäure	$C_6H_5CH_2CH_2COOH$
Phenylessigsäure	$C_6H_5CH_2COOH$
Benzoesäure	C_6H_5COOH.

Nencki, Spiro und Barger[6]) fanden Phenyläthylamin. Für das Tyrosin ist folgende Reihe bekannt:

---

[1]) F. Czapek, Hofmeisters Beitr. 1, 538 (1902); 2, 557 (1902); 3, 47 (1902). — [2]) Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, II, 2289 (1902). — [3]) H. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. 8, 119 (1908). — [4]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 482 (1909); 69, 281 (1910). — [5]) H. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. 8, 128 (1908). — [6]) G. Barger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61, 188 (1909); Derselbe u. G. J. Walpole, Journ. of Physiol. 38, 343 (1909). — [7]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 482 (1909). — [8]) L. Borchardt, ibid. 59, 96 (1909). — [9]) C. Neuberg u. C. Cappezuoli, Biochem. Zeitschr. 18, 424 (1909). — [10]) L. Borchardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59, 96 (1909). — [11]) W. Brasch, Biochem. Zeitschr. 13, 299 (1908); 18, 380 (1909). — [12]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 279 (1910).

www.libnet.com.cn

p-Oxyphenylaminopropionsäure	$C_6H_4.OH.CH_2CHNH_2COOH$
p-Oxyphenylpropionsäure	$C_6H_4.OH.CH_2CH_2COOH$
p-Oxyphenylessigsäure	$C_6H_4.OH.CH_2COOH$
p-Oxymandelsäure	$C_6H_4.OH.CH(OH)COOH$
p-Kresol	$C_6H_4.OH.CH_3$
Phenol	$C_6H_5.OH$

Barger[1]) fand in faulem Fleisch, Winterstein und Küng in abnormem Käse, Ackermann[2]) bei der Fäulnis von Casein p-Oxyphenyläthylamin; auch im Mutterkorn ist es enthalten[3]).

Das Tryptophan, die Indolaminopropionsäure bildet nach Nencki und Ellinger Indolpropionsäure[4]), Indolessigsäure [Skatolcarbonsäure][5]), Skatol und Indol. Auch die Bildung von Indolaldehyd erscheint nach Ellingers[6]) Befunden möglich, da im Harn ein Farbstoff vorhanden ist, der im Reagenzglas besonders leicht aus Indolaldehyd entsteht.

Phenol, Indol und Skatol gelten als die charakteristischen Fäulnisprodukte, da sie wegen ihres Geruches leicht nachweisbar sind, und weil sie als Endprodukte der Darmfäulnis resorbiert und als gepaarte Schwefelsäuren oder Glykuronsäuren im Harn ausgeschieden werden[7]).

Urorosein[8]), Skatolrot[8]) und Indican[9]), drei Harnfarbstoffe, verdanken den Körpern ihre Entstehung, die aus dem Tryptophan von den Darmbakterien gebildet werden.

Aus dem Histidin erhielt Ackermann[10]) sowohl Imidazolyläthylamin als Imidazolylpropionsäure. Im Mutterkorn ist ein Histidinderivat enthalten[11]). — Aus Ornithin entsteht Tetramethylendiamin oder Putrescin[12]),

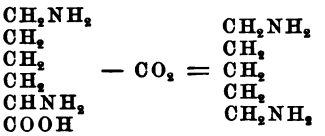
$$\begin{matrix} CH_2NH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{matrix} \quad - CO_2 = \quad \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2NH_2 \end{matrix}$$

außerdem δ-Aminovaleriansäure[13]).

---

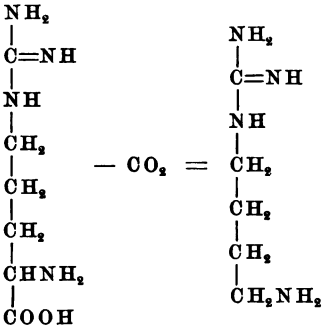
[1]) G. Barger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 188 (1909); Derselbe u. G. J. Walpole, Journ. of Physiol. **38**, 143 (1909). — [2]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 482 (1909); vgl. auch K. W. Rosenmund, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 4779 (1909); **43**, 306 (1910). — [3]) F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 163, 589 (1910). — [4]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2884 (1905). — [5]) Derselbe, ibid. **39**, 2515 (1906). — [6]) Derselbe u. Cl. Flamand, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 276 (1909); siehe C. A. Herter, Journ. of Biol. Chem. **4**, 253 (1908). — [7]) E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 244 (1877); Über den Indolnachweis vgl. E. Salkowski, Virchows Arch. **110** (1887). — [8]) A. Ellinger u. Cl. Flamand, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 276 (1909); auch C. A. Herter, Journ. of Biol. Chem. **4**, 253 (1908). — [9]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 20 (1904). — [10]) D. Ackermann, ibid. **65**, 504 (1910). — [11]) F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 163 (1910). — [12]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); **65**, 394 (1910); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898); **32**, III, 3542 (1899); D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 545 (1907); **60**, 482 (1909); Winterstein u. Bissegger. — [13]) Salkowski, l. c., u. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 305 (1908); **60**, 482 (1909); **69**, 273 (1910).

Aus Lysin entsteht Pentamethylendiamin [1] [2]) oder Kadaverin, $C_5H_{14}N_2$,



daneben vielleicht ε-Aminocapronsäure [3]).

Aus Arginin können Bakterien Guanidin [4]) bilden, aber auch Guanidin in Harnstoff verwandeln [5]); in dem Mutterkorn, bei dessen Bildung Mikroorganismen ja auch eine Rolle spielen, fanden Engeland und Kutscher [6]) Agmatin, das durch Kohlensäureabspaltung aus Arginin entsteht (vgl. auch S. 66).



Aus dem Cystin wird Schwefelwasserstoff, ein charakteristisches Fäulnisprodukt; Salkowski, Baumann, Rubner, Mörner, Nencki und Zoja beobachteten daneben Methylmercaptan. Doch muß man hier mit Schlüssen auf seine Herkunft sehr vorsichtig sein, da es nach Rubner auch synthetisch gebildet werden kann. Wohlgemuth [7]) beobachtete unterschweflige Säure und Äthylsulfid.

3. Die Spaltung im Stoffwechsel der Pflanzen.

Sie ist hauptsächlich durch die Arbeiten von E. Schulze [8]) und seinen Schülern aufgeklärt worden. In den Samen der Pflanzen be-

---

[1]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900); **65**, 394 (1910); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, III, 3183 (1898); **32**, III, 3542 (1899); D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 545 (1907); **60**, 482 (1909); Winterstein u. Bissegger. — [2]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 91 (1910). — [3]) Derselbe, ibid. **69**, 273 (1910). — [4]) E. Winterstein, ibid. **41**, 485 (1904). — [5]) D. Ackermann, ibid. **60**, 482 (1909). — [6]) R. Engeland u. F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 479, 589 (1910). — [7]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 469 (1904). — [8]) E. Schulze, ibid. **24**, 18 (1897); **26**, 411 (1899); **30**, 241 (1900) [in diesen drei Arbeiten Zusammenfassung der früheren]; Derselbe und E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901); **35**, 299 (1902); **45**, 38 (1905); **65**, 431 (1910).

www.libtool.com.cn

finden sich Eiweißkörper, die dem wachsenden Embryo als Reservematerial dienen und die beim Beginn der Keimung durch proteolytische Enzyme zerlegt werden. Diese Enzyme wirken ganz wie das Trypsin und Erepsin, d. h. sie erzeugen die besprochenen Aminosäuren. Da nun im Gegensatz zu den Tieren mit ihrem Zirkulationssystem diese Aminosäuren nicht fortgeführt werden, bleiben sie in dem Keim bzw. den Keimblättern liegen. Auch ihre Menge, betont Schulze, entspricht derjenigen, die er mittels der Säurespaltung aus den betreffenden Reserveeiweißen darzustellen vermochte.

Weiterhin beginnt in den Pflanzen eine Synthese, bei der aus einem Teile der Monoaminosäuren Ammoniak abgespalten wird und dieser sich mit nicht veränderten Monoaminosäuren zu Amiden vereinigt. Aus Asparaginsäure und Glutaminsäure werden Asparagin, $C_4H_8N_2O_3$, und Glutamin, $C_5H_{10}N_2O_3$. Beide finden sich als Reservematerial in den Keimen vor, können auch in diesem Stadium transportiert werden. Aus beiden wird dann, durch weitere komplizierte Synthesen, Eiweiß gebildet, eventuell unter Eintritt stickstofffreien Materials, das aus den stets vorhandenen Kohlehydraten, vielleicht auch aus dem stickstofffreien Rest der Monoaminosäuren, stammen kann. Auch in anderen Pflanzenteilen verlaufen entsprechende Prozesse. Die besondere Bedeutung des Asparagins für die pflanzliche Eiweißsynthese beweisen auch die Resultate Nägelis und Kühnes[1]) an Bakterien, die mit diesem einzigen stickstoffhaltigen Körper wachsen können.

Die sehr wechselnden Befunde der einzelnen Amino- und Diaminosäuren erklären sich also nur zum Teil aus der Verschiedenheit der chemischen Konstitution der Eiweiße, aus denen sie entstanden sind, hauptsächlich aus dem verschiedenen Stadium, in dem man den Keimungsprozeß antrifft. Bei einigen Pflanzen sammelt sich viel Arginin an. Über etwaige Zwischenstufen zwischen Aminosäuren und Eiweiß ist nichts bekannt. Guanidin, Ornithin, Tetra- und Pentamethylendiamin fehlen in allen untersuchten Pflanzen[2]). Ammoniak findet sich nur, wenn durch Abschluß des Lichtes die Synthese aufgehoben ist[3]).

Von der Umwandlung des Tyrosins durch die Tyrosinase war beim Tyrosin die Rede.

Endlich findet man in Pflanzen methylierte Aminosäuren, die sogenannten Betaine[4])[5]). Klar sind in ihren Beziehungen zu Eiweißspaltungsprodukten das Betain oder Trimethylglykokoll, das Stachydrin

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biologie **29**, 1 (1892); **30**, 221 (1894). — [2]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 507 (1906). — [3]) A. Kiesel, ibid. **49**, 72 (1906); N. Castoro, ibid. **50**, 525 (1907). — [4]) E. Schulze u. G. Trier, ibid. **67**, 46, 59 (1910); **59**, 233 (1909); **69**, 326 (1910). — [5]) D. Ackermann und F. Kutscher, ibid. **69**, 265 (1910); R. Engeland, ibid. **67**, 403 (1910).

oder Dimethylprolin, das Hordenin oder Dimethyl-p-oxyphenyläthylamin [1] [2]) und das Tetramethylputrescin [1] [3]) aus Hyoscyamus muticus. Die Pyrrolidinderivate [4] [3]) sind auf Prolin oder Ornithin zurückzuführen. Auch das Surinamin [5]) und das Trigonellin [4]) gehören wohl hierher, und in Beziehung mit diesen Betainen stehen die Alkaloide der Pflanzen.

4. Die Eiweißspaltung im tierischen Stoffwechsel.

Das von den höheren Tieren verzehrte Nahrungseiweiß wird im Magendarmkanal durch die proteolytischen Fermente Pepsin, Trypsin und Erepsin bis zu den primären kristallinischen Spaltungsprodukten, den Aminosäuren usw., gespalten. Auf die noch nicht entschiedene Streitfrage, ob ein Teil des Nahrungseiweißes in der Form von Albumosen, Peptonen und Peptiden zur Resorption gelangt, kann hier nicht eingegangen werden. Das Eiweiß verläßt den Körper wieder, verbrannt zu Wasser, Kohlensäure und Harnstoff. Sowohl das ungespaltene Nahrungseiweiß, wie verfütterte Peptide und Aminosäuren werden bis zu diesen Endprodukten verbrannt. Auf die wenigen Ausnahmen, die Ausscheidung unveränderter Aminosäuren im Harn oder das Vorkommen von Aminosäuren in den Organen, einzugehen, liegt ebenfalls nicht im Rahmen dieses Buches.

Der Weg von den Aminosäuren zu den Endprodukten liegt für uns noch nahezu völlig im Dunkel, und nur wenige experimentelle und pathologische Tatsachen gestatten uns, einige Streiflichter auf ihn zu werfen.

1. Es erfolgt eine Eliminierung des Ammoniaks aus den Aminosäuren. Sie ist bei Fischen beim Durchtritt durch die Darmwand beobachtet [6]), bei Säugetieren bei Leberdurchblutung [7]). In der Leber werden nach Neubauer [7] [8]) die Aminosäuren in die betreffenden Ketosäuren übergeführt, die nachträglich zu den Alkoholsäuren oder den einfachen Säuren reduziert werden können. Unter pathologischen Umständen (Phosphorvergiftung) können die Umwandlungsprodukte mit dem Harn ausgeschieden werden [9]). Beobachtet sind:

---

[1]) D. Ackermann u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 265 (1910); R. Engeland, ibid. **67**, 403 (1910). — [2]) K. W. Rosenmund, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 4779 (1909); **43**, 306 (1910). — [3]) R. Willstätter u. W. Heubner, ibid. **40**, 3869 (1907). — [4]) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 233 (1909); **67**, 46, 59 (1910); **69**, 326 (1910). — [5]) H. Blau, ibid. **58**, 153 (1908); D. Ackermann u. F. Kutscher, ibid. **69**, 265 (1910). — [6]) O. Cohnheim, ibid. **59**, 239 (1909); Derselbe u. F. Makita, ibid. **61**, 189 (1909). — [7]) O. Neubauer u. W. Gross, ibid. **67**, 219 (1910); O. Neubauer u. H. Fischer, ibid. **67**, 230 (1910). — [8]) O. Neubauer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 211 (1909). — [9]) (A. Ellinger u.) Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 397 (1910).

www.libtool.com.cn

Tyrosin, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, p-Oxyphenylmilchsäure [1]), Phenylalanin, Phenylmilchsäure;

Phenylaminoessigsäure, Phenylglyoxylsäure, Mandelsäure, Benzoesäure;

Alanin, Milchsäure [2]).

Den allgemeinen Abbau der Fettsäuren zu besprechen, überschreitet den Rahmen dieses Buches [3]).

2. Die Eiweißspaltungsprodukte Leucin, Tyrosin und Phenylalanin nebst anderen Körpern werden bei Durchblutung der überlebenden Leber zu Acetessigsäure [4]), die entweder zu Aceton weiter umgewandelt oder zu Oxybuttersäure reduziert werden kann. Ob es sich dabei um direkten Abbau oder um synthetische Vorgänge [5]) handelt, ist unbekannt.

3. Als pathologische Abnormität, bei der sogenannten Alkaptonurie, gelangt ein Körper des intermediären Stoffwechsels, die Homogentisinsäure, zur Ausscheidung. Wenn man auch nicht mit voller Sicherheit ausschließen kann, daß „der Wagen nicht schon früher auf ein falsches Geleise gelaufen" ist, so nimmt man doch allgemein an, daß die weitere Oxydation eines normal entstehenden Körpers gehemmt ist und dieser daher durch die Nieren den Körper verläßt [6]). Garrod bezeichnet die Erscheinung als „chemical abnormality", man könnte hinzufügen: als Hemmungsmißbildung.

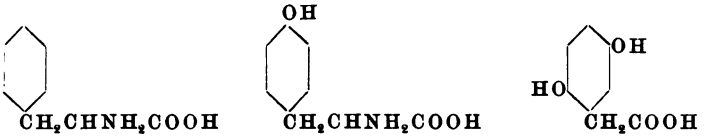
Die Homogentisinsäure ist Dioxyphenylessigsäure. Sie entsteht aus dem Tyrosin und, wie Falta und Langstein [7]) gefunden haben, auch aus dem Phenylalanin. Das natürliche, aktive Phenylalanin geht nahezu vollständig, das racemisierte aber zur Hälfte in Homogentisinsäure über [7]).

---

[1]) (A. Ellinger u.) Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 397 (1910). — [2]) G. Embden u. F. Kraus, Kongr. f. innere Medizin 1909. — [3]) F. Knoop, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. **6**, 150 (1905); E. Friedmann, ibid. **11** (1908); Biochem. Zeitschr. **27** (1910); H. D. Dakin, Journ. of Biolog. Chem. **5**, **6** (1908, 1909). — [4]) G. Embden, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. **6**, **8**, **11** (1905 bis 1908); Biochem. Zeitschr. **27** (1910); E. Friedmann, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. **11** (1908). — [5]) E. Friedmann, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. **11**, 202 (1908); F. Knoop, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 489 (1910). — [6]) M. Wolkow u. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 228 (1891); Huppert, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 129 (1899); Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 412 (1897); Neubauer u. Vogels Harnanalyse, 10. Aufl., von H. Huppert, Wiesbaden 1898, S. 243; E. Meyer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 443 (1901); F. Mittelbach, ibid. **71**, 50 (1901); A. E. Garrod, The Lancet 1901, II, 1484; 1902, II, 1616; Journ. of Physiol. **33**, 198, 206 (1905); **36**, 136 (1907); E. Abderhalden u. W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 143 (1903); W. Falta, Baseler Naturf. Ges. **15**, Heft 2 (1903). — [7]) W. Falta u. L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 513 (1903).

www.libtool.com.cn

Die drei Formelbilder



Phenylalanin Tyrosin Homogentisinsäure

beweisen, daß nicht nur an der Seitenkette, sondern auch am Benzolkern durch gleichzeitige Oxydation und Reduktion Veränderungen vor sich gehen.

Friedmann[1]) vermutet die Bildung chinolähnlicher Zwischenglieder, wozu auch Mörners[2]) Beobachtungen passen. Die Alkaptonurie ist oft benutzt worden, um die Beziehung des Tyrosins oder Phenylalanins zu hypothetischen Zwischengliedern[3]), die Umsetzung tyrosinhaltiger[4]) oder tyrosinähnlicher[5]) Körper zu studieren. Derivate der Homogentisinsäure, insbesondere die Alkaptochrome, beschreibt Mörner[2]).

4. Eine zweite derartige chemische Mißbildung ist die Cystinurie, bei der Cystin in größerer oder kleinerer Menge mit dem Harn entleert wird[6]). Bei einem Teil der Fälle scheint sonst der Eiweißstoffwechsel normal zu sein; auch geht immer nur ein Teil des Cystins in den Harn über[7]); bei einem anderen Teil der Fälle aber werden immer, zeitweise oder bei starker Zufuhr auch andere Aminosäuren im Harn entleert[8]), und bei manchen von diesen Fällen erleiden Ornithin und Lysin eine Umwandlung, indem sie, ganz wie durch Fäulnisbakterien, unter Abspaltung von Kohlendioxyd in Tetra- und Pentamethylendiamin übergeführt und als solche ausgeschieden werden. Es besteht neben der Cystinurie eine Diaminurie oder Ptomainurie[9]). Analog der Alkaptonurie schließt man aus der Ptomainurie, daß der normale Abbau der beiden Diaminosäuren über die Diamine führt.

---

[1]) E. Friedmann, Beitr. chem. Phys. u. Path. **11**, 304 (1908). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 329 (1910). — [3]) O. Neubauer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 211 (1909). — [4]) E. Abderhalden u. R. Massini, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 140 (1910). — [5]) L. Blum, Beitr. chem. Phys. Path. **11**, 147 (1908). — [6]) E. Baumann u. L. v. Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 562 (1889); **15**, 77 (1890); E. Abderhalden, ibid. **38**, 557 (1903). — [7]) C. E. Simon, ibid. **45**, 357 (1905); E. Bödtker, ibid. **45**, 393 (1905); A. E. Garrod und W. H. Hurtley, Journ. of Physiol. **34**, 217 (1906); F. H. Thiele, ibid. **36**, 68 (1907); T. S. Hele, ibid. **39**, 53 (1909); C. Alsberg und O. Folin, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 54 (1905); C. G. L. Wolf und P. A. Schaffer, Journ. of Biol. Chem. **4**, 439 (1908); C. G. L. Wolf und H. B. Williams, ibid. **6**, 337 (1909). — [8]) A. Löwy und C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 338 (1904); Biochem. Zeitschr. **2**, 438 (1907); E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 468 (1905). — [9]) E. Baumann u. v. Udranszky, ibid. **13**, 562 (1889); **15**, 77 (1891).

www.biblio.com

5. Eine entsprechende Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem Arginin beobachtete Kossel[1]) im Heringssperma, aus dem er das Agmatin isolierte (vgl. S. 61). Bakterienwirkung war nicht völlig ausgeschlossen.

6. Eine analoge Kohlendioxydabspaltung ist es, wenn aus Asparaginsäure β-Alanin und aus Glutaminsäure γ-Aminobuttersäure (in methylierter Form, s. unten) entsteht[2]).

7. Durch Kohlendioxydabspaltung und gleichzeitige Oxydation des Schwefels entsteht aus dem Cystin das Taurin[3]).

8. Methylierungen im Tierkörper haben Ackermann und Kutscher[2]) gefunden: bei mit Phosphor vergifteten Hunden wird im Harn Trimethyl-γ-aminobuttersäure ausgeschieden, die Muskeln von Krebsen enthalten Betain oder Trimethylglykokoll.

9. Im Fleischextrakt und im Harn fanden Kutscher[4]) und Achelis[5]) Methyl- und Dimethylguanidin, die wenigstens möglicherweise Abkömmlinge des Eiweiß sind. Auch Beziehungen zum Kreatin ergeben sich.

10. Aus Tryptophan entsteht, wie Ellinger[6]) gezeigt hat, im Organismus des Hundes γ-Oxychinolincarbonsäure oder Kynurensäure.

11. Glykokoll kann nicht nur direkt aus Eiweiß entstehen, sondern es entsteht im Körper als entgiftender Paarling in solchen Mengen, daß seine Bildung aus anderen Aminosäuren mit Sicherheit geschlossen werden muß[7]).

12. Physiologisch wichtig, aber chemisch ganz unaufgeklärt ist, daß der größte Teil des Kohlenstoffs des Eiweiß im Körper zu Dextrose bzw. Glykogen wird[8]). Der Weg von den Aminosäuren zu den Kohlehydraten ist kein direkter. Vielmehr werden die Spaltungsprodukte offenbar erst sehr weitgehend abgebaut und dann von neuem synthetisiert.

Nach Lusk und Ringer[9]) werden der Kohlenstoff des Glykokolls und Alanins vollständig in Glucose verwandelt, von den Kohlenstoffatomen der Asparagin- und Glutaminsäure je drei. Tyrosin und Glucosamin geben keine Glucose. Aus 100 Tln. Eiweiß können 58 g Glucose gebildet werden[9]).

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 257; **68**, 170 (1910). — [2]) D. Ackermann u. Fr. Kutscher, ibid. **69**, 265 (1910). — [3]) G. v. Bergmann, Beitr. chem. Phys. u. Path. **4**, 192 (1903); E. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 81 (1903). — [4]) F. Kutscher, ibid. **51**, 457 (1907). — [5]) W. Achelis, ibid. **50**, 10 (1906); **52**, 91 (1907). — [6]) A. Ellinger, ibid. **43**, 325 (1904). — [7]) A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **6**, 523 (1907). — [8]) M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie I, **1**, 803 (1902); Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78**, 250 (1903); E. Pflüger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 201 (1910). — [9]) A. J. Ringer u. G. Lusk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 106 (1910).

www.libtool.com.cn

13. Umgekehrt wie aus den Beobachtungen bei der Alkaptonurie kann man aus der Nichtverbrennlichkeit mancher Körper darauf schließen, daß sie nicht im Stoffwechsel auftreten. So wird das Glucosamin nach Fabian[1]) größtenteils ausgeschieden, die Glucosamin enthaltenden Proteide dagegen vollständig oxydiert. Nach Ellinger und Gentzen[2]) wird subkutan gegebenes Tryptophan vollständig verbrannt; wenn es aber durch die Bakterien des Darms vorher in Indol verwandelt ist, wird es größtenteils ausgeschieden. Glucosamin und Indol wären danach keine normalen Produkte des intermediären Stoffwechsels.

---

[1]) R. Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 167 (1899). — [2]) A. Ellinger u. M. Gentzen, Hofmeisters Beitr. 4, 171 (1903).

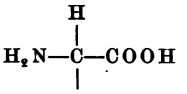
www.libtool.com.cn

Kapitel III.

Konstitution.

1. Peptidbindung.

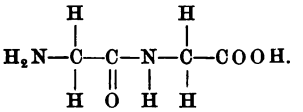
Die Eiweißkörper werden durch Kochen mit Säuren und durch die Einwirkung bestimmter Fermente in die bisher geschilderten Spaltungsprodukte zerlegt, die bis auf Harnstoff und Ammoniak alle α-Aminosäuren sind, also die Gruppe



enthalten. Derartige Aminosäuren sind zuerst von Curtius[1]), später von Schiff[2]) miteinander vereinigt worden. Die Aufklärung der Konstitution der Eiweißkörper erfolgte aber erst durch die Darstellung der Peptide durch Emil Fischer[3]). In den Peptiden sind die Aminosäuren als Säureamide so miteinander vereinigt, daß das entstehende Peptid selbst wieder eine Aminosäure ist. Das einfachste Peptid besteht aus 2 Molekülen Glykokoll oder Glycin und entsteht nach der Formel:

$$NH_2CH_2COOH + NH_2CH_2COOH - H_2O = NH_2CH_2CONHCH_2COOH.$$

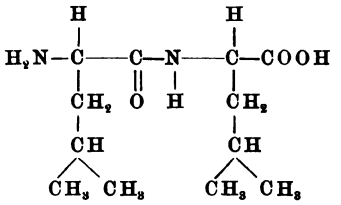
Man schreibt es:



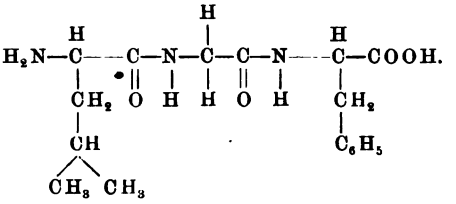
[1]) Th. Curtius, Journ. f. prakt. Chem., N. F., **70**, (1904); daselbst die älteren Arbeiten. — [2]) H. Schiff, Liebigs Ann. **303**, 183 (1898); **307**, 231 (1899); **310**, 301 (1899). — [3]) E. Fischer u. E. Fourneau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, II, 2868 (1901); E. Fischer, ibid. **35**, I, 1095 (1902); Derselbe (u. P. Bergell), Hydrolyse der Proteinstoffe, Vortrag auf der Karlsbader Naturforscherversammlung 1902. Autoreferat Chemikerzeitung 1902, II, S. 939; Derselbe, Derivate der Polypeptide, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, II, 2094 (1903); Derselbe u. E. Otto, Derivate der Dipeptide, ibid. **36**, II, 2106 (1903); E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, III, 2938 (1903); **37**, 2486 (1904) usw.

www.libtool.com.cn

Entsprechend entsteht aus 2 Molekülen Leucin das Leucylleucin:



in derselben Weise können verschiedene Aminosäuren Peptide bilden. Da die gebildeten Dipeptide ihrerseits die anlagerungsfähigen Gruppen der Aminosäuren besitzen, und den α-Aminosäuren, wie E. Fischer gefunden hat, in hervorragendem Maße die Fähigkeit zukommt, lange Ketten zu bilden, so entstehen Tripeptide etwa vom Typus des Leucylglycylphenylalanins, das aus je 1 Molekül Leucin, Glykokoll und Phenylalanin besteht:



Die Synthese solcher Polypeptide ist bisher bis zu einer 18gliedrigen Kette, einem Oktadekapeptid [1]) aus 3 Molekülen l-Leucin und 15 Molekülen Glykokoll, fortgeschritten; neben den Monoaminosäuren sind auch die Eiweißbasen in die Synthese einbezogen worden; neben den erst verwandten racemischen sind später meist die optisch aktiven Aminosäuren zum Aufbau der Peptide benutzt worden; ebenso sind Amide der Aminosäuren und Peptide dargestellt [2]).

---

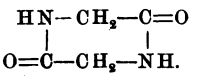
[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1754 (1907). — [2]) Eine Beschreibung der Peptide und ihrer Derivate überschreitet den Rahmen dieses Buches, zumal die wichtigeren Publikationen bis Anfang 1906 in Emil Fischers Buche „Aminosäuren, Polypeptide und Proteine", Berlin 1906, zusammengefaßt, und die seitdem publizierten Abhandlungen fast alle in den Ber. d. deutsch. chem. Ges. publiziert sind. Eine bloße Aufzählung der bekannten Polypeptide hätte keinen Sinn. Dagegen wird vielleicht die folgende Zusammenstellung der Aminosäuren willkommen sein, die für die Synthese benutzt sind. Die Abhandlungen stehen fast alle in den Ber. d. deutsch. chem. Ges., einige in Liebigs Annalen; die große Mehrzahl stammt von E. Fischer und seinen Mitarbeitern, einige aus den letzten Jahren von Fischers Schüler Abderhalden und dessen Mitarbeitern: Glykokoll kommt fast in allen Abhandlungen vor. — Alanin Ber. **35**, 1095; **36**, 2106, 2592, 2982; **37**, 2486, 2842, 3306, 4585; **38**, 2375, 2914; **39**, 453, 2893; **40**, 943, 3704; **41**, 2840; **43**, 2435; Ann. **340**, 123; **354**, 1; 369, 247. — Valin Ann. **354**, 1; **363**, 107. — Leucin Ber. **35**, 1095; **36**, 2592, 2982; **37**, 2486, 3071, 3306, 4575, 4585; **38**, 605, 2375, 2914; **39**, 453, 2893; **40**, 1754, 2048, 2737, 3704; **41**, 850, 2840; **42**, 1485, 2331, 4320; **43**, 907, 1963; Ann. **340**, 123; **354**, 1; **363**, 107; **369**,

www.libtool.com.cn

Mit dem Aufbau der Peptide ist die Frage nach der Struktur des Eiweiß im Prinzip gelöst; denn die Peptide stimmen mit den Eiweißkörpern in ihren wesentlichen chemischen Eigenschaften überein: sie sind Aminosäuren, zerfallen beim Kochen mit Säuren in α-Aminosäuren, werden durch die Eiweißfermente gespalten und geben die Biuretreaktion, und je nach den Gruppen auch die anderen Reaktionen des Eiweiß. Die komplizierten Polypeptide stehen in bezug auf Löslichkeit, Fällbarkeit und andere Eigenschaften den natürlichen Peptonen sehr nahe; ja einige werden wie Albumosen ausgesalzen [1]). Bei dem kombinierten Abbau von Eiweiß durch Salzsäure, Trypsin und Alkali gelangten E. Fischer und andere zu Peptiden, die sich mit synthetischen Peptiden als identisch erwiesen.

Daß diese Struktur nicht ausreicht, davon wird unten noch die Rede sein. Vor allem sind die natürlichen kolloidalen Eiweißkörper zweifellos noch viel komplizierter gebaut als selbst das Oktadekapeptid mit dem Molekulargewicht 1213, obwohl dies schon eines der höchsten Molekulargewichte bei einem bekannten Körper ist. Aber die Peptone, die aus diesen kolloidalen Eiweißkörpern entstehen, sind im wesentlichen Polypeptide.

Die Polypeptide haben die Eigenschaft, daß sie in Anhydride (oder Diacipiperazine oder Diketopiperazine) übergehen, deren einfachster Typus das Glykokollanhydrid ist:



Ein derartiger Körper, der schon länger bekannt und aus Eiweiß dargestellt ist, ist das Leucinimid [2]) oder Leucinanhydrid. Andere derartige Körper sind an Stelle der primär vorhandenen Peptide bei dem stufenweisen Abbau durch Säuren, Alkalien oder Fermente öfter gefunden worden. (Vgl. auch Kap. IV.)

---

247. — Isoleucin Ber. **42**, 3394; **43**, 907, 2435. — Asparaginsäure Ber. **37**, 4585; **40**, 2045. — Glutaminsäure Ber. **37**, 4575; **42**, 1485. — Pyrrolidoncarbonsäure Ber. **43**, 2151. — Prolin Ber. **37**, 2842, 3071; **42**, 4752; Ann. **363**, 107. — Phenylalanin Ber. **37**, 3062, 3306, 4575; **38**, 2914; **42**, 4752; Ann. **354**, 1. — Jodphenylalanin Ber. **42**, 3411. — Tyrosin Ber. **36**, 2592; **37**, 2486; **40**, 3704; **41**, 2840, 2857, 2860; Ann. **354**, 1. — Jodtyrosin Ber. **41**, 1237, 2852. — Tryptophan Ber. **40**, 2737; **42**, 2331, 4320; **43**, 1963. — Histidin Ber. **38**, 4173; Ann. **363**, 107. — Lysin, Arginin, Serin Ber. **38**, 4173. — Cystin Ber. **37**, 4575; **42**, 1485. — Aminobuttersäure Ann. **340**, 123.

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch chem. Ges. **40**, 1754 (1907); **42**, 1485 (1909). — [2]) H. Ritthausen, Eiweißkörper der Getreidearten, Bonn 1872; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, II, 2109 (1896); R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 283 (1900); E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903); S. Salaskin, ibid. **32**, 592 (1901); E. Fischer, Ber d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 383 (1903); E. Fischer u. E. Fourneau, ibid. **34**, II, 2868 (1901).

www.biblio.com

Da die Peptide noch Aminosäuren sind, so zeigen sie deren im Kap. II angeführte Reaktionen: sie bilden Methylenverbindungen mit Formaldehyd; sie bilden β-Naphthalinsulfoverbindungen, die benutzt werden können, um zu erkennen, welche Aminosäure in einem Peptid die endständige NH_2-Gruppe trägt [1]). Ferner geben [2]) sie die Carbaminoreaktion, und es ist für Fragen der Eiweißchemie bedeutsam, daß nicht nur die endständige NH_2-Gruppe Kohlensäure anlagert, sondern daß auch die Stickstoffatome, an denen die Aminosäuren miteinander verkoppelt sind, noch zu einem, wenn auch nicht sehr großen Teile reagieren, d. h. Kohlensäure anlagern können.

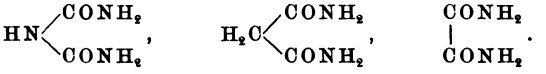
Die nicht synthetisch, sondern durch Abbau von Eiweißkörpern gewonnenen Peptide sind im Kap. IV besprochen.

Durch die Peptidstruktur werden folgende Eigenschaften der Eiweißkörper erklärt:

1. Die Tatsache, daß die Eiweißkörper aus so sehr differenten Spaltungsprodukten sich aufbauen und doch alle in ihren Eigenschaften außerordentlich gleichartig sind.

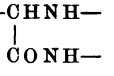
Auch wird hierdurch verständlich, daß die Spaltung der Eiweißkörper durch die verschiedensten Reagenzien so sehr gleichmäßig verläuft und nicht bald da, bald dort, sondern immer an dem präformierten locus minoris resistentiae angreift. Im Gegensatz zu den Kohlehydratfermenten, die für die einzelnen Polysaccharide spezifisch sind, werden alle Eiweißkörper von den gleichen Fermenten gespalten.

2. Die Biuretreaktion. Nach Schiff [3]) beruht die Rotfärbung, die das Biuret und die entsprechend gebauten Körper beim Zusatz von Natronlauge und Kupfersulfat zeigen, auf der Bildung von Biuretkupferoxydkali. Sie wird nach Schiff von allen Verbindungen gegeben, welche zwei $-CONH_2$-Gruppen an einem Kohlenstoff- oder an einem Stickstoffatom, oder direkt miteinander vereinigt besitzen, die also einem der drei Typen entsprechen:



Biuret Malonamid Oxamid

Eine der $CONH_2$-Gruppen kann auch durch eine CH_2NH_2-Gruppe oder eine $CSNH_2$-Gruppe ersetzt sein. Im Eiweiß liegt hiervon die Kombination



[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3544 (1907). — [2]) M. Siegfried, Ergebnisse der Physiologie **9**, 341 (1910); Derselbe u. H. Liebermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 437 (1908). — [3]) H. Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 298 (1896); Liebigs Ann. **299**, 236 (1897); **319**, 300 (1901).

www.libtool.com.cn

vor. Nach den Angaben von Schiff dürfte nur ein Wasserstoffatom am Stickstoff substituiert und die Gruppe $CONH_2$ müßte frei sein, doch hat E. Fischer die Biuretreaktion bei den synthetischen Peptiden, also Körpern von bekannter Konstitution, nicht immer dieser Regel entsprechend gefunden. Weshalb die Biuretreaktion bei gewissen Peptonen, die sich sonst nicht von anderen Peptonen unterscheiden, ganz fehlt (vgl. Kap. I und Kap. IV), ist nicht zu übersehen, und ebensowenig ist klar, weshalb manche Peptide und Eiweißkörper eine rote, andere eine viel undeutlichere violette Reaktion geben. Die höheren synthetischen Polypeptide und ebenso die Polyaspartsäuren von Schiff[1]) geben die Biuretreaktion.

3. Das Verhalten zu den Eiweißfermenten. Durch die Fermente vom Typus des Trypsins und Erepsins werden die Eiweißkörper und die Di- und Polypeptide in Aminosäuren zerlegt, aber keine anderen Körper angegriffen (s. unten).

4. Der gleichzeitig saure und basische Charakter der Eiweißkörper. Wie bei den Eiweißsalzen Kap. V eingehend auseinandergesetzt werden wird, ist das Eiweiß an sich in wässeriger Lösung nahezu neutral, kann aber mit Säuren und Basen Salze bilden. Geradeso verhalten sich bis in alle Einzelheiten hinein die Aminosäuren, die das Eiweiß aufbauen. Nun ist aber die oben geschilderte Verknüpfung, bei der die Aminogruppe der einen mit der Carboxylgruppe der anderen in Verbindung tritt, die einzige, durch die der Doppelcharakter der Aminosäuren gewahrt bleibt.

Das Glycylglycin

$$H_2NCH_2CONHCH_2COOH$$

und das Diglycylglycin

$$H_2NCH_2CONHCH_2CONHCH_2COOH$$

sind ebensogut Aminosäuren wie das Glykokoll selbst. Fände die Verknüpfung nur durch die Aminogruppen statt, so würden die freien Carboxyle das Eiweiß zur Säure machen, umgekehrt würden Verknüpfungen zweier Carboxylgruppen die Eiweißkörper zu Basen machen.

Der sogenannte Amidstickstoff der Eiweißkörper ist offenbar in derselben Weise gebunden, wie die Aminosäuren aneinander. Er wird durch siedende Säuren, Trypsin und Erepsin abgespalten. Emil Fischer hat neben den Peptiden auch deren Amide dargestellt, und Verbindungen von Aminosäuren und Peptiden mit Ammoniak sind auch von Bergell[2]) und seinen Mitarbeitern erhalten worden, die ebenfalls durch die Eiweißfermente gespalten werden.

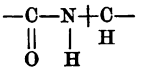
---

[1]) H. Schiff, Liebigs Ann. **303**, 183 (1898); **307**, 231 (1899); **310**, 301, (1899). — [2]) P. Bergell u. Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 207 (1907); **54**, 258; **55**, 173 (1908); **64**, 348 (1910); **65**, 489 (1910); **67**, 97 (1910).

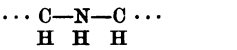
www.libtool.com.cn

2. Arginin.

Während in den bisher geschilderten Peptiden ein Stickstoffatom zwei Kohlenstoffatome miteinander verknüpft, an deren einem ein Sauerstoffatom steht, also



sind im Arginin durch ein Stickstoffatom zwei Kohlenstoffatome miteinander verknüpft, deren keines mit Sauerstoff verbunden ist



Auf diese Art werden Ornithin und Harnstoff bzw. Guanidin und Aminovaleriansäure zum Arginin vereinigt. Diese Bindung wird von siedenden Säuren und den Fermenten vom Typus des Trypsins und Erepsins nicht angegriffen, dagegen durch siedende Alkalien und das Ferment Arginase [1]), wobei Ornithin und Harnstoff entstehen. Der Guanidin- bzw. Harnstoffrest kann entweder endständig oder mit einer anderen Aminosäure, oder endlich nochmals mit Arginin vereinigt sein.

Diese zweite Bindung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Eiweißkörper viel seltener enthalten als die Peptidbindung. Da aber alle heute bekannten Eiweißkörper Arginin enthalten, ist sie ebenfalls charakteristisch für das Eiweißmolekül. In den Histonen, wichtigen Eiweißkörpern vorwiegend der Zellkerne, ist aber der vierte Teil des Stickstoffs in der Form von Arginin enthalten. Noch höher ist der Argiringehalt in manchen Protaminen, und in den Protaminen Salmin, Clupein und Scombrin sind $^8/_9$ des Stickstoffs Arginin [2]), d. h. etwa $^2/_3$ Guanidin. In ihnen, sie sind die einzigen ganz aufgelösten Eiweiße, kommt auf je 2 Moleküle Arginin nur je 1 Molekül einer Monoaminosäure, d. h. es müssen in ihnen 2 Moleküle Arginin miteinander verbunden sein; sie enthalten Diarginidkomplexe [3]) [4]); und die Untersuchung der Protone, der peptonartigen Spaltungsprodukte dieser Protamine, hat ergeben, daß die Anordnung der Bausteine im Molekül eine symmetrische ist, d. h. daß die Aminosäuren zuerst zu Diarginylvalin, Diarginylprolin usw. zusammengefügt und erst diese zum Protamin vereinigt sind [4]). Bei diesen Protaminen wird durch Arginase, durch Alkaliwirkung und durch salpetrige Säure [4]) ein Teil des Harnstoffs, zweifellos dem endständigen Arginin entsprechend, abgespalten, während die Peptidbindungen des übrigen Moleküls erhalten bleiben [5]). Bei den anderen, argininärmeren

[1]) A. Kossel u. H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 321; **42**, 181 (1904). — [2]) A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 301 (1906); A. Kossel, Biochem. Zentralbl. **5** (1906). — [3]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **41**, 407 (1904); A. Kossel, Biochem. Zentralbl. **5** (1906). — [4]) A. Kossel und H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 301 (1906). — [5]) A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **42**, 181 (1904); A. Kossel, Biochem. Zentralbl. **5** (1906); A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 492; **60**, 311 (1909).

Eiweißkörpern ist das indessen, wenigstens durch Alkali, nicht oder in viel kleinerem Maße der Fall [1]). Doch ist die Abspaltung einer bestimmten Menge Stickstoff durch salpetrige Säure und Alkali auch bei komplizierteren Eiweißkörpern beobachtet [2—6]), und die so gebildeten Körper, Desamidoalbuminsäure [2]), Desamidopepton [3]), Desamidonitrosopepton [4]) zeigten andere Eigenschaften als das Ausgangsmaterial, schlechten Ausfall der Biuretreaktion usw. Nach Osborne [5]) stimmt die Menge des durch Alkali abspaltbaren Stickstoffs sogar recht genau mit der Menge des Ammoniak- und Harnstoffstickstoffs überein. Doch spaltet salpetrige Säure auch aus Peptiden Stickstoff ab [7]).

3. Die Anordnung der Bausteine im Eiweiß.

Die Art, wie die primären Spaltungsprodukte miteinander verkoppelt sind, ist bisher besprochen. Weiterhin sind folgende Tatsachen bekannt:

Wie Kossel und Weiss [8]) gefunden haben, werden die Spaltungsprodukte des Eiweiß durch Alkalien sehr viel leichter racemisiert, wenn sie im Eiweiß gebunden, als wenn sie frei sind. Am leichtesten wird dabei das Ornithin racemisiert, das man vollständig als dl-Ornithin findet, wenn man Clupein oder Leim erst einige Wochen bei Zimmertemperatur oder 6 bis 19 Tage bei Brutschranktemperatur hält, und sie dann mit Säuren spaltet. Aber auch Histidin und Prolin werden racemisiert und Lysin zum Teil; Valin bleibt aktiv. Den Grund dieser leichteren „intraproteinen" Racemisierung kennt man nicht.

Ferner erfolgt die Abspaltung der Aminosäuren verschieden leicht (Anti- und Hemigruppe).

Seit Schützenberger und Kühne weiß man, daß das Eiweißmolekül gegen die spaltende Wirkung von Säuren oder Fermenten verschieden resistent ist, und es hat sich späterhin herausgestellt, daß der leicht spaltbare Anteil durch seinen Gehalt an Tyrosin und Tryptophan, der schwer spaltbare durch Phenylalanin, Glykokoll und Pyrrolidincarbonsäure charakterisiert ist. Dieser Unterschied in den Bausteinen und die verschiedene Festigkeit der Verknüpfung geht stets Hand in Hand.

---

[1]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 165 (1910). — [2]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharmak. **39**, 1 (1897). — [3]) H. Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, II, 1354 (1896); Liebigs Ann. **299**, 264 (1898). — [4]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1084 (1896). — [5]) T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Americ. Journ. of Phys. **23**, 180 (1908). — [6]) Zd. Skraup und Hörner, Akad. d. Wiss. in Wien, math.-nat. Kl., IIb, **115** (1906) [zitiert nach Kossel u. Pringle]; S. J. Levites, Biochem. Zeitschr. **20**, 224 (1909). — [7]) E. Fischer u. A. H. Kölker, Liebigs Ann. **340**, 123 (1905). — [8]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 492; **60**, 311 (1909); **68**, 165 (1910).

Kühne[1]) hat gefunden, daß bei der Trypsinverdauung ein Teil des Eiweiß sehr schnell in kristallinische Produkte zerlegt wird, von denen besonders Leucin und Tyrosin schon früh auftreten, daß aber ein anderer Teil des Eiweiß von Trypsin nicht aufgespalten wird, sondern noch zu einer Zeit die Biuretreaktion gibt, also auf der Peptonstufe stehen geblieben ist, wenn alles Tyrosin aus dem Eiweiß entfernt ist.

Diesen für Trypsin unangreifbaren Rest bezeichnete er als Antipepton, denjenigen Teil des Eiweiß, der das Antipepton liefert, als Antigruppe. Die andere Hälfte nannte er die Hemigruppe, das daraus hervorgehende, nicht isolierbare Pepton Hemipepton. Neumeister unterschied auch bei der Pepsinverdauung Anti- und Hemialbumosen. Weitergeführt wurde diese Untersuchung von Piek[2]) in Hofmeisters Laboratorium. Er stellte fest, daß von den beiden primären Albumosen die Protalbumose zur Hemi-, die Heteroalbumose zur Antigruppe gehört, und fand auch weitere chemische Differenzen zwischen ihnen: die Hemigruppe enthält das Tyrosin und Tryptophan, die Antigruppe das Glykokoll und Phenylalanin. Nach der Pickschen Einteilung schien das Casein reines Hemi-, der Leim reines Antieiweiß zu sein. In der Folgezeit gelang es Kutscher[3]), durch lange fortgesetzte Selbstverdauung des Pankreas die Biuretreaktion ganz oder fast ganz zum Verschwinden zu bringen, und man kam zu der Meinung, daß der von Kühne angenommene Unterschied nur relativ sei. Die Kühnesche Anschauung hat aber eine Bestätigung durch E. Fischer und Abderhalden[4]) gefunden. Denn sie fanden, daß auch nach sehr lange dauernder Trypsinverdauung ein oder mehrere Polypeptide übrig bleiben, die bei der Säurespaltung Aminosäuren liefern. Die Körper geben keine Biuretreaktion, was aber, wie oben auseinandergesetzt, keinen erheblichen Unterschied bedingt. Dieses für Trypsin unangreifbare Polypeptid stimmt auch in seiner Zusammensetzung mit dem Antieiweiß überein. Denn es enthält das Glykokoll und das Phenylalanin, außerdem das Prolin, während Tyrosin und Tryptophan vollständig abgespalten werden. Leucin, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure sind in beiden Teilen vorhanden. Auf Cystin, Serin und die Basen wurde hierbei nicht geachtet, doch geht aus den früheren Arbeiten von Kutscher[5]) hervor, daß mindestens ein Teil von ihnen durch das Trypsin

---

[1]) W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger Naturh.-Med. Vereins, N. F., I, 236 (1876); Derselbe u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883); **22**, 423 (1885); vgl. auch R. Neumeister, ibid. **23**, 381 (1887); Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chem. 2. Aufl. Jena 1897, S. 228. — [2]) E. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [3]) F. Kutscher, ibid. **28**, 88 (1899); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift. Straßburg 1899. — [4]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903); **40**, 215 (1903); E. Abderhalden u. P. Roux, ibid. **42**, 528 (1904); E. Abderhalden und B. Reinbold, ibid. **44**, 284; **46**, 159 (1905); E. Abderhalden und C. Vögtlin, ibid. **53**, 315 (1907). — [5]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung. Marburg 1899.

www.ibtool.com.cn

abgespalten wird. Ebenso wird nach Hirschler[1]), Stadelmann[2]) und Dzierzgowski und Salaskin[3]) das Ammoniak von Trypsin in Freiheit gesetzt. Besonders schnell erfolgt immer die Loslösung des Tyrosins, erst später scheinen Leucin, Alanin usw. aufzutreten, doch ist an die Schwerlöslichkeit und die leichte Nachweisbarkeit des Tyrosins zu denken[4]).

Zu ganz entsprechenden Resultaten ist Siegfried[5]) gekommen. Er fand, „daß bei der Einwirkung von Trypsin auf Eiweiß ein Teil desselben unter Bildung von Aminosäuren und Basen leicht zersetzt wird, und daß hierbei Peptone gebildet werden, welche die Tyrosingruppe nicht enthalten und der weiteren Aufspaltung durch Tyrosin hartnäckig widerstehen". Durch Trypsinwirkung entstehen aus Fibrin zwei saure Antipeptone, die bei der Spaltung Lysin, Arginin, Glutaminsäure, Ammoniak und vielleicht Serin und Asparaginsäure liefern.

Die Erscheinung, daß ein Teil des Eiweiß sehr rasch gespalten wird, daß dann aber Körper zurückbleiben, die nach Reaktionen und Eigenschaften sich scheinbar nicht allzuweit vom Ausgangsmaterial entfernen, jedenfalls noch den chemischen Charakter der Eiweißkörper bewahrt haben, beschränkt sich nicht auf die Trypsinverdauung, ist vielmehr weit verbreitet. Bei allmählicher Spaltung von Casein und Leim mit Salzsäure isolierte Siegfried[6]) die sogenannten Kyrine, die aus Arginin, Lysin, Glutaminsäure und beim Leim Glykokoll bestehen. Bei der Spaltung des nativen Eiweiß durch verdünnte Salzsäure sah Goldschmidt[7]) die verschiedenen Albumosen, auch Peptone, gleichzeitig, ja selbst vor dem Acidalbumin auftreten; bei der Pepsinverdauung beobachteten Umber[8]), Zunz[9]) u. a. Acidalbumin zusammen mit Peptonen und abiureten Spaltungsprodukten; Ähnliches beschreibt Maas[10]) von der Alkalispaltung; starke Natronlauge spaltet schon in der Kälte etwas Tyrosin ab[11]). Bernert[12]) oxydierte Eiweiß mit Permanganat in alkalischer Lösung: dabei zerfällt ein Teil sehr rasch in Albumosen, Peptone, Aminosäuren und deren sekundäre Umwandlungsprodukte,

---

[1]) A. Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 302 (1886). — [2]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biolog. **24**, 261 (1888). — [3]) S. Dzierzgowski u. S. Salaskin, Zentralbl. f. Physiol. **15**, 249 (1901). — [4]) E. Fischer, Chemikerzeitung 1902, II, S. 939 (Karlsbader Naturforscherversammlung). — [5]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 (1903); F. Müller, ibid. **38**, 265 (1903); M. Siegfried, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, math.-phys. Kl., 1903, S. 63; W. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 216 (1905). — [6]) M. Siegfried, ibid. **43**, **44** u. **46** (1904); **50**, 163 (1906); H. Kirbach, ibid. **50**, 129 (1906). — [7]) F. Goldschmidt, Einwirkung von Säuren auf Eiweißstoffe. Dissertation. Straßburg 1898. — [8]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [9]) E. Zunz, ibid. **28**, 132 (1899); Hofmeisters Beitr. **2**, 435 (1902); **3**, 339 (1902). — [10]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900). — [11]) E. Abderhalden, F. Medigreceanu u. L. Pincussohn, ibid. **61**, 209 (1909). — [12]) R. Bernert, ibid. **26**, 272 (1898).

www.jbtool.com.cn

während ein Teil erhalten bleibt und oxydiert wird. Entsprechend wird bei der Oxydation durch Salpetersäure nach v. Fürth [1]) nur ein Teil des Eiweiß als solches nitriert, das übrige gespalten. Auch für den tierischen Stoffwechsel ist der Unterschied von Bedeutung, da die leicht spaltbaren Eiweißkörper, Casein und Protalbumose, günstigere Bedingungen für den Ansatz und Umsatz gewähren als der Leim und die Heteroalbumose [2]).

Der Unterschied in der Spaltbarkeit kann in zweierlei Weise gedeutet werden. Entweder nimmt man einen Kern im Eiweiß an, der dem Trypsin widersteht und von siedenden Säuren nur schwer angegriffen wird. An diesen Kern sind dann eine mehr oder weniger große Zahl von anderen Aminosäuren angefügt, die viel leichter abgespalten werden können. Die andere Möglichkeit ist die, daß das Eiweiß aus einer Anzahl koordinierter Peptone und Peptide besteht, in die das Eiweißmolekül zunächst zerfällt, und von denen einige durch Trypsin und Säuren so leicht zerstört werden, wie sie entstehen, während andere mehr oder weniger resistent sind. Die beiden Anschauungen brauchen sich nicht auszuschließen, da mehrere Kerne vorhanden sein können. — Der Zusammenhang der Schwer- oder Leichtspaltbarkeit mit dem Vorkommen bestimmter Spaltungsprodukte ist nicht nur bei den erwähnten Pickschen Albumosen, sondern auch dann deutlich, wenn man verschiedene Eiweißkörper vergleicht. Casein und Globin, die außerordentlich leicht verdaut werden, enthalten beide kein Glykokoll, aber viel Tyrosin und Tryptophan; der Leim, der durch Trypsin nicht oder kaum verdaut wird, viel Glykokoll und kein Tyrosin und Tryptophan. Vgl. Einleitung zum speziellen Teil. Jedenfalls gehört zur chemischen Charakterisierung eines Eiweißkörpers nicht nur die quantitative Zusammensetzung aus den Aminosäuren, sondern auch ihre Verteilung nach Anti- und Hemigruppe.

Einen dritten Hinweis auf die besondere Art der Anordnung der Bausteine im Eiweißmolekül bietet die Pepsinverdauung. Durch Pepsin wird nämlich das Eiweiß in Peptone verwandelt, diese werden aber nicht in Aminosäuren zerlegt (s. unten). Dabei sind die schließlich entstehenden Körper, die Peptone, zum großen Teil wahrscheinlich gar nicht besonders hochmolekulare Körper, sondern mit den künstlichen Peptiden auf eine Stufe zu stellen, vielleicht entstehen selbst schon Dipeptide durch das Pepsin, dagegen niemals Aminosäuren. Wie Obermayer u. Pick [3]) gezeigt haben, wird auch das Brechungsvermögen einer Eiweißlösung, eine physikalische Konstante, die molekulare Änderungen sehr genau

---

[1]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Habilitationsschrift. Straßburg 1899. — [2]) L. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 15 (1900); O. Krummacher, Zeitschr. f. Biol. **42**, 242 (1901); E. Bendix, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl. S. 309; W. Falta, Verhandl. der Naturforschenden Ges. zu Basel **15**, Heft 2 (1903). — [3]) Fr. Obermayer u. E. P. Pick, Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 331 (1905).

zu erkennen gestattet, durch die Pepsinverdauung gar nicht beeinflußt, während die Zerlegung der Peptone in Aminosäuren eine starke Vermehrung des Brechungsvermögens hervorruft. Der Unterschied der Pepsinspaltung von der völligen Spaltung kann nicht wohl anders gedeutet werden, als daß die Peptone in irgendwie anderer Weise zum Eiweißmolekül zusammengefügt sind, als die Aminosäuren zu den Peptonen oder Peptiden.

Endlich könnte man daran denken, die Vielsäurigkeit der Eiweißkörper als Basen zu Schlüssen über den Aufbau des Moleküls zu verwenden.

Entstünde das Eiweiß einfach durch Aneinanderlagerung vieler Aminosäuren in der oben geschilderten Weise, so müßte es wie die einfachen Aminosäuren eine einbasische Säure und eine einsäurige Base sein. Das ist nun nicht der Fall. Die Bestimmungen des Säurebindungsvermögens von Erb[1]) u. a. (vgl. Kap. V) ergeben ein so niedriges Äquivalentgewicht der Eiweißkörper, daß bei einem Vergleich mit dem aus den Analysenzahlen sich ergebenden Mindestmolekulargewicht die Albumine mindestens 35- und 56säurig sind. Sjöqvist bestimmte etwas niedrigere Werte. Als Säuren sind die Eiweißkörper auch vielbasisch, doch anscheinend nicht ganz so ausgesprochen. Ein Teil dieser Äquivalente sind nun vielleicht die zweiten Carboxylgruppen der Glutamin- und Asparaginsäure, und die entsprechenden Valenzen der Basen, von denen das Arginin gar nicht mehr zu den amphoteren Elektrolyten gehört[2]). Sicher ist das aber nicht. Denn das Gliadin mit 38 Proz. Glutamin- und Asparaginsäure und 3,8 Proz. Basen verhält sich gar nicht anders als das Edestin mit 18 Proz. Glutamin- und Asparaginsäure und 18 Proz. Basen.

Der ganzen Berechnung ist aber der Boden entzogen durch die Beobachtung von Siegfried und Liebermann[3]), daß bei der Carbaminoreaktion auch die zur Peptidbindung verwendeten NH_2-Gruppen noch, wenn auch in geringem Maße, reagieren. Danach können sie zweifellos auch mit Säuren reagieren, d. h. die zahlreichen Peptidbindungen des Eiweiß wirken als basische Gruppen mit. Die ganz ungewöhnlich starke hydrolytische Dissoziation der salzsauren Eiweißsalze hängt vielleicht hiermit zusammen (vgl. Kap. V).

Andere Atomgruppierungen als die im vorigen Kapitel aufgeführten Aminosäuren und die durch ihre Verknüpfung entstehenden Gruppierungen fehlen im Eiweiß.

Der Stickstoff ist ausschließlich als NH_3 vorhanden, nicht aber als Nitro-, Nitroso- oder Azostickstoff, was dadurch bewiesen wird, daß

---

[1]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [2]) A. Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 476 (1906). — [3]) M. Siegfried u. H. Liebermann, ibid. **54**, 437 (1908).

www.libtool.com.cn

für das Eiweiß [1]) wie für alle seine Spaltungsprodukte [2]) die Bestimmung nach Kjeldahl ziemlich denselben Wert liefert wie die nach Dumas.

Der Kohlenstoff gehört teils der Fettreihe, teils der aromatischen an. Die Einfügung beider ist nicht verschieden. Heterozyklische Gruppen sind das Tryptophan, das Histidin, das Prolin und die Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure. Hydroxylgruppen enthalten von den Spaltungsprodukten das Tyrosin, Serin und die Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure. Aldehyd- und Ketongruppen enthält das Eiweiß nach Löw [3]) und v. Lorenz [4]) nicht, ebensowenig nach v. Lorenz die Gruppen O—CH_3 und O—C_2H_5.

Die qualitative Zusammensetzung der Eiweißkörper aus den einzelnen Gruppen schien anfangs eine sehr verschiedene zu sein. Mit der Verbesserung der Darstellungsmethoden haben sich diese Unterschiede aber immer mehr verwischt. Seit Kossel sichere Methoden zur Darstellung des Lysins, Arginins und Histidins angegeben hat, haben sich das Arginin in allen, die beiden anderen in nahezu allen Eiweißkörpern gefunden. E. Fischers Methode für die Monoaminosäuren hat ebenfalls eine große Übereinstimmung ergeben. Am wenigsten Bausteine (Ornithin, Harnstoff, Alanin, Prolin) enthält das Protamin Scombrin, dann folgt mit fünf Spaltungsprodukten (Ornithin, Harnstoff, Serin, Valin, Prolin) das Protamin Salmin, dann Clupein, Sturin und andere Protamine, die alle kein Cystin und wechselnde, aber immer nur wenige Monoaminosäuren enthalten. Alle übrigen Eiweißkörper enthalten immer die meisten Bausteine mit nur einigen Ausnahmen. So fehlt das Glykokoll dem Casein, Zein, Globin und Serumalbumin, das Tyrosin dem Leim, das Tryptophan dem Leim und dem Zein, das Lysin dem Zein, Gliadin und anderen alkohollöslichen Pflanzeneiweißen. In einer Anzahl anderer sind einzelne Spaltungsprodukte, auch gut bestimmbare, in so winziger Menge vorhanden, daß man an eine Beimengung anderer Eiweißkörper denken muß. Diese ist schon bei den kristallisierenden Eiweißen oft schwer auszuschließen (vgl. Kapitel VII), noch schwerer aber ist das der Fall bei den Eiweißkörpern der Stützgewebe, die alle in Wasser und Salzlösungen, viele auch in verdünnten Säuren und Laugen unlöslich sind. Diese werden dann in der Regel so gewonnen, daß die übrigen Eiweißkörper weggelöst werden, und der unlösliche Rückstand das betreffende Gerüsteiweiß darstellt (vgl. Spezieller Teil, Gerüsteiweiße). Dabei muß man dann gewöhnlich zwischen der Gefahr, ungelöste Reste eines anderen Eiweißes mitzubekommen, und der Gefahr, das Albuminoid zu spalten, durchlavieren, und die Analysen-

---

[1]) J. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 551; F. Söldner (u. Camerer), Zeitschr. f. Biol. **33**, 66 (1896). — [2]) Über Lysin und Tryptophan siehe dort; vgl. auch Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904). — [3]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2] **31**, 129 (1885). — [4]) J. v. Lorenz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 457 (1892).

www.ibtool.com.cn

ergebnisse des Leims, des Elastins usw. zeigen immer eine gewisse Unsicherheit.

Hauptsächlich aber müssen die Unterschiede der einzelnen Eiweißkörper nicht sowohl auf Verschiedenheiten ihrer Bausteine beruhen, als darauf, daß diese Bausteine in verschiedener Menge und verschiedener Anordnung auftreten. Die Menge ist sehr different, da die meisten Spaltungsprodukte nicht einmal, sondern mehrfach im Eiweißmolekül auftreten. So zeigt ein Vergleich des Histidins mit dem Tyrosin, daß im Globin mindestens 10 Histidinmoleküle vorhanden sein müssen. Legt man das aus den Analysenzahlen berechnete mindeste Molekulargewicht des Hämoglobins von 16669 zugrunde, so ergeben sich sogar 12 Moleküle Histidin. Entsprechend berechnen sich aus dem Arginingehalt des Zeins 17 Moleküle Glutaminsäure, aus dem Tyrosingehalt des Gliadins 38 Moleküle Glutaminsäure. Daß ein und derselbe Stoff in verschiedener Bindung auftreten kann, haben E. Fischer und Abderhalden festgestellt, da sie Leucin, Alanin, Glutamin- und Asparaginsäure in der Anti- wie in der Hemigruppe fanden.

Im speziellen Teil und in der Tabelle am Schluß des Buches ist der Gehalt an Spaltungsprodukten für die einzelnen Eiweißkörper angegeben.

Es fragt sich, was man auf Grund dieser Tatsachen als die für die Eiweißkörper charakteristische Atomgruppierung ansehen soll, eine Frage, von deren Beantwortung die Definition und die Abgrenzung der Eiweißkörper abhängt. Die wichtigste Gruppierung ist nun sicher die oben besprochene Säureamidbindung der α-Aminosäuren, und man kann daraufhin Körper wie das Glycylglycin und seine Homologen als die einfachsten Eiweißkörper bezeichnen. Richtiger ist es aber wohl, Kossel[1]) zu folgen, und auch die zweite Vereinigungsform, wie sie im Arginin vorliegt, als notwendig für den Eiweißbegriff anzusehen. Danach sind außer den kolloidalen Eiweißen auch Peptone, Albumosen, Protamine, Albuminoide Eiweißkörper, was auch dem allgemeinen Sprachgebrauch entspricht[2]). Über die synthetischen Peptide s. oben.

Der Schwefelgehalt des Eiweiß.

Mit Ausnahme der Protamine, einiger Bakterieneiweiße, der Peptone und vielleicht einzelner Gerüsteiweiße enthalten alle Eiweißkörper Schwefel, und es sind auch schon die schwefelhaltigen Spaltungsprodukte, das Cystin, Cystein und die α-Thiomilchsäure, erwähnt worden. Außer ihnen sind gefunden: Äthylsulfid, das Abel[3]) im Harn,

[1]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chim. de Paris, 3. Sér., **1**, 29, Nr. 14, Juli (1903). — [2]) Vgl. die Vorschläge der englischen und amerikanischen Kommissionen: Hopkins, Arch. internat. de Physiol. **5**, 99 (1907); a. Americ. Journ. of Physiol. **21**, XXVII (1908). — [3]) J. J. Abel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 253 (1895).

www.libtool.com.cn

Drechsel[1]) bei der Säurespaltung fand, Methyl- und Äthylmercaptan und Schwefelwasserstoff, die Sieber und Schoubenko[2]) bei der Kalischmelze, Rubner[3]) dabei und bei der Trockendestillation fanden. Auch bei der Fäulnis treten diese drei Produkte auf[2]) [3]) [4]). Im Stoffwechsel entsteht Taurin[5]). Drechsel hat auch einmal eine Base beobachtet, die vierwertigen Schwefel enthielt; eine schwefelhaltige Base, die Seemann[6]) und Blum und Vaubel[7]) unter den Spaltungsprodukten des Hühnereiweiß fanden, ist vermutlich das Cystin. Von diesen Körpern muß das Cystin, die α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure, als primäres Spaltungsprodukt angesehen werden, da es von Mörner[8]), Embden[9]) und Patten[10]) bei der Säurespaltung und der Trypsinverdauung in reichlicher Menge gefunden worden ist. Alle anderen Produkte entstehen nach Mörner, Patten und Friedmann[11]) sekundär aus ihm.

Das Cystin hat die von Baumann[12]), Schulz[13]) und Suter[14]) studierte Eigenschaft, daß es beim Kochen mit Natronlauge einen Teil seines Schwefels als Schwefelwasserstoff abspaltet, und die Eiweißkörper verhalten sich gerade so. Bei ihnen führt man die Reaktion in der Regel so aus, daß man sie mit Natronlauge und Bleiacetat kocht: es entsteht, durch Bildung von Schwefelblei, ein schwarzer Niederschlag oder zum mindesten eine Dunkelfärbung. Diese Abspaltung erfolgt, wie besonders Schulz und Suter gezeigt haben, aber nicht auf einmal, sondern sehr langsam; es ist ein neun- bis zehnstündiges Kochen erforderlich, um das Maximum der Abspaltung zu erreichen. Hierbei ist nun eine Oxydation des Schwefelwasserstoffs möglich; Schulz hat seine quantitativen Bestimmungen daher in einer Leuchtgasatmosphäre ausgeführt und das Blei durch Zink ersetzt. Noch komplizierter als beim Cystin liegen die Verhältnisse bei dem Eiweiß selbst, da die Natronlauge erst das Cystin aus dem Eiweiß abspalten muß, ehe sie es weiter verwandelt. Man hat früher besonderen Wert darauf gelegt, daß die Eiweißkörper zwei verschieden gebundene Schwefelatome enthalten müßten, das eine in Form des Schwefelwasserstoffs, das andere in nicht abspaltbarer, vielleicht höher oxydierter Form. Da aber das

---

[1]) E. Drechsel, Zentralbl. f. Physiol. **10**, 529 (1896). — [2]) N. Sieber u. G. Schoubenko, Arch. des Sciences biol. de St. Pétersbourg **1**, 314 (1892). — [3]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene **19**, 136 (1893). — [4]) E. u. H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, I, 648 (1879); E. Baumann, Zeitschrift f. physiol. Chem. **20**, 583 (1895). — [5]) G. v. Bergmann, Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 192 (1903). — [6]) J. Seemann, Dissertation, Marburg 1898. — [7]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **57**, 365 (1898). — [8]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899); **34**, 207 (1901); **42**, 349 (1904). — [9]) G. Embden, ibid. **32**, 94 (1900). — [10]) F. A. Patten, ibid. **39**, 350 (1903). — [11]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1902); **8**, 326 (1906). — [12]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 299 (1884); **20**, 583 (1895). — [13]) F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [14]) F. Suter, ibid. **20**, 564 (1895).

www.liptop1.com.cn

symmetrisch gebaute Cystin und das Cystein, das ja nur ein Schwefelatom enthält, dieselbe Eigenschaft zeigen, und da Mörner das Cystin in genügender Menge gefunden hat, um damit den gesamten oder den größten Teil des Eiweißschwefels zu decken, ist diese ganze Betrachtungsweise hinfällig. Nur hat sie Mörner noch benutzt, um aus dem leicht abspaltbaren Schwefel die tatsächlich vorhandene Cystinmenge zu berechnen und daraus zu schließen, ob der betreffende Eiweißkörper nur Cystin enthalte, oder ob man bei ihm noch ein weiteres schwefelhaltiges Spaltungsprodukt annehmen müsse. Er kommt zu der Anschauung, daß das Keratin des Rinderhorns und der Haare, das Serumalbumin und Serumglobulin nur Cystin enthielten, während die Schalenhaut des Hühnereies, Eieralbumin und Fibrinogen noch weiteren Schwefel neben dem Cystin enthalten müßten. Doch ist diese Berechnung unsicher, jedenfalls ist in den einfachen Eiweißkörpern — manche Glykoproteide verhalten sich anders — kein anderer Schwefel als der Cystinschwefel bekannt.

Bei bestimmten Eingriffen kommt es zu einer noch unbekannten Veränderung des Cystins, infolgedessen die Eiweißkörper zwar noch den gesamten Schwefel enthalten, aber die Schwefelbleireaktion nicht mehr geben: so verhält sich nach Maly[1]), Löw[2]), Bernert[3]) und Schulz[4]) die Oxyprotsulfonsäure, die durch Oxydation des Eiweiß mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung entsteht (s. Kap. VI). Entsprechend verhalten sich nach Hofmeister[5]) die Jodeiweiße, nach Harnack[6]) die Salze des denaturierten Eiweiß mit vielen Schwermetallen.

Bei der Säurespaltung und der Pepsinverdauung wird das Cystin relativ früh abgespalten. Auch bei der langsamen Spaltung durch verdünnte Alkalien kommt es früh zu einer partiellen Schwefelabspaltung[7]). Dagegen berichtet Mörner[8]) vom Glutin, daß der nicht abspaltbare Schwefel nicht einmal durch Königswasser zu Schwefelsäure oxydiert wird.

Der Schwefel- und Cystingehalt der einzelnen Eiweißkörper ist im speziellen Teil angegeben und aus der Tabelle am Schluß des Buches zu ersehen.

Schwefelfrei sind die Protamine und nach Nencki[9]) ein von ihm als Mykoproteid bezeichnetes, aus Milzbrandbazillen isoliertes Eiweiß. Beim Fibroin und Conchiolin fehlen Angaben über den Schwefelgehalt.

---

[1]) R. Maly, Monatshefte f. Chemie **6**, 107 (1885); **9**, 258 (1888). — [2]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2] **5**, 433 (1872); **31**, 129 (1885). — [3]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [4]) F. N. Schulz, ibid. **29**, 86 (1899). — [5]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 159 (1897). — [6]) E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 1938 (1898). — [7]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Medizin 1848, S. 285 u. 323. — [8]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1899). — [9]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2605 (1884); Derselbe u. F. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. [2] **20**, 443 (1879).

Bei der Zerlegung des Eiweiß durch Pepsinsalzsäure konzentriert sich das Cystin in bestimmten Komplexen: Proto- und Heteroalbumose enthalten bleischwärzenden Schwefel [1]), und in besonders reichlicher Menge enthält ihn eine der Deuteroalbumosen, die Pick [2]) daher als Thioalbumose bezeichnet. Die Peptone sind schwefelfrei.

Die Kohlehydratgruppe im Eiweiß.

Schon seit langer Zeit ist behauptet worden, daß im Eiweiß ein Kohlehydrat oder eine kohlehydratähnliche Gruppe vorhanden sein müsse. Es wurde von Berzelius aus dem Vorkommen gewisser gemeinsamer Zersetzungsprodukte bei beiden Körperklassen, später aus dem positiven Auftreten der sonst nur für Kohlehydrate charakteristischen Furfurolreaktionen bei allen Eiweißkörpern gefolgert. Sodann fanden Kossel u. a. Pentosen und andere Kohlehydrate unter den Spaltungsprodukten der Nucleoproteide, aber freilich nicht ihres Eiweißpaarlings, sondern der Nucleinsäure. Die ersten sicheren Feststellungen verdanken wir Hammarsten, der in den Mucinen und ihren Verwandten ein Kohlehydrat fand. Aber er war so wenig geneigt, dies als einen Teil des Eiweißmoleküls aufzufassen, daß er diese Körper als zusammengesetzte Glykoproteide den einfachen Eiweißen gegenüberstellte, und erst als Pavy [3]), wie er meinte, aus reinem Eiweiß, aus Eieralbumin, das Osazon einer Hexose darstellte, wurde die Angelegenheit lebhafter aufgenommen und hat in den wenigen Jahren seitdem eine reiche Bearbeitung gefunden. Eine Komplikation erfuhr die Frage dadurch, daß die Entstehung von Zucker aus Eiweiß im Stoffwechsel, zumal bei Diabetes mellitus, wiederholt mit ihr vermengt oder doch mindestens zu ihr in Beziehung gesetzt wurde. Dies ist aber, wie Müller [4]), Müller und Seemann [5]) u. a. betonen, durchaus unzulässig. Daß im Stoffwechsel ein großer Teil des Eiweiß zu Zucker wird, ist oben ausgeführt worden, aber das ist der Kohlenstoff bestimmter Aminosäuren, der nach Abspaltung des Stickstoffs in eigentümlicher Weise zu Glucose oxydiert wird (vgl. Kap. II). Hier soll ausschließlich die Existenz einer vorgebildeten Kohlehydratgruppe im Molekül aller oder einiger Eiweißkörper besprochen werden, die ohne eingreifende oder sekundäre Prozesse wie die Aminosäuren bei Zerstörung des Eiweiß aus ihm hervorgehen kann.

Eine solche Gruppe existiert nun zweifellos in den Mucinen und Mucoiden, wie die Untersuchungen von Landwehr [6]), Zanetti [7]),

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 219 (1899). — [2]) Derselbe, Hofmeisters Beitr. II, 481 (1902). — [3]) Pavy, Physiologie der Kohlehydrate, deutsch von Grube, 1895. — [4]) Friedrich Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468 (1901). — [5]) F. Müller u. J. Seemann, Über die Abspaltung von Zucker aus Eiweiß, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 13, S. 209. — [6]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 371 (1881); 6, 74 (1881); 8, 114 (1883). — [7]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. 12 (1897); nach Malys Jahresber. f. Tierchemie 27, 31 (1897).

Hammarsten[1]) und seinen Schülern[2]), Mörner[3]), Löbisch[4]) und Friedrich Müller[5]) und seinen Schülern[6]), Fränkel[7]), Mitjukoff[8]) u. a. bewiesen haben. Auch einige andere, von Hammarsten mit den Mucinen zusammen als Glykoproteide bezeichnete Körper, das Glykoproteid der Weinbergschnecke und das Ichthulin, gehören hierher, ferner der Schleimstoff, der die Froscheier umhüllt[9]), die Hüllen der Eier von Sepia und Loligo[10]) und die Grundsubstanz der Gallertschwämme[10]); sie sind unter den Wirbellosen wahrscheinlich sehr weit verbreitet. Was nun die Natur dieses Kohlehydrats anlangt, so ist anfangs nur immer konstatiert worden, daß durch Kochen mit Säuren ein Körper abgespalten wurde, der Kupferoxyd bei alkalischer Reaktion reduzierte, also die Trommersche Probe oder eine ihrer Modifikationen gab. Später aber wurde bei genaueren Untersuchungen stets nach einem Osazon gefahndet und dies durch seinen Schmelzpunkt und seine Zusammensetzung mit dem Osazon eines der bekannten Mono- und Disaccharide zu identifizieren gesucht. Dabei stellte sich heraus, daß das schließlich aus den Mucinen — und eventuell anderen Eiweißen — zu isolierende Kohlehydrat nach dem Verhalten seines Osazons nur eine Hexose, wahrscheinlich die Glucose, sein konnte. Eichholz[11]), Blumenthal[12]) und Mayer[13]) stellten das Glucosazon mit dem charakteristischen Schmelzpunkt von 202 bis 204° dar. Doch erst die Untersuchungen Friedrich Müllers[14]) haben den wahren Sachverhalt festgestellt: in dem Mucin ist ein Glucosamin enthalten, also ein stickstoffhaltiges Derivat der Glucose. Da dies das gleiche Osazon liefert wie die nicht amidierte Hexose, bleiben die früheren Angaben zu Recht bestehen. Die Existenz dieses Glucosamins unter den Spaltungsprodukten der Mucine und Mucoide wurde seitdem außer von Müllers Schülern

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 194 (1882); **12**, 163 (1887); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885); Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 203 (1891). — [2]) E. A. Jernström, nach dem schwedischen Original referiert von Hammarsten, Malys Jahresber. f. Tierchemie **10**, 34 (1880). — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61, 213, 233 (1893). — [4]) W. F. Löbisch, ibid. **10**, 40 (1885). — [5]) F. Müller, Schleim der Respirationsorgane, Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg 1896, S. 53; 1898, S. 117; Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). (Diese Arbeit enthält eine vollständige Zusammenfassung der Arbeiten Müllers und seiner Schüler.) — [6]) H. Weydemann, Tierisches Gummi aus Eiweiß, Dissertation, Marburg 1896; J. Seemann, Reduzierende Substanzen aus Hühnereiweiß, Dissert., Marburg 1898; Zängerle, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 13. — [7]) S. Fränkel, Spaltungsprodukte des Eiweiß bei der Verdauung, Monatsh. f. Chem. **19**, 747 (1898). — [8]) K. Mitjukoff, Dissertation, Bern; Arch. f. Gynäkol. **49**, Heft 2, 1895. — [9]) F. N. Schulz u. F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [10]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **1**, 252 (1901). — [11]) A. Eichholz, The Hydrolysis of Proteids, Journ. of Phys. **23**, 163 (1898). — [12]) F. Blumenthal u. R. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 274 (1899). — [13]) P. Mayer, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 6, S. 95. — [14]) l. c.

Weydemann, Seemann und Zängerle, von Zanetti, Fränkel und Jacewicz[1]), Steudel[2]), Panzer[3]), Leathes[4]) und Neuberg und Heymann[5]) bestätigt; im Harn hatte Baisch[6]) schon früher eine Amidohexose aufgefunden. Müller und seine Schüler haben das Glucosamin so dargestellt, daß sie die Glucosamin enthaltende Lösung mit Benzoylchlorid und Natronlauge benzoylierten und das Reaktionsprodukt mit Salzsäure unter Druck verseiften. Steudel verkoppelte es mit Phenylcyanat und verwandelte den gebildeten Körper durch Kochen mit Essigsäure in das schwerlösliche Anhydrid. Neuberg und Heymann bedienten sich des Bromphenylhydrazins. Oswald (s. unten) ließ das salzsaure Glucosamin einfach auskristallisieren. Die genaue Konstitution des Glucosamins ist von E. Fischer und Leuchs[7]) festgestellt worden; es hat folgende Struktur:

$$\begin{array}{l} \quad H \quad H \quad H \\ H_2OHC{-}C{-}C{-}C{-}CH(NH_2)COH \\ \quad OH \quad OH \quad OH \end{array}$$

Es leitet sich also von der Glucose ab. Nur die sterische Stellung der Aminogruppe ist noch unsicher. Es ist identisch mit dem von Ledderhose[8]) aus dem Chitin der Gliedertiere dargestellten Glucosamin. E. Fischer bezeichnet es als ein Mittelglied zwischen Kohlehydraten und Aminosäuren. Das Glucosamin ist durch Hefe nicht vergärbar und wird nach Fabian[9]), Fränkel und Offer[10]), Cathcart[11]) und Forschbach[12]) von den oxydierenden und spaltenden Fermenten des Säugetierorganismus nicht oder schwer angegriffen, ein weiterer Beweis dafür, daß es nichts mit der Zuckerbildung aus Eiweiß zu tun hat. — Nur das Mucin aus Froschlaich enthält nach Schulz und Ditthorn statt des Glucosamins Galaktosamin.

Wenn man Mucin mit starken Säuren kocht, so wie zur Darstellung der Aminosäuren, so findet man kein, oder doch nur sehr wenig Kohlehydrat; es wird hierbei zerstört, anscheinend ganz in Humin oder Melanoidin verwandelt, wie dies Langstein[13]) gezeigt hat. Größere Mengen von Glucosamin erhielten Müller und Oswald[14]) nur bei kurzem Kochen mit verdünnter Salzsäure; Müller kocht 3 bis 5 Stunden

---

[1]) M. Jacewicz, Dissertation, Petersburg (russisch); nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **26**, 8 (1896). — [2]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 223 (1901); **34**, 353 (1901). — [3]) T. Panzer, ibid. **28**, 363 (1899). — [4]) J. B. Leathes, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 245 (1899). — [5]) C. Neuberg und F. Heymann, Hofmeisters Beitr. II, 201 (1902). — [6]) K. Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 339 (1894). — [7]) E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 24 (1903). — [8]) G. Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 213 (1878). — [9]) R. Fabian, ibid. **27**, 167 (1899). — [10]) S. Fränkel u. Offer, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 489 (1899). — [11]) Pr. Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 423 (1903). — [12]) J. Forschbach, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **8**, 313 (1906). — [13]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [14]) A. Oswald, ibid. **68**, 173 (1910).

www.libtool.com.cn

mit Salzsäure von 2,5 Proz., Oswald eine Stunde mit Salzsäure von 3,5 Proz. Dabei wird nun aber das Mucin nicht vollständig gespalten, sondern es werden nebenher nur Albumosen und Peptone gebildet, die die Darstellung des entstandenen Kohlehydrats sehr erschweren. Es steckt aber nicht mehr in einem solchen Pepton, da Steudel es durch Phosphorwolframsäure, Müller durch Eisenacetat und Gerbsäure von den Peptonen und Albumosen befreien konnten. Seemann und Langstein [1]) fanden die größte Ausbeute, wenn sie das Eiweiß in Alkali zu einer Gallerte quellen ließen und dann erst mit Salzsäure spalteten.

Beim Ovomucoid aus Hühnereiern ist es Oswald [2]) gelungen, nach der kurzdauernden Spaltung mit verdünnter Salzsäure durch einfaches Einengen mit oder ohne vorherige Neutralisation das Glucosamin zum Auskristallisieren zu bringen; hier geht also zweifellos Glucosamin als solches aus dem Mucoid hervor. — Steudel war es früher nicht gelungen, aus dem reduzierenden Reaktionsgemisch der Mucinspaltung die Phenylcyanatverbindung des Glucosamins zu isolieren, vielmehr war dazu vorherige stärkere Säurespaltung erforderlich. Er schloß daher, daß Glucosamin nicht als solches im Eiweiß enthalten sei.

Sodann haben Ledderhose im Chitin, Müller im Mucin, Schmiedeberg [3]) in der Chondroitinschwefelsäure aus Chondromucoid stets Essigsäure in Verbindung mit dem Glucosamin gefunden. Müller fand, daß Acetylglucosamin mit Dimethylamido-p-benzaldehyd eine intensive Rotfärbung gibt, eine Reaktion, die Ehrlich für Mucin gefunden hatte, das durch Alkali gespalten war. Er hält es daher sehr wohl für möglich, daß der zunächst entstehende Körper ein acetyliertes Glucosamin ist. — Neben diesen reduzierenden sind aber auch wiederholt noch andere Körper aufgefunden worden, die sich durch die Molischsche Reaktion und ihr sonstiges Verhalten als Kohlehydrate erwiesen, aber nicht reduzierten, und die daher für Polysaccharide gehalten werden, aus denen erst bei weiterer Spaltung das reduzierende Kohlehydrat hervorgeht. Einen solchen Körper fand Löbisch im Sehnen-Mucoid, Hammarsten im Helikoproteid; er nennt ihn wegen seiner Linksdrehung Sinistrin. Fränkel gewann durch Pepsinverdauung und nachfolgende Behandlung mit Barythydrat das Albamin, das er für eine stickstoffhaltige Biose hält. Langstein [4]) fand durch sehr lange Pepsinverdauung von Eieralbumin einen Körper, dessen Analysen auf ein Dihexosamin stimmen, und der durch kurzes Kochen mit Salzsäure ein reduzierendes Kohlehydrat liefert. Hierher gehört auch das sogenannte tierische Gummi, das Landwehr durch Alkaliwirkung aus Mucin erhielt, und das Folin [5]), Müller und Weydemann nach Landwehrs Angaben

---

[1]) L. Langstein, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **2**, 229 (1902). — [2]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 173 (1910). — [3]) O. Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakol. **28**, 355 (1891). — [4]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. II, 229 (1902). — [5]) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 347 (1897).

darstellten, indem sie Mucin mit Kalilauge von 10 Proz. behandelten, im Papinschen Topf kochten oder mit Pepsin und Trypsin verdauten. Das tierische Gummi ist ein leichtes Pulver, das sich in Wasser und Alkohol von 70 Proz. löst. Es wird durch Phosphorwolframsäure und Bleiacetat und Ammoniak gefällt und scheint nach Müller das Kalksalz einer organischen Säure zu sein. Durch Diastase wird es nicht angegriffen, durch ganz kurzes Kochen aber entsteht daraus das Glucosamin in 50 bis 80 Proz. Ausbeute. Das tierische Gummi ist kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemenge von dem vermuteten Polysaccharid mit mehr oder weniger Mucinalbumosen, auch wohl Albuminaten.

Die direkte Abspaltung von Glucosamin ist von Oswald bisher nur für Ovomucoid erwiesen worden, die anderen Mucine und Mucoide können sich sehr wohl anders verhalten. Unaufgeklärt bleiben auch die Schwierigkeiten der früheren Autoren, aus Ovomucoid das Glucosamin direkt zu isolieren.

Was die Menge des Glucosamins anlangt, so sind genaue Angaben kaum möglich, da das Glucosamin so sehr leicht zerstört wird. Die höchsten durch Titration erhaltenen Werte sind 36,9 Proz. für das Mucin aus Trachealschleim (Müller), 34,9 Proz. für das Ovomucoid (Seemann), 30 Proz. für das Pseudomucin aus Ovarialcysten (Zängerle); aus dem Ovomucoid isolierte Oswald 25 Proz. in Substanz. Doch sind für das Pseudomucin auch sehr viel niedrigere Werte gefunden worden, 10 Proz. von Steudel, 2 Proz. von Pfannenstiel, 12,5 Proz. von Mitjukoff, so daß hier wohl verschiedene Körper vorliegen (Neuberg und Heymann). Schulz und Ditthorn fanden im Froschlaichmucin sehr viel Galaktosamin.

Genau wie die Mucine verhält sich das Eieralbumin. Nachdem vorher wiederholt Osazone oder reduzierende Substanzen in ihm nachgewiesen waren, gelang es Seemann und Langstein [1]), auch aus ihm Glucosamin darzustellen. Seemann fand 8,5 g Glucosamin in 100 g Albumin, Hofmeister [2]) sogar bis zu 15 Proz.

Es erhebt sich nun die Frage, ob man den Mucinen und ihren Verwandten eine Sonderstellung zuschreiben soll und sie und das Eieralbumin als Glycoproteide den eigentlichen Eiweißen gegenüberstellen soll, wie dies Hammarsten [3]) tut, oder ob das Glucosamin ein Spaltungsprodukt noch anderer, vielleicht aller Eiweiße ist. Die Angaben Pavys, daß sich aus allen tierischen Organen eine reduzierende Substanz, meist auch ein Osazon, gewinnen ließe, können, wie erwähnt, nichts beweisen, zumal sich allmählich herausgestellt hat, daß die Mucine und Mucoide im tierischen Organismus viel verbreiteter sind, als man früher geglaubt

[1]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 49 (1900). — [2]) F. Hofmeister, ibid. 24, 159 [S. 170] (1899); D. Kurajeff, ibid. 26, 462 (1899). — [3]) O. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., 1899, S. 388.

www.libtool.com.cn

hatte. Im Hühnereiweiß z. B. fand Mörner[1]) sehr reichlich das Ovomucoid, im Blutserum Zanetti[2]) ein ganz ähnliches Mucoid, ebenso Hammarsten[3]) u. a. in Ascitesflüssigkeiten, Mörner[4]) im Harn Körper, deren Mucinnatur allerdings von Langstein[5]) bestritten wird. Sie alle sind von den betreffenden Globulinen und Albuminen sehr schwer zu trennen, und die Angaben, bei denen aus wirklichen Eiweißen nur sehr geringe Mengen Zucker, gewöhnlich Osazone, erhalten wurden, können daher leicht auf Beimengungen von Mucoiden bezogen werden. Dahin gehören, abgesehen von älteren, die Angaben von Krawkow[6]), der durch eine geringe Reduktion und das Auffinden eines Osazons das Vorhandensein eines Kohlehydrats im Fibrin, im Serumalbumin, Serumglobulin, Laktalbumin und Erbseneiweiß, nicht aber im Casein, Vitellin, Legumin und Leim feststellte; auch die Angaben K. Mörners[7]) über ein Kohlehydrat im Serumglobulin können nicht als beweisend angesehen werden. Ebensowenig haben Blumenthal und Mayer[8]) ihr Albumin aus Eigelb von Mucoid oder anderen Proteiden gereinigt. Eichholz[9]) vermißte nach Entfernung des Mucoids ein Kohlehydrat im Serumglobulin, Serumalbumin und Casein.

Bei dem Serumalbumin hat Langstein[10]) den Versuch gemacht, dadurch zu einer Entscheidung zu gelangen, daß er dreimal nach Krieger umkristallisiertes Albumin aus Pferdeblut benutzte. Er hat denn auch im Prinzip dasselbe gefunden wie beim Eieralbumin; durch Alkalispaltung entsteht ein nicht reduzierender Körper, der intensive Furfurolreaktion gibt, und aus dem durch kurzes Kochen ein reduzierendes Kohlehydrat, anscheinend Glucosamin, entsteht. Daneben vermutet er eine Kohlehydratsäure. In Serumglobulin[11]) hat er Traubenzucker gefunden und außerdem eine amidierte Hexose, die nicht Glucosamin ist, vielleicht auch noch andere kohlehydratartige Körper. Aber im Serumalbumin sind nur 0,5 Proz., im Serumglobulin wenig mehr als 1 Proz. davon, und es ist daher in keiner Weise bewiesen, daß es sich nicht um Körper handelt, die nicht aus dem Eiweißmolekül entstehen, sondern dem Eiweiß beigemengt, vielleicht chemisch an das Eiweiß gebunden sind [vgl. Kap. V][12]). Sowohl das Serum, wie das Hühnereiweiß enthalten Kohlehydrate und Glykoproteide.

---

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893). — [2]) C. U. Zanetti, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 31 (1897). — [3]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 203 (1891). — [4]) K. A. H. Mörner, Skandinavisches Arch. f. Physiol. **7**, 332 (1895). — [5]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. I, 259 (1901). — [6]) A. Krawkow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 281 (1897). — [7]) K. A. H. Mörner, Zentralbl. f. Physiol. **7**, Nr. 20, S. 561 (1893). — [8]) F. Blumenthal und P. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 274 (1899). — [9]) A. Eichholz, Journ. of Physiol. **23**, 163 (1898). — [10]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. I, 259 (1901). — [11]) Derselbe, Sitzungsber. der Wiener Akad. d. Wiss., math.-nat. Kl., Abteil. 2b, **112**, Mai 1903; Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 171 (1904). — [12]) E. Abderhalden, P. Bergell u. T. Dörpinghaus, ibid. **41**, 530 (1904).

Als Beweis für das Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe im Eiweiß wird in der Regel die Molischsche Reaktion angeführt. Sie ist eine Furfurolreaktion und beweisend für Kohlehydrate. Aber Osborne und Harris[1]) haben überzeugend dargetan, daß die Reaktion von Molisch zu empfindlich ist, um sichere Schlüsse zu gestatten; sie ist bei Bruchteilen eines Milligramm positiv, und zeigt Kohlehydrate, wo mit keiner anderen Reaktion solche zu finden sind. — Umber[2]) hat ein Glykopepton aus Serumalbumin und -globulin dargestellt, Pick[3]) hat gezeigt, daß bei der Zerlegung des Eiweiß durch die Pepsinsalzsäure die Molischsche Reaktion sich in bestimmten Komplexen konzentriert. Er hat als solche eine Glykoalbumose unter den Deuteroalbumosen und ein Glykopepton, das „Pepton A", isoliert, die sich außer durch die Molischsche Reaktion durch einen hohen Sauerstoff-, niedrigen Kohlen- und Stickstoffgehalt auszeichnen. Die Glykoalbumose ist aber bisher nur aus Wittepepton dargestellt worden, das aus unbekanntem Ausgangsmaterial gewonnen ist, also Mucinalbumosen enthalten könnte, und außerdem haben Siegfried und Neumann[4]) gefunden, daß die Glykoalbumose bei der Carbaminoreaktion nicht reagiert, also anscheinend gar nicht zu den Eiweißkörpern gehört.

Solange nicht ganz anders überzeugende Beweise für das Vorkommen von Glucosamin unter den Spaltungsprodukten der einfachen Eiweißkörper beigebracht sind, darf es nur den Glykoproteiden zugeschrieben werden. Dazu kommt, daß das Glucosamin, wie Oswald[5]) beobachtet hat, schon zu einer Zeit vollständig abgespalten wird, zu der das übrige Eiweiß erst in Pepton verwandelt ist und noch keine Aminosäuren abgespalten sind. So verhalten sich auch die anderen „prosthetischen Gruppen" der zusammengesetzten Eiweißkörper.

Das Glucosamin ist also kein Eiweißspaltungsprodukt, sondern für die Glykoproteide charakteristisch.

Die Eiweißfermente.

Eiweißspaltende Fermente sind unter den lebenden Wesen außerordentlich weit verbreitet, ja wahrscheinlich produzieren alle Organismen und vielleicht alle Zellen derartige Fermente.

Folgende Fermente sind genauer untersucht:

1. Pepsin. Es wirkt nur in Gegenwart von H-Ionen, am besten zusammen mit einer etwa $^{n}/_{10}$-Salzsäure. Es greift alle natürlichen einfachen und zusammengesetzten Eiweiße an, wenn auch manche Gerüsteiweiße, wie besonders das Keratin, sehr schwer, in dicker Schicht

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. 25, 474 (1903). — [2]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 258 (1898). — [3]) E. P. Pick, ibid. 28, 219 (1899); Hofmeisters Beitr. II, 481 (1902). — [4]) M. Siegfried u. C. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54, 423 (1908). [5]) A. Oswald, ibid. 68, 173 (1910).

praktisch kaum löslich sind; nicht angegriffen werden die Protamine. Ungelöste und gelöste Eiweißkörper werden zuerst in sogenanntes „Acidalbumin" verwandelt (vgl. Kap. VII), und dann in Albumosen und Peptone gespalten (vgl. Kap. IV); es scheint, daß die Wirkung des Pepsins sich in der Art und Reihenfolge der Spaltungsprodukte nicht von einer Eiweißspaltung unterscheidet, die durch n-Salzsäure oder schwächere in der Siedehitze vor sich geht, daß das Pepsin also die Wirkung der H-Ionen nur katalytisch beschleunigt (vgl. Kap. IV). Dagegen unterscheidet sich die Pepsinspaltung in Gegenwart schwacher Säuren dadurch von der Spaltung durch starke Säuren, daß sie nicht über die Peptonstufe hinausgeht, und daß keine Aminosäuren gebildet werden. Diese Tatsache ist von Kühne[1]) gefunden und seitdem immer wieder bestätigt worden[2]). Die bei Monate lang fortgesetzten Versuchen bisweilen in Spuren gefundenen Aminosäuren entstehen durch Säure-, nicht durch Fermentwirkung.

Die künstlichen Peptide werden von Pepsin alle nicht angegriffen[3]). Über die Wirkung des Pepsins auf Casein, die sogenannte Labgerinnung, siehe beim Casein, über die Plasteinbildung vgl. Kap. IV.

Bei bestimmten geronnenen Eiweißkörpern, dem Myosin und besonders dem Fibrin, ist es für die Pepsinwirkung erforderlich, daß die Eiweißkörper in Säuren quellen, und alle Substanzen, die diese Quellung verhindern, stören die Pepsinwirkung. Doch dürfen derartige, am Fibrin gemachte Beobachtungen nicht verallgemeinert werden.

Die Widerstandsfähigkeit der Eiweißkörper gegen Pepsin ist verschieden; nach Umber[4]) wird das Serumalbumin leichter als das Eieralbumin gespalten, am schwersten nach Umber[4]) und E. Fischer und Abderhalden[5]) das Serumglobulin. Wie Smith[6]) und Strohmer[7]) berichten, wird die Verdaulichkeit des Eiweiß durch trockenes Erhitzen sehr erheblich vermindert. Nach Rotarski[8]) ist das auch schon beim Kochen in wässeriger Lösung der Fall. Über die hydrolytische Dissoziation der Eiweißsalze, die für die Pepsinwirkung wichtig ist, vgl. Kap. V.

Das Pepsin wird von bestimmten Drüsen der Magenschleimhaut der Wirbeltiere sezerniert. Eiweißlösende Fermente, die am besten oder ausschließlich bei saurer Reaktion wirken, sind bei Wirbellosen und Einzelligen mehrfach beschrieben, aber nicht hinreichend studiert, um

---

[1]) W. Kühne, Untersuch. a. d. physiol. Institut Heidelberg **2**, 62 (1878); Heidelberger naturhist.-med. Verein, N. F., I, 236 (1876). — [2]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 185 (1905); O. Cohnheim, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2581; S. S. Salaskin (u. Mitarbeiter), Zeitschr. f. phys. Chem. **32**, 592 (1901); **38**, 567 (1903); Centralbl. f. Physiol. **15**, 249 (1901). — [3]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 52 (1905). — [4]) F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898). — [5]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [6]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883). — [7]) F. Strohmer, Chem. Zentralbl. 1902, II, 971. — [8]) T. Rotarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 552 (1903).

ihre Beziehungen zum Pepsin feststellen zu können. Die Pepsine der verschiedenen Wirbeltiere zeigen keine Differenzen, die berechtigen würden, ihre Identität zu bezweifeln.

2. Trypsin. Es löst Eiweiß am besten bei schwach sodaalkalischer Reaktion, ist aber von der Reaktion nicht sehr abhängig. Es löst die große Mehrzahl der natürlichen Eiweißkörper auf: Eine Ausnahme ist die Muttersubstanz des Glutins, das sogenannte Kollagen (s. dort); andere Gerüsteiweiße, wie das Keratin, werden wenigstens sehr schwer angegriffen, und sind in einigermaßen dicker Schicht praktisch unverdaulich. Eine zweite Ausnahme sind die Albumine, das Eier- und besonders das Serumalbumin. Sie binden das Trypsin zwar wie andere Eiweißkörper, werden aber nicht oder so gut wie nicht gelöst und hindern dadurch die Trypsinwirkung auf andere Eiweißkörper [1]). Gekochtes oder mit Säure behandeltes Albumin ist nicht schwer verdaulich.

Von der Entwickelung der Kenntnis der Trypsinwirkung und der Hemi- und Antigruppe war die Rede. Das Trypsin bildet zunächst Peptone, zerlegt aber allmählich einen großen Teil in Aminosäuren. Ob alle Aminosäuren zunächst in Form von Pepton aus dem Eiweiß hervorgehen oder die leichtest abspaltbaren, wie das Tyrosin direkt abgespalten werden, ist ungewiß. Die schwer spaltbaren Peptone nennt man Antipeptone, der gar nicht angreifbare Rest gibt keine Biuretreaktion. Seine Menge ist bei den einzelnen Eiweißkörpern verschieden, Fischer und Abderhalden [2]) schätzen ihn beim Casein auf höchstens 15 Proz., beim Edestin [3]) beträgt er fast die Hälfte, beides nur nach wochenlang fortgesetzter Verdauung. Nach kürzerer Verdauung findet man erhebliche Mengen Pepton. Die Trypsinverdauung geht etwas weiter, wenn die Eiweißkörper erst mit Pepsin peptonisiert, dann erst mit Trypsin gespalten werden, dabei wird auch ein gewisser Teil des Prolins, das sonst zur Antigruppe gehört, noch in Freiheit gesetzt [4]), beim Casein vermindert sich die übrigbleibende Peptonmenge auf etwa 8 Proz. [5]). Aus den Pepsinpeptonen werden Tyrosin und Tryptophan ganz, andere Aminosäuren zum Teil durch Trypsin abgespalten [6]).

Der Nachweis, daß das Trypsin einen Teil des Eiweißes unangegriffen läßt, und wie groß der Anteil ist, wird am sichersten durch die Darstellung des unverdauten Restes geliefert. Außerdem aber hat

---

[1]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 412 (1907); **57**, 468 (1908); **60**, 85; **64**, 82 (1909); Journ. of Phys. **32**, 390 (1905); Biochem. Journ. **1**, 474 (1906). — [2]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81 (1903); E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **42**, 530 (1904). — [3]) E. Abderhalden und B. Reinbold, ibid. **46**, 159 (1905). — [4]) E. Fischer und E. Abderhalden, ibid. **40**, 215 (1903). — [5]) E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **42**, 530 (1904); E. Abderhalden u. A. Gigon, ibid. **53**, 119 (1907). — [6]) M. Siegfried, ibid. **38**, 262 (1903).

www.ABDOL.com.cn

Sörensen[1]) eine besondere Methode ausgearbeitet, die Formoltitrierung, um den Spaltungsgrad der Eiweißkörper zu erkennen. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß Aminosäuren, Peptone und Eiweißkörper neutrale Körper sind, daß sie aber durch Hinzufügung des ebenfalls neutralen Formaldehyds in die Methylenverbindungen überführt werden, die Säuren sind (vgl. Kap. II).

$$\begin{matrix} CH_3 \\ HCNH_2 \\ COOH \end{matrix} + H_2CO = \begin{matrix} CH_3 \\ HCN:CH \\ COOH \end{matrix} + H_2O.$$

Man neutralisiert die zu untersuchende Lösung genau auf Lackmus, behandelt sie mit Formol, und titriert sie dann mit Phenolphthalein bis zur starken Rotfärbung. Die Menge des zu dieser Titration verbrauchten Alkalis ist ein Maß für die Menge der freien NH_2-Gruppen, die mit Formol reagieren können. Da auch Ammoniak reagiert, muß es anderweit bestimmt und abgezogen werden. Wenn man nun ein Eiweiß mit Trypsin verdaut, das Verdauungsgemisch der Formoltitration unterwirft, es nachher durch siedende Säuren spaltet und es dann von neuem formoltitriert, so erhält man einen höheren Wert als Beweis dafür, daß neue NH_2-Gruppen frei geworden sind. Nach dieser Methode gemessen, bleiben von Wittepepton und von Casein auch nach einer Trypsinverdauung von 14 und 25 Tagen reichlich 40 Proz. der Peptidbindungen ungelöst[2]). In anderen Reihen blieben in einem Tage etwa 60, in 6 Tagen um 50 Proz. unangegriffen[3]). Andererseits kann die Formoltitrierung dazu benutzt werden, um das Vorhandensein eines Ferments zu beweisen, das über die Peptonstufe heraus Peptidbindungen löst[4]).

Von den künstlichen Peptiden wird durch Trypsin ein Teil gespalten. Fischer und Abderhalden[5]) geben umstehende Tabelle.

Der Angriff des Ferments auf Racemkörper erfolgt asymmetrisch, und Dipeptide, in denen eine oder beide Komponenten die optischen Antipoden der natürlichen Aminosäuren sind, werden überhaupt nicht angegriffen. Außerdem werden aber noch eine Reihe Peptide, die aus den natürlichen Aminosäuren bestehen, nicht angegriffen. Der Grund ist so wenig klar, wie die Differenz zwischen Hemi- und Antigruppe bei den natürlichen Eiweißkörpern. — Die Racemisierung der natürlichen Eiweißkörper durch Alkali vernichtet oder vermindert auch ihre Verdaulichkeit durch Trypsin[6]).

---

[1]) S. P. L. Sörensen, Biochem. Zeitschr. **7**, 45 (1907); **7**, 407 (1908); **25**, 1 (1910); V. Henriques u. S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 27 (1909); **64**, 120 (1910); V. Henriques, ibid. **60**, 1 (1909); **67**, 8 (1910); auch H. Malfatti, ibid. **61**, 499 (1909); **66**, 152 (1910); E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **67**, 409 (1910). — [2]) V. Henriques u. J. K. Gjaldbäk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 8 (1910). — [3]) S. P. L. Sörensen, Biochem. Zeitschr. **7**, 45 (1907). — [4]) K. Hirayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 290 (1910). — [5]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **46**, 52 (1905); **51**, 264 (1907). — [6]) O. Maas, ibid. **30**, 61 (1900).

www.libtool.com.cn

Hydrolysierbar	Nichthydrolysierbar
dl-Alanyl-glycin	Glycyl-alanin
dl-Alanyl-alanin	Glycyl-glycin
d-Alanyl-d-alanin	Alanyl-leucin B
d-l-Alanyl-leucin A	Leucyl-alanin
d-Alanyl-l-leucin	Leucyl-glycin
d-l-Leucyl-isoserin A	l-Leucyl-glycin
Glycyl-l-tyrosin	Leucyl-leucin
Leucyl-l-tyrosin	Aminobutyryl-glycin
d-l-Alanyl-glycyl-glycin	Aminobutyryl-aminobuttersäure A
d-l-Leucyl-glycyl-glycin	Aminobutyryl-aminobuttersäure B
d-l-Glycyl-leucyl-alanin	Aminoisovaleryl-glycin
d-l-Alanyl-leucyl-glycin	Glycyl-phenylalanin
Dialanyl-cystin	Leucyl-prolin
Dileucyl-cystin	Diglycyl-glycin
Tetraglycyl-glycin	Triglycyl-glycin
Triglycyl-glycin-ester (Curtius' Biuretbase)	Dileucyl-glycyl-glycin
	d-Alanyl-l-alanin
l-Leucyl-l-leucin	l-Alanyl-d-alanin
l-Leucyl-d-glutaminsäure	l-Leucyl-d-leucin
	d-Leucyl-l-leucin.

Das Trypsin löst nur die Peptidbindung, wirkt aber auf andere Stoffe, auch chemisch ähnliche, z. B. die Hippursäure, nicht ein [1]):

$C_6H_5—CO—NH—CH_2—COOH$ Hippursäure,
$NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$ Glycylglycin.

Das Trypsin wird von der Pankreasdrüse der Wirbeltiere sezerniert, und durch die von der Darmschleimhaut sezernierte Enterokinase aktiviert.

Trypsinähnliche Fermente, die vielleicht mit dem Trypsin identisch sind, sind unter den Wirbellosen sehr weit verbreitet, z. B. in der Mitteldarmdrüse der Cephalopoden [2]), bei Echinodermen [3]) usw. Über die Fermente der Bakterien und der Hefe s. unten. Auch in Pflanzen kommen derartige Fermente vor, z. B. das Papayotin, das Aminosäuren frei macht, daneben aber Peptone bestehen läßt, anscheinend sogar mehr als das Trypsin [4]). Über andere pflanzliche

[1]) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 540 (1899); vgl. indessen O. Warburg, ibid. **48**, 205 (1906). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 396 (1902). — [3]) M. Chapeaux, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, III. Sér., **26**, 227 (1893); O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 9 (1901). — [4]) M. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890); L. B. Mendel, Amer. Journ. of Med. Scienc. 1902; S. H. Vines, Annals of Botany **17**, 597 (1905); Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 695 (1902); M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 (1903); F. Kutscher u. Lohmann, ibid. **46**, 383 (1905); E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, ibid. **49**, 21 (1906); M. Takemura, ibid. **63**, 213 (1909); D. Kurajeff, Beitr. chem. Phys. u. Path. **1**, 121 (1901).

www.ibtool.com.cn

Fermente siehe weiter unten. Papayotin soll bei 80° ein Optimum haben [1]).

3. Erepsin. Es wirkt am besten bei neutraler oder schwach sodaalkalischer Reaktion, ist aber wenig von der Reaktion abhängig.

Es wirkt [2]) auf die kolloidalen oder Eiweißkörper im engeren Sinne gar nicht ein, die Histone und das Casein werden von ihm gespalten, aber langsam und unvollkommen; die verschiedenen Albumosen und die Protamine werden von Erepsin weitgehend gespalten, ob ganz vollständig, ist nicht genau bekannt. Vollständig und sehr schnell werden die Pepsinpeptone zerlegt, so daß die Spaltung erst durch Pepsin und dann durch Erepsin so vollständig ist wie die durch siedende Säuren [3]).

Das Erepsin spaltet auch alle untersuchten künstlichen Peptide [4]). Der Angriff erfolgt asymmetrisch [4]). Hippursäure spaltet es nicht [4]).

Das Erepsin ist zuerst im Extrakt der Darmschleimhaut und im Darmsaft der Säugetiere aufgefunden, aber auch im Darm aller untersuchten Wirbeltiere enthalten. Ferner findet es sich in größerer oder geringerer Menge in den Formelementen des Blutes [5]), und in allen oder fast allen untersuchten Organen [6]), und zwar auch wenn sie von Blutbestandteilen frei sind [7]).

---

[1]) D. Jonescu, Biochem. Zeitschr. **2**, 177 (1906); F. Sachs, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 488 (1907). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); **36**, 13 (1902); **47**, 286 (1906); L. Tobler, ibid. **45**, 185 (1905); S. S. Salaskin, ibid. **35**, 419 (1902); F. Kutscher u. J. Seemann, ibid. **35**, 432 (1902); J. H. Hamburger u. J. Hekma, Akad. van Wetenschappen te Amsterdam 1902, S. 733. — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1906); E. Abderhalden und P. Rona, ibid. **67**, 405 (1910). — [4]) E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, ibid. **49**, 1 (1906); E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, ibid. **49**, 15 (1906); E. A. u. P. Rona, ibid. **49**, 11 (1906); E. Abderhalden u. A. Hunter, ibid. **48**, 537 (1906); E. A. u. Y. Teruuchi, ibid. **47**, 466 (1906). — [5]) E. Müller u. Jochmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1393, 1507, 1552, 2002; E. Abderhalden u. H. Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 334 (1907); **53**, 280 (1907); E. Abderhalden u. B. Oppler, ibid. **53**, 294 (1907); E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **53**, 380 (1907); E. Abderhalden u. J. S. McLester, ibid. **55**, 371 (1908); E. Abderhalden u. W. H. Manwaring, ibid. **55**, 377 (1908); E. Abderhalden u. L. Pincussohn, ibid. **61**, 200 (1909); **62**, 243 (1909); E. Abderhalden u. W. Weichardt, ibid. **62**, 120 (1909); E. L. Opie, The Journ. of exper. Med. 1905 u. 1906; Rockefeller Instit. **4** (1905); **6** (1906); H. Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 1 (1909). — [6]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **30**, 330 (1903); **32**, 33 (1904); **33**, 81 (1905); E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 466 (1906); **49**, 1 (1906) [Leber]; E. Abderhalden u. A. Hunter, ibid. **48**, 537 (1906); E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **49**, 31 (1906) [Leber]; E. Abderhalden u. O. Prym, ibid. **53**, 320 (1907) [Leber]; E. Abderhalden u. F. Lussana, ibid. **55**, 390 (1908) [Linse, Gehirn]; E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **60**, 415 (1909) [Brustdrüse]; E. Abderhalden, A. H. Kölker u. F. Medigreceanu, ibid. **62**, 145 (1909) [Carcinome]; E. Abderhalden u. F. Medigreceanu, ibid. **66**, 265 (1910) [Carcinome]; E. Abderhalden u. J. Pincussohn, ibid. **66**, 277 (1910) [Carcinome]; E. Abderhalden, ibid. **66**, 137 (1910) [Methodik]. — [7]) O. Cohnheim u. D. Pletnew, ibid. **69**, 108 (1910).

www.libtool.com.cn

Die Fermente der verschiedenen Organe voneinander zu unterscheiden, liegt bisher kein Grund vor; sie werden, da sie Peptone und Peptide spalten, Eiweiß aber nicht, auch als „peptolytische Fermente" bezeichnet.

Von besonderem Interesse ist ein ereptisches Ferment[1]), das in der Magenschleimhaut, hauptsächlich des Antrum pylori vorhanden ist, und Peptone bei schwach saurer Reaktion, nicht aber bei Gegenwart von freier Salzsäure in Aminosäuren spaltet. Die Gegenwart dieses Erepsins in Magenschleimhautextrakten, z. B. vielen käuflichen Pepsinen, hat schon viel Verwirrung hervorgerufen.

Nachgewiesen wird das Erepsin durch Verschwinden der Biuretreaktion in Pepsinpeptonen oder durch das Freiwerden von Tryptophan und das Auftreten der Tryptophanreaktion in Peptonen und Peptiden[2]) [3]) oder das Ausfallen von Tyrosin bei Verwendung tyrosinhaltiger Peptone und Peptide[3]) [4]) oder die Verminderung der Drehung bei Verwendung von Peptonen, die selbst stark drehen, während ihre Spaltungsprodukte nur schwach drehend sind[3]) [5]), endlich auch durch die Formoltitrierung.

4. Fermente, die Eiweiß lösen, und es vollständig in Aminosäuren zerlegen, also wie eine Kombination von Trypsin und Erepsin wirken.

Dahin gehört zunächst ein Ferment der Hefe, die Endotryptase[6]), das Eiweiß anscheinend vollständig und die künstlichen Peptide so rasch spaltet, daß es häufig zu Fermentstudien verwendet worden ist. Ferner gehören hierher vielleicht die Fermente der Pflanzensamen, durch die das Reserveeiweiß des Embryos in den Stoffwechsel einbezogen wird[7]). Auch sie bilden große Mengen von Aminosäuren und spalten die künstlichen Peptide[8]). Da sich neben den Aminosäuren in den Samen auch Peptone[9]) und vielleicht Peptide[10]) finden, ist es aber 1. nicht sicher, ob die Pflanzenfermente das Eiweiß zu Ende spalten, und 2. ist es durchaus möglich, daß, wie Vines[11]) angibt, sich in den

---

[1]) P. Bergman, Skandinav. Arch. f. Phys. **18**, 143 (1906); O. Cohnheim, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2581; M. Takemura, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 201 (1909); K. Hirayama, ibid. **65**, 290 (1910). — [2]) O. Neubauer u. H. Fischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 499 (1909); Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 879. — [3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 137 (1910). — [4]) E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, ibid. **61**, 121 (1909). — [5]) E. Abderhalden u. A. H. Kölker, ibid. **51**, 294 (1907). — [6]) M. Hahn u. L. Geret, Zeitschr. f. Biol. **40**, 117 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 385 (1901); F. Kutscher, ibid. **32**, 59 (1900); **32**, 419 (1901); **34**, 517 u. 520 (1902); E. Salkowski, ibid. **13**, 506 (1889); E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, ibid. **49**, 21 (1906); E. Abderhalden und A. H. Kölker, ibid. **51**, 302 (1906); **54**, 367; **55**, 416 (1908). — [7]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 18 (1897); **26**, 411 (1899); **30**, 241 (1900); E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901); **35**, 299 (1902); **45**, 38 (1905); **47**, 507 (1906); **65**, 431 (1910). — [8]) E. Abderhalden und A. Schittenhelm, ibid. **49**, 26 (1906). — [9]) W. R. Mack, ibid. **42**, 259 (1904). — [10]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **47**, 507 (1906). — [11]) S. H. Vines, Annals of Botany **17—20** (1903—1906).

www.ibtool.com.cn

Pflanzen zwei Fermente finden, deren eines dem Pepsin, das andere dem Erepsin analog ist. Auch in anderen Pflanzenteilen als den Samen kommen eiweißspaltende Fermente vor[1][2]). Aminosäuren bildet auch das Bromelin der Ananas[3]).

Hierher gehören vielleicht auch die autolytischen Fermente der Organe[4]). Wenigstens werden die Organeiweiße von ihnen gelöst, und es treten große Mengen Aminosäuren, dagegen nicht oder nur vorübergehend Peptone auf; auch werden Peptide gespalten (s. oben). Es ist aber ebenso gut möglich, daß es sich hier um Erepsin handelt. Denn bei den autolytischen Versuchen wird zwar das in Lösung gehende Eiweiß ganz abgebaut, aber es geht immer nur ein Teil des Eiweiß in Lösung[5]), und dieser könnte einem Eiweiß entsprechen, das wie das Histon von Erepsin langsam angegriffen wird. Es ist für die autolytischen Vorgänge typisch, daß die Auflösung der Eiweißkörper, die eigentliche Autolyse, sehr langsam erfolgt, die Spaltung zugesetzten Peptons dagegen sehr schnell[6]).

In den weißen Blutkörperchen[7]) und in der Milz[8]) sind zwei Fermente vorhanden, die Eiweiß lösen und Aminosäuren bilden, das eine wirkt in saurer, das andere in alkalischer Reaktion. Hedin bezeichnet das in alkalischer Lösung wirksame als Lieno-α-protease, das in saurer Lösung wirkende als Lieno-β-protease. Nach Dakin[9]) wirkt auch das Nierenferment bei saurer Reaktion.

Die Fermente der Bakterien[10]) lösen Eiweiß, bilden Aminosäuren und spalten Peptide, sind aber noch wenig isoliert. Das Bacterium soli commune enthält nach Pfaundler[11]) nur Erepsin, kein eiweißlösendes Ferment.

5. Arginase[12]). Sie wirkt bei neutraler Reaktion und zerlegt, wie im Anfang des Kapitels erwähnt, Arginin in Harnstoff und Ornithin, löst also im Gegensatz zu Trypsin und Erepsin die zweite im Eiweiß vorkommende Bindung, wirkt also wie siedende Alkalien. Es ist auch

---

[1]) S. H. Vines, Annals of Botany **17—20** (1903—1906). — [2]) A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 72 (1906). — [3]) R. H. Chittenden, Journ. of Physiol. **15**, 249 (1883). — [4]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Supplem., S. 77 (1891); M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 158 (1900); **32**, 126 (1901); Hofmeisters Beitr. **3**, 446 (1903); J. Bloch, Biochem. Zeitschr. **21**, 519 (1909); Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 114 (1901); S. G. Hedin u. S. Rowland, ibid. **32**, 341, 531 (1901); O. Schumm, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 175 (1905); H. D. Dakin, Journ. of Phys. **30**, 84 (1903). — [5]) A. Wakemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 335 (1905). — [6]) O. Cohnheim und D. Pletnew, ibid. **69**, 108 (1910). — [7]) E. L. Opie, Rockefeller Institute for Medical Research **4** (1905); **6** (1906). — [8]) E. P. Cathcart, Journ. of Physiol. **32**, 299 (1905); S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 341, 531 (1901); Journ. of Physiol. **30**, 155 (1903); J. B. Leathes, ibid. **28**, 360 (1902). — [9]) H. D. Dakin, Journ. of Physiol. **30**, 84 (1903). — [10]) Vgl. Kap. II. — [11]) M. Pfaundler, Centralbl. f. Bakteriol., I. Abteil., **31**, 113 (1902). — [12]) A. Kossel u. H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 321; **42**, 181 (1904).

schon erwähnt, daß sie in den Protaminen, nicht aber den anderen Eiweißkörpern, diese Bindung auch intraprotein spaltet. Die Arginase ist in reichlicher Menge in der Leber enthalten, außerdem in der Dünndarmschleimhaut, der Thymus und den Lymphdrüsen; im Muskel ist sie in geringer Menge vorhanden, im Blute, der Milz, den Nebennieren und der Galle ist sie nicht sicher, im Pankreassaft nicht nachweisbar. Shiga[1]) hat sie in der Hefe gefunden, Schulze[2]) sie in Pflanzensamen vermißt.

[1]) K. Shiga, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 502 (1904). — [2]) E. Schulze, ibid. **47**, 507 (1906).

www.libtool.com.cn

Kapitel IV.

Albumosen und Peptone.

Wenn die in der Natur vorkommenden Eiweißkörper durch irgendwelche Eingriffe gespalten werden, so zerfallen sie zunächst in die Albumosen und Peptone. Diese sind selbst noch Eiweißkörper im weiteren Sinne, denn sie besitzen dieselbe chemische Struktur und zerfallen in dieselben Bruchstücke. Sie geben daher auch die chemischen Reaktionen der Eiweißkörper, die Farbenreaktionen, vor allem die Biuretreaktion, und die Fällungen mit Säuren und Basen. Doch sind die Albumosen und ihre Salze viel löslicher, so daß sie, je weiter sie sich von den Eiweißkörpern entfernen, desto schwerer gefällt werden und eine Anzahl von Reaktionen teils nicht mehr, teils nur unter besonderen Bedingungen zeigen. Dagegen fehlen ihnen die physikalischen Eigenschaften des Eiweiß, diejenigen, die auf seiner Molekulargröße und seinen „kolloidalen" Eigenschaften beruhen. Man hat sie daher von jeher mit den Dextrinen, Di- und Monosacchariden in Parallele gestellt, die aus den kolloidalen Kohlehydraten entstehen.

Der Übergang von den nativen Eiweißkörpern zu den Aminosäuren ist nun ein sehr allmählicher und erfolgt über eine große Reihe von Zwischenstufen. Da er noch nirgends völlig aufgeklärt ist und aus der sehr großen Zahl der existierenden Körper nur wenige als chemische Individuen erkannt sind, ist die Einteilung zurzeit schwierig und willkürlich. Früher nannte man alle diese Körper Peptone, und der Name ist noch vielfach gebräuchlich und bisweilen kaum zu umgehen. Die heute geltende Einteilung stammt von Kühne[1]): Er nennt Peptone diejenigen Eiweißkörper, die überhaupt nicht ausgesalzen werden können; sie geben die Fällungsreaktionen nur noch zum Teil, von den Farbenreaktionen ausnahmslos die Biuretreaktion, die übrigen nur sehr teilweise. Dagegen werden alle diejenigen löslichen Spaltungsprodukte des Eiweiß, die nicht mehr koaguliert werden können, aber durch irgendwelche Salze (am wirksamsten sind Ammonsulfat und Zinksulfat bei saurer Reaktion) ausgesalzen

[1]) W. Kühne, Verhandl. des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F., III, 286 (1885); Pollitzer, ibid. III, 293 (1885); S. Wenz, Zeitschr. f. Biol. 22, 1 (1886); W. Kühne u. R. H. Chittenden, ibid. 20, 11 (1884).

werden können, als Albumosen bezeichnet. Sie werden wieder eingeteilt in primäre Albumosen, die dem Eiweiß zum Teil noch recht nahe stehen, und in Deuteroalbumosen, deren Abgrenzung gegen die Peptone ziemlich willkürlich ist. An die Peptone schließen sich die synthetischen Polypeptide an. Hier irgend eine Grenze ziehen zu wollen, wäre ganz willkürlich. Am besten erscheint es, wenn man die ihrer Struktur nach vollständig bekannten Körper Polypeptide, und die, bei denen das nicht der Fall ist, Peptone nennt.

Auch die Trennung der Albumosen von den Peptonen auf Grund ihrer Aussalzbarkeit hat Bedenken. Denn wie Emil Fischer gezeigt hat, wird zwar das höchstmolekulare Peptid, das aus 15 Molekülen Glykokoll und 3 Molekülen Leucin besteht, auf Grund seiner Molekulargröße durch Ammonsulfat ausgesalzen [1]), andererseits ist aber auch ein Tripeptid [Dileucylcystin] [2]) und ein Tetrapeptid, das Tyrosin enthält [3]), aussalzbar. Die Unterscheidung nach der Aussalzbarkeit daraufhin ganz fallen zu lassen, wäre nicht begründet. Denn bei der Säurespaltung und bei der besonders genau studierten Pepsinverdauung entstehen anfangs ganz überwiegend aussalzbare Körper; in dem Maße, wie die Verdauung fortschreitet, gehen immer größere Anteile in die nicht aussalzbare Form über. Auch die geringere Dialysierfähigkeit und geringere Löslichkeit der Albumosen sprechen durchaus dafür, daß sie wirklich ein größeres Molekulargewicht haben und zwischen dem Ausgangseiweiß und den Peptonen stehen.

Genauer untersucht sind die Albumosen bei der Pepsinverdauung; weniger häufig die Albumosen der Spaltung durch verdünnte Säuren, Alkalien und überhitzten Dampf. Von Peptonen sind untersucht die der Pepsin- und Trypsinverdauung und die durch Säurespaltung entstehenden sogenannten Kyrine, ferner Alkalipeptone und die aus den Protaminen entstehenden Protone, außerdem Peptone, die in Pflanzen, im Fleischextrakt und im Harn vorkommen. Endlich sind außer den im Kap. III erwähnten synthetischen Peptiden noch durch Abbau mittels Säuren, Alkalien und Fermenten Peptide gewonnen worden.

Die Albumosen sind in trockenem Zustande weiße, staubende, nicht hygroskopische, nicht kristallinisch gewonnene Pulver. Mit Ausnahme der Heteroalbumose sind sie in Wasser leicht löslich, noch löslicher viele ihrer Salze. Durch Alkohol werden alle, aber bei sehr verschiedener Konzentration gefällt, in verdünnten Alkoholen sind sie zum Teil leicht löslich. Die Biuretreaktion geben die Albumosen mit einer roten, ins Violette spielenden Farbe. Ebenso geben alle die Xanthoproteinreaktion. Die anderen Farbenreaktionen richten sich nach den Komplexen, die in den einzelnen Körpern enthalten sind.

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1754 (1907). — [2]) E. Fischer u. O. Gerngross, ibid. **42**, 1485 (1909). — [3]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **40**, 3544 (1907).

www.biblioteka.pl

Die Fällungsreaktionen der Albumosen sind nach den verschiedenen Untersuchungen von Kühne[1]), Neumeister[2]) und der Hofmeisterschen Schule[3]) die folgenden: Die Albumosen werden durch Eisenchlorid, neutrales und basisches essigsaures Blei, Quecksilberchlorid, Platinchlorid und andere Metallsalze gefällt, die Niederschläge sind aber im Überschuß der Fällungsmittel mehr oder weniger leicht löslich. Kupfersulfat und das empfindlichere Kupferacetat fällen nur die primären, nicht die Deuteroalbumosen, dienen daher zu ihrer Trennung.

Die Ferrocyanwasserstoffsäure, gewöhnlich in der Form von Essigsäure plus Ferrocyankalium, fällt alle Albumosen; doch kann die Anwesenheit von Pepton die Reaktion stören. Der Niederschlag verschwindet beim Erhitzen und kehrt in der Kälte wieder. Durch Salpetersäure werden die primären Albumosen auch in salzarmer Lösung, die Deuteroalbumosen nur bei Gegenwart von Kochsalz, die niedrigsten schließlich nur in mit Kochsalz gesättigter Lösung gefällt. Der Niederschlag ist im Überschusse der Salpetersäure, besonders aber beim Erwärmen, löslich, und kehrt beim Abkühlen wieder; diese letztere Reaktion bezeichnete Kühne als die eigentlich charakteristische Albumosenreaktion, doch wird dieselbe auch von den Histonen gegeben (s. dort).

Durch die Alkaloidreagenzien Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure, Trichloressigsäure, Metaphosphorsäure werden die Albumosen sämtlich gefällt, doch sind bei manchen Albumosen die Niederschläge im Überschusse löslich; ein Teil der Niederschläge ist in der Wärme löslich und kehrt beim Erkalten wieder, ein Teil bleibt auch in der Wärme bestehen. Auch Jodquecksilberjodkalium, Jodwismutjodkalium und Jodjodkalium mit Salzsäure fällen die Albumosen, doch sind die Fällungen der Deuteroalbumosen zum Teil im Überschuß von Salzsäure leicht löslich. Auch Bromwasser fällt Albumosen[4]).

Die Albumosen oder wenigstens ein Teil von ihnen werden wie die eigentlichen Eiweißkörper durch Taurocholsäure bei saurer Reaktion gefällt, was z. B. bei Untersuchungen des Darminhalts zu berücksichtigen ist. Ebenso werden sie bei saurer Reaktion wie andere Eiweißkörper von Nucleinsäure und von Nucleohiston gefällt[5]) und werden infolgedessen von kernhaltigen Zellen aus einer Lösung aufgenommen. Die Verbindung mit Nucleohiston und mit kernhaltigen Zellen wird durch Salzsäure von 0,36 Proz. gelöst. (Vgl. auch das Kapitel über die Nucleoproteide.)

---

[1]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884). — [2]) R. Neumeister, Über die Reaktionen der Albumosen und Peptone, ibid. **26**, 324 (1890). — [3]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897); E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899). — [4]) E. Salkowski, ibid. **57**, 516 (1908). — [5]) C. Inagaki, ibid. **50**, 449 (1907).

www.ibtbook.com.cn

Die primären, aber nicht die Deuteroalbumosen geben nach Kossel[1]) wie native Eiweißkörper mit Protaminen und Histonen Niederschläge. Umgekehrt sah Kutscher[2]) Niederschläge, wenn er die Natronsalze von sauren Eiweißkörpern, Globulin, Myosin, Syntonin usw. in eine Deuteroalbumose fallen ließ, wie er glaubt, infolge Bildung von schwer löslichen, globulinsauren Deuteroalbumosen; doch kann auch eine Verdrängungserscheinung vorliegen, indem die Deuteroalbumose den als solchen ja schwer löslichen Globulinen das Natrium entzieht. Acetylprodukte der Albumosen hat Schrötter[3]) dargestellt.

Die Albumosen sind linksdrehend, doch liegen an reinen Präparaten keine Bestimmungen vor. Die Albumosen diffundieren durch Pergament, aber verschieden schnell, die Heteroalbumose sehr langsam, die Protalbumose und manche Deuteroalbumosen schnell und vollständig[4]).

Über das Aussalzen vgl. Kap. VII. Das Aussalzen der Albumosen mit Ammonsulfat bei neutraler, saurer und alkalischer Reaktion ist von Kühne und von Siegfried[5]) ausgebildet worden. Die Albumosen scheiden sich dabei als ein zäher, klebriger Niederschlag aus, der auf der Flüssigkeit schwimmt oder an der Wand des Gefäßes oder an einem zum Rühren dienenden Instrument haftet und oft besser durch Ausrühren oder Abschöpfen als durch Filtrieren entfernt werden kann.

Zur Untersuchung der Albumosen hat meist das „Peptonum siccum" von F. Witte in Rostock gedient, das zum größten Teil aus Albumosen besteht. Es wird angeblich durch Verdauung von Fibrin mit künstlichem Magensaft gewonnen, indessen ist über Ausgangsmaterial und Darstellung nichts Näheres bekannt[6]). Die ersten Angaben von Kühne[7]), sowie die Arbeiten von Pick[8]) (s. unten) beziehen sich auf die Albumosen des Witteschen Peptons. Später hat man die Albumosen häufig aus bestimmten Eiweißkörpern gewonnen. Die Albumosen der einzelnen Eiweiße werden je nach der Herkunft aus Globulin, Vitellin, Myosin, Gelatine, Fibrin usw. als Globulosen, Vitellosen, Myosinosen, Gelatosen, Fibrinosen bezeichnet; Albumosen würden danach nur die Spaltungsprodukte des Eier- oder Serumalbumins heißen, doch wird der Name allgemein auch auf die Produkte der anderen Eiweißkörper ausgedehnt. Chittenden hat dafür den besonders im Englischen viel gebrauchten Namen Proteosen eingeführt.

Die Heteroalbumose, daher auch das Albumosengemenge, das Wittepepton u. a. zeigen bei Zufuhr „parenteral", besonders direkt in die

---

[1]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896). — [2]) F. Kutscher, ibid. **23**, 115 (1897). — [3]) H. Schrötter, Monatsh. f. Chem. **14**, 612 (1893). — [4]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 1 (1892). — [5]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 ff.; W. Scheermesser, ibid. **37**, 363 (1903); **41**, 68 (1904). — [6]) M. Siegfried, ibid. **35**, 179 (1902). — [7]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884). — [8]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897); **28**, 219 (1899); Hofmeisters Beitr. II, 481 (1902).

www.libtool.com.cn

Blutbahn, eine Reihe von Giftwirkungen, Blutdruckerniedrigung, Ungerinnbarmachen des Blutes [1]) usw.

Die Peptone sind nach Siegfried [2]) und seinen Schülern [3]) farblose, trockene Pulver. Sie sind in Wasser ungemein löslich, auch in Eisessig, allen Salzlösungen, also auch in neutraler, saurer oder alkalischer gesättigter Ammonsulfatlösung, zum Teil löslich in 96 proz. Alkohol, unlöslich in allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Sie geben alle noch in großer Verdünnung eine sehr intensive, rein rote Biuretreaktion, außerdem alle die Xanthoproteinreaktion, die anderen Farbenreaktionen sind verschieden. Sie sind schwefelfrei. Die Schwermetalle bewirken keine Fällungen; von den Alkaloidreagenzien geben Ferrocyankalium und Essigsäure und Metaphosphorsäure unter keinen Umständen eine Fällung. Pikrinsäure gibt entweder keine Fällung, oder es entsteht bei Zusatz größerer Mengen ein geringer Niederschlag, der beim Erwärmen verschwindet; auch Quecksilberchlorid fällt nicht oder gibt eine schwache Teilung. Gefällt werden die Peptone dagegen von Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, Trichloressigsäure [4]), ferner von Jodquecksilber-Jodkalium [5]), Jodwismut-Jodkalium [5]) [6]) und Jodjodkalium mit Zusatz von Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure. Alle diese Fällungen sind aber unvollständig [5]) [7]) und lösen sich im Überschuß des Reagens oder auch nur von Säure meist leicht wieder auf. (Vgl. Kap. I.) Manche Peptone werden durch Silbersulfat und Sättigung der Lösung mit Baryt wie das Arginin gefällt [6]). Die Fällbarkeit der Peptone nimmt zu, wenn man sie in gesättigten Salzlösungen (Ammonsulfat, Calciumchlorid, Calciumnitrat, Natriumchlorid) fällt [4]) [5]). Siegfried fällt die Peptone in ammonsulfatgesättigter Lösung mit Ferriammonsulfat, Kossel und Weiss in kochsalzgesättigter Lösung mit Gerbsäure, Pick [8]) in ammonsulfatgesättigter Lösung mit Jodjodkalium und Salzsäure. Ohne derartige Salzzusätze fällt noch am vollständigsten die Phosphorwolframsäure. Im Gegensatz zu den Eiweißbasen wird die Fällbarkeit der Peptone durch Gegenwart von Schwefel-

---

[1]) Schmidt-Mühlheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 33; Fano, ibid. 1881, S. 277; R. H. Chittenden, L. B. Mendel u. Y. Henderson, Amer. Journ. of Physiol. II, 142 (1899); W. H. Thompson, Journ. of Physiol. **24**, 374 (1899); F. P. Underhill, Amer. Journ. of Physiol. **9**, 345 (1903); P. Nolf, Arch. de Biol. (van Beneden und van Bambeke) **20**, 55 (1903); Acad. Roy. de Belgique (Classe des Sciences) 1903, p. 1129 u. 1149; 1904, p. 153; E. Zunz, Ann. de la Soc. Roy. des Sciences med. et naturelles de Bruxelles **18**, H. 1 (1909). — [2]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902); **38**, 259 (1903). — [3]) F. Müller, ibid. **38**, 265 (1903); C. Borkel, ibid. **38**, 289 (1903); T. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903); P. Mühle, Amphopepton, Dissertation, Leipzig 1901; W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 363 (1903); **41**, 68 (1904). — [4]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 320 (1892). — [5]) O. Cohnheim u. H. Krieger, ibid. **40**, 95 (1900). — [6]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 165 (1910). — [7]) P. Mey, ibid. **48**, 81 (1906) (Gerbsäure). — [8]) E. P. Pick, ibid. **24**, 246 (1897).

säure nicht erhöht, eher vermindert. Oft kommt man gut zum Ziel, wenn man zunächst den größten Teil der Peptone mit Phosphorwolframsäure fällt, abfiltriert, und nun erst den Rest ausfällt. In verdünnter Lösung bleibt die Fällung aber auch dann noch unvollkommen. Die Niederschläge der Peptone mit Phosphorwolframsäure sind in Alkohol[1]) und Aceton[2]) löslich.

www.hbhool.com.cn

Die Peptone sind wie alle Eiweißkörper amphotere Elektrolyte, aber der Säurecharakter überwiegt bei ihnen[3])[4]). Sie sind „ausgesprochene Säuren, die Lackmus intensiv rot färben und mit Carbonaten unter Verdrängung der Kohlensäure Salze bilden". Siegfried vermutet, daß Kühne Ammoniaksalze der Peptone in Händen gehabt hat. Die Salze der Peptone mit Basen sind auch weniger stark hydrolysiert, als es bei anderen Eiweißkörpern, auch den Albumosen, der Fall ist[4]). Die Peptone geben wie andere Eiweißkörper und Peptide die Carbaminoreaktion[5]). — Ein Pepton, das Siegfried und Mack[6]) aus Pflanzensamen darstellten, wird durch Tierkohle aus seinen Lösungen gefällt, was beim analytischen Arbeiten zu berücksichtigen ist.

Über die einzelnen Peptone der Pepsin- und Trypsinverdauung, über die besonderen Peptone aus Protaminen und Histonen, über die abiureten Körper der Pepsin- und Trypsinverdauung sowie die Kyrine siehe unten.

Die Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung.

Die ersten, die sie untersuchten, waren Meißner[7]) und Brücke[8]), ihnen folgte Kühne[9]) mit seinen Schülern[10]), vor allem Neumeister[11]). Kühnes Arbeiten beherrschten auf lange die Eiweißchemie und haben die Lehre von den Albumosen erst begründet. Denn er zeigte, daß die Eiweißkörper durch Pepsinsalzsäure stufenweise abgebaut werden. Zunächst entsteht Acidalbumin, dann die primären Albumosen, Proto- und Heteroalbumose, die durch Chlornatrium aussalzbar sind; aus

---

[1]) M. Cremer, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1898, III. — [2]) A. Kossel u. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 165 (1910). — [3]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 3564 (1900); C. Borkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 289 (1903). — [4]) W. Neumann, ibid. **45**, 216 (1905). — [5]) M. Siegfried, ibid. **45**, 252 (1905); Derselbe u. H. Liebermann, ibid. **54**, 437 (1908). — [6]) W. R. Mack, ibid. **42**, 259 (1904). — [7]) G. Meißner, Zeitschr. f. ration. Med., 3. R., **7**, 1 (1859); **8**, 280 (1860); **10**, 1 (1861); **12**, 46 (1861); **14**, 78 (1862); **14**, 303 (1862). — [8]) E. Brücke, Sitzungsber. d. Wien. Akad., math.-naturw. Kl. **37**, 131 (1859). — [9]) W. Kühne, Verh. d. Naturh.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F., III, 286 (1885); Derselbe u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883); Dieselben, ibid. **20**, 11 (1884); **22**, 423 (1885); W. Kühne, ibid. **29**, 1 (1892); **29**, 308 (1892). — [10]) S. Wenz, ibid. **22**, 1 (1886); R. H. Chittenden and R. Goodwin, Journ. of Physiol. **12**, 34 (1891). — [11]) R Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **23**, 381 (1887); **24**, 267 (1888); **26**, 324 (1890); Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., S. 228 ff. (1897).

www.libtool.com.cn

ihnen entstehen die Deuteroalbumosen, die nur durch Ammonsulfat gefällt werden, daraus schließlich die Peptone. Doch ist die Reihenfolge nur so zu verstehen, daß anfangs die mit Kochsalz aussalzbaren Albumosen überwiegen, später die Deuteroalbumosen, endlich bei genügend langer Verdauung, wirksamem Pepsin und viel Salzsäure die Albumosen ganz verschwinden. Kleine Mengen Peptone finden sich aber schon im Beginn der Verdauung[1]) und ebenso treten von Anfang an Peptone auf, die keine Biuretreaktion geben. Die Bedeutung der Albumosen ist früher sowohl für die Eiweißchemie wie in biologischer Hinsicht sehr hoch eingeschätzt worden. Heute wissen wir, daß bei den günstigen Verhältnissen des lebenden Magens der größte Teil des Eiweiß zu Pepton wird, und die Albumosen nur Durchgangsstufen sind[2]). Kühne hatte bei seiner Methodik den Gedanken, das Gemenge der bei der Pepsinverdauung entstehenden Körper quantitativ aufzuteilen und so eine vollständige Übersicht über diese größten Bausteine des Eiweiß zu gewinnen. Eine wesentliche Erweiterung und Modifikation erfuhr die Kühnesche Lehre durch die Arbeiten der Hofmeisterschen Schule[3]). Sie bedienten sich zur Trennung der einzelnen Albumosen und Peptone nicht verschiedener Salze, wie Kühne, sondern verwendeten die fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat und Zinksulfat und mit Alkohol verschiedener Konzentration; die Peptone fällten sie mit Jodjodkalium in ammonsulfatgesättigter Lösung. Dabei wurde die Kühnesche Absicht aber allmählich aufgegeben, und es wurde versucht, statt dessen einheitliche chemische Individuen zu isolieren, die natürlich nur in geringer Ausbeute erhalten wurden. Die Ergebnisse der drei Arbeiten von Pick faßt Hofmeister[4]) in nebenstehender, durch Hinzufügen der Peptone etwas erweiterter Tabelle zusammen. Die Angaben beziehen sich auf die Albumosen aus Wittes Pepton. Mittels der Pickschen Methodik sind bisher untersucht worden: das kristallisierte Serum- und Eieralbumin und das Serumglobulin von Umber[5]) und Zunz[6]), das Casein von Alexander[7]) und Zunz[6]), der Bence-Jonessche Eiweißkörper von Magnus-Levy[8]), das Gallenmucin von Brauer[9]), wenigstens teilweise das Nucleoproteid des Pankreas von Umber[10]).

Von diesen Albumosen bieten nur die Proto- und die Heteroalbumose, vielleicht noch die Gluco- und die Thioalbumose einige Gewähr

---

[1]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899); Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 435 (1902). — [2]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 185 (1905). — [3]) E. P. Pick, ibid. **24**, 246 (1897); F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898); E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899); Derselbe, ibid. **28**, 132 (1899); Fr. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898); E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899); Derselbe, Hofmeisters Beiträge II, 481 (1902); E. Zunz, ibid. II, 435 (1902). — [4]) F. Hofmeister, Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiol. I, **1**, 759 (1902), Tab. S. 781. — [5]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [6]) E. Zunz, ibid. **27**, 219 (1899). — [7]) F. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898). — [8]) A. Magnus-Levy, ibid. **30**, 200 (1900). — [9]) L. Brauer, ibid. **40** (1903). — [10]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **43**, Heft 3 u. 4 (1901).

Fraktionen	Fällungsgrenzen für Ammonsulfat in Sättigungsprozenten	Albumosen	Löslichkeit in verdünntem Alkohol	Zusammensetzung in Proz.					Biuretreaktion	Millons Reaktion	Xanthoproteinreaktion	Indol-(Skatol-)Entwickelung bei der Kalischmelze	Furfurol-(Kohlehydrat-)Reaktionen	Schwefelbleireaktion
				C	H	N	S	O						
Hetero-Protalbumosenfraktion	24—42	Heteroalbumose .	unl. in 32%	55,12	6,61	17,98	1,22	19,07	pos.	s. schw.	pos.	s. schw.	fehlt	pos.
		Protalbumose . .	l. in 80%	55,64	6,80	17,66	1,21	18,69	„	stark	„	s. stark	„	„
Deuteroalbumosen A	54—62	Thioalbumose . .	unl. in 60—70%	48,96	6,90	16,02	2,97	25,15	pos.	pos.	pos.	pos.	fehlt	s. stark
		S-arme A-Albumose	l. in 70%	53,11	7,16	17,86	0,8	21,07	„	„	„	„	„	pos.
Deuteroalbumosen B	70—95	B I-Albumose . .	unl. in 35%	—	—	16,94	—	—	pos.	pos.	pos.	—	fehlt	pos.
		Glucoalbumose (B II-Albumose)	unl. in 60—70%	48,72	7,03	13,76	30,49		„	„	„	schwach	s. stark	„
		B III α-Albumose	l. in 80%	43,98	6,91	14,25	1,63	33,23	„	„	„	stark	fehlt	fehlt
		B III β-Albumose	l. in 80%	52,32	7,32	15,36	1,21	23,79	„	„	„	„	„	„
		Peptomelanin .	l. in 80–90%	60,70	6,68	11,46	21,16		fehlt	fehlt	?	„	„	„
Deuteroalbumosen C	100%+Säure	C-Albumose . . .	l. in 67–80%	34,52	5,85	17,24	42,89		pos.	fehlt o. Sp.	s. stark	fehlt o. Sp.	fehlt	fehlt
		(Fibrin)	—	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48						
Peptone	n. aussalzbar	Pepton A	unl. in 96%	—	—	—	—	—	pos.	fehlt o. Sp.	pos.	fehlt	fehlt	fehlt
	n. aussalzbar	Pepton B	l. in 96%	—	—	—	—	—	pos.	pos.	pos.	—	fehlt	fehlt

www.libtool.com.cn

www.libtool.com.cn

der Reinheit, die anderen sind jedenfalls Gemenge. Aber auch für die ersteren ist, wie Pick betont, die Reindarstellung außer durch die wenig differenten Löslichkeitsverhältnisse dadurch außerordentlich erschwert, daß die einzelnen Albumosen, die ja alle Säuren und Basen sind, sich miteinander zu salzartigen Verbindungen vereinigen, die sich gegenseitig in Lösung halten und die andere Löslichkeitsverhältnisse haben können wie ihre Bestandteile. Ein Blick aber auf die Tabelle lehrt, daß schon die bisher isolierten Albumosen die größten Verschiedenheiten darbieten, sowohl in bezug auf die prozentische Zusammensetzung, als auch hinsichtlich der Spaltungsprodukte.

Mit Rücksicht auf den in Kapitel II auseinandergesetzten Unterschied zwischen Hemi- und Antigruppe ist bemerkenswert, daß die Protalbumose Tyrosin enthält[1]), und durch Trypsin[1])[2]) und Erepsin[3]) sehr schnell in Aminosäuren zerlegt wird. Die Heteroalbumose ist dagegen tyrosinfrei[1]), und wird durch Trypsin nur bis zu Pepton[2]), durch Erepsin äußerst langsam[3]) verdaut. Spaltungsprodukte der Albumosen untersuchten Pick[1]), Hart[4]), Adler[2]) und Friedmann[5]).

Die Salze des Albumosengemenges mit Salzsäure untersuchten Sjöqvist[6]), Bugarszky und Liebermann[7]), Cohnheim und Krieger[8]) und v. Rhorer[9]), reinere Präparate Cohnheim[10]) und Erb[11]).

Das Verhalten der Albumosen zu kolloidalen Metallen untersuchte Zunz[12]), das refraktometrische Verhalten und die Ausflockungserscheinungen Zunz[13]), die Viskosität Zunz[14]) und Levene und van Slyke[15]). (Vgl. dazu Kap. V und VII.)

Die Protalbumose ist in verdünntem Alkohol löslicher als in Wasser, erst bei einem Alkoholgehalt von 80 Proz. beginnt die Fällung und wird nur durch Alkoholäther wenigstens nahezu vollständig. Entsprechend ihrer großen Löslichkeit diffundiert sie recht schnell und wird schwer gefällt. Salpetersäure, die Alkaloidreagenzien, insbesondere die Gerbsäure, geben zwar alle Niederschläge, lösen sie aber im Überschuß wieder auf, ein Verhalten, das sonst nur die Peptone zeigen. — Über die Heteroalbumose siehe unten bei dem „Antialbumid".

---

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [2]) R. Adler, Leipziger Philosoph. Dissertation 1907. — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 134 (1902). — [4]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [5]) E. Friedmann, ibid. **29**, 50 (1899). — [6]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. V, 277 (1894). — [7]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [8]) O. Cohnheim u. H. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900). — [9]) L. v. Rhorer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 368 (1902). — [10]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 189 (1896). — [11]) W. Erb, ibid. **41**, 309 (1901). — [12]) E. Zunz, Bull. de la Soc. Roy. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles, Juni 1906; Arch. internat. de Physiol. **1**, 427 (1904). — [13]) E. Zunz, Arch. internat. de Physiol. **5**, 245 (1907). — [14]) E. Zunz, Bull. de la Soc. Roy. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles, Juni 1906. — [15]) P. A. Levene und D. D. van Slyke, Bioch. Zeitschr. **16**, 203 (1909).

www.ibtool.com.cn

Die Versuche der Hofmeisterschen Schule zur Zerlegung des Albumosengemenges durch Aussalzen und Alkoholfällungen sind von Haslam [1]) fortgeführt worden. Durch Kombination der Salzfällung und der Fällung durch verschiedene Alkohole erhielten Dennstedt und Hassler [2]) verschiedene Fraktionen, von denen einige einheitlicher Natur zu sein scheinen. Bang [3]) hat in dem Gemenge der Albumosen auch Stoffe gefunden, die durch die Alkaloidreagenzien bei neutraler Reaktion und durch Alkalien gefällt werden, also überwiegend basischer Natur sind. Unter dem Namen Akroalbumose beschreiben Kühne [4]) und Folin [5]) eine saure, durch Essigsäure fällbare Albumose, die in Wittes Pepton gelegentlich vorkommt und ihren Löslichkeitsverhältnissen nach zu den primären Albumosen gehört.

Pepsinpeptone.

Das Pepton der Pepsinverdauung nannte Kühne [6]) Amphopepton, weil es sich aus den beiden Trypsinpeptonen, dem Anti- und Hemipepton, zusammensetzen sollte. Der Name ist fallen zu lassen. Die Versuche von Pfaundler [7]), Fränkel und Langstein [8]), Pick [9]), Raper [10]) und Rogozinski [11]), die Pepsinpeptone durch Alkohol, Jodquecksilber-Jodkalium und Metalle in Fraktionen zu zerlegen, sind wenig befriedigend ausgefallen. Die ersten Pepsinpeptone, die den Eindruck einheitlicher Stoffe machen, stellten Siegfried [12]) und seine Mitarbeiter durch Fällen mit Eisenammoniakalaun in ammonsulfatgesättigter Lösung dar. Aus Fibrin bekam er zwei Peptone, die voneinander um ein H_2O differieren und ineinander überzuführen sind. Aus 11 kg feuchten oder 2,5 kg trockenen Fibrins bekam Borkel nach verlustreicher Reinigung 203 g Pepton. Die Analysen ergaben die Zusammensetzung:

Pepsinpepton α . . . . . $C_{21}H_{34}N_6O_9$,
Pepsinpepton β . . . . . $C_{21}H_{36}N_6O_{10}$.

---

[1]) H. C. Haslam, Journ. of Physiol. **32**, 267 (1905); **36**, 164 (1907). — [2]) M. Dennstedt u. F. Hassler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 489 (1906). — [3]) I. Bang, ibid. **27**, 463 (1899). — [4]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **30**, 221 (1894). — [5]) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 152 (1898). — [6]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **22**, 423 (1885). — [7]) M. Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 90 (1900). — [8]) S. Fränkel u. L. Langstein, Sitzungsber. d. Wien. Akad., math.-nat. Kl., **110**, Abt. IIb, Februar 1901. — [9]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [10]) S. Raper, Beitr. chem. Phys. u. Path. **9**, 168 (1907). — [11]) F. Rogozinski, ibid. **11**, 229, 241 (1908). — [12]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 3564 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 (1903); P. Mühle, Dissertation, Leipzig 1901; C. Borkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 289 (1903) [hier steht die definitive Beschreibung]; W. Scheermesser, ibid. **37**, 363 (1903); **41**, 68 (1904); M. Siegfried, ibid. **45**, 252 (1905); Derselbe u. H. Liebermann, ibid. **54**, 437 (1908); W. Neumann, ibid. **45**, 216 (1905); M. Siegfried u. H. Schmitz, ibid. **65**, 295 (1910); M. Siegfried, Handb. d. Biochem. Arbeitsmethoden, Berlin 1910.

www.libtool.com.cn

Doch ist die Formel zu vervielfachen. Borkel hat Zinksalze der beiden Peptone analysiert, Mühle auch die Silber- und Barytsalze. Nach Neumann, der die Leitfähigkeit und Dissoziation der Salze bestimmt hat, ist das Pepsinfibrinpepton eine dreibasische Säure und zweisäurige Base. Das Pepton ist linksdrehend; Borkel fand für Pepsinpepton α:

$$\alpha_D^{20} = -36{,}36.$$

Das Ammonsalz drehte stärker links. Die Fällungsreaktionen sind die allgemeinen der Peptone. Von Farbenreaktionen gibt es die von Millon und Adamkiewicz, nicht die von Molisch.

Bei der Spaltung durch Trypsin liefert das Pepsinpepton Tyrosin, Arginin und die beiden Trypsinpeptone (s. unten), die ihrerseits Lysin, Arginin, Glutamin- und Asparaginsäure und Ammoniak enthalten. Da die Adamkiewicz sche Reaktion außerdem Tryptophan anzeigt, ist die Zusammensetzung des Pepsinpeptons schon sehr kompliziert und die Konstanz seiner Eigenschaften um so bemerkenswerter.

Aus Glutin erhielt Scheermesser ein Pepsinpepton mit ganz entsprechenden Eigenschaften:

$$C_{28}H_{39}N_7O_{10}.$$

Scheermesser hat das Zink- und Barytsalz untersucht; sie enthielten 10,7 Proz. Baryum, 5,2 Proz. Zink. Siegfried und Schmitz fanden 7,7 bis 10,1 Proz. Baryum. Die Drehung ist:

$$\alpha_D = -77{,}5 \text{ bis } -82{,}15.$$

Natürlich fehlen ihm die Reaktionen nach Millon und Adamkiewicz.

Nach Neumann ist es eine dreibasische Säure und zweisäurige Base. Bei der Säurespaltung fanden Scheermesser und Siegfried und Schmitz:

19,7	Proz.	Arginin,
9,1	„	Lysin,
9,3	„	Glutaminsäure,
49,2	„	Glykokoll,

außerdem Prolin und Leucin, dagegen kein Histidin und Ammoniak. Eine Zusammenzählung dieser Spaltungsprodukte ergibt genau eine Verdreifachung des obigen Molekulargewichts, was mit den Analysen der Salze und der Leitfähigkeitsbestimmungen nicht schlecht stimmen würde. Die Carbaminoreaktion zeigte, daß nur ein Siebentel des Stickstoffs reagierte, und ergab Beweise für die Einheitlichkeit. — Die Ausbeute ist 25 bis 40 g aus 1 kg Gelatine.

Abiurete Körper.

Daß die Pepsinverdauung nicht zur Bildung von Aminosäuren führt, ist in Kap. III besprochen. Dagegen entstehen nach Pfaundler[1]),

[1]) M. Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 90 (1900).

Zunz[1]), Pick[2]) und Reach[3]) in ziemlicher Menge Körper, die keine Biuretreaktion geben, und durch die Einwirkung von Säuren oder von Erepsin in Aminosäuren zerfallen. Pfaundler spricht von Zwischenstufen zwischen Aminosäuren und Peptonen, und alle Autoren erinnern an die synthetischen Peptide, die nur zum Teil die Biuretreaktion geben. Isoliert ist indessen bisher nur das Leucinimid, das Salaskin und Salaskin und Kowalewsky bei der Pepsinverdauung fanden, und das ja auch aus 2 Molekülen Leucin besteht (vgl. Kapitel II). E. Fischer[4]) und Abderhalden[5]) vermuten seine nachträgliche Bildung aus Leucylleucin, also einem Peptid. — Diese abiureten Körper unbekannter Konstitution aber nun einfach als Peptide zu bezeichnen, dürfte wenig angebracht erscheinen.

Histopepton.

Aus den Histonen, basischen Eiweißkörpern, die einen hohen Gehalt an Arginin und Lysin besitzen, entsteht, wie Kossel[6]) gefunden hat, durch Pepsin-Salzsäure ein zu den Peptonen oder eher zu den Deuteroalbumosen gehöriger Körper, das Histopepton. Es ist dadurch charakterisiert, daß es bei neutraler Reaktion durch Natriumpikrat gefällt wird. Zur Darstellung wird die Verdauungsflüssigkeit neutralisiert und mit Natriumpikrat unter Zusatz von Äther gefällt; der Niederschlag wird mit Schwefelsäure von der Pikrinsäure befreit, und das entstehende Sulfat des Histopeptons mit Alkohol gefällt. Das Histopepton wird auch durch das Silberbarytverfahren gefällt, und kann auf diese Weise gereinigt werden. Aus 80 g Histon wurden 16,5 g Histopepton gewonnen, doch enthielten die Mutterlaugen noch weitere Anteile. Ob der Körper ganz einheitlich ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Es gibt die Biuretreaktion, und die nach Millon, dagegen nicht die Schwefelbleireaktion und die nach Adamkiewicz-Hopkins. Ferrocyankalium und Kupfersulfat fällen nicht. Das Pikrat ist in Gegenwart von Kochsalz löslich. Die Säurespaltung ergab in Gewichtsprozenten:

2,7	und	3,2	Proz.	Histidin,
14,9	„	16,0	„	Arginin,
11,8	„	18,1	„	Lysin,
2,3	„	2,9	„	Tyrosin.

Ammoniak, die Indolgruppe und huminbildende Substanzen fehlen. Der Argiringehalt ist etwa so hoch wie im Histon, d. h. ein gutes Viertel des Stickstoffs ist Arginin, sehr hoch ist der Lysingehalt; nur 27 Proz.

---

[1]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899); Hofmeisters Beitr. II, 435 (1902); III, 339 (1902). — [2]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). — [3]) F. Reach, Hofmeisters Beitr. IV, 139 (1903). — [4]) E. Fischer und E. Fourneau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, II, 2868 (1901). — [5]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). — [6]) A. Kossel, ibid. **49**, 314 (1906).

des Stickstoffs werden nicht durch Phosphorwolframsäure gefällt. Der Stickstoffgehalt des Histopeptons ist 19,98 Proz., der des Sulfats 17,16 Proz.

Aus den nicht aussalzbaren Anteilen der Pepsinverdauung von Histon ließ sich ein Pepton isolieren, das in Methylalkohol löslich ist, und daraus durch Äther gefällt wird. Es enthält Tyrosin, dagegen kein Tryptophan und Ammoniak. 19,5 Proz. des Stickstoffs sind Arginin und Histidin, 19,8 Proz. Lysin, über die Hälfte ist durch Phosphorwolframsäure fällbar.

Hemielastin.

Bei der Verdauung von Elastin durch Pepsinsalzsäure entsteht nach Horbaczewski[1]) und Borchardt[2]) neben anderen Albumosen und Peptonen das sogenannte Hemielastin, eine Albumose, die durch Aufkochen ihrer wässerigen neutralen Lösung ausgefällt wird, um sich beim Erkalten wieder aufzulösen. Da diese „Hemielastinreaktion" keinem anderen Eiweißkörper zukommt, ist sie von Borchardt verwendet worden, um einen „gezeichneten" Eiweißkörper durch den Organismus zu verfolgen.

Antialbumid. Plasteine.

Kühne[3]) hat die Bildung des sogenannten Antialbumids beobachtet. Wurde das nach längerer Einwirkung der Pepsinsalzsäure noch nicht gespaltene Eiweiß der Verdauung durch Pankreasextrakt ausgesetzt, so schied es sich als feine Gallerte aus, das Antialbumidgerinnsel, das auch von Trypsin nur sehr schwer angegriffen werden konnte. Dies sehr schwer spaltbare Antialbumid zeichnete sich weiterhin auch durch seine Zusammensetzung aus; es hatte einen viel höheren Kohlenstoffgehalt als das Eiweiß; Kühne und Chittenden fanden bis 57 bis 58 Proz. Kohlenstoff; es liefert sehr wenig Tyrosin und viel Antipepton, ist aber nach Siegfried und Müller[4]) wegen der schlechten Ausbeute zur Antipeptongewinnung ungeeignet. Die Behauptung Rotarskis[5]), das Antialbumidgerinnsel entstehe nur aus Eiweiß, das durch Erhitzen verändert wird, ist unrichtig, da Umber[6]) die Ausscheidung auch bei ungekochtem Eieralbumin sah.

Ferner hat nach Kühne und Chittenden[7]) die Heteroalbumose die Neigung, in den ungelösten Zustand überzugehen, schon durch bloßes Stehen, sicherer beim Erwärmen auf 55°. Diese unlösliche Form

---

[1]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 330 (1882). — [2]) L. Borchardt, ibid. **51**, 506 (1907). — [3]) W. Kühne und R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**, 159 (1883). — [4]) F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 265 (1903). — [5]) T. Rotarski, ibid. **38**, 552 (1903). — [6]) F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898). — [7]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884).

www.libtool.com.cn

der Heteroalbumose nannte Kühne Dysalbumose. Hierher gehören wahrscheinlich auch die Ausscheidungen, die durch starke Säuren und Laugen in Eiweißlösungen entstehen, das Acidalbumin und Alkalialbuminat der alten Autoren (vgl. Kap. VII), die nie das ganze Eiweiß enthalten, sondern nur seinen widerstandsfähigsten Teil. Hierher gehört auch, jedenfalls teilweise, die sogenannte Plasteinbildung. Es fanden in Danilewskys Laboratorium Okunew[1]), Lawrow[2]), Sawjalow[3]) und Kurajeff[4]) eine Ausscheidung beim Zusatz von Labpulver zu dem Gemenge der peptischen Verdauungsprodukte; sie nannten den ausgeschiedenen Körper Plastein, und hielten ihn für Eiweiß, das aus den Albumosen regeneriert wird. Sawjalow wies auf die Beziehung zu dem Kühneschen Antialbumid hin, dem die Plasteine auch in der Zusammensetzung nahe stehen.

Reiner Pawlowscher Magensaft wirkt nach Lawrow und Salaskin wie Lab, ebenso nach Kurajeff Papayotin. Umber[5]) sah eine solche Ausscheidung, wenn bei der Pepsinverdauung Ammonsulfat zugegen war. Nach Lukomnik[6]) sind die Kalksalze von Bedeutung. Offenbar handelt es sich bei allen diesen Erscheinungen um die gleichen Vorgänge, da alle proteolytischen Enzyme immer auch eine labende Wirkung haben. Es fragt sich, was dieser Niederschlag ist. Lawrow und Salaskin haben gezeigt, daß er kein restituiertes Eiweiß, sondern eine durch Erepsin spaltbare Albumose ist. Umber fand seine Menge parallel dem Gehalt an Heteroalbumose der betreffenden Eiweißkörper und hält den Niederschlag für eine Vorstufe der Heteroalbumose. Sawjalow fand, daß Plastein in großer Menge nur von der Heteroalbumose, von allen anderen, übrigens keineswegs reinen Albumosen nur in geringer Quantität gebildet wird. Nach Rosenfeld[7]) und Levene und van Slyke[8]) liefert das Plastein bei der Säurespaltung alle Aminosäuren. — Nach D. Lawrow[9]) muß man zwei Koagulosen unterscheiden, erstens Albumosen, die Dysalbumose bzw. Antialbumid sind, und zweitens Substanzen vom Typus der Polypeptide, die sich auch unter bestimmten Bedingungen ausscheiden können. Nach Sawjalow scheidet sich nicht ein einzelner Körper aus, sondern zwei Substanzen bilden miteinander einen unlöslichen Niederschlag.

---

[1]) Okunew, Dissertation, St. Petersburg, Malys Jahresber. f. Tierchemie 1895, S. 291. — [2]) Lawrow, Dissertation, St. Petersburg 1897, zitiert nach Sawjalow; M. Lawrow u. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 277 (1902). — [3]) W. W. Sawjalow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **85**, 171 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 119 (1907). — [4]) D. Kurajeff, Hofmeisters Beitr. I, 112 (1901). — [5]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [6]) J. Lukomnik, Beitr. chem. Phys. u. Path. **9**, 205 (1907). — [7]) L. Rosenfeld, ibid. **9**, 215 (1907). — [8]) P. A. Levene u. D. D. van Slyke, Biochem. Zeitschr. **13**, 458 (1908); **16**, 203 (1909). — [9]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 1 [daselbst Literatur]; **53**, 1 (1907); **56**, 343 (1908); **60**, 520 (1909).

www.biotechbooks.com

Die Plasteinbildung ist bei allen untersuchten Eiweißkörpern beobachtet worden. Da sich durch wirksames Pepsin und viel Säure der Niederschlag wieder löst [1]), spielt sie bei der natürlichen Verdauung vermutlich keine Rolle.

Albumosen, Peptone, Kyrine und Peptide durch Säurewirkung.

Wenn man Eiweiß mit starken Säuren kocht, entstehen die Aminosäuren; läßt man aber verdünnte, $^1/_{10}$- oder $^1/_4$-normale, Salz- oder Schwefelsäure bei Zimmer- oder Bruttemperatur einwirken, so entstehen nach Goldschmidt [2]) genau dieselben Albumosen- und Peptonfraktionen, wie sie bei der Verdauung durch Pepsinsalzsäure sich finden. Goldschmidt untersuchte Eiereiweiß und kristallisiertes Serumalbumin, Pick und Spiro [3]) Edestin und Casein. Es bildet sich zunächst Acidalbumin, das dann mehr oder weniger schnell in primäre, Deuteroalbumosen und Peptone zerfällt. Das durch Pepsin leicht verdauliche Serumalbumin erwies sich als schwer angreifbar, ebenso das Edestin. Nach achttägiger Wirkung von 0,8 proz. Salzsäure waren noch 90 Proz. Acidalbumin vorhanden. Nach Lawrow [4]) und Swirlowsky [5]) entstehen durch Salzsäure von 0,5 Proz., die also die Konzentration des Magensaftes hat, schon in reichlicher Menge Stoffe, die nicht mehr durch Phosphorwolframsäure fällbar sind, daneben bisweilen kleine Mengen von Aminosäuren.

Kyrine.

Durch Einwirkung von 12- bis 17 proz. Salzsäure auf Eiweiß oder Peptone erhielt Siegfried [6]) die Kyrine, stark basische Komplexe, die „wie ein Kern aus dem Eiweißmolekül herausgeschält werden". Die Eiweißkörper werden einige Wochen mit der Salzsäure im Brutschrank gehalten, und mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der Niederschlag wird mit Barythydrat zerlegt, durch Bleiacetat von Verunreinigungen befreit, in Schwefelsäure gelöst, und mit einem großen Überschuß von Alkohol gefällt. Durch Auflösen in verdünnter Schwefelsäure und wiederholtes Fällen mit Alkohol lassen sich die Kyrine reinigen. Bei Verwendung der 5 fachen Menge Alkohol setzt sich Kyrinsulfat als Öl ab, beim Einrühren in einen großen Überschuß von Alkohol als feinkörniger Niederschlag. Aus 500 g Gelatine werden bis zu 150 g Roh-

[1]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [2]) F. Goldschmidt, Medizinische Dissertation, Straßburg 1898. — [3]) E. P. Pick u. K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 251 (1900). — [4]) D. Lawrow, ibid. **43**, 447 (1904). — [5]) E. Swirlowsky, ibid. **48**, 253 (1906). — [6]) M. Siegfried, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, math.-phys. Kl., 1903, S. 63; Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 44 (1904); S. u. O. Pilz, ibid. **58**, 214 (1908) [Glutokyrin]; **43**, 46 (1904); **48**, 54; **50**, 163 (1906) [Caseinokyrin]; H. Kirbach, ibid. **50**, 129 (1906) [Globinokyrin]; **48**, 67 [Fibrinokyrin]; M. Siegfried, Handb. d. Biochem. Arbeitsmethoden, Berlin 1910.

sulfat erhalten, aus dem Oxyhämoglobin von 20 Liter Pferdeblut 119 g, aus 500 g Casein 47 g. Bei der Reinigung durch wiederholtes Umfällen verringert sich die Ausbeute sehr bedeutend.

Für die prozentische Zusammensetzung der Kyrine gibt Siegfried folgende Tabelle:

	Zusammensetzung				Berechnete Formel
	C	H	N	S	
Caseinokyrinsulfat	31,8	6,1	14,7	11,6	$C_{22}H_{47}N_9O_8$
Glutokyrinsulfat α	31,9	5,6	16,0	10,1	$C_{21}H_{39}N_9O_8$
Glutokyrinsulfat β	32,5	5,8	17,2	10,0	—
Fibrinokyrinsulfat	33,5	6,3	15,3	10,0	—
Globinokyrinsulfat	34,3	6,0	15,1	11,0	—

Bei der Spaltung durch starke siedende Schwefelsäure liefern die Kyrine ausschließlich Arginin, Lysin und Glutaminsäure, das Glutokyrin außerdem Glykokoll, das Globinokyrin auch Histidin. Der weitaus größte Teil des Stickstoffs, 67 bis 85 Proz., kommt daher auf die Basen. Für das Glutokyrin berechnet Siegfried:

1 Mol. Arginin	$C_6H_{14}N_4O_2$
1 „ Lysin	$C_6H_{14}N_2O_2$
1 „ Glutaminsäure	$C_5H_9NO_4$
2 „ Glykokoll	$C_4H_{10}N_2O_4$
$-4\,H_2O$	$-H_8O_4$
Glutokyrin	$C_{21}H_{39}N_9O_8$

Für das Globinokyrin berechnet er:

2 Histidin, 1 Arginin, 2 Lysin, 4 Glutaminsäure,

für das Caseinokyrin:

1 Arginin, 2 Lysin, 1 Glutaminsäure.

Indessen sind diese Berechnungen noch unsicher, da die Bestimmungen der Glutaminsäure und des Glykokolls zu niedrige Werte ergeben, auch das eine Glutokyrinpräparat kein Glykokoll enthält.

Die Kyrine geben die Biuretreaktion, aber mehr bordeauxrot, nicht rein rot, wie die Peptone, sonst keine Farbenreaktionen. Kaliumquecksilberjodid gibt keine Fällung, nur eine schwache Opaleszenz, Merkurisulfat in 5 proz. Schwefelsäure, Sublimat und Metaphosphorsäure fällen nicht. Pikrinsäure gibt eine Fällung, die aber ziemlich leicht löslich ist. Am wichtigsten ist die Fällung mit Phosphorwolframsäure, die zur Darstellung dient, und die außerdem kristallinisch ist. Im Gegensatz zu den Basen, die mit Phosphorwolframsäure am besten aus verdünnter Schwefelsäure gefällt werden, entsteht beim Kyrin der Niederschlag am besten, wenn man die reine, wässerige Lösung der Base fällt. Über

www.biodiversitylibrary.org

die Phosphorwolframate macht Siegfried genaue Angaben[1]). Die Kyrine sind nicht nachweisbar optisch aktiv, liefern aber aktive Spaltungsprodukte. Die wässerige Lösung der Sulfate reagiert sauer. Sie geben die Caraminoreaktion als einheitliche Körper[2]).

Protone.

Beim Kochen von Protaminen mit 10proz. Schwefelsäure von $^1/_2$ bis 3 Stunden entstehen Protone, peptonartige Körper, die sich von den Protaminen durch ihre rein rote Biuretreaktion und durch den Mangel des eiweißfällenden Vermögens unterscheiden[3]). Bei der Aufspaltung des Clupeins durch Salzsäure fand Goto eine Vermehrung, bei der durch Schwefelsäure eine Verminderung der Alkaleszenz; die Protone sind linksdrehend, aber schwächer als die Protamine. Das Clupeon, das Proton des Clupeins, gibt ein kristallinisches Pikrolonat[4]), und ein kristallisierendes Tetranaphthalinsulfosubstitutionsprodukt[5]). Besonders interessant aber sind die Protone des Clupeins, weil ihr Bau so gut wie aufgeklärt ist[6]). Sie bestehen aus je 2 Molekülen Arginin und je 1 Molekül einer Monoaminosäure (Prolin, Valin, Alanin, Serin), d. h. diese Protone sind Diarginylvalin, Diarginylprolin usw. Voneinander getrennt sind diese einzelnen Protone oder Diarginylkomplexe bisher nicht, aber die Analysenzahlen, die Eigenschaften, und die Molekulargewichtsbestimmungen ergeben diesen Bau. Die Zerlegung des Clupeins in Protone besteht dann in der Loslösung der Diarginylkomplexe voneinander.

Peptide.

Durch Behandlung von Seidenfibroin mit 70proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur erhielten E. Fischer und Abderhalden[7]) als erstes durch Abbau gewonnenes Dipeptid Glycyl-d-Alanin bzw. dessen Anhydrid. Später isolierten sie aus Fibroin[8]) Glycyltyrosin, aus Elastin[9]) Alanylleucin, Glycylvalin, Glycylleucin und Alanylprolin, aus Gliadin Leucylglutaminsäure und ein Tetrapeptid, das aus Glykokoll, Alanin und Tyrosin bestand und aussalzbar war. Abderhalden[10]) erhielt Glycylalanin, Alanylglycin und Glycyltyrosin auch noch aus anderen Fibroinpräparaten, zum Teil in Mengen bis zu 8 Proz. des Ausgangsmaterials. Aus Edestin[11]) erhielt er drei freilich nicht ganz reine Peptide, die aus Tryptophan und Glutaminsäure, aus Tryptophan,

---

[1]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 61. — [2]) Derselbe, ibid. **50**, 169. — [3]) M. Goto, ibid. **37**, 94 (1903). — [4]) A. Kossel und F. Weiss, ibid. **59**, 281 (1909). — [5]) K. Hirayama, ibid. **59**, 285 (1909). — [6]) A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 301 (1906). — [7]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 752 (1906). — [8]) Dieselben, ibid. **39**, 2315 (1906). — [9]) Dieselben, ibid. **40**, 3544 (1907). — [10]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 315; **63**, 401; **64**, 436; **65**, 417; **66**, 13. — [11]) Derselbe, ibid. **58**, 373 (1909).

Leucin und Glutaminsäure und aus Tyrosin, Leucin und Glykokoll bestanden, aus Schafwolle[1]) Leucylalanin und ein Peptid, das Cystin, Tyrosin und Glutaminsäure enthielt. Osborne und Clapp[2]) erhielten beim Kochen des Gliadin mit 25 Proz. Schwefelsäure ein Dipeptid aus Prolin und Phenylalanin.

Albumosen und Peptone durch Alkaliwirkung.

Entsprechend der Spaltung durch verdünnte Säuren hat Maas[3]) Eiweißkörper mit verdünntem Alkali behandelt. Dabei bildet sich Alkalialbuminat und außerdem Albumosen. Peptone konnten nicht gefunden werden, da sie anscheinend sofort weiter gespalten werden. Näher untersucht wurde eine „Alkalialbumose" aus Eiereiweiß; doch liefern Fibrin und Serumalbumin entsprechende Produkte. Die Alkalialbumose hat die Zusammensetzung:

C 53,57 Proz., H 7,09 Proz., N 13,62 Proz., S 2,13 Proz., O 23,49 Proz.

Sie ist linksdrehend: $\alpha_D = -49{,}4$. Sie gibt die Biuret-, Schwefelblei- und Xanthoproteinreaktion, ferner die nach Millon und Molisch, die Alkaloidreagenzien fällen. Sie ist unlöslich in Wasser und Salzlösungen, leicht löslich in Säuren und Alkalien, löslich in heißem Alkohol von 50 bis 60 Proz., unlöslich in kaltem. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 18 und 42. Bemerkenswert ist ihre Unverdaulichkeit durch Trypsin.

Durch länger dauernde Einwirkung von $^1/_2$ n-NaOH bei Körpertemperatur oder entsprechende Einwirkung von Barythydrat erhielten Kossel und Weiss[4]) aus dem Clupein Clupeone, die sich dadurch von den Säureclupeonen unterschieden, daß ein Teil des Harnstoffs abgespalten war. Bei der Säurespaltung dieser Protone fand sich daher Ornithin neben dem Arginin; auch können sie nicht mehr vollständig durch das Silberbarytverfahren gefällt werden. Es ist schon erwähnt, daß bei dieser Alkalihydrolyse gleichzeitig eine Racemisierung eintritt. Bei der Einwirkung von Alkali auf Leim bilden sich gleichfalls racemische Peptone, auch werden früh schon Aminosäuren abgespalten. Zu einer intraproteinen Abspaltung von Harnstoff kommt es dagegen nicht (vgl. Kap. III).

Atmidalbumosen.

Wenn man Fibrin oder irgend einen anderen koagulierten Eiweißkörper etwa eine Stunde lang im Autoklaven bei reichlichem Wasserzusatz auf 160° erhitzt, so entweicht Schwefelwasserstoff und Ammoniak, das Eiweiß geht ganz oder größtenteils in Lösung, in der Flüssigkeit

[1]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 373 (1909). — [2]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. 18, 123 (1907). — [3]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 61 (1900). — [4]) A. Kossel u. F. Weiss, ibid. 59, 492; 60, 311 (1909); 68, 165 (1910).

befinden sich Peptone und Albumosen, die Neumeister[1]) untersucht hat. Sie zeichnen sich durch ihre Schwerangreifbarkeit für Pepsin und Trypsin aus.

Durch länger dauerndes Erhitzen auf nur 130° bekam Salkowski[2]) aus Fleisch und aus Fibrin Produkte, die den Neumeisterschen im wesentlichen gleichen; doch zeigten sie nicht die Schwerverdaulichkeit der Neumeisterschen Präparate.

Nach Dennstedt und Hassler[3]) verhalten sich die Alkalialbumosen, nach Neumeister[1]) die Papayotinalbumosen ganz wie Atmidalbumosen. — Eine Atmidalbumose soll die Somatose sein[4]).

Die Peptone der Trypsinverdauung.

Als Durchgangsstadium entstehen bei der Trypsinverdauung auch Albumosen[5])[6]), und zwar überwiegend Deuteroalbumosen[5]). Nach Umber[7]) sind hier vielleicht öfter Verwechselungen mit Nucleinsäure vorgekommen. Bei genügend langer Einwirkung von Trypsin wird ein großer Teil des Eiweiß in Aminosäuren zerlegt, es bleibt dagegen auch bei monatelang fortgesetzter Spaltung ein eiweißartiger Rest zurück. Dies ist nach E. Fischer und Abderhalden[8]) ein Pepton oder Polypeptid, das durch Phosphorwolframsäure gefällt wird. Bei der Säurespaltung liefert es Glykokoll, Prolin, Phenylalanin, Alanin, Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure. Die drei ersten sind nur in diesem Polypeptid enthalten, die übrigen Aminosäuren auch in dem gespaltenen Anteil. Die Basen sind noch nicht bestimmt, auch ist es nicht rein dargestellt. Mit Natronlauge und Kupfersulfat gibt es zunächst eine schwach rötlichviolette Färbung, die aber bei weiterem Zusatz von Kupfer rasch in Blau umschlägt; Phosphorwolframsäure, Gerbsäure und Sublimat fällen, ebenso Platinchlorid. Eisenchlorid, Eisenchlorid und Ammonsulfat, Chromsäure und Ferrocyankalium und Essigsäure fällen nicht.

Außer diesem Polypeptid bleibt bei der Trypsinverdauung Pepton übrig, das die Biuretreaktion gibt, und das Kühne Antipepton nannte. Nach Kutscher[9]), Siegfried[10]), Mays[11]), Löwi[12]) und

---

[1]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890); **36**, 420 (1898). — [2]) E. Salkowski, Über die Einwirkung überhitzten Wassers auf Eiweiß, ibid. **34**, 190 (1896); **37**, 401 (1899). — [3]) M. Dennstedt u. F. Hassler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 489 (1906). — [4]) R. Neumeister, Deutsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 36 u. 46. — [5]) Derselbe, Zeitschr. f. Biol. **23**, 381 (1887); **24**, 267 (1887). — [6]) U. Biffi, Virchows Arch. **152**, 130 (1898). — [7]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Medizin **43**, Heft 3 und 4 (1901). — [8]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 81; **40**, 215 (1903). — [9]) F. Kutscher, ibid. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); **28**, 88 (1899); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburg 1899 [daselbst zusammenfassende Literaturübersicht]. — [10]) M. Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 3564 (1900). — [11]) K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 428 (1903). — [12]) O. Löwi, Schmiedebergs Arch. **48**, 303 (1902).

www.libtool.com.cn

Lawrow[1]) ist seine Resistenz nur relativ, durch intensive Trypsinverdauung wird es doch gespalten. Doch ist der Unterschied gegen das leicht spaltbare Eiweiß sehr groß. Während nach E. Fischer und Abderhalden Tyrosin so schnell abgespalten wird, daß es aussieht, als kristallisiere die Aminosäure einfach aus, bedarf es zum Verschwinden der Biuretreaktion im Antipepton oft Wochen und Monate. Auch Erepsin spaltet das Antipepton nur langsam[2]).

Die Antipeptone — denn er hat mehrere gefunden — haben Siegfried[3]) und seine Schüler[4]) durch Fällen mit Eisenammoniakalaun in ammonsulfatgesättigter Lösung rein dargestellt. Sie erhielten aus Fibrin das

Antipepton α . . $C_{10}H_{17}N_3O_5$ (C 46,2 Proz., H 6,74 Proz., N 16,26 Proz.),
Antipepton β . . $C_{11}H_{19}N_2O_5$ (C 48,23 „ H 7,12 „ N 15,41 „).

Sie sind wie die Pepsinpeptone ausgesprochene Säuren, zweibasische Säuren und einsäurige Basen. Die Formel muß wegen der Spaltungsprodukte vervielfacht werden. Von Salzen sind die Zink- und Barytsalze analysiert. Die Fällungsreaktionen sind die früher beschriebenen, von Farbenreaktionen geben die Antipeptone nur die Biuret- und die Xanthoproteinreaktion. Sie sind linksdrehend:

Antipepton α . . . . . $\alpha_D^{20} = -24{,}5$,
Antipepton β . . . . . $\alpha_D^{20} = -32{,}4$.

Die Salze drehen stärker. Bei der Carbaminoreaktion reagieren sie als einheitliche Körper.

Bei der Säurespaltung entstehen aus Antipepton α: Lysin, Arginin, 4 Proz. Ammoniak, 12 Proz. Glutaminsäure, Asparaginsäure und noch andere Aminosäuren. Antipepton β liefert: Lysin, Arginin, 3 Proz. Ammoniak und Glutaminsäure. Die Basen machen nur ein Viertel des Stickstoffs aus, so daß noch reichlich Monoaminosäuren vorhanden sein müssen.

Aus Leim entsteht durch tryptische Verdauung ein Antipepton

$C_{19}H_{30}N_6O_9$ (C 46,74 Proz., H 6,2 Proz., N 17,36 Proz.)
$\alpha_D = -100{,}8$.

Die Eigenschaften sind im übrigen die gleichen; durch Säurespaltung entstehen Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Glykokoll. Durch vorsichtige Säurespaltung entsteht ein Kyrin. Krüger beschreibt neben diesem noch ein anderes Pepton, dessen Drehung $\alpha_D = -64{,}3$ ist.

---

[1]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 513 (1899). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [3]) M. Siegfried, ibid. **27**, 335 (1899); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, III, 2851 (1900); **33**, III, 3564 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 164 (1902); **38**, 259 (1903); **45**, 252 (1905); S. u. H. Liebermann, ibid. **54**, 437 (1908). — [4]) Fr. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 265 (1903) [in dieser Arbeit stehen die definitiven Angaben]; T. R. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903); W. Neumann, ibid. **45**, 216 (1905) [Physikalische Konstanten].

www.libtool.com.cn

Die Fibrinantipeptone entstehen nicht nur direkt aus Eiweiß, sondern auch neben Tyrosin, Tryptophan und Arginin durch tryptische Verdauung des Pepsinpeptons.

Aus Sturin erhielten Kossel und Matthews[1]) ein Trypsinpepton von der Zusammensetzung $C_{18}H_{35}N_7O_5$, also ein Proton, dessen Silbersalz schön kristallisierte. Auch aus Clupein entstehen durch Trypsin und Erepsin zunächst Protone.

Auch die anderen proteolytischen Fermente bilden, wie früher erwähnt, als Durchgangs- oder Endprodukte Albumosen oder Peptone, von denen indessen nur die durch Papayotin entstehenden von Neumeister[2]), Mendel[3])[4]), Ingraham[4]), Kurajeff[5]) und Siegfried[6]) untersucht wurden. Es bildet nach Mendel die gleichen Albumosen wie das Pepsin nach Pick, nach Siegfried saure Peptone, die den Peptonen der Pepsin- und Trypsinverdauung ähneln. Wie die anderen proteolytischen Fermente ruft es nach Kurajeff und Ingraham in Albumoselösungen einen Niederschlag hervor. Das Antweilersche Pepton ist durch Papayotin verdautes Fleisch[7]).

Vorkommen von Albumosen und Peptonen.

Im Mageninhalt[8]) findet man alle Pepsinalbumosen, daneben relativ wenig Peptone; in dem Chymus, der in den Darm übertritt, findet man überwiegend Peptone[9]), neben denen dann in steigendem Maße Aminosäuren auftreten. Am Ende des Dünndarms findet man kaum noch Peptone. Es ist das Verdienst Neumeisters[10]), festgestellt zu haben, daß für gewöhnlich kein Teil des menschlichen oder tierischen Organismus, mit Ausnahme des Verdauungstraktus, nachweisbare Mengen von Albumosen oder Pepton enthält. Die gegenteiligen Angaben der Autoren erklären sich aus der Schwierigkeit, die unter Umständen die völlige Abscheidung des Eiweiß macht; die nach der Koagulation übrig gebliebenen Reste sind dann für präexistierende Albumosen gehalten worden. Neumeisters Angaben über das Fehlen von Albumosen im

---

[1]) A. Kossel u. A. Matthews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 190 (1898). — [2]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890). — [3]) L. B. Mendel u. F. P. Underhill, Transactions of the Connecticut Academy of Arts and Sciences XI, Oktober 1901. — [4]) L. B. Mendel, Amer. Journ. of Medical Sciences, August 1902. — [5]) D. Kurajeff, Hofmeisters Beitr. **1**, 121 (1901). — [6]) M. Siegfried (u. Tittmann), Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 259 (1903). — [7]) J. Munk, Therapeutische Monatshefte 1888, S. 176; R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890). — [8]) E. Zunz, Acad. Roy. de Medicine de Belgique **13**, Heft 3 (1904); **19**, Heft 3 u. 7 (1907); **20**, Heft 1 (1908); 30. April 1910; Rev. de l'Université de Bruxelles, Juni-Juli 1903; Ann. de la Société des Sciences med. et natur. de Bruxelles **13**, Heft 1 (1904); Arch. intern. de Pharm. **15**, 203 (1905); Ergebnisse der Physiol. **5**, 622 (1906). — [9]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 185 (1905). — [10]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **24**, 272 (1888).

Plasma sind wiederholt bestätigt worden[1]). Indessen dürfen diese negativen Befunde nicht überschätzt werden; denn Borchardt[2]) hat mit Bestimmtheit gezeigt, daß Albumosen der normalen Verdauung die Darmwand passieren und in den Organen gefunden werden können.

www.libtool.com.cn

Unter pathologischen Umständen, bei Eiterungen[3]), bei der Einschmelzung und Resorption von Exsudaten[4]) und ähnlichen Prozessen kommt es zur Bildung von Albumosen im Innern des tierischen Organismus. Durch autolytische Vorgänge werden sie postmortal gelegentlich schnell und reichlich gebildet, z. B. bei der Phosphorvergiftung[5]). Ferner hat sich aus den Untersuchungen von Krehl[6]) eine nahe Beziehung von im Blut kreisenden Albumosen zum Fieber ergeben; der temperatursteigernde Bestandteil des Kochschen Tuberkulins sind die Albumosen des Nährbodens[7]), und ebenso sind im Sputum[8]) Albumosen beobachtet worden. Bei allen diesen Prozessen wurden nun stets auch Albumosen im Harn gefunden, dagegen niemals Pepton. Die sogenannte Harnalbumose von Bence-Jones ist keine Albumose, sondern ein koagulierbares Eiweiß (vgl. Spezieller Teil). Was den Nachweis der Albumosen im Harn anlangt[9]), so ist die Beobachtung von Stokvis[10]) und Salkowski[11]) zu erwähnen, daß das Urobilin mit Natronlauge und Kupfersulfat eine Färbung gibt, welche von der der Biuretreaktion nicht zu unterscheiden ist. Beide warnen daher vor Verwechselung der durch Albumosen bedingten Biuretreaktion im Harn mit dem Urobilin.

Oxyproteinsäure.

In mancher Beziehung an die Albumosen, in anderer an das Polypeptid der Trypsinverdauung erinnert ein Körper, der in reichlicher Menge im Harn vorkommt. Er ist zuerst von Bondzyński und Gottlieb[12]) beobachtet und Oxyproteinsäure genannt worden, da er in seiner Zusammensetzung an die Eiweißkörper erinnert, aber viel mehr Sauerstoff enthält.

---

[1]) E. Abderhalden u. C. Oppenheimer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 155 (1904). — [2]) L. Borchardt, ibid. **51**, 506 (1907); **57**, 305 (1908); Derselbe u. H. Lippmann, Biochem. Zeitschr. **25**, 6 (1910). — [3]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 268 (1880). — [4]) Fr. Müller, Verh. d. Naturf. Ges. zu Basel **13**, 308 (1901); O. Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 604 (1901). — [5]) F. Soetbeer (u. O. Cohnheim), Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **50**, 294 (1903). — [6]) L. Krehl, ibid. **35**, 222 (1893); Derselbe u. M. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**, 501 (1894); Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **38**, 248 (1897); L. Krehl, Pathol. Physiol., Leipzig 1898. — [7]) M. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**, 39 (1894). — [8]) H. Kossel, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 149 (1888); E. Stadelmann, ibid. **16**, 128 (1889); O. Simon, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **49**, 449 (1903). — [9]) F. Hofmeister, Über den Nachweis von Pepton im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 251 (1880). — [10]) H. B. J. Stokvis, Zeitschr. f. Biol. **34**, 466 (1896). — [11]) E. Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 17. — [12]) S. Bondzyński u. R. Gottlieb, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1897, Nr. 33.

www.libtool.com.cn

Die Analyse (des Baryumsalzes) ergab:

C 39,3 Proz., H 6,2 Proz., N 14,82 Proz., S 2,42 Proz., O 37,51 Proz.,

woraus sich berechnen würde

$$C_{43}H_{82}N_{14}O_{31}S.$$

Zur Darstellung wurde der Harn eingedampft, angesäuert und mit Alkohol aufgenommen, in dem sich die Säure neben Harnstoff und anderem löst. Dann wird sie in wässerige Lösung überführt, Barythydrat zugesetzt, und nun das Baryumsalz mit viel Alkohol gefällt. Auch salpetersaures und schwefelsaures Quecksilberoxyd fällen, nicht aber Phosphorwolframsäure; sie dialysiert, aber nur langsam [1]).

Die Oxyproteinsäure ist dann später von Bondzyński und seinen Mitarbeitern [2]), von Pregl [1]) und v. Fürth [3]) weiter untersucht worden.

Die Eiweißnatur der Oxyproteinsäure wurde dadurch sichergestellt, daß sie bei der Säurehydrolyse nach Abderhalden und Pregl große Mengen von Glykokoll liefert und daneben kleinere Mengen von Alanin, Leucin, Phenylalanin, Glutamin- und vermutlich Asparaginsäure. Sie gibt die Millonsche, aber nicht die Biuretreaktion. Bondzyński hat die Oxyproteinsäure, die bisher von keinem der Untersucher ganz rein dargestellt wurde, in mehrere Fraktionen zerlegt, und denkt auch an eine Beziehung zu einem der Harnfarbstoffe, dem Urochrom.

Die Oxyproteinsäure ist vermutlich die Muttersubstanz des Glykokolls, das Embden [4]) in allen menschlichen Harnen gefunden hat. Über etwaige Beziehungen zu dem Harnmucoid siehe dort. Menschlicher Harn enthält nach Bondzyński und Gottlieb 3 bis 4 g pro Tag, nach Pregl noch mehr. 4 bis 5 Proz. des Gesamtstickstoffs und eine gewisse Menge des unoxydierten Schwefels kommen auf sie. Auch der Hundeharn ist reich daran. Weiss und Ginsberg machen Angaben über Beziehungen zum Stoffwechsel, Gawinski über das Verhalten in Krankheiten.

Umwandlungsprodukte oder Teile der Oxyproteinsäure sind die Uroprotsäure [5]) und Uroferrinsäure [6]).

Die Fleischsäure.

Wie Kemmerich [7]) angegeben hat, und Mays [8]) bestätigen konnte, enthält Kemmerichs Fleischextrakt Albumosen und Peptone,

---

[1]) F. Pregl, Pflügers Arch. **75**, 87 (1899) [daselbst Literatur]; E. Abderhalden u. F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 19 (1905). — [2]) St. Bondzyński, St. Dombrowski u. K. Panek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 83 (1905); St. Dombrowski, ibid. **54**, 188, 390 (1908); J. Browinski, ibid. **58**, 134; W. Gawinski, ibid. **58**, 454 (1909). — [3]) W. Ginsberg, Beitr. chem. Phys. u. Path. **10**, 411 (1907); M. Weiss, Biochem. Zeitschr. **27**, 175 (1910). — [4]) G. Embden u. H. Reese, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 411 (1905). — [5]) M. Cloëtta, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **40**, 27 (1897). — [6]) O. Thiele, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 251 (1903). — [7]) E. Kemmerich, ibid. **18**, 409 (1893). — [8]) K. Mays, Zeitschr. f. Biol. **34**, 268 (1896).

die wahrscheinlich durch Umwandlung schlecht koagulabler Eiweißkörper des Muskels entstanden sind. Doch kommen nach Mays auch präformierte unkoagulierbare Eiweißkörper im Muskel vor. Ein solcher Körper ist die Fleischsäure, die Siegfried[1]) und seine Schüler[2]) aus Kemmerichs Fleischextrakt, nach vorheriger Entfernung der Phosphate, durch Fällen mit Eisenchlorid darstellten. Sie stimmt in Zusammensetzung und Eigenschaften mit einem der Antipeptone überein; die Analysen stimmen auf die Formel

$$C_{10}H_{15}N_3O_5.$$

Auf diese Formel bezogen ist sie einbasisch. Sie gibt eine intensive, rote Biuretreaktion, sonst keine Farbenreaktionen und wird von den Alkaloidreagenzien gefällt. Durch Ammonsulfat wird sie nicht ausgesalzen. Als Spaltungsprodukte wurden Ammoniak, Kohlensäure, Lysin, Arginin, Leucin und Bernsteinsäure gefunden. Wichtiger noch sind ihre Derivate, die Phosphorfleischsäure, die viel Phosphor enthält, und die Siegfried als ein Nucleon bezeichnet, und das eisen- und phosphorhaltige Karniferrin. Das Karniferrin findet sich in geringer Menge im Harn, in den Muskeln und in der Kuhmilch, in etwas größerer Menge in der Frauenmilch. Siegfried schreibt ihnen dort, zumal in den Muskeln, eine erhebliche biologische Bedeutung zu; doch wird die Einheitlichkeit dieser Derivate von Folin[3]) und Kutscher[4]) bestritten.

Liebigs Fleischextrakt enthält Albumosen, außerdem Alanin und Glutaminsäure[5]).

Bei einem wirbellosen Tier, der Seeschnecke Tritonium nodosum, fand Henze[6]) in den Speicheldrüsen neben Asparaginsäure einen Körper, der nach seinen Reaktionen ein Pepton ist.

Aus ungekeimten Pflanzensamen (von Lupinus luteus) isolierten Siegfried und Mack[7]) in einer Menge von 100 g auf 80 kg Samen

---

[1]) M. Siegfried, Über Fleischsäure, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1894, S. 401; Zur Kenntnis der Phosphorfleischsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); **22**, 575 (1897); Über Antipepton I, ibid. **27**, 335 (1899); **28**, 524 (1899). — [2]) W. S. Hall, Resorption des Karniferrins, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1894, S. 455; C. W. Rockwood, Fleischsäure im Harn, ibid. 1895, S. 1; P. Balke u. Ide, Quantitative Bestimmung der Phosphorfleischsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 380 (1895); F. R. Krüger, ibid. **22**, 45 (1896); P. Balke, Spaltungsprodukte des Karniferrins, ibid. **22**, 248 (1896); Martin Müller, Über den Gehalt der menschlichen Muskeln an Nucleon, ibid. **22**, 561 (1897); K. Wittmaack, Nucleongehalt der Milch, ibid. **22**, 567 (1897); R. T. Krüger, ibid. **28**, 535 (1899); I. J. R. Macleod, ibid. **28**, 535 (1899). — [3]) O. Folin, Über einige Bestandteile von Wittes Pepton, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 152 (1898). — [4]) Fr. Kutscher, Über das Antipepton, I bis III, ibid. **25**, 195 (1898); **26**, 110 (1898); **28**, 88 (1899). — [5]) K. Micko, ibid. **56**, 180 (1908). — [6]) M. Henze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 348 (1901). — [7]) W. R. Mack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 259 (1904).

www.Antibodi.com.cn

ein Pepton, das in seinen Eigenschaften mit den Pepsinpeptonen übereinstimmt. Die Analysen führten zu der Formel

$$C_{32}H_{56}N_8O_{16}.$$

Bei der Säurespaltung konnten Lysin, Arginin und Glutaminsäure isoliert werden. — Tierkohle absorbiert dies Pepton ganz.

Ferner kann man nach den eingehenden Beschreibungen von Osborne[1]) aus den ungekeimten Samen nahezu aller Kulturgewächse, Getreidearten, Leguminosen und Ölsamen, neben den nativen Eiweißkörpern kleinere, selten etwas größere Mengen von Albumosen isolieren, die etwa die Eigenschaften der Pepsinalbumosen haben. Ob dieselben in den lebenden Samen präformiert sind, ist fraglich, da die Samen alle für die spätere Keimung proteolytische Fermente enthalten, die während der Extraktion die Eiweißkörper angreifen können.

[1]) T. B. Osborne, Ergebnisse d. Physiol. 10, 47 (1910).

www.libtool.com.cn

Kapitel V.

Die Eiweißsalze.

1. Theoretisches.

Wie in Kap. III auseinandergesetzt ist, sind die Eiweißkörper in chemischer Beziehung Aminosäuren. Das Verhalten der Aminosäuren hat eine eingehende Untersuchung durch Bredig [1]) und Winkelblech [2]) erfahren: Bredig bezeichnet Körper, die sowohl H-Ionen als OH-Ionen abspalten können, also sowohl Säuren wie Basen sind, als amphotere Elektrolyte. Die gleichzeitige Anwesenheit der NH_2- und der COOH-Gruppe in einem Molekül schwächt beide so weit ab, daß die Aminosäuren sehr schwache Basen und sehr schwache Säuren sind. Sie sind aber wirkliche Säuren und Basen, können als solche Salze sowohl mit Basen wie mit Säuren bilden, leiten den elektrischen Strom und folgen allen sonstigen Gesetzen, die Arrhenius für wässerige Lösungen von Salzen, Säuren und Basen aufgestellt hat. Davon ist für ihr Verständnis am wichtigsten die starke hydrolytische Dissoziation. Darunter versteht man bekanntlich die Zerlegung eines Salzes durch die Ionen des Wassers. Ist beispielsweise Salzsäure, also eine starke Säure in äquivalenten Mengen mit Natronlauge, also einer starken Base, in Wasser gelöst, „so neutralisieren sie sich gegenseitig, es entsteht ein neutral reagierendes Salz. Diesem Prozeß wirkt nun aber ein zweiter entgegen: das Wasser enthält, wenn auch in geringer Anzahl, H- und OH-Ionen, es ist selbst je nachdem eine schwache Säure oder Base und ist daher bestrebt, das gebildete Salz wieder zu zerlegen. Besitzen nun die Säure sowohl wie die Base eine hohe Affinität zueinander, so kommt dieser zweite, der Neutralisierung entgegenwirkende Prozeß nicht zum Vorschein, die Lösung reagiert tatsächlich neutral. Anders hingegen, wenn die Base nicht Natronlauge ist, sondern eine so schwache Base, wie es die Aminosäuren sind, so daß neben ihrer geringen Stärke die basische Eigenschaft des Wassers ins Gewicht fällt. In diesem Falle wird nur mehr ein Teil

---

[1]) G. Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie 1899, Nr. 2. — [2]) K. Winkelblech, Über amphotere Elektrolyte und innere Salze, Leipziger Dissertation, 1901; Zeitschr. f. physikal. Chem. **36**, 546 (1901).

www.ddbook.com.cn

des Salzes als solches vorhanden sein, der andere Teil aber in Säure und Base zerfallen, indem die H-Ionen des Wassers sich mit dem sauren, die OH-Ionen mit dem basischen Bestandteil des Salzes verbinden. Das Salz wird also durch das Wasser zerlegt, d. h. ‚hydrolytisch dissoziiert'" [1]). Die durch Hydrolyse frei gewordenen Bestandteile des Salzes verhalten sich nun aber verschieden: die starke Salzsäure zerfällt zum größten Teil in ihre Ionen, H und Cl, die schwachbasische Aminosäure spaltet nur wenig OH-Ionen ab und ist in der Hauptsache undissoziiert vorhanden. Beim umgekehrten Falle, bei dem Salz der Aminosäure als Säure etwa mit Natronlauge, wird durch hydrolytische Dissoziation Aminosäure und Natronlauge frei, die als starke Base zum größten Teil in ihre Ionen zerfällt. Ist endlich die Aminosäure allein in Lösung, so bildet diese ein inneres Salz oder vielleicht ein Salz aus 2 Molekülen Aminosäure. Auch dieses Salz unterliegt wieder der hydrolytischen Dissoziation, und da hier beide Teile sehr schwach sind, so ist die Hydrolyse eine fast vollständige, und der Zerfall der hydrolytischen Moleküle in Ionen ist minimal. Nach Winkelblech enthält eine wässerige Lösung von Glykokoll 99,967 Proz. als solches, das durch Hydrolyse frei geworden ist, der minimale Rest sind neutrales Salz und wenige Ionen.

Die drei möglichen Formen von Glykokoll in wässeriger Lösung verhalten sich folgendermaßen:

1. H_2NCH_2COOH. Die Lösung enthält äußerst wenig Ionen und gleich viele H und OH; sie reagiert daher neutral und leitet den elektrischen Strom fast gar nicht.

2. $HCl.H_2NCH_2COOH$. Durch Hydrolyse wird neutrales Glykokoll und saure Salzsäure frei, die ihrerseits wieder in H- und Cl-Ionen zerfällt. Die Lösung reagiert stark sauer und leitet den elektrischen Strom teils wie Salzsäure, teils wie ein salzsaures Salz.

3. H_2NCH_2COONa. Durch Hydrolyse wird neutrales Glykokoll und basische Natronlauge frei, die in OH- und Na-Ionen zerfällt. Die Lösung reagiert stark alkalisch und leitet den Strom teils wie Natronlauge, teils wie ein Salz derselben.

Die Doppelnatur der Aminosäuren als Säure und Base zugleich wird beseitigt, wenn eine ihrer beiden Gruppen besetzt ist; Beispiele sind in Kap. II erwähnt (Ester, Formoltitrierung usw.). Durch Antreten einer zweiten NH_2- oder COOH-Gruppe wird der allgemeine Charakter der Aminosäuren nicht verändert, aber der basische Charakter überwiegt beim Lysin, der saure bei der Glutaminsäure, während beide amphotere Elektrolyte bleiben [2]).

---

[1]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [2]) A. Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 476 (1906); Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **118**, 539 (1907).

Genau so wie die Aminosäuren verhalten sich nun nach Sjöqvist [1]), Cohnheim [2]), Cohnheim und Krieger [3]), Erb [4]), Bugarszky und Liebermann [5]), v. Rhorer [6]), Hardy [7]) und Robertson [8]) die Eiweißkörper. Bei Abwesenheit von Säuren oder Basen sind die Mehrzahl der Eiweißkörper neutrale Stoffe, die den elektrischen Strom nicht oder ganz unbedeutend leiten [7]) [9]). Mit Säuren und Basen bilden sie dagegen Salze [10]), in denen das Eiweiß je nachdem Anion oder Kation ist, nach der Kathode oder Anode wandert [7]). Ein Teil der Eiweißkörper kann allerdings auch stärker sauer oder basisch sein, ohne darum aufzuhören, amphoterer Elektrolyt zu sein.

Die Eiweißkörper sind Basen, wenn auch so schwache, daß nach v. Rhorer das Eiweiß als Base nur 500mal stärker ist als destilliertes Wasser und nach Sjöqvist das Eiereiweiß noch 74,2mal schwächer ist als Anilin; sie bilden mit Säuren Salze, aber diese Salze sind weitgehend hydrolysiert. Nach Erb beträgt die Hydrolyse der salzsauren Eiweißkörper bis zu 88 Proz., d. h. noch viel mehr, als selbst bei den Aminosäuren; vielleicht hängt das mit dem eigenartigen Verhalten der Peptidbindungen zusammen. Nun liegt es aber im Wesen der Hydrolyse, wie sie von Arrhenius, Ley [11]) u. a. studiert worden ist, daß sie, auch abgesehen von der Temperatur, nicht konstant ist, sondern sie schwankt mit der absoluten und der relativen Menge beider Komponenten. Sie hängt ab 1. von der Konzentration, 2. von dem Überschuß der Salzsäure. Mit steigender Konzentration nimmt die Hydrolyse ab, so daß verdünnte Lösungen mehr freie Salzsäure und weniger salzsaures Eiweiß enthalten als konzentrierte. Viel wirksamer ist ein Überschuß von Salzsäure, der die Hydrolyse verringert; bei starkem Salzsäureüberschuß ist die hydrolytische Dissoziation fast Null, während 80 bis 90 Proz. hydrolysiert sind, wenn Säure und Eiweiß in äquivalenten Lösungen vorhanden sind. Am genauesten sind diese Erscheinungen von Erb studiert worden, der auch zuerst reine Eiweißkörper, Serumalbumin, Eieralbumin, Edestin und Heteroalbumose untersucht hat. Er fand beim Edestin beispielsweise, daß 1 g Edestin bei sehr großem Salzsäureüberschuß 212 mg HCl

[1]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. 5, 277 (1894) [daselbst die ältere Literatur]; 6, 255 (1895); Zeitschr. f. klin. Med. 32, 451 (1896). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie 33, 489 (1896). — [3]) Derselbe u. H. Krieger, ibid. 40, 95 (1900). — [4]) W. Erb, ibid. 41, 309 (1901). — [5]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 72, 51 (1898). — [6]) L. v. Rhorer, ibid. 90, 368 (1902). — [7]) W. B. Hardy, Journ. of Phys. 24, 288 (1899); 33, 251 (1905). — [8]) T. Brailsford Robertson, Journ. of Physical Chemistry 11, 542 (1907); 12, 473 (1908); 14, 528 (1910). Journ. of Biolog. Chem. 2, 317 (1907); 5, 147 (1908); 6, 313 (1909); Ergebnisse d. Physiol. 10, 265 bis 290 (1910) [daselbst eine sehr reichhaltige Literaturübersicht]. — [9]) L. Michaelis (u. B. Mostynski), Biochem. Zeitschr. 19, 181 (1909); 24, 79 (1910). — [10]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. 5, 277 (1894) [daselbst die ältere Literatur]; 6, 255 (1895); Zeitschr. f. klin. Med. 32, 451 (1896). — [11]) H. Ley, Zeitschr. f. physikal. Chem. 30, 193 (1899).

www.hotbook.com.cn

äquivalent ist, während es bei fehlendem Überschuß nur 26 mg zu binden vermag, d. h. 12 Proz. der obigen Zahl; 88 Proz. der Salzsäure sind durch Hydrolyse in Freiheit gesetzt. Wenn man Serumalbumin in $^1/_{10}$ n-Salzsäure löst, so bindet 1 g 0,104 g HCl; verdünnt man die Lösung mit $^1/_{10}$ n-HCl auf das Doppelte, so bindet es 0,142 g, verdünnt man es mit Salzsäure auf das Vierfache, so bindet es 0,204 g. Sjöqvist fand nach anderer Methode ein Bindungsvermögen von 0,12 bis 0,13 g. Nicht nur die maximale Bindungsfähigkeit erwies sich bei den einzelnen Eiweißkörpern different, sondern auch der Verlauf der Kurve, die die Abhängigkeit der Dissoziation von der Konzentration und dem Säureüberschuß angibt. Ist statt der Salzsäure eine andere schwächere Säure vorhanden, so wird die Dissoziation noch größer.

Ganz entsprechend verhält sich das Eiweiß, wenn es Säure ist und mit Basen Salze bildet; bei dem eiweißsauren Natron haben Bugarszky und Liebermann [1]) und Spiro und Pemsel [2]) starke und wechselnde Hydrolyse gefunden. Bei den Salzen des Caseins mit Kalilauge fand Robertson, daß 1 g Casein bindet

bei starkem Überschuß von Alkali	$180 . 10^{-5}$ g-Mol.	(0,1 g)	KOH
bei dem auf Lackmus neutralen Punkt . .	$51 . 10^{-5}$ „	(0,056 g)	„
bei der geringsten Menge Alkali, die Casein in Lösung hält	$11{,}4 . 10^{-5}$ „	(0,006 g)	„

Ein wesentlicher Unterschied besteht allerdings zwischen dem Eiweiß und den einfachen Aminosäuren: die Eiweißkörper sind vielsäurige Basen und vielbasische Säuren. Nach dem Vergleich zwischen dem von Erb ermittelten Äquivalentgewicht und dem aus der prozentischen Zusammensetzung berechneten Mindestmolekulargewicht muß das Eieralbumin mindestens 35 säurig, das Serumalbumin mindestens 56 säurig sein. Auch nach Sjöqvist ist das Eieralbumin noch mindestens 19 säurig. Nach Laqueur und Sackur [3]) ist das Casein als Säure vier- bis sechsbasisch, bei einem Vergleich der Robertsonschen Zahlen mit dem aus der Zusammensetzung berechneten Mindestgewicht ergibt sich, daß es mindestens 14 säurig ist. Da sich unter den Aminosäuren zweibasische Säuren, Asparagin- und Glutaminsäure, und zweisäurige Basen, Ornithin und Lysin, befinden, so wäre es möglich, daß auf diesen die Polyvalenz der Eiweißkörper beruht. Es ist aber auch denkbar, daß wenigstens für die Baseneigenschaft auch die Peptidbindungen in Frage kommen; hat doch Siegfried [4]) mittels der Carbaminoreaktion gezeigt, daß die Peptidbindung sich verhält, als ob sie ein teilweise ersetzbares Wasserstoffatom enthielte. Mit diesem abnormen Verhalten steht vielleicht das auch in anderer Beziehung von den sonstigen Gesetzen der Hydrolyse einiger-

[1]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **72**, 51 (1898). — [2]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 233 (1898). — [3]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 193 (1902). — [4]) M. Siegfried u. H. Liebermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 437 (1908).

maßen abweichende Verhalten der Eiweißsalze bei verschiedener Konzentration und verschiedener Temperatur in Beziehung, das Siegfried [1]) bei Peptonen, Robertson [2]) bei den Natrium- und Ammoniumsalzen des Caseins beobachtet haben. Im Prinzip ist das Verhalten der Eiweißkörper bei der Salzbildung aufgeklärt, in den Einzelheiten liegen noch genug ungelöste Probleme vor.

Die hydrolytische Dissoziation bewirkt also, daß 1 g Eiweiß je nach der beiderseitigen Konzentration und der Natur der mit ihm zusammentretenden Basen und Säuren ganz verschiedene Mengen von ihnen neutralisiert, und diese Erscheinung hat dem Verständnis lange die größten Schwierigkeiten bereitet. Sjöqvist war der erste, der mit klaren Worten von den salzsauren Salzen der Eiweißkörper gesprochen und ihre Eigenschaften aus den Arrheniusschen Gesetzen entwickelt hat. Aber auch in den letzten Jahren hat die Ansicht Vertreter gefunden, daß es sich bei der Reaktion von Eiweiß mit Säuren und Basen gar nicht um Salzbildung handele, sondern um einen „Verteilungsvorgang", um „Adsorption" und ähnliches. Für das Verhalten kolloidaler Metalle und anderer Kolloide zueinander und zu Kristalloiden gleicher oder entgegengesetzter elektrischer Ladung sind eine Reihe Gesetzmäßigkeiten ermittelt worden; die natürlichen Eiweißkörper sind Kolloide, und so konnte ein Teil dieser Gesetzmäßigkeiten auf die Eiweißkörper übertragen werden [3]). Zwei Kolloide fällen sich oder flocken sich aus, können sich aber auch in Lösung halten (Schutzkolloid); Salze, die außerdem in Lösung sind, können je nach den Bedingungen die Ausflockung herbeiführen oder hemmen. In der Übertragung der Kolloid- auf die Eiweißchemie und in der Bezeichnung dieser Vorgänge als physikalischer, nicht chemischer Natur darf man indessen nicht zu weit gehen. Eine gute Kritik der Lehre von den „Adsorptionsvorgängen" gibt Robertson [4]).

Die auffälligste hierher gehörige Erscheinung ist die, daß bei den Eiweißfällungen in der Regel eine bestimmte optimale Beziehung zwischen dem Eiweiß und dem Fällungsmittel bestehen muß. Wenn man Natriumsulfat mit wechselnden Mengen Chlorbaryum vermischt, so fällt die gesamte einander äquivalente Menge aus, und das überschüssige Baryumsalz oder Sulfat bleibt in Lösung. Versetzt man aber Leim mit steigenden Mengen Gerbsäure, so kommt es nur bei einem ganz bestimmten Mengenverhältnis zur Bildung eines Niederschlages, sonst löst er sich

[1]) M. Siegfried u. H. Liebermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 252 (1905). — [2]) T. B. Robertson, Journ. of Physical Chem. **11**, 542 (1907); **12**, 473 (1908); Journ. of Biol. Chem. **5**, 147 (1908). — [3]) J. Billitzer, Zeitschr. f. physikal. Chem. **45**, 307 (1903); **51**, 129 (1905); W. Biltz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1095, 1766 (1904); H. Bechhold, Zeitschr. f. physikal. Chem. **48**, 385 (1904) [Literatur]; M. Neisser u. U. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904, I, 465, 827; L. Michaelis und P. Rona, Biochem. Zeitschr. **27**, 38 (1910). — [4]) T. Brailsford Robertson, Zeitschr. f. Chemie u. Industrie der Kolloide III, Heft 2 (1908); Journ. of Biol. Chem. **4**, 35 (1908).

www.ibtool.com.cn

ganz oder teilweise wieder auf [1]). Systematisch untersucht ist die Erscheinung von Galeotti [2]) bei der Fällung von Eiweißkörpern durch Schwermetalle, wo die Niederschläge auch nur bei bestimmten Mengenverhältnissen und Konzentrationen entstehen, bei anderen Verhältnissen, z. B. in einem Überschuß sowohl von Eiweiß wie von Kupfersulfat wieder gelöst werden. Es ist einigermaßen beliebig, ob man hier von der Bildung eines Albuminates sprechen will, das in Wasser unlöslich, im Überschuß der Gerbsäure, des Eiweiß oder des Kupfersulfats löslich ist, oder ob man die Ausdrucksweise der Kolloidchemie anwendet. Doch findet man die Bedeutung der Mengenverhältnisse ganz ebenso bei den Peptonen, die keine Kolloide sind, und auch bei der Fällung des Arginins und anderer Basen durch Pikrinsäure oder Phosphorwolframsäure beobachtet man ganz entsprechend eine Auflösung durch einen Überschuß des Reagens, so daß es richtiger erscheint, auch beim Eiweiß von Salzbildung zu sprechen.

Die hydrolytische Dissoziation ist bei der Untersuchung jeder eiweißhaltigen Flüssigkeit zu berücksichtigen. Denn zwischen dem Wasser, den Säuren und Basen und dem Eiweiß besteht für die jeweilige Konzentration ein Gleichgewichtszustand, der verschoben wird, sobald sich einer der Faktoren ändert [3]). Infolgedessen ist es unmöglich, die Azidität oder Basizität einer Eiweißlösung zu titrieren. Denn mit jedem Kubikzentimeter NaOH, den man zu einer salzsauren Eiweißlösung hinzusetzt, verringert sich der Salzsäureüberschuß, vermehrt sich daher die Dissoziation, bis schließlich nahezu alle Salzsäure vom Eiweiß abgespalten, also frei wird. Da jeder Zusatz den Gleichgewichtszustand verschiebt, darf man zur Basizitätsbestimmung des Eiweiß kinetische, d. h. Methoden, die auf der Entfernung oder dem Verbrauch einer der Komponenten beruhen, nicht anwenden. Infolgedessen ist die Basizität des Eiweiß von Cohnheim durch Messung der Zuckerinversion gemessen worden, die die überschüssige Salzsäure bewirkt. Noch wichtiger ist die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit, wie sie Sjöqvist, Bugarszky und Liebermann, oder die Messung der Ionenkonzentration mit Gasketten, wie sie Robertson u. a. ausgeführt haben. Auch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gibt Aufschlüsse (Robertson).

Nur unter Kontrolle dieser physikalischen Methoden darf man kinetische Methoden anwenden: Cohnheim [4]), Spiro und Pemsel [5]) haben die salzsauren Eiweißkörper ausgesalzen, was bei ihnen ebensogut möglich ist wie bei den Eiweißen selbst, und im Filtrat die über-

---

[1]) H. Truntzel, Biochem. Zeitschr. **26**, 458 (1910). — [2]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 492 (1904); **42**, 330 (1904); V. Scaffidi, ibid. **52**, 42 (1907). — [3]) Vgl. z. B. T. Br. Robertson, Journ. of Physical Chem. **10**, 524 (1906). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 489 (1896). — [5]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 233 (1898).

schüssige Salzsäure titriert. Cohnheim und Krieger [1]) fällen die salzsauren Eiweißkörper mit den neutralen Alkaloidreagenzien und bestimmen im Filtrat die Salzsäure. Die Reaktion erfolgt nach der Gleichung:

Salzsaures Eiweiß + phosphorwolframsaures Calcium
= phosphorwolframsaures Eiweiß + Chlorcalcium.

Das unlösliche phosphorwolframsaure Eiweiß fällt aus, und man titriert nun, unbehindert von der hydrolytischen Dissoziation, im Filtrat die überschießende Säure. Mittels dieser Methode sind die Zahlen von Erb bestimmt worden. Sie ist auch für die Albumosen des Mageninhaltes anwendbar [1]).

Endlich gestattet die genauere Kenntnis der Indicatoren, die auf den Untersuchungen von Friedenthal [2]) und Salm beruht, auch deren Verwendung, also die Titration [3]). Die Unterschiede der Indicatoren sind bedeutend: nach Robertson [4]) müssen zu 100 ccm einer 8 proz. Lösung von Natriumcaseinat, die auf Lackmus neutral ist, 24 ccm $^1/_{10}$ n-Alkali hinzugefügt werden, um sie neutral gegen Phenolphthalein, und 66 ccm $^1/_{10}$ n-Säure, um sie für Kongo sauer zu machen. Ferner fand Robertson [5]) bei der Untersuchung der Salze des Caseins mit Kalium, daß man mittels Lackmus ein bestimmtes Salz feststellen kann, das relativ wenig hydrolysiert ist, und das sich von den anderen Salzen deutlich unterscheidet. Von der Differenz der Indicatoren macht man Gebrauch bei der Aciditätsbestimmung im Mageninhalt, der salzsaures Eiweiß und salzsaure Albumosen neben überschüssiger Salzsäure enthält: bei der Titration mit Phenolphthalein ergibt die Titration die volle Acidität der vorhandenen Salzsäure, gleich als wäre das basische Eiweiß gar nicht vorhanden, die sogenannte Gesamtacidität. Bei der Titrierung mit bestimmten Indicatoren „für freie Salzsäure", Phloroglucinvanillin, Tropäolin, Kongorot, Methylviolett u. a., die für H-Ionen relativ unempfindlich sind, erhält man Werte, die der Ionenkonzentration, also der hydrolytisch abgespaltenen Salzsäure ziemlich genau entsprechen [6]).

Die hydrolytische Dissoziation der Eiweißsalze spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der neutralen Reaktion der Körperflüssigkeiten und Gewebe. Durch die Eiweißkörper werden Säuren und Basen im Blut und im Protoplasma neutralisiert, andererseits können sie aber jederzeit, wenn die Konzentration sinkt, wieder abgespalten werden. Die Eiweißkörper konkurrieren hierin mit den Carbonaten und

---

[1]) O. Cohnheim u. H. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900); München. med. Wochenschr. 1900, S. 381. — [2]) H. Friedenthal, Zeitschr. f. allg. Physiol. **4** (1904). — [3]) Vgl. T. Br. Robertson, Journ. of Biol. Chem. **2**, 317 (1907). — [4]) Derselbe, ibid. **6**, 313 (1909). — [5]) Derselbe, Journ. of Physical Chem. **14**, 528 (1910). — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 489 (1896); Derselbe u. H. Krieger, ibid. **40**, 95 (1900).

Phosphaten. Nach Robertson [1]) wird durch Zusatz von 22,5 ccm $^1/_{100}$ n-Salzsäure zu 100 ccm einer 8 proz. Lösung des Serumeiweiß die Konzentration der Wasserstoffionen nur von $0{,}37 \cdot 10^{-7}$ auf $1{,}0 \cdot 10^{-7}$ gesteigert.

Eine Folge der hydrolytischen Dissoziation ist auch das Verhalten der Eiweißkörper zu den Alkaloidreagenzien. Diese bilden mit Eiweiß unlösliche Salze; bei mangelndem Säureüberschuß aber werden diese hydrolysiert und bleiben daher in Lösung. So schwache Basen wie die Eiweißkörper erfordern infolgedessen einen gewissen Säureüberschuß, um durch Phosphorwolframsäure usw. ausgefällt zu werden. Neutrale phosphorwolframsaure, pikrinsaure, gerbsaure Salze, Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium, Ferrocyankalium fällen kein Eiweiß, sie tun es nur bei saurer Reaktion. Die Reagenzien sind daher Jodquecksilberjodkalium und Salzsäure, Ferrocyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphorwolframsäure. Eine schwache Säure, wie Essig- oder Milchsäure, kann die Salzsäure nach v. Rhorer nicht ersetzen. Entsprechend verhalten sich Nuclein- und Taurocholsäure. Nur die basenreichen Histone sind so starke Basen, daß sie auch bei neutraler Reaktion gefällt werden; die noch stärker basischen Protamine fallen sogar bei alkalischer Reaktion, verhalten sich also wie die Alkaloide.

Auch in festem Zustande, als „Bodenkörper", reagieren die Eiweißkörper mit Säuren und Basen. Eine in Salzsäure schwimmende Fibrinflocke oder ein Stück koaguliertes Eiereiweiß beladen sich so mit Salzsäure, und können sie so der Lösung zum großen Teil entziehen. Die festen Salze stehen ebenfalls in Wechselwirkung mit der über ihnen befindlichen Lösung, sie spalten also ebenfalls durch Hydrolyse Säuren oder Basen ab. So zersetzen sich einmal gebildete Niederschläge von Alkaloidreagenzien ohne genügenden Säureüberschuß; ein durch Phosphorwolframsäure hervorgerufener Niederschlag löst sich wieder auf, wenn er anhaltend mit Wasser gewaschen wird, verträgt aber Waschen mit Schwefelsäure. Andererseits lassen sich beigemengte Säuren, Basen und Salze aus Eiweißniederschlägen herauswaschen. Man hat sie daher nicht als chemisch gebunden ansehen wollen und hat von einem mechanischen Mitgerissenwerden gesprochen. Die Erfahrungen Jacobys [2]) u. a. über Reinigungen von Fermenten beweisen, daß dem nicht so sein kann. Die dem Eiweiß beigemengten Körper befinden sich in chemischer, wenn auch durch Hydrolyse zu lockernder Verbindung mit ihm, und das erklärt die Schwierigkeit ihrer Entfernung.

Neben den bisher geschilderten Salzen sind nun noch andere beschrieben worden, bei denen die Säure bzw. Base in viel kleinerer Menge

[1]) T. Br. Robertson, Journ. of Biol. Chem. 7, 351 (1910). — [2]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135, 166 (1900); Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 46, 28 (1901); Hofmeisters Beitr. 1, 51 (1901).

vorhanden ist, dafür aber nicht so leicht abgespalten werden kann. Dahin gehören die von Osborne[1]) untersuchten Chloride, Dichloride, Sulfate und Nitrate, Natron- und Kalisalze des Edestins, in denen er das Äquivalentgewicht des Eiweiß zu 14300 bis 7000 berechnet, und aus denen die Säure bzw. Base auch durch starke Verdünnung und langes Waschen schwer zu entfernen ist. Ähnliche Salze des denaturierten Eiereiweiß mit Kupfer beschreibt Harnack[2]), mit Natrium Werigo[3]); sie berechnen in guter Übereinstimmung das Äquivalentgewicht des Eiweiß zu 4748. Das Äquivalentgewicht des Caseins berechnen nach derartigen Calcium-[4])[5]) und Ammoniumsalzen[6]) Hammarsten[4]), Söldner[5]) und Salkowski[6]) übereinstimmend auf etwa 5100. Robertsons Zahlen für die Menge KOH, die Casein gerade in Lösung hält, ergeben ein solches von 8000 bis 9000. Zahlen von ähnlicher Größenanordnung fanden Bülow[7]) für die Chloride, Chittenden und Whitehouse[8]) für die Schwermetallsalze des Eiereiweiß. Aus dem Kalkgehalt des Calcium-Nucleohistons läßt sich ein Äquivalentgewicht von 6000 berechnen[9]). Auf Lackmus reagieren diese Salze in der Regel neutral.

Bei diesen Salzen kann es sich um zweierlei handeln. Entweder ist die gefundene geringe Menge von Säure oder Base nur der letzte Rest, der auch bei starker Hydrolyse noch nicht abgespalten ist, und die relative Konstanz der Werte erklärt sich nur aus der durch die Löslichkeit usw. gegebenen gleichmäßigen Behandlung. Oder die sauren bzw. basischen Gruppen des Eiweiß zeigen Differenzen: eine unter ihnen bildet stabile Salze, während die anderen der geschilderten weitgehenden Hydrolyse unterliegen. Bei dem Casein und Nucleohiston, die Phosphor- und Nucleinsäure enthalten, liegt die letztere Vermutung besonders nahe; aber auch beim Edestin lassen Osbornes Erfahrungen über den konstanten Säuregehalt der Kristalle eine wirklich feste Bindung wahrscheinlich erscheinen.

Die Fähigkeit, mit Säuren und Basen als Kation und Anion Verbindungen eingehen zu können, kommt allen Eiweißkörpern und ihren eiweißähnlichen Derivaten ohne Ausnahme zu, wie bei den Aminosäuren kann aber der saure oder basische Charakter in einem Eiweiß überwiegen. So sind die Phosphoproteide und Mucine ausgesprochene Säuren, die durch Säuren gefällt werden, sich in Alkalien sehr leicht lösen, Kohlensäure austreiben und Lackmuspapier röten. Dasselbe gilt

---

[1]) T. B. Osborne, Journ. Amer. Chem. Soc. **21**, 486 (1899); Zeitschrift f. physiol. Chem. **33**, 241 (1901). — [2]) E. Harnack, ibid. **5**, 198 (1881); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3745 (1890); Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 299 (1894). — [3]) B. Werigo, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 127 (1891). — [4]) O. Hammarsten, Ges. d. Wiss. zu Upsala, 1877. — [5]) F. Söldner, Dissertation, Erlangen 1888. — [6]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [7]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [8]) R. H. Chittenden u. H. H. Whitehouse, Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 11 (1887). — [9]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901).

in schwächerem Maße von dem Globulin und wieder sehr deutlich von den Nucleoproteiden, die als Paarling die Nucleinsäure, eine ziemlich starke Säure, enthalten. Die Albumine scheinen neutral zu sein. Dagegen sind die Histone basische Körper, die durch Alkalien gefällt werden und sich in Säuren lösen; noch stärker basisch sind die in ihrem Bau abweichenden Protamine; beide bilden als Salze der Nucleinsäure manche Nucleoproteide. Die Albumosen enthalten sowohl saure wie basische Substanzen, ihr Gemenge reagiert in der Regel auf Lackmus schwach alkalisch. Die Siegfriedschen Peptone sind kräftige Säuren, aus ihnen geht durch Säurespaltung das Kyrin, eine starke Base, hervor.

Eiweißkörper und Neutralsalze.

Wenn man Eiweißkörper in einer Lösung von elektrisch neutralen Salzen auflöst, so ist die Ionenkonzentration geringer, als sie in der Salzlösung ohne Eiweiß sein würde [1]). Das Eiweiß geht also mit dem Salz oder dessen Ionen eine Verbindung ein. In verdünnten Lösungen von Chlornatrium und ähnlichen Salzen sind die Eiweißkörper in der Regel löslicher als in reinem Wasser, was sich in einer Verminderung der inneren Reibung kundgibt [2]). In konzentrierten Salzlösungen nimmt die Löslichkeit wieder ab, von bestimmten Salzen werden die Eiweißkörper bei höherer Konzentration ausgesalzen [3]), doch handelt es sich hierbei um etwas ganz anderes (vgl. Kap. VII). Die Verbindung der Eiweißkörper mit Salzen spielt bei drei Erscheinungen eine Rolle:

1. Bestimmte Eiweißkörper, die Globuline und die Heteroalbumose, sind überhaupt nur in Salzlösungen löslich, nicht in reinem Wasser. Sie werden nicht nur durch Verminderung des Salzes, auch durch bloße Verdünnung gefällt. Näheres bei den Globulinen (Spezieller Teil).

2. Wenn man Eiweiß in Gegenwart alkohollöslicher Salze ($CaCl_2$, $SrCl_2$) aus wässeriger Lösung mit Alkohol fällt, so werden diese alkohollöslichen Salze mitgefällt, und lassen sich auch durch wiederholtes Lösen und Fällen und durch Waschen mit viel Alkohol immer nur zum Teil entfernen [4]). Hierauf beruht zum großen Teil der Aschegehalt der aus den Körperflüssigkeiten und Geweben dargestellten Eiweißkörper oder der Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung. Nach Simon bindet Eiereiweiß 16 Proz. seines Gewichts an Chlorcalcium; durch wiederholtes Umfällen läßt sich diese Menge auf 8 bis 12 Proz. herabdrücken.

3. Beim Zusammenbringen von Eiweiß und Schwermetallsalzen ($CuSO_4$, $AgNO_3$) in wässeriger Lösung entsteht, wie Galeotti [5]) syste-

[1]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 330 (1904); S. La Franca, ibid. **48**, 481 (1906). — [2]) W. Pauli u. H. Handovsky, Beitr. chem. Phys. u. Pathol. **11**, 414 (1908). — [3]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 461 (1905); **48**, 473 (1906); G. Guerrini, ibid. **47**, 287 (1906). — [4]) A. Kossel, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **13**, 309 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 58 (1879); F. Simon, ibid. **66**, 70 (1910). — [5]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 492; **42**, 330 (1904); S. La Franca, ibid. **48**, 481 (1906); vgl. auch W. Pauly, Beitr. chem. Phys. u. Pathol. **6**, 233 (1906).

www.ABOOK.com.cn

matisch untersucht hat, bei bestimmten Mengenverhältnissen ein Niederschlag, der Eiweiß, Metall und Säure enthält. Bei anderen Mengenverhältnissen besteht zwar auch eine Verbindung des Eiweiß mit dem Salz, aber sie bleibt gelöst. Galeotti vermochte — ein interessanter Fall chemischen Gleichgewichts — eine Kurve zu konstruieren, aus der sich für jede Menge der drei Anteile Wasser, Eiweiß, Salz ersehen läßt, ob es zu einer Fällung kommt und wie sich diese verhält. Die Kurve zeigt, daß eine Fällung nur entsteht, wenn sich Eiweiß und Salz entsprechen. Bei einem Überschuß von Kupfersulfat, aber auch von Eiweiß, bildet sich kein Niederschlag. Der Transport von Schwermetallen durch die eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten erklärt sich hierdurch; andererseits ist in Gegenwart von Eiweiß nicht das vielleicht giftige Metall-Ion enthalten; Eiweiß kann so auch entgiften [1]). Die Niederschläge von Eiweiß mit Kupfersulfat enthalten bis zu 30 Proz. Kupfer [2]).

Die Art dieser Verbindungen von Eiweiß und Salzen ist bisher nicht aufgeklärt. Am wahrscheinlichsten ist es, daß gleichzeitig die sauren und basischen Äquivalente des Eiweiß mit Basen und Säuren Salze bilden; andererseits ist aber auch eine „molekulare Verbindung" von der Art komplexer Doppelsalze mit dem nicht ionisierten Teil des Salzes möglich [3]). Die Base und die Säure des Salzes sind immer in ziemlich genau äquivalentem Verhältnis gebunden, beide lassen sich in gleicher Weise abspalten.

Da in den Geweben und Flüssigkeiten der Pflanzen und Tiere neben dem Eiweiß immer Salze vorkommen, so müssen sich in ihnen die hier besprochenen Verbindungen bilden; die Wichtigkeit ihres ständigen Vorhandenseins wird von Jaques Löb, Robertson und Mann [4]) betont.

2. Die einzelnen Salze.

Die Chloride und Sulfate aller Eiweißkörper sind in Wasser viel löslicher als die reinen Eiweißkörper; im Gegensatz zu den meisten neutralen Eiweißen auch in ziemlich starkem Alkohol, die salzsauren Peptone nach Paal [5]) auch in absolutem Methylalkohol und Methylalkohol und Eisessig. Das nach Krieger [6]) dargestellte kristallisierte Serumalbumin ist nach Mörner [7]) das Sulfat des Eiweiß, das nach Hopkins und Pinkus [8]) kristallisierte Eieralbumin das Acetat. Daß die Magenverdauung salzsaure Albumosen und Peptone bildet, ist schon

---

[1]) La Franca, l. c. — [2]) Galeotti, l. c.; G. Bonamartini und M. Lombardi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 165 (1908). — [3]) W. B. Hardy, Journ. of Physiol. **33**, 251 (1905); J. Mellanby, ibid. **33**, 339 (1905). — [4]) G. Mann, Physiological Histology, methods and theory, Oxford 1902. — [5]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, II, 1202 (1892). — [6]) H. Krieger, Straßburger Dissertation, 1899. — [7]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [8]) F. G. Hopkins u. S. N. Pinkus, Journ. of Physiology **23**, 130 (1898).

www.biodiversitylibrary.org

erwähnt, ebenso die komplizierten Aziditätsverhältnisse, die durch ihre Hydrolyse entstehen; auch bilden sich im Magen feste Salze aus dem noch unangegriffenen Eiweiß und der Salzsäure, wodurch das sogenannte Salzsäuredefizit entsteht.

Unlöslich sind die Eiweißsalze der Salpetersäure und der Alkaloidreagenzien, worauf eben ihre Anwendung als Fällungsmittel beruht. Über die Löslichkeit der Peptonsalze s. Kap. IV. Die von Lorenz [1]) und Fuld [2]) beschriebenen Metaphosphate, die deutliche Hydrolyse zeigen, sind bei den Nucleoproteiden erwähnt.

Noch wichtiger sind die Salze der Eiweißkörper mit Ammoniak, Alkalien oder Erdalkalien, weil die sauren Eiweiße, die Phosphoproteide, die Mucine u. a. in dieser leicht löslichen Form in der Natur vorkommen. Der natürliche Schleim ist nach Friedrich Müller [3]) ein Alkalisalz des Mucins, das Casein der Milch nach Hammarsten [4]), Lehmann [5]) u. a. caseinsaurer Kalk. Auch die Reservestoffe der Pflanzensamen, die kristallinischen Phytovitelline, scheinen stets in der Form ihrer Salze vorzukommen [6]) und kristallisieren auch bei künstlichen Kristallisationsversuchen am besten als solche. Osborne [6]) macht mit Recht darauf aufmerksam, wie oft man derartige Salze der Eiweiße untersucht hat, während man die freien Eiweiße vor sich zu haben glaubte. Über die Verbindungen mit Schwermetallen siehe oben.

Auch organische Basen können mit dem Eiweiß Salze bilden; Spiro [7]) beobachtete Salze des denaturierten Eiweiß, der „Albuminsäure", mit Cholin, Pyridin, Anilin; ferner mit basenähnlichen Stoffen: Urethan, Harnstoff, Sulfoharnstoff; außerdem mit Senföl. Über die Bedeutung dieser Basen, der Kalksalze usw. für die Koagulation s. Kap. VII.

Die Salze der Eiweißkörper mit Anilinfarben.

Wenn auch schon längst (Ehrlich, Lilienfeld, Heine u. a.) die histologischen Färbungen als mikrochemische Reaktionen bezeichnet worden sind, hat doch erst M. Heidenhain [8]) in großen Versuchsreihen gezeigt, daß die meisten der in der Mikroskopie gebräuchlichen Farben mit den Eiweißkörpern der Gewebe gefärbte Salze bilden. Er hat einmal in Eiweißlösungen derartige Salze entstehen lassen, und er hat dann

---

[1]) R. Lorenz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **47**, 189 (1890). — [2]) E. Fuld, Hofmeisters Beitr. II, 155 (1902). — [3]) Fr. Müller, Schleim der Respirationsorgane, Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg 1896, S. 53. — [4]) O. Hammarsten, Kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala 1877, Sep.-Abdr. — [5]) W. Hempel u. J. Lehmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [6]) T. B. Osborne, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **21**, 486 (1899); Ergebnisse d. Physiol. **10**, 47 (1910). — [7]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 182 (1900). — [8]) M. Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 115 bis 230 (1902); **96**, 440 (1903); München. med. Wochenschr. 1902, Nr. 11; Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskop. u. mikrosk. Technik **19**, 431 (1902).

www.libtool.com.cn

festes Eiweiß, sei es in Suspension, sei es in Form mikroskopischer Schnitte, in Farblösungen gebracht und dann ebensogut eine chemische Reaktion gesehen, als wenn er Salzsäure durch unlösliches Silberoxyd zu unlöslichem Silberchlorid neutralisierte. Auch hier spielt wieder die Doppelnatur der Eiweißkörper eine Rolle, indem sie als Säuren mit Farbbasen, als Basen mit Farbsäuren reagieren. Den besten Beweis bilden die Fälle, in denen die Salze anders gefärbt sind als die freien Basen oder Säuren. So sind die Salze der Nilblaubase blau, die freie Base dagegen rot; bringt man nun die rote Base mit einer Eiweißlösung zusammen, so bildet sich eiweißsaures Nilblau, die Flüssigkeit wird blau, gerade so gut, als ob man die Lösung der Nilblaubase angesäuert hätte. Ein Beispiel für die umgekehrte Reaktion ist das Kongorot Hier ist die freie Kongosäure blau, wird aber sofort rot, wenn Eiweiß hinzugefügt wird. Festes Eiweiß, z. B. mikroskopische Schnitte, färbt sich durch Kongosäure rot, während die Lösung die überschüssige blaugefärbte Säure enthält.

Selbstverständlich sind auch hier die Gesetze der hydrolytischen Dissoziation maßgebend. Die sauren Farbstoffe wirken gut nur in saurer Lösung. Denn in neutraler Lösung hydrolysiert das gebildete farbsaure Eiweiß, und je nach der Stärke der Farbsäure kommt gar keine oder nur eine unbedeutende Färbung zustande. Säureüberschuß drängt die Hydrolyse zurück, stellt so das Salz wieder her und läßt die Salzfarbe erscheinen. Auch hier ist das Verhalten einer Eiweißlösung zu Kongorot ein deutliches Beispiel: eine Lösung von kongosaurem Eiweiß zeigt die hellrote Salzfarbe sogar, wenn die Lösung durch Essigsäure oder Salzsäure deutlich sauer ist. In einer roten alkalischen Nilblaulösung sind Eiweißflocken umgekehrt blau gefärbt. Die Heidenhainschen Arbeiten enthalten eine Fülle von Beispielen für die Gesetze der Dissoziation. Ein Teil der Anilinfarben, hauptsächlich der sauren, bildet nun außerdem mit Eiweiß unlösliche Salze und fällt daher Eiweißkörper wie die Alkaloidreagenzien. Die starke Färbung dieser Niederschläge macht sie leicht kenntlich und die Proben daher sehr empfindlich (s. Kap. I).

Ein beträchtlicher Teil der Farbstoffe, die zu mikroskopischen Färbungen verwendet werden, sind Kolloide [1]), und so gelten auch für ihre Reaktionen mit den Eiweißkörpern die komplizierteren Beziehungen, die oben etwa für Eiweiß und Gerbsäure beschrieben sind [2]).

Nun ist oben schon von den chemischen Differenzen der Eiweißkörper die Rede gewesen. Da sie alle Basen und Säuren sind, müssen sie alle mit jedem dieser Farbstoffe ein gefärbtes Salz bilden, und man sieht ja auch in der Tat bei den meisten Färbungen die Gewebe sich

---

[1]) R. Höber u. S. Chassin, Zeitschr. f. Chemie u. Industrie der Kolloide III, Heft 2 (1908). — [2]) H. Aron, Biochem. Zeitschr. 5, 413 (1907); B. H. Buxton u. H. Rahe, Beitr. chem. Phys. u. Pathol. 11, 479 (1908).

zunächst diffus färben. Aber diese Färbung ist nicht gleichmäßig beständig. Angenommen die Färbung durch einen basischen Farbstoff, so werden beim Auswaschen die Salze der schwach sauren, mehr basischen Eiweißkörper stärker hydrolysiert als die der ausgesprochenen Säuren, sie geben ihren Farbstoff leicht ab, während ihn bei der gleichen Verdünnung die sauren Eiweiße festhalten. Versetzt man in Alkohol suspendierte Flocken von neutralem Eieralbumin und saurem Casein gleichzeitig mit Kongo und mit Nilblau, macht abwechselnd sauer und alkalisch und spült dann gut aus, so ist das Casein durch Nilblau blau, das Albumin durch Kongo rot gefärbt. Durch die Fixierung werden die Eiweißkörper der Gewebe koaguliert, aber ihr chemischer Charakter wird dadurch nicht geändert (vgl. Kap. VII). Heidenhain und vor ihm Maschke[1]) und Wichmann[2]) haben die leichte Anfärbbarkeit denaturierter fester Eiweiße beschrieben: sie entreißen die Farbstoffe der über ihnen stehenden Lösung.

Die durch basische Anilinfarben leicht färbbaren Gewebe sind nach Heidenhain die Kerne, die Schleimsubstanzen, Knorpel, Amyloid und die Dotterbestandteile: sie enthalten in den Nucleoproteiden, Nucleinsäuren, Mucinen, Mucoiden und Vitellinen ausgesprochene Säuren[3]).

Unterstützt wird die elektive Färbbarkeit der Gewebe durch die erwähnte Verschiedenheit in der hydrolytischen Dissoziation, sowie durch den Kolloidcharakter der Eiweißkörper und der Farben. Zur Bildung einer festen Verbindung kommt es infolgedessen nur bei bestimmten Mengenverhältnissen; die mikroskopische Technik pflegt ja sehr ins einzelne gehende Vorschriften zu machen.

Unterstützt wird die elektive Färbbarkeit ferner durch die Fixierung der Gewebe durch Säuren oder durch Formaldehyd, das die amphoteren Elektrolyte in Säuren verwandelt. Für die chemische Begründung der histologischen Färbungs- und Härtungsmethoden sei auf das Buch von Mann[4]) verwiesen, den ersten Versuch, die Fragen systematisch zu behandeln, nachdem vereinzelte frühere Versuche [Heine][5]) auf Schwierigkeiten gestoßen waren. Welche Erfolge die Behandlung mikroskopischer Färbungen und Fixierungen als chemischer Reaktionen erzielen kann, hat Bethe[6]) gezeigt. Auch die Arbeiten von Suida[7]) und Ulrich[8]) enthalten interessante Beispiele für den Einfluß der Fixierung; der Zusammenhang zwischen Eiweißreagenzien und mikroskopischem Bild wird von Hardy[9]) erörtert.

---

[1]) O. Maschke, Botanikerzeitung **17**, 21 (1859). — [2]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). — [3]) Vgl. auch T. Br. Robertson, Journ. of Biol. Chem. **1**, 279 (1906). — [4]) G. Mann, Physiological Histology, methods and theory, Oxford 1902. — [5]) L. Heine, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 494 (1896). — [6]) A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903. — [7]) W. Suida, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 174 (1906); **68**, 381 (1910). — [8]) G. Ulrich, ibid. **55**, 25 (1908). — [9]) W. B. Hardy, Journ. of Physiol. **24**, 158 (1899).

www.libtool.com.cn

Kapitel VI.

Die Halogeneiweiße und Verwandtes.

Im Anschluß an ältere Beobachtungen von Böhm und Berg[1]) haben Blum[2]), Hofmeister[3]) und sein Schüler Kurajeff[4]), Liebrecht[5]), Hopkins[6]), Schmidt[7]) und Oswald[8]) halogenierte Eiweißkörper dargestellt. Baumann[9]), Drechsel[10]), Harnack[11]) und Mörner[12]) haben gezeigt, daß Halogeneiweiße auch in der Natur vorkommen, in der Schilddrüse der Wirbeltiere und in den Gerüsten von Schwämmen und Korallen.

Die Halogeneiweiße entstehen, wie Blum und Hofmeister übereinstimmend gezeigt haben, dadurch, daß in einem oder mehreren der ringförmigen Komplexe des Eiweiß ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert werden. Die so gebildeten Produkte verhalten sich wie die halogensubstituierten Benzole überhaupt, sie geben keine Fällungen mit Silbernitrat, sondern gestatten den Nachweis des Halogens erst nach erfolgter Verbrennung.

Jodeiweiße.

Blum und Hofmeister haben die Jodierung so vorgenommen, daß sie ein Gemenge von jodsaurem Kalium und Jodkalium bei 40 bis 50° auf Eiweiß einwirken ließen. Dabei tritt ein Teil des Jods sub-

---

[1]) R. Böhm u. F. Berg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **5**, 329 (1876). — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **56**, 393 (1897); [2] **57**, 365 (1898); F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1899). — [3]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 158 (1897). — [4]) D. Kurajeff, ibid. **26**, 462 (1899); **31**, 527 (1901). — [5]) A. Liebrecht, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1824 (1897). — [6]) F. G. Hopkins, ibid. **30**, II, 1860 (1897); Derselbe u. S. N. Pinkus, ibid. **31**, II, 1311 (1898). — [7]) C. H. L. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 55, 194 (1901); **35**, 386 (1902); **36**, 343 (1902). — [8]) A. Oswald, Hofmeisters Beitr. III, S. 391 (1903); III, S. 514 (1903). — [9]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 319 (1895); Derselbe u. E. Roos, ibid. **21**, 481 (1896); E. Baumann, ibid. **22**, 1 (1896). — [10]) Drechsel, Zeitschr. f. Biol. **33**, 84 (1896) [II u. III]. — [11]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 412 (1898). — [12]) C. T. Mörner, ibid. **51**, 33 (1907); **55**, 77 (1908).

stituierend in das Eiweiß ein, ein anderer Teil aber wird zu Jodwasserstoff, und da dieser das Eiweiß spalten könnte, hat Hofmeister Magnesiumcarbonat zugesetzt; Blum läßt die Reaktion von vornherein bei Gegenwart von überschüssigem Natriumcarbonat verlaufen.

Die gebildeten Jodeiweiße sind braune, lockere Pulver, die in Wasser, Alkohol und Säuren nicht löslich sind, sehr leicht dagegen sich in Alkalien, Ammoniak oder kohlensauren Alkalien lösen und aus diesen ihren Lösungen durch Säuren gefällt werden, um sich im Überschusse wieder zu lösen. Sie geben die Fällungsreaktionen der übrigen Eiweißkörper, von den Farbenreaktionen die Biuretreaktion, die Molischsche Reaktion und die Xanthoproteinreaktion, nicht aber die Reaktionen von Millon und Adamkiewicz, auch nicht die Schwefelbleireaktion. In ihrer prozentischen Zusammensetzung zeigen sie, wenn man das Jod abzieht, keine bedeutenden Differenzen gegen den betreffenden unveränderten Eiweißkörper; der Schwefelgehalt bleibt unverändert. Das Jodcasein enthält nach Liebrecht noch Phosphor, das Jodhämoglobin nach Böhm und Berg und Hopkins und Pinkus noch Eisen.

Der Jodgehalt der Jodeiweiße wechselt. An einigermaßen reinen Eiweißkörpern liegen folgende Zahlen vor:

Serumalbumin (Kurajeff)		12 Proz.
Serumglobulin (Hopkins)	13 bis	14 „
Hämoglobin (Kurajeff)	11 „	12 „
Eieralbumin (Hofmeister)		8,93 „
Eiereiweiß (Blum)		7,1 „
Muskeleiweiß (Blum)	10 „	11 „
Muskeleiweiß (Kurajeff)		11 „
Casein (Blum)	7 „	7,5 „
Casein (Liebrecht)	5,7 „	8,7 „
Casein (Oswald)	11 „	13 „
Leim (Oswald)	1,3 „	2,0 „
Thyreoglobulin (Blum)	6 „	6,6 „
Nucleohiston (Blum)		11,22 „

Das Jodeieralbumin hat nach Hofmeister die Zusammensetzung:

C 47,92 Proz., H 6,6 Proz., N 14,27 Proz., S 1,26 Proz., J 8,93 Proz.,

woraus Hofmeister die Formel berechnet:

$$C_{227}H_{370}J_4N_{48}S_2O_{75}.$$

Daneben existieren Körper mit viel höherem Jodgehalt, die das Halogen nur zum Teil in der gleichen festen Bindung enthalten, es vielmehr zum Teil sehr leicht abgeben. Dahin gehört das Perjodcasein von Liebrecht mit einem Gehalt von 17,8 Proz. Jod. Auch die zu pharmazeutischen Zwecken fabrikmäßig hergestellten Jodeiweiße gehören überwiegend hierher.

Über den Vorgang der Jodierung ist folgendes bekannt: In dem Tyrosin, Tryptophan und Histidin werden mehrere Wasserstoffatome durch Jod substituiert. Durch die gleiche Jodierungsmethode wie bei

den Eiweißen erhielten Oswald [1]) und Henze [2]) aus Tyrosin Dijodtyrosin, Oswald jodierte Tryptophan [1]) und Methylindol [3]), Pauly [4]) Histidin und Histidinanhydrid. Phenylalanin ist nach Oswald [1]) nicht jodierbar. Abderhalden [5]) baute aus Dijodtyrosin jodhaltige Peptide auf. Oswald [6]) hat alle nach Pick dargestellten Albumosen, außerdem Peptone und einen abiureten peptonartigen Körper jodieren können. Das Ausbleiben der Millonschen und der Adamkiewiczschen Reaktion beruht nicht auf der Substitution der Hydroxylgruppe im Tyrosin, sondern das Tyrosin und die entsprechend gebauten Körper geben, wie Blum und Vaubel gezeigt haben, die Millonsche Reaktion nicht, wenn beide Ortho- oder beide Metastellungen durch Halogen substituiert sind; sie tritt wieder auf, wenn das Halogen abgespalten wird. Die Jodeiweiße verhalten sich ebenso. Das Ausbleiben der Schwefelbleireaktion bei unverändertem Schwefelgehalt ist unaufgeklärt.

Über die sonstigen Veränderungen des Eiweiß durch die Jodierung besteht keine Klarheit, auch bedingt die Temperatur und die Dauer der Jodierung nach Kurajeff deutliche Unterschiede. Gewisse Zersetzungen des Eiweiß sind auch bei vorsichtiger Jodierung bei 40° und schwächst alkalischer Reaktion, wie sie Blum und Hofmeister ausführen, nicht zu vermeiden; jodiert man mit Jodwasserstoffsäure ohne Alkalizusatz, so wird gleichzeitig das Eiweiß weitgehend gespalten, und man erhält jodierte Albumosen [7]). Die Bildung von Jodwasserstoffsäure spricht für eine Oxydation des Eiweiß; nach Vaubel [8]) und Schmidt soll die Menge des hierbei entstandenen Jod- oder Bromwasserstoffs eine für die einzelnen Eiweiße charakteristische Jodierungs- bzw. Bromierungszahl liefern. Schmidt beobachtete eine Abspaltung von Amidgruppen, wechselnd bei den einzelnen Eiweißen, außerdem die Bildung von Jodoform, Ameisen-, Essig-, und Kohlensäure; auch der Kohlenstoff bleibt nicht unverändert. Das Verhältnis C:N ist beim Serumalbumin unverändert, beim Eieralbumin stark herabgesetzt. Gegen Säuren sind die Jodeiweiße sehr unempfindlich. Beim Hämoglobin sah Kurajeff nebenher eine Jodierung des Hämatins. Nach Freund [9]) zeigen jodierte Eiweißkörper mit der biologischen Reaktion untersucht keine Artspezifität mehr.

Aus Dijodtyrosin wird nach Oswald [10]) durch Trypsin fast die Hälfte des Jods abgespalten, durch Erwärmen mit Jodwasserstoffsäure

---

[1]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 290; **59**, 320 (1909). — [2]) M. Henze, ibid. **51**, 64 (1907). — [3]) A. Oswald, ibid. **60**, 289 (1909). — [4]) H. Pauly, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 2243 (1910). — [5]) E. Abderhalden u. M. Guggenheim, ibid. **41**, 1237, 2852 (1908); vgl. auch E. Abderhalden u. Slavu, Zeitschr. f. physiol Chem. **61**, 405 (1909). — [6]) A. Oswald, Beitr. chem. Phys. u. Path. **3**, 391, 514 (1903). — [7]) Th. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 236 (1910). — [8]) W. Vaubel, Zeitschr. f. analyt. Chem. **40**, 470 (1901) [zit. nach Chem. Zentralbl. 1901, II, S. 711]. — [9]) H. Freund, Biochem. Zeitschr. **20**, 503 (1909). — [10]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 432 (1909).

www.nbtool.com.cn

nach Henze[1]) das gesamte Jod. Aus Jodeiweiß wird durch die Pepsin- und Trypsinverdauung nach Hofmeister und Kurajeff ein Teil des Jods abgespalten und außerdem jodierte Albumosen und Peptone gebildet. Durch Säurespaltung wird, wie durch die Fermente, Jod frei. Daneben entsteht nach Hofmeister und Oswald[2]) ein jodierter Körper, der die Eigenschaften eines Peptons hat, aber noch nicht rein dargestellt werden konnte. Ganz ähnlich ist das Caseojodin, das Liebrecht aus Jodcasein darstellte; auch das Jodalbacid Blums soll nach Oswald hierher gehören, und ebenso die erwähnten jodierten Albumosen von Weyl.

Im Stoffwechsel werden kleine Gaben von Dijodtyrosin verbrannt, und das Jod als Ion ausgeschieden, bei größeren Gaben erscheinen daneben unverändertes Dijodtyrosin und andere jodierte Körper[3]) [4]). Die jodierten Peptide[4]) und die Jodeiweiße[5]) werden im Stoffwechsel ebenfalls verbrannt und das Jod als Ion ausgeschieden. Nur bei großen Gaben tritt Jod außerdem in organischer Bindung auf. Physiologisch sind die künstlichen Jodeiweiße indifferent bzw. wirken nicht anders als Jodsalze, doch erfolgt die Verbrennung des jodierten nach Falta[6]) langsamer als die des einfachen Eiweiß; dasselbe gilt für die jodierten Peptide.

Unter den in der Natur vorkommenden Jodeiweißen hat die größte Bedeutung das von Baumann entdeckte, später von Oswald[7]) in Hofmeisters Institut näher beschriebene Thyreoglobulin der Schilddrüse. Es enthält nur 1,75 Proz. Jod, also im Vergleich zu den künstlichen Jodeiweißen viel weniger Jod und ist daher nach Blum noch weiterer Jodsubstituierung fähig; dementsprechend ist es weniger sauer als die maximal jodierten Eiweiße, hat aber sonst die gleichen Eigenschaften. An diesem Jodeiweiß haftet die der Schilddrüse eigentümliche physiologische Wirkung. Doch hat Roos[8]) gegenüber Blum[9]) gezeigt, daß sie von dem Jodgehalt der Schilddrüse unabhängig ist. Bei der Trypsinverdauung des Thyreoglobulins wird Jod abgespalten[10]). Ein dem Caseojodin vergleichbares Spaltungsprodukt des Thyreoglobulins ist das Jodothyrin, das Baumann direkt aus der Schilddrüse, Oswald durch Säurespaltung aus dem Thyreoglobulin darstellte; es enthält 14,2 Proz. Jod, in Wasser und Säuren ist es unlöslich, in Alkalien dagegen löslich. Es besitzt noch die physiologische Wirksamkeit des Thyreoglobulins.

---

[1]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 64 (1907). — [2]) A. Oswald, ibid. **62**, 492 (1909). — [3]) Derselbe, ibid. **65**, 141 (1910). — [4]) E. Abderhalden u. Slavu, ibid. **61**, 405 (1909). — [5]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 158 (1897). — [6]) W. Falta, Naturforsch. Ges. zu Basel **15**, Heft 2 (1903). — [7]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901) [daselbst die frühere Literatur]. — [8]) E. Roos, ibid. **28**, 40 (1899). — [9]) F. Blum, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **77**, 70 (1899) [vgl. auch A. Oswald, ibid. **79**, 450 (1900)]. — [10]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 432 (1909).

Ferner wurde von Drechsel[1]) im Gerüste der Gorgonia Cavolini, einer Koralle, ein Jodeiweiß gefunden, das Gorgonin. Auch in anderen, westindischen, Korallenarten fand Mendel[2]) Halogeneiweiße, und Mörner[3]) untersuchte systematisch bei einer großen Anzahl von Anthozoenskeletten verschiedener Familien das Vorkommen von Halogeneiweißen. Es ergab sich, daß sie alle solche enthalten, aber Mörner fand neben den Jodeiweißen auch regelmäßig Chlor- und Bromeiweiße. Die Chloreiweiße sind immer nur in kleiner, Brom- und Jodeiweiße dagegen bei den verschiedenen Arten in äußerst verschiedener Menge vorhanden; auch überwiegt bald das Jod-, bald das Bromeiweiß. In verschiedenen Exemplaren einer Art konnte kein Unterschied gefunden werden, so daß der Halogengehalt der Gerüste ein konstantes Artmerkmal ist. Es beträgt der Gehalt der organischen Gerüstsubstanz an

Chlor	weniger als	1 Proz.
Brom	Spuren bis zu	4,2 „
Jod	Spuren bis zu	8 „

Das von Drechsel dargestellte Gorgonin erinnert in seinen Löslichkeitsverhältnissen an die Keratine, von denen es sich durch seinen niedrigen Schwefelgehalt unterscheidet (vgl. den Speziellen Teil). Durch Trypsin wird es unter Jodabspaltung verdaut[4]), durch Alkalispaltung entsteht inaktives Dijodtyrosin, das von Drechsel als Jodgorgosäure bezeichnet worden war, dessen Zusammensetzung indessen erst Henze[5]) erkannte.

Ebenso enthalten nach Baumann, Harnack[6]) und Hundeshagen[7]) die Schwämme ein Jodeiweiß, aus dem Harnack das Jodospongin darstellte. Das Jodospongin hat die Zusammensetzung:

C 47,66, H 6,17, N 9,93, S 4,54, J 9,01, O 22,69 Proz.

Es ist kein eigentliches Jodeiweiß, sondern ein aus der ursprünglichen Substanz abgespaltenes Produkt, womit der selbst für ein Keratin hohe Schwefelgehalt, der niedere N-Gehalt und das Fehlen der Biuretreaktion zusammenhängt. Die Schwefelbleireaktion ist positiv, sonst keine der Eiweißreaktionen. Bemerkenswert ist, daß das Verhältnis J:S im ganzen Schwamme das gleiche ist wie im Jodospongin, daß also „das Jod nur von den schwefelhaltigen Atomgruppen der organischen Substanz des Schwammes aufgenommen wird". Sie bilden dem Gewichte nach etwa ein Sechstel des gesamten ursprünglichen Moleküls.

Der Badeschwamm enthält im ganzen 1,5 bis 1,6 Proz., tropische Hornschwämme nach Hundeshagen 8 bis 14 Proz. Jod.

---

[1]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. **33**, 84 (1896). — [2]) L. B. Mendel, Amer. Journ. of Physiol. **4**, 243 (1900). — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 33 (1907); **55**, 77 (1908). — [4]) A. Oswald, ibid. **62**, 432 (1909). — [5]) M. Henze, ibid. **51**, 64 (1907). — [6]) E. Harnack, ibid. **24**, 412 (1898). — [7]) F. Hundeshagen, Chem. Zentralbl. 1895, II, 570.

www.biodiversitylibrary.org

Es vermögen also Schwämme, Korallen und Säugetierschilddrüsen das ihnen als Ion in kleinster Menge gebotene Jod zu entionisieren und äußerst reichlich zu bilden.

Andere Halogeneiweiße.

Ganz analog dem Jod lassen sich nun auch die anderen Halogene Brom, Chlor und Fluor in das Eiweißmolekül einführen, wie dies Blum und Vaubel[1]) und Hopkins[2]) gezeigt haben. Die Methode war im wesentlichen die gleiche wie bei der Jodierung, die Chlorierung erfolgt bereits bei Zimmertemperatur; auch auf elektrolytischem Wege ist Blum die Einführung gelungen. Der Halogengehalt der so erhaltenen Halogeneiweiße entspricht dem des Jodeiweiß; für das Eiereiweiß fanden

Hopkins:		Blum:	
Jod	6,2 Proz.	Jod	6 bis 7 Proz.
Brom	3,84 „	Brom	4 „ 5 „
Chlor	1,93 „	Chlor	2 „
		Fluor	1,2 „

Eine Anzahl Fluoreiweiße hat Gans[3]) dargestellt. Neben diesen Bromeiweißen haben Hopkins und Pinkus auch hier höher halogenierte Körper mit locker gebundenem Brom dargestellt, die dem Perjodcasein entsprechen. Sie fanden folgenden maximalen Bromgehalt für die untersuchten Eiweiße:

Eieralbumin, kristallisiert	12,6	bis	16,43 Proz.
Serumalbumin	12,15	„	12,94 „
Serumglobulin	13,53	„	14,03 „
Casein			11,17 „
Albumosen	16,3	„	17,63 „

Nach Harnack sind viele der technisch hergestellten Halogeneiweiße derartige Körper mit hohem, aber leicht abspaltbarem Halogen.

Habermann und Ehrenfeld[4]) und Panzer[5]) haben nascierendes Chlor auf Eiweiß einwirken lassen. Dabei wird ein Teil des Eiweiß gespalten, wobei neben und statt der Aminosäuren gechlorte Fettsäuren auftreten; ein anderer, noch eiweißartiger, Teil aber wird substituiert. Er ist schwefelfrei, stark sauer, und rotbraun gefärbt (s. auch Kap. II).

Auch die Brom- und Chloreiweiße sind braune oder graue Pulver; die Löslichkeitsverhältnisse, Fällungs- und Farbenreaktionen sind die gleichen wie die der betreffenden Jodeiweiße. Ebenso verhalten sie

---

[1]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **56**, 393 (1897); **57**, 365 (1898). — [2]) F. G. Hopkins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1860 (1897); Derselbe u. S. N. Pinkus, ibid. **31**, II, 1311 (1898). — [3]) L. W. Gans, Patentschrift, Chem. Zentralbl. 1901, I, S. 148. — [4]) J. Habermann und R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 467 (1901); R. Ehrenfeld, ibid. **34**, 566 (1902). — [5]) T. Panzer, ibid. **33**, 131 (1901); **33**, 595 (1901); **34**, 66 (1901); **35**, 84 (1902).

sich im Stoffwechsel; physiologisch sind sie indifferent bzw. zeigen das Verhalten der betreffenden Chlor- und Bromsalze. Über das Vorkommen in den Anthozoenskeletten s. oben bei den Jodeiweißen.

Nitrosubstitutionsprodukte.

In analoger Weise wie durch Halogene werden Eiweißkörper durch Nitrogruppen substituiert, wie dies früher von Löw[1]), in neuester Zeit eingehend von v. Fürth[2]) beschrieben ist. Löw nennt die Produkte Trinitroalbumin und Hexanitroalbuminsulfosäure. v. Fürth erhielt, indem er der Salpetersäure Harnstoff hinzufügte und so das Auftreten von salpetriger Säure hintanhielt, ein Nitrocasein von der Zusammensetzung:

C 52,6, H 6,69, N 15,87, NO_2 1,78, S 0,64, P 0,56, O 23,64 Proz.

Ohne Harnstoffzusatz findet eine weitergehende Spaltung statt; es entsteht Xanthoprotein, daneben aber in reichlicher Menge Albumosen und Peptone, die meist auch nitriert sind. Es liegen also die gleichen Verhältnisse vor, wie sie in Kap. III für alle anderen Spaltungen des Eiweiß besprochen sind. Das Xanthoprotein und die anderen Nitrosubstitutionsprodukte haben sauren Charakter und zeichnen sich vor allem durch ihre gelbe Farbe aus, die in Rotbraun übergeht, wenn man die Lösung alkalisch macht. Sie zeigt also die Farbe der Xanthoproteinreaktion, die auf der Bildung derartiger Körper beruht. Sie zeigen die gewöhnlichen Eiweißreaktionen, nicht aber die nach Millon, sei es, daß das Tyrosin fehlt, sei es, daß es selbst nitriert ist. Auch geben sie die Schwefelbleireaktion nicht, enthalten aber Schwefel.

Das Xanthoprotein ergibt bei der Säurespaltung kein Tyrosin, dagegen Leucin, Glutamin- und Asparaginsäure, ferner das Xanthomelanin, ein Nitrierungsprodukt, das bei der Kalischmelze Indol liefert; bei der Pepsin- und Trypsinverdauung entstehen nitrierte Albumosen und Peptone.

Physiologisch ist das Xanthoprotein nicht indifferent; 50 g, einem Hunde per os gegeben, rufen Vergiftungserscheinungen hervor, die dem Körper als solchem und nicht den Nitrogruppen zuzukommen scheinen. Im Harn erscheint dabei Xanthomelanin oder ein Verwandter desselben.

Die Oxyprotsäure oder Oxyprotsulfonsäure.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit der Nitrierung hat die Oxydation des Eiweiß mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung. Brücke[3])

---

[1]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2] 3, 180 (1871); [2] 5, 433 (1872). — [2]) O. v. Fürth, Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Habilitationsschrift, Straßburg 1899 [daselbst auch die ältere Literatur]. — [3]) E. Brücke, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. in Wien, math.-naturw. Kl., 83, Abteil. III, Januar u. Februar 1881.

fand zuerst, daß dabei eine eigenartige Säure entstände, und Maly[1]), der den Vorgang eingehend untersucht und beschrieben hat, faßt diese, die er Oxyprotsäure bzw. Peroxyprotsäure nennt, als ein ohne Spaltung entstandenes reines Oxydationsprodukt des Eiweiß auf. Später haben unter Bunges Leitung Bondzynski und Zoja[2]), von reinerem Material ausgehend, die Oxyprotsäure oder Oxyprotsulfonsäure wieder dargestellt, und Bernert[3]) hat in Hofmeisters Laboratorium gezeigt, daß dabei Albumosen und andere Spaltungsprodukte entstehen, die Oxyprotsulfonsäure also nur noch einem Teil des Eiweißmoleküls entspricht. v. Fürth[4]) zerlegte die Peroxyprotsäure in mehrere Fraktionen und oxydierte sie noch weiter.

Wenn man Hühnereiweiß oder eine andere Eiweißlösung mit reichlichen Mengen Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur, bei stark alkalischer Reaktion, behandelt, so kommt es unter einer Temperatursteigerung von 12 bis 16° zu einer schnellen Spaltung des Eiweiß. Es entstehen einmal einfache Spaltungsprodukte, wie die Basen, daneben aber auch Ammoniak, Essigsäure und ihre Homologen, und viel Oxalsäure. Außerdem werden Albumosen und Peptone gebildet, und zwar lassen sich durch fraktionierte Ammonsulfatfällung dieselben Fraktionen erhalten wie bei der Pepsinverdauung, die auch das gleiche Verhalten zu den fällenden Reagenzien haben wie die bekannten Verdauungsalbumosen und Peptone; nur daß sie auffallenderweise von Pikrinsäure nicht gefällt werden, während die anderen Alkaloidreagenzien wirksam sind. Dagegen fehlt allen diesen Körpern die Schwefelbleireaktion, die Millonsche, die Xanthoproteinreaktion und die Reaktion von Adamkiewicz; sie geben die Biuretreaktion sehr schön.

Endlich bleibt ein Teil des Eiweiß im ungespaltenen Zustande zurück, und dies ist die Oxyprotsulfonsäure. Sie bildet in reinem Zustande ein lockeres, weißes, nicht hygroskopisches Pulver von stark sauren Eigenschaften; sie ist in Wasser und Salzen unlöslich, in Alkalien dagegen sehr leicht löslich, wird durch Säuren gefällt, was zu ihrer Reindarstellung gedient hat. Stärkere Säuren lösen wieder auf. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat bei schwach alkalischer Reaktion liegen für die Oxyprotsulfonsäure aus kristallinischem Serumalbumin bei 3,4 und 6,2. Die Säure wird durch die üblichen Fällungsmittel gefällt, sie gibt die Biuretreaktion und eine sehr intensive Reaktion nach Molisch, nicht aber die Millonsche, die Adamkiewiczsche und die Xanthoproteinreaktion. Eigentümlich sind die Verhältnisse des Schwefels; Maly und Bernert fanden, daß die Schwefelbleireaktion

---

[1]) R. Maly, Untersuchungen über die Oxydation des Eiweiß mittels Kaliumpermanganat, Monatsh. f. Chem. **6**, 107 (1885); **9**, 258 (1888); **10**, 26 (1889). — [2]) St. Bondzynski u. L. Zoja, Über die Oxydation der Eiweißstoffe mit Kaliumpermanganat, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 225 (1894). — [3]) J. Bernert, Über Oxydation von Eiweiß mit Kaliumpermanganat, ibid. **26**, 272 (1898). — [4]) O. v. Fürth, Beitr. chem. Phys. u. Path. **6**, 296 (1905).

www.ibtool.com.cn

ausbleibt; Schulz[1]) dagegen gelang es, nachzuweisen, daß die Oxyprotsulfonsäure doch noch abspaltbaren Schwefel enthält. Der prozentische Gehalt an Schwefel ist jedenfalls nicht verändert. Maly fand für seine Oxyprotsulfonsäure aus Hühnereiweiß:

C 51,21, H 6,89, N 14,59, S 1,77, O 25,54 Proz.,

Bondzynski und Zoja noch etwas niederen Stickstoff- und Kohlenstoffgehalt für das Oxydationsprodukt des reinen Eieralbumins, etwas höheren für das des Hämoglobins.

Wenn man nun diese Oxyprotsulfonsäure der weiteren Oxydation und Spaltung mit Kalilauge und Kaliumpermanganat unterwirft, so erhält man, beim Casein in einer Ausbeute von 4 Proz., die Peroxyprotsäure; sie gibt von allen Farbenreaktionen des Eiweiß nur die Biuretreaktion; von Metallsalzen geben Quecksilbernitrat und -acetat, sowie Silbernitrat und die Bleiacetate Fällungen, von den Alkaloidreagenzien nur Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Niederschläge, die im Überschusse der Säure löslich sind. Durch Silbernitrat, Quecksilberacetat und neutrales essigsaures Blei läßt sich der Körper in drei verschiedene zerlegen.

Für seinen scheinbar einheitlichen Körper fand Maly:

C 46,22, H 6,43, N 12,30, S 0,96, O 34,09 Proz.,

also ein gemeinsames Heruntergehen des Kohlen- und Stickstoffgehaltes, sowie eine Herabsetzung des Schwefelwertes auf die Hälfte. v. Fürth fand große Unterschiede zwischen den Fraktionen.

Bei der Säurespaltung werden Aminosäuren gefunden. Alkoholische Salzsäure läßt die Äthylester der Peroxyprotsäuren entstehen; mit Naphthalinsulfochlorid und Benzoylchlorid werden keine schwerlöslichen Produkte gebildet.

Werden die Peroxyprotsäuren mit Barythydrat gekocht, so wird Ammoniak und Oxalsäure abgespalten, und es bleiben Stoffe zurück, die v. Fürth Desaminoprotsäuren nennt. Diese sind im Gegensatz zu den Peroxyprotsäuren von neuem durch Permanganat oxydierbar, und es entstehen die von v. Fürth als Kyroprotsäuren bezeichneten Körper, die mit Bleiacetat fällbar sind, die Biuretreaktion geben, und bei der Säurespaltung die Hälfte ihres Stickstoffs als Ammoniak liefern.

Auch durch Ozon[2]) werden die Eiweißkörper zum größten Teile gespalten, es bleibt aber ein oxydierter Rest zurück, der die Biuretreaktion gibt.

Das Oxyprotein.

Unter Wiederaufnahme älterer, unbeachtet gebliebener Arbeiten von Chandelon und Wurster hat Schulz[3]) kristallisiertes Eier-

[1]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899). — [2]) C. Harries u. K. Langheld, ibid. **51**, 342 (1907). — [3]) F. N. Schulz, ibid. **29**, 86 (1899) [daselbst findet sich auch die frühere Literatur].

albumin mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und dabei einen Körper erhalten, den er Oxyprotein nennt. Bei der Oxydation in saurer und alkalischer Lösung wird das Eiweiß gespalten; vgl. Kap. II. Bei streng neutraler Reaktion konnte Schulz dagegen nichts von einer derartigen Spaltung bemerken. Es schied sich vielmehr, als er zu einer Eiweißlösung im Überschuß Wasserstoffsuperoxyd, am besten bei Gegenwart von etwas Platinmohr, hinzusetzte, bei Zimmertemperatur in Wochen, in der Wärme rascher, allmählich das gesamte Eiweiß als Niederschlag ab, das sogenannte Oxyprotein. Die Analyse ergab bis auf einen höheren Sauerstoffgehalt keine Abweichungen, und ebenso gibt es alle Eiweißreaktionen, auch die Millonsche und die Schwefelbleireaktion. Es ist eine Säure, in Säuren, Wasser und Salzlösungen unlöslich, sehr leicht löslich in Alkalien und kohlensauren Alkalien. Aus diesen seinen Lösungen wird es durch Säuren gefällt, vollständig indessen nur im Anfange, während nach einigem Stehen in alkalischer Lösung ein Teil nicht mehr gefällt wird; im Unterschiede von dem Acidalbumin und vielen sauren Eiweißen wird es von Säuren nur in sehr großem Überschuß wieder gelöst. Ferner werden die Alkalisalze des Oxyproteins durch geringe Mengen Kochsalz und andere Neutralsalze gefällt. Durch Hitze koaguliert werden kann es nicht. Die Alkaloidreagenzien fällen, nicht aber die Schwermetallsalze — Kupfer und Silber —, was aber vielleicht von besonderen Bedingungen abhängt. Alkohol fällt das Alkalisalz nicht.

Schulz nimmt an, daß das Wasserstoffsuperoxyd tatsächlich nur eine Oxydation des Eiweiß ohne weitere Veränderung bewirkt, wobei etwa eine indifferente Gruppe durch Sauerstoffeintritt saure Eigenschaften bekommt.

Verbindungen mit Formaldehyd.

Wie den Aminosäuren, läßt sich auch den Eiweißkörpern durch Formaldehyd der basische Charakter nehmen; es resultieren Säuren, denen einige der charakteristischen Eigenschaften der Eiweißkörper fehlen.

Blum[1]) hat zuerst beobachtet, daß Eiweiß auf Zusatz von Formaldehyd ungerinnbar wird; er nennt die entstehende Verbindung Methyleneiweiß. Nach ihm haben Benedicenti[2]), Bach[3]), Weigle und Merkel[4]), Alsberg und Goldsmith[4]), Lepierre[4]) und Schiff[5]) die Methyleneiweiße untersucht, am eingehendsten in Hofmeisters Laboratorium Schwarz[4]), der auch die Wirkung von Acetaldehyd, Benzaldehyd und anderen Aldehyden beobachtet hat.

---

[1]) F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 127 (1896). — [2]) A. Benedicenti, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 217. — [3]) Zitiert nach Schwarz. — [4]) L. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 460 (1900) [daselbst auch die frühere Literatur]. — [5]) H. Schiff, Liebigs Ann. 319, 287 (1901).

www.libtool.com.cn

Wenige Tropfen Formalin — 40 Proz. Formaldehyd — machen mehrere Cubikcentimeter einer kristallinischen Serumalbuminlösung ungerinnbar. Dabei verschwindet das Aldehyd zum Teil sofort, zum Teil erst allmählich; als Maximum sah Schwarz, daß nach zwei Monaten 43 Mol. Aldehyd auf 100 Mol. N des Eiweiß aufgenommen werden. Das gebildete Methyleneiweiß ist in Wasser und Salzlösungen löslich; es koaguliert beim Erhitzen nicht, wird durch Alkohol in salzfreiem Zustande gar nicht, in salzhaltigem schwer gefällt und gibt die meisten Eiweißreaktionen. Das durch Acetaldehyd entstandene Äthyleneiweiß ist in Säuren und Alkalien sehr leicht, bei neutraler Reaktion unlöslich. Die höheren Aldehyde fällen Eiweiß und haben nur geringe Wirkung. Konzentrierte Eiweißlösungen werden von Formaldehyd in eine Gallerte verwandelt. Bemerkenswert ist nach Schwarz, daß die Halogeneiweiße kein Formaldehyd anlagern. Eine Abspaltung von irgendwelchen Gruppen aus dem Eiweiß findet bei der Aldehydwirkung nach Schwarz nicht statt. Durch Pepsin sind die Methylen- usw. Eiweiße verdaulich, nicht aber durch Trypsin, was indessen nach Schwarz vielleicht nur auf einer Zerstörung des Trypsins beruht.

Nach Spiro[1]) verbindet sich Eiweiß auch mit Estern, Ketonen, mehrwertigen Alkoholen, wie dem Zucker, und aromatischen Alkoholen, wie dem Resorcin.

Bechhold[2]) hat Phosphorsäureester des Eieralbumins beschrieben.

Treves und Salomone[3]) beschreiben Diazoverbindungen des Eiweiß, die durch Einwirkung salpetriger Säure entstehen, ferner Verbindungen des Eiweiß mit Schwefelkohlenstoff, sowie Kombinationen dieser Einwirkungen mit der von Formaldehyd.

Über die angeblichen Verbindungen mit Eisen siehe den Abschnitt „Nucleinsäure".

Nach Schadee van der Does[4]) werden Eiweißlösungen durch Zusatz von metallischem Silber ungerinnbar, also denaturiert. Ebenso verhält sich nach Bethe und Mönckeberg[5]) Osmiumsäure. Die Eiweiße gehen mit Silber irgend welche chemisch noch unbekannte Verbindungen ein. Bei der Osmiumsäure handelt es sich um etwas Ähnliches oder um die Bildung eines löslichen Salzes. Derartige Lösungen können erhitzt werden, ohne sich zu verändern. Bethe[5]) [6]) konnte diese Eigenschaft der Gewebseiweiße vorteilhaft histologisch verwenden.

[1]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. IV, 300 (1903). — [2]) H. Bechhold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 122 (1901). — [3]) Z. Treves u. G. Salomone, Biochem. Zeitschr. **7**, 11 (1907). — [4]) Schadee van der Does, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 351 (1897); auch F. Bayer & Co., Patentschrift, Chem. Zentralbl. 1900, I, 524 u. 1901, I, 652. — [5]) A. Bethe u. G. Mönckeberg, Zeitschr. f. mikroskop. Anat. **54**, 135 (1899). — [6]) A. Bethe, Allgem. Anat. u. Physiol. des Nervensystems, Leipzig 1903.

www.libtool.com.cn

Kapitel VII.

Die physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper.

Die Angaben dieses Kapitels beziehen sich nicht auf Peptone und Peptide, die chemisch zum Eiweiß gehören, sondern ausschließlich auf die in der Natur vorkommenden Eiweißkörper im engeren Sinne.

In trockenem Zustande sind die Eiweißkörper weiße oder doch kaum gefärbte, lockere, voluminöse, nichthygroskopische Pulver. Einige Eiweißkörper sind in Kristallen bekannt (s. unten), die Mehrzahl amorph. Sie sind teils in Wasser, teils nur in Salzlösungen, in verdünnten Säuren und Alkalien löslich, unlöslich dagegen in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und allen übrigen sonst angewandten Lösungsmitteln. In stärkeren Alkalien und Säuren, sowie in Eisessig lösen sie sich unter Zersetzung auf. Beim Verbrennen hinterlassen sie einen charakteristischen Geruch „nach verbrannten Haaren", bilden eine voluminöse, schwer verbrennliche Kohle und hinterlassen einen Aschenrückstand, der neben der Schwefelsäure, die aus dem Schwefel des Eiweiß hervorgeht, meist auch andere unorganische Elemente, Kalk, oft auch Phosphorsäure, enthält.

Die Eiweißkörper als Kolloide.

Gelöst diffundieren die Eiweißkörper gar nicht durch tierische Blase und vegetabilisches Pergament, gehören also nach der Bezeichnung von Graham [1]) zu den kolloidalen Körpern. Von den echten Kolloiden [2]), als deren Typus man die kolloidal gelösten Metalle (Zsigmondy, Bredig) und das oft untersuchte kolloidale Eisenoxydhydrat ansehen kann, wird angenommen, daß sie in einer Flüssigkeit nicht gelöst seien, sondern feine

---

[1]) O. Graham, Philosophical Transactions **151**, I, 183 (1861). — [2]) R. Zsigmondy, Zeitschr. f. physikal. Chem. **33**, 63 (1900); G. Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1900; M. Neisser und U. Friedemann, München. med. Wochenschr. 1904, I, 465, 827; H. Bechhold, Zeitschr. f. physikal. Chem. **48**, 385 (1904); J. Billitzer, ibid. **45**, 307 (1903); **51**, 129 (1905); W. Biltz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1095, 1766 (1904).

www.libtool.com.cn

Suspensionen darstellten. Mit dem Ultramikroskop sieht man in einer kolloidalen Lösung feine Teilchen, kolloidale Lösungen besitzen keinen osmotischen Druck, und vor allem werden Kolloide schon durch verhältnismäßig geringe Eingriffe gefällt oder „ausgeflockt", aus dem „Hydrosol" in „Hydrogel" (van Bemmelen) verwandelt. Erhitzen der Lösungen, Gegenwart von Spuren von kristalloiden Elektrolyten, aber auch die Gegenwart von elektrisch gleichartigen Kolloiden fällen Kolloide aus. Für die Reaktionen zwischen verschiedenen Kolloiden gelten besondere Gesetzmäßigkeiten.

Zwischen diesen echten Kolloiden und den Kristalloiden bilden nun die Eiweißkörper einen Übergang. Ein Teil von ihnen zeigt alle Eigenschaften der Kolloide, kristallisiert aber in gut ausgebildeten Kristallen. Nach den Beobachtungen von Rählmann [1]) und Reid [2]) sind Eiweißkörper ultramikroskopisch sichtbar. Bei der Spaltung des Eiweiß durch Fermente verschwindet die ultramikroskopische Sichtbarkeit.

Auch zeigen reine aschefreie Eiweißlösungen keinen osmotischen Druck [3]). Daß sie nicht diffundieren, ist erwähnt. Eine Ausnahmestellung nimmt das Hämoglobin ein, das nach Reid [4]) durch Gelatine diffundiert, ultramikroskopisch nicht sichtbar ist, und in einer 1 proz. Lösung einen osmotischen Druck von 3,5 bis 3,8 mm Quecksilber entwickelt.

Eine andere Eigenschaft, die auf dem kolloidalen Charakter des Eiweiß beruht, beschreiben Schulz und Zsigmondy [5]). Zsigmondy fand, daß eine kolloidale Goldlösung durch Elektrolyte, z. B. Chlornatrium, gefällt wird, daß aber diese Fällung durch gleichzeitige Anwesenheit anderer Kolloide in einem bestimmten, für die einzelnen Kolloide verschiedenen Verhältnis verhindert wird. Er bezeichnet diejenige Anzahl von Milligrammen Kolloid, die eben nicht mehr ausreicht, um 10 ccm einer Goldlösung vor dem nach Zusatz von 1 ccm 10 proz. Chlornatriumlösung eintretenden Farbenumschlag zu bewahren, als die Goldzahl des betreffenden Kolloids. Schulz und Zsigmondy haben sie für die Eiweißkörper des Eiereiweiß bestimmt:

Globulin	0,02 bis 0,05
Ovomucoid	0,04 „ 0,08
Kristallisiertes Eieralbumin	2,00 „ 8,00
Anderes (Con-)Albumin	0,03 „ 0,05
Alkalialbuminat	0,006 „ 0,04

Der große Unterschied zwischen dem kristallisierten Eieralbumin und den anderen Kolloiden des Eiereiweiß gestattet, sehr geringe Verunreinigungen des Eieralbumins schärfer als durch irgend eine andere Methode zu erkennen, und es hat sich ergeben, daß drei- bis sechs-

[1]) E. Rählmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 128 (1906). — [2]) E. Waymouth Reid, Journ. of Physiol. **33**, 12 (1905). — [3]) Derselbe, ibid. **31**, 438 (1904). — [4]) Derselbe, ibid. **33**, 12 (1905). — [5]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902).

maliges Umkristallisieren zur Reinigung erforderlich ist. — Werden die Eiweißkörper durch Alkali denaturiert, so gehen alle vorher bestehenden Unterschiede verloren; alle Alkalialbuminate haben die gleiche, niedrige Goldzahl.

Ferner werden, wie Ramsden [1]) gefunden hat, alle Eiweißkörper bereits durch Schütteln ihrer Lösungen koaguliert und ausgefällt; anfangs scheint es noch in löslichem Zustande, nach kurzer Zeit aber tritt Denaturierung und dauerndes Unlöslichwerden ein. Fibrinogen und die Globuline werden dabei leichter koaguliert als die löslicheren Albumine. Fibrinogen und Globulin haben die Neigung, auf die geringsten, sonst chemisch indifferenten Einflüsse, wie Wasserverdunstung, Berührung mit porösen Substanzen usw., unlöslich zu werden und sich in Form feinster, quellbarer Membranen und Partikelchen unlöslich auszuscheiden.

Ein Teil der Eiweißkörper, das Casein und andere Proteide, Fibrinogen, die myosinartigen Körper der Gewebe usw. werden, wie Hermann [2]) zuerst gezeigt hat, auch durch Oberflächenwirkung, durch Eintragen von gebranntem Ton oder Tierkohle in ihre Lösungen gefällt; derselbe Prozeß liegt vor, wenn man, wie dies Zahn [3]) und später Lehmann [4]) getan haben, Milch durch Tonzellen saugt; dann geht das Albumin zwar durch, das Casein aber wird von dem porösen Ton gefällt und zurückgehalten. Auch das Hämoglobin filtriert nicht durch Tonzellen [5]).

Mit dem kolloidalen Charakter der Eiweißkörper steht ihre Fähigkeit in Zusammenhang, an sich unlösliche Körper in Lösung zu halten. Auf diese Weise sind Lecithin und Kalkseifen im Serum, phosphorsaurer Kalk in der Milch gelöst, eiweißsaure Salze lösen nach Paal [6]) kolloidale Metalloxyde auf. Vor allem aber bleiben so Eiweißkörper und Albumosen in eiweißhaltigen Flüssigkeiten gelöst, in denen sie an sich unlöslich sind, was ihre Trennung so außerordentlich erschwert. Doch können hierbei auch Salze oder andere Verbindungen der so sehr reaktionsfähigen Eiweißkörper eine Rolle spielen. Verwandt damit ist die Fähigkeit des Caseins und anderer Eiweiße, mit fein verteilten Fetttröpfchen haltbare Emulsionen zu bilden; bei der Ausfällung des Caseins fällt das gesamte emulgierte Fett mit aus. Eine genauere Kenntnis der physikalischen Verhältnisse, der Haptogenmembranen usw. in der Milch steht noch aus [7]).

---

[1]) W. Ramsden, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 517. — [2]) L. Hermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **26**, 442 (1881). — [3]) F. W. Zahn, ibid. **2**, 598 (1870). — [4]) W. Hempel, J. Lehmanns Milchuntersuchungen, ibid. **56**, 558 (1894). — [5]) H. Picton u. S. E. Linder, Journ. of the Chem. Soc. **61**, 148 (1892). — [6]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2206 (1902). — [7]) Vgl. G. Abderhalden u. W. Völtz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 13 (1909).

www.libook.com.cn

Diese kolloidalen Eigenschaften sind es, die den Eiweißkörpern wie keinem anderen Stoffe die Fähigkeit verleihen, Gewebe zu bilden und an dem Aufbau des Protoplasmas mit seiner eigentümlichen, halbflüssigen Struktur den wesentlichsten Anteil zu nehmen [1]).

Das Gegenstück ist die Eigenschaft der Eiweißkörper, beim Ausfallen aus Lösungen oder bei sonstiger Berührung andere in der Lösung befindliche Stoffe durch eine Art Oberflächenattraktion mit sich niederzureißen bzw. auf sich niederzuschlagen, der man früher die größte Bedeutung für die Fällung der Fermente und anderes zugeschrieben hat. Indessen haben die Untersuchungen Jacobys [2]) den Beweis erbracht, daß die Fermente nur unter denselben Bedingungen gefällt werden wie die Eiweiße, und die Oberflächenattraktion spielt höchstens eine Rolle, wenn Fermente auf Fibrin niedergeschlagen werden. Andererseits ist schon in Kap. V besprochen, daß Säuren, Basen und Salze in der Regel eine, wenn auch zu lockernde Verbindung mit dem Eiweiß eingehen. Die Farbstoffe, Salze usw., mit denen sich nach Wichmann [3]) die Eiweißkristalle vollsaugen „wie ein Schwamm", sind chemisch gebunden, und das gleiche gilt von der Asche (vgl. Kap. V).

Eine Reaktion zwischen zwei Kolloiden ist die Fällung von Eiweiß aus seinen Lösungen durch Mastix, die von Michaelis und Rona [4]), studiert worden ist. Michaelis und Rona wenden die Bezeichnungen der Kolloidchemie an, und nehmen an, daß bei einem starken Überschuß eines der beiden Kolloide dieses das andere umhüllt (Schutzkolloid) und die Vereinigung der Kolloide nun die physikalischen Eigenschaften des überschüssigen Kolloids annimmt. Mastix bildet in 30 proz. Alkohol eine kolloidale Lösung, die durch geringe Spuren von Magnesiumsulfat, Kupferacetat und anderen Elektrolyten ausgeflockt wird; vorhandenes Eiweiß wird dabei mitgefällt. Michaelis und Rona haben die Behandlung von Eiweißlösungen mit Mastix — und dem sich ähnlich verhaltenden Kaolin — als Methode zur Enteiweißung von Lösungen ohne Erhitzung ausgebildet; doch ist die Methode nur für sehr verdünnte Lösungen von Eiweiß (unter $^1/_2$ Proz.) anwendbar. Salze, Zuckerarten, Harnstoff, Aminosäuren, die neben dem Eiweiß vorhanden sind, bleiben in Lösung, Albumosen und Schwermetalle werden mitgefällt.

Daß auch bei den Reaktionen des Eiweiß mit vielen Säuren, Basen und Salzen, wie den komplexen Alkaloidreagenzien, vielen Anilinfarben und den Schwermetallsalzen der kolloidale Charakter des Eiweiß in Rechnung gezogen werden muß, ist in Kap. V erwähnt. Die Reaktionen der Eiweißkörper mit Farben sind ultramikroskopisch sichtbar [5]).

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 165 (1889). — [2]) M. Jacoby, ibid. **30**, 135 (1900); Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. **46**, 28 (1901). — [3]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 95 (1899). — [4]) L. Michaelis u. P. Rona, Biochem. Zeitschr. **2**, 219; **3**, 109; **4**, 11; **5**, 365; **6**, 1 (1907). — [5]) E. Rählmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 128 (1906).

www.libtool.com.cn

Als nicht eigentlich gelöste Stoffe verleihen die Eiweißkörper ihren Lösungen einen hohen Grad von Viskosität oder innerer Reibung [1]). Bei der Spaltung des Eiweiß nimmt sie ab, ebenso wenn die Löslichkeit des Eiweiß durch den Zusatz von Salzen erhöht wird. Beginnende Ausscheidung von Eiweiß läßt sie dagegen zunehmen. Doch soll auf die Anwendungen in der Biochemie nur verwiesen sein.

In Zusammenhang mit dem kolloidalen Charakter der Eiweißkörper steht ihre Fähigkeit, spezifische Präzipitine und andere Antikörper zu erzeugen, wenn sie in die Blutbahn von Tieren eingeführt werden [2]). Diese Präzipitine erzeugen in einer Lösung des Eiweiß, das als „Antigen" zur Einspritzung gedient hat, einen Niederschlag, der zum großen Teile aus Eiweiß besteht. Die Fähigkeit, ein Präzipitin zu erzeugen und mit ihm zu reagieren, ist artspezifisch; Jodierung vernichtet die Spezifizität [3]). Bei wiederholter Einspritzung können die Erscheinungen der Amphylaxie auftreten.

Es überschreitet den Rahmen dieses Buches, auf diese interessanten und viel behandelten Dinge einzugehen. Für die Eiweißchemie ist von Bedeutung, daß nach Oppenheimer und Michaelis [4]) bei der Pepsin- und Trypsinspaltung des Eiweiß die Präzipitinbildung gleichzeitig mit dem Verschwinden des letzten kolloidalen Eiweiß aufhört. Ebenso verlieren Eiweißlösungen durch Aufkochen die Fähigkeit, Präzipitine hervorzurufen, und mit Präzipitinen zu reagieren. Erwärmen der Eiweißkörper auf den Koagulationspunkt (s. unten), hebt dagegen, wenn es nicht zu einer Ausscheidung des Eiweiß kommt, beide Fähigkeiten nicht auf, setzt sie höchstens herab [5]). Genau wie die tierischen Eiweißkörper verhalten sich bei der Präzipitinbildung die pflanzlichen [6]).

Die Denaturierung der Eiweißkörper.

Wie anderen Kolloiden kann dieser ihr Charakter den Eiweißkörpern leicht genommen werden. Dieser Vorgang ist irreversibel: man be-

[1]) H. Bechhold, Zeitschr. f. physikal. Chem. **48**, 385 (1904); W. Pauli u. H. Handovsky, Beitr. chem. Phys. u. Path. **11**, 414 (1908); K. Schorr, Biochem. Zeitschr. **13**, 173 (1908). — [2]) Bordet, Ann. de l'Institut Pasteur 1899, p. 232; Wassermann, Kongreß f. innere Med. 1900, S. 501; München. med. Wochenschr. 1900, II, S. 986; W. Myers, Zentralbl. f. Bakteriol. **28**, 237 (1900); M. Ascoli, München. med. Wochenschr. 1902, I, S. 398; 1903, Nr. 5; F. Umber, Berlin. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 28; A. Schütze, ibid. 1903, Nr. 45; F. Hamburger, Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 49; 1902, Nr. 45; E. v. Dungern, Die Antikörper, Jena, Fischer, 1902; Rostoski, München. med. Wochenschr. 1902, S. 740; Obermayer u. Pick, Wien. klin. Rundschau 1902, Nr. 15; Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 455 (1906). — [3]) H. Freund, Biochem. Zeitschr. **20**, 503 (1909). — [4]) L. Michaelis und C. Oppenheimer, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Suppl., S. 336 [daselbst die frühere Literatur]; L. Michaelis, Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 41. — [5]) W. A. Schmidt, Biochem. Zeitschr. **14**, 294 (1908). — [6]) T. B. Osborne u. H. G. Wells, Journal of Infections Diseases **8**, 65 (1911).

zeichnet ihn als Denaturierung oder Koagulation. Es ist das Kennzeichen der nativen oder echten, oder Eiweißkörper im engeren Sinne, daß sie durch Erhitzen ihrer Lösungen oder andere Prozesse koaguliert werden, und dann ohne weitergehende Spaltung und ohne Änderung ihrer urspünglichen Eigenschaften nicht mehr gelöst werden können, sondern dauernd denaturiert sind.

Die Salze des denaturierten Eiweiß mit Säuren werden Acidalbumin, die mit Basen Alkalialbuminat, von Schmiedeberg[1]) und Maas[2]) Albuminsäure genannt. Paal[3]) bezeichnet das durch die Einwirkung von Ätzalkalien gebildete Eiweiß als Protalbin- und Lysalbinsäure.

Die englische physiologische Gesellschaft[4]) schlägt für die denaturierten Eiweiße den Namen Metaproteine vor, die amerikanischen physiologischen Chemiker[5]) wenden ihn ebenfalls an, oder benutzen den Ausdruck „Protean", wobei zu dem kolloidalen Edestin und Globulin das denaturierte Edestan und Globulan gehören.

Die Koagulation durch Erwärmen.

Wenn man Eiweißkörper in wässeriger Lösung auf eine bestimmte Temperatur erwärmt, werden sie koaguliert. So wenig dieser Prozeß seinem Wesen nach aufgeklärt ist, erfordert er doch die eingehendste Besprechung, da das praktische Arbeiten mit eiweißhaltigen Flüssigkeiten eine Kenntnis dieser Verhältnisse erfordert.

Von Bedeutung für die Wärmekoagulation ist die Reaktion der Lösung und ihr Gehalt an Salzen. Abgesehen von den älteren Untersuchungen von Lieberkühn[6]), Heynsius[7]) u. a. wurde besonders von Frédéricq[8]), Halliburton[9]) und seinem Schüler Hewlett[10]), Neumeister[11]), Brunner[12]) und Starke[13]) betont, daß eine vollkommene Ausfällung und Koagulierung des Eiweiß aus den natürlich vorkommenden Flüssigkeiten nur bei schwach saurer Reaktion der Lösung möglich ist. Ist die Reaktion stärker sauer, neutral oder alkalisch, so bleibt stets ein mehr oder weniger großer Teil des Eiweiß in Lösung und entgeht der Koagulation. Die andere Tatsache, die zuerst Aron-

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. **39**, 1 (1897). — [2]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900). — [3]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 2195 (1902). — [4]) F. G. Hopkins, Arch. internat. de Physiol. **5**, Heft IV; Journ. of Physiol. **35**, XVII (1907); **37**, XXXII (1908). — [5]) Amer. Journ. of Physiol. **21**, XXVII (1908). — [6]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat. u. Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1848, S. 285. — [7]) A. Heynsius, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 514 (1874). — [8]) L. Frédéricq, Eine kurze Zusammenfassung steht Zentralbl. f. Physiol. **3**, Nr. 23, S. 601 (1890). — [9]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **5**, 155 (1885). — [10]) R. T. Hewlett, ibid. **13**, 493 (1892). — [11]) R. Neumeister, Einführung der Albumosen und Peptone in den Organismus, Zeitschr. f. Biol. **24**, 272 (1888). — [12]) R. Brunner, Dissertation, Bern 1894. — [13]) J. Starke, Hitzegerinnung und Neutralsalze, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München 1897, S. 1.

stein[1]) gefunden hat, und die dann durch Heynsius[2]), Harnack[3]), Bülow[4]), Starke[5]), Pauli[6]) und Erb[7]) bestätigt wurde, besteht darin, daß eine Eiweißlösung (gewöhnlich wurde verdünntes Hühnereiweiß benutzt), die durch lange dauernde Dialyse von den stets darin enthaltenen unorganischen Salzen nach Möglichkeit befreit ist, unter den gleichen Bedingungen keine sichtbare Koagulation gibt. Setzt man aber zu der erhitzten Lösung Salze hinzu, so tritt nachträglich eine Ausfällung und Koagulation des Eiweiß ein.

Die Erklärung wird durch die Arbeiten von Starke, Pauli und besonders von Erb gegeben: Danach tritt die Denaturierung der Eiweißkörper durch Erhitzen bei jeder Reaktion mit und ohne Salze ein, aber die Schicksale des entstandenen denaturierten Eiweiß sind verschieden. Das denaturierte Eiweiß ist nämlich in Wasser und neutralen Salzlösungen unlöslich, löslich dagegen in Säuren und Alkalien. Erfolgt daher die Koagulation in salzfreier, aber schwach alkalischer Lösung, so bildet sich sofort ein lösliches Salz des denaturierten Eiweiß mit dem betreffenden Metall; erfolgt sie bei saurer Reaktion, so entsteht entsprechend das Salz des denaturierten Eiweiß mit Säure. Nur bei neutraler Reaktion fällt das als solches unlösliche denaturierte Eiweiß einfach aus, es kommt zu einer wirklichen kompletten Koagulation. Der Zusatz eines Tropfens verdünnter Säure oder verdünnten Alkalis dagegen verhindert die Koagulation anscheinend vollständig; die Lösung bleibt beim Erhitzen klar.

Anders in salzhaltiger Lösung: Die Salze des denaturierten Eiweiß mit Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und andere sind in Wasser sehr leicht löslich, sie werden dagegen durch Salze gefällt, und zwar schon durch sehr geringe Mengen eines Salzes[8]). Es besteht dabei eine Abhängigkeit von der Menge der Säure, indem bei einem kleinen Säureüberschuß die Fällung durch die geringste anwendbare Menge Salz erfolgt, bei einem größeren Überschuß dagegen viel mehr Salz

---

[1]) B. Aronstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 75 (1874). — [2]) A. Heynsius, ibid. **9**, 514 (1874). — [3]) E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 3046 (1889); **23**, II, 3745 (1890). — [4]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [5]) J. Starke, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München 1897, S. 1. — [6]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 27 (1904); **10**, 53 (1907); W. Pauli u. H. Handovsky, ibid. **11**, 414 (1908); Biochem. Zeitschr. **24**, 239; **25**, 510 (1910). — [7]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [8]) P. Panum, Virchows Arch. **4**, 419 (1851); K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894); B. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891); W. Kieseritzky, Die Gewinnung des Faserstoffs, Alkalialbuminats und Acidalbumins, Dissertation, Dorpat 1882; A. Rosenberg, Dissertation, Dorpat 1883; F. Goldschmidt, Säuren und Eiweiß, Dissertation, Straßburg 1898; O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895); F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898); J. Starke, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München 1897, S. 1; W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901).

www.tibtool.com.cn

erforderlich ist. Dadurch erklären sich die merkwürdigen Angaben von Goldschmidt u. a., daß bei der Neutralisation einer stark sauren Acidalbuminlösung — wobei ja ein Neutralsalz entsteht — schon bei noch deutlich saurer Reaktion ein Niederschlag auftritt, dieser sich wieder auflöst, bei weiterem Alkalizusatz wieder entsteht, und so fort. Ein vollständiges Ausfällen durch genaues Neutralisieren ist, wie Schulz, Werigo, Spiro und Pemsel[1]) betonen, recht schwierig, da bei dem hohen Molekulargewicht des Eiweiß die ihm äquivalenten Mengen der anorganischen Bestandteile kaum die Fehlergrenzen der Analyse übersteigen[2]). Die Art des Salzes scheint auf die Fällung des Acidalbumins keinen großen Einfluß zu haben[3]), außer natürlich bei Salzen, die nicht neutral reagieren.

Für die praktische Ausführung der Koagulation folgt daraus, daß man ganz reines, durch gründliche Dialyse salz- und alkalifrei gemachtes Eiweiß ohne jeden Zusatz erhitzen muß. Die natürlichen Flüssigkeiten, Serum, Harn oder Gewebsextrakte, die ja immer kleine Mengen Salze enthalten, koaguliert man seit alters unter Zusatz einer sehr kleinen Menge von Essigsäure, so daß die Reaktion auf Lackmus eben schwach sauer ist. Bei Verwendung starker Säuren entsteht zu leicht ein Überschuß.

Doch auch mit Essigsäure stößt man bei der Koagulation der Muskel- und anderer Organeiweiße auf kaum überwindbare Schwierigkeiten[4]). Am bequemsten ist es, nach Cohnheim[5]) der zu koagulierenden Flüssigkeit Chlornatrium oder ein anderes Neutralsalz zuzusetzen und dann ruhig einen reichlichen Überschuß von Essigsäure anzuwenden. Verbietet sich der Salzzusatz aus bestimmten Gründen, so ist unter Umständen ein Versuch mit der oben erwähnten Fällung durch Mastix oder Kaolin zu machen.

Da die Hitzekoagulation indessen die einzige Methode darstellt, um Eiweiß von seinen nächsten Spaltungsprodukten zu trennen, so muß sie sehr oft angewendet werden. Die Nichtberücksichtigung der Tatsache, daß nur bei ganz vorsichtigem und genauem Innehalten einer eben wahrnehmbaren, sehr schwach sauren Reaktion oder bei einem reichlichen Salzgehalt der Lösung das Eiweiß durch Erhitzen gänzlich ausgefällt werden kann, daß bei jeder anderen Reaktion aber eine größere oder geringere Menge von irgendwie verändertem Eiweiß in Lösung bleibt, hat von jeher bis in die jüngste Zeit hinein zu den bedenklichsten Irrtümern und Verwechselungen geführt. Die Fällung der Säuresalze des denaturierten Eiweiß durch Salze tritt auch ein, wenn

---

[1]) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 233 (1898). — [2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [3]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894); W. Pauli, Beitr. chem. Phys. u. Path. **10**, 53 (1907). — [4]) W. His und W. Hagen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 350 (1900). — [5]) O. Cohnheim, ibid. **33**, 455 (1901).

www.libtool.com.cn

man erst erhitzt, und dann erst das Salz hinzusetzt. Dabei wird das Eiweiß indessen leicht weiter verwandelt.

Beim Koagulieren einer beliebigen Eiweißlösung, die irgendwelche Salze, Säuren oder Basen enthält, verschiebt sich die Reaktion nach der alkalischen Seite, so daß eine neutrale oder selbst schwach saure Lösung beim Kochen deutlich alkalisch wird. Der Grund ist unbekannt; vielleicht spielt die Zersetzung der Carbonate eine Rolle. Bei den Pflanzenglobulinen kommt es nach Osborne [1]) bei längerem Sieden zu einer beträchtlichen Alkaleszenz, die nur auf einer Spaltung des Eiweiß beruhen kann.

Wieder anders liegen die Verhältnisse, wenn Eiweiß bei alkalischer Reaktion erhitzt wird, so daß das Eiweiß als Säure ein Salz mit einem Metall bildet. Ob auch dieses Salz durch Neutralsalze gefällt wird, scheint unsicher, jedenfalls ist dazu eine unvergleichlich viel größere Salzmenge erforderlich als bei saurer Reaktion. Mit den meisten Basen, Kalium, Natrium, Ammonium, Lithium und anderen bildet das Eiweiß lösliche Salze [2]); wie Spiro [3]) gefunden hat, bilden auch organische Basen, Cholin, Pyridin, Anilin, Piperidin, Orthotoluidin, Xylidin, und selbst so schwach basische Körper wie Harnstoff, Sulfoharnstoff oder Urethan lösliche Salze und halten so denaturiertes Eiweiß in Lösung. Ebenso wirken mehrwertige Alkohole, Glycerin, Kohlehydrate, Ester, Ketone und Aldehyde [4]), wobei freilich auch die Bildung von Methyleneiweißen und Verwandtes mitspielt. Bei einem reichlichen Gehalt an alkohollöslichen Salzen koaguliert eine alkoholische Eiweißlösung nicht [4]).

Dagegen bildet das denaturierte Eiweiß ein schwer lösliches Kalksalz [5]), das sich freilich in der Regel nicht glatt absetzt wie die Salzfällungen bei saurer Reaktion, sondern das eine trübe, mehr oder weniger haltbare Emulsion bildet. Nun enthalten alle tierischen und pflanzlichen Gewebe und Flüssigkeiten Kalk, ihre neutrale Reaktion verschiebt sich beim Erhitzen nach der alkalischen Seite, und so erhält man beim Erhitzen von Serum, von Gewebsextrakten usw. ohne Säurezusatz eine trübe opaleszente Lösung, bei größerer Konzentration eine Gallerte. Unter dem Einfluß eiweißlösender Fermente, die das denaturierte Eiweiß weiter zerlegen, verschwindet die Opaleszenz, was zu Fermentbestimmungen verwendet worden ist [6]).

Durch nachträgliches Ansäuern einer solchen opaleszenten Flüssigkeit läßt sich das Eiweiß bisweilen klar ausfällen, bisweilen aber auch

---

[1]) T. B. Osborne, Ergebnisse der Physiol. **10**, 47 (1910); vgl. Kap. V. — [2]) W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 27 (1904). — [3]) K. Spiro, Zeitschr. f. phyiol. Chem. **30**, 182 (1900). — [4]) Derselbe, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903). — [5]) S. Ringer und H. Sainsbury, Journ. of Physiol. **12**, 170 (1891); S. Ringer, ibid. **12**, 378 (1891); **13**, 300 (1892); F. W. Tunnicliffe, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 387 (1894). — [6]) S. Hata, Biochem. Zeitschr. **23**, 179 (1910).

www.nbbook.com.cn

nicht; eine Enteiweißung durch Erhitzen bei alkalischer Reaktion ist daher niemals sicher ausführbar.

Ein sehr bekanntes Beispiel dieser opaleszenten Fällung ist das Festwerden des Weißen der Hühnereier, einer kalkhaltigen alkalischen konzentrierten Eiweißlösung, beim Erhitzen. Bei den Hühnereiern und den Eiern anderer Nestflüchter ist dies Eiweiß weiß und undurchsichtig; dagegen enthalten die Eier der meisten Nesthocker, so der Krähe, Schwalbe, des Kiebitz usw., wie dies Lieberkühn, Tarchanoff[1]) und Helbig[2]) beschrieben haben, Tataeiweiß, das beim Kochen zu einer glashellen, durchsichtigen Gallerte gerinnt. Die Erscheinung beruht auf dem verschiedenen Gehalte an Salzen und an Alkali, und auch das Weiße der Hühnereier erstarrt durchsichtig, wenn man die Eier zwei bis drei Tage in 10 proz. Kalilauge legt[1])[3]). Eine andere Anwendung des gallertig und durchsichtig erstarrten Eiweiß ist von Koch[4]) in die bakteriologische Technik eingeführt worden; wenn man nämlich Blutserum einige Zeit auf etwa 65° erwärmt, so erstarrt es ziemlich durchsichtig; durch Änderungen der Konzentration und der Schnelligkeit des Erwärmens läßt sich die Art der Gerinnung etwas beeinflussen[1]).

Koagulationstemperatur.

Wenn die Koagulation in salzfreier Lösung oder bei saurer Reaktion ausgeführt wird, so koaguliert jeder Eiweißkörper bei einer bestimmten Temperatur. Der erste, der die großen Differenzen im Koagulationspunkte der einzelnen Eiweiße erkannte, ist wohl Kühne[5]), der im Muskelplasma einen bei niedriger Temperatur und einen erst bei viel höherer ausfallenden Eiweißkörper fand. Später wurde die fraktionierte Wärmekoagulation besonders von Frédéricq[6]) und Halliburton[7]) und ihren Schülern zur Isolierung und Charakterisierung der einzelnen Eiweißkörper benutzt. Im allgemeinen hat sich ergeben, daß die komplizierten, gewebsbildenden Eiweiße, sowie die differenzierteren Körper, wie Fibrinogen und Myosin, schon bei niedrigerer Temperatur koagulieren als die einfachen Albumine und Globuline. Bei weiterer Untersuchung ergab sich indessen, einmal, daß es auf die Art des Erhitzens ankommt. Einige Grade unter der Tem-

---

[1]) J. Tarchanoff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 303 (1884); **39**, 476, 489 (1886). — [2]) E. Helbig, Arch. f. Hygiene **8**, 475. — [3]) O. Zoth, Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl., Abteil. III, **100**, 140 (1891). — [4]) R. Koch, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **2**, 48 (1884). — [5]) W. Kühne, Protoplasma und Kontraktilität, Leipzig 1864. — [6]) L. Frédéricq, Coagulation du sang, Bull. de l'Académie royale de Belgique, 2. Sér., **64** (1877), 7. Juli; Ann. de Soc. de Médecine de Gant. (1877); Bérard et Corin, Travaux du laboratoire etc. de Frédéricq II, 171 (1887); L. Frédéricq, Zentralbl. f. Physiol. **3**, 601 (1890). — [7]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **5**, 155; **8**, 133 (1887); **11**, 454; R. O. Hewlett, ibid. **13**, 493 (1892).

peratur, bei der die Koagulation momentan eintritt, wird der Eiweißkörper gefällt, wenn man ihn längere Zeit erwärmt[1]). Chick und Martin[1]) haben sogar bestimmte Gesetzmäßigkeiten für den Zusammenhang zwischen Zeit und Temperatur gefunden. Zweitens hat die Anwesenheit von Salzen einen bedeutenden Einfluß. Wie Sebelien[2]) gefunden hat, erhöht Kochsalz den Koagulationspunkt von Rinderserumeiweiß um 2 bis 12°. Pauly und Handovsky[3]) zeigten, daß auch andere Neutralsalze dieselbe Wirkung haben; nur bei höherem Salzgehalt erhöhen ihn die meisten Salze noch ein wenig, während ihn die Salze der Erdalkalien herabdrücken. Bestimmungen der Koagulationstemperatur haben daher nur Wert, wenn sie unter bestimmten vergleichbaren Bedingungen ausgeführt werden. Über die Hitzekoagulation der Pflanzenglobuline siehe dort.

Über das Verhalten der Eiweißkörper beim Erwärmen unter vermindertem Druck scheinen keine systematischen Versuche angestellt zu sein. Nach den Erfahrungen beim Kochen auf hohen Bergen kommt es bei der Koagulation indessen auf die absolute Temperatur an, nicht auf die Beziehung zum Siedepunkt.

Andere Methoden der Denaturierung.

Dieselbe Umwandlung des natürlich vorkommenden kolloidalen in den denaturierten Zustand erleiden die Eiweißkörper durch vieles andere. Sie tun es zunächst beim Verweilen im ungelösten Zustande; Globulin, Fibrinogen und Myosin werden dabei so schnell unlöslich, daß es das Arbeiten mit ihnen erschwert; aber auch die dauerhafteren Albuminkristalle werden beim Stehen in einer Ammonsulfatlösung schließlich in denaturierte Pseudomorphosen verwandelt. In ganz trockenem Zustande sind sie haltbarer. Reine Eiweißkristalle vertragen nach Wichmann[4]) ein Erhitzen auf 150°. Nach Chick und Martin[1]) verträgt Eieralbumin in trockenem Zustande eine fünfstündige Erhitzung auf 120°, bei höherer Temperatur verliert es bei mehrstündigem Erhitzen seine Löslichkeit allmählich. Casein ist nach Laqueur und Sackur[5]) empfindlicher. Bei längerem Erhitzen in ungelöstem Zustande nimmt nach Smith[6]), Strohmer[7]) und Rotarski[8]) die Verdaulichkeit durch Pepsin und Trypsin ab.

Weiterhin erfolgt die Denaturierung durch alle Fällungsmittel mit Ausnahme des Aussalzens. Doch betont Spiro[9]) mit Recht, daß dieser

[1]) H. Chick u. C. H. Martin, Journ. of Physiol. 40, 404 (1910). — [2]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 445 (1885). — [3]) W. Pauly u. H. Handovsky, Beitr. chem. Phys. u. Path. 11, 414 (1908). — [4]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 575 (1899). — [5]) E. Laqueur und O. Sackur, Beitr. chem. Phys. u. Path. 3, 193 (1902). — [6]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. 19, 469 (1883). — [7]) F. Strohmer, Chem. Zentralbl. 1902, II, 971. — [8]) T. Rotarski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 552 (1903). — [9]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. 4, 300 (1903).

www.libtool.com.cn

Unterschied nur relativ ist. Die ausgesalzenen Eiweiße werden, wie gesagt, schließlich doch denaturiert, und die anderen Fällungsmittel denaturieren nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit. Es gilt das besonders vom Alkohol: in salzfreier Lösung fällt der Alkohol die Eiweißkörper nur schwer, und sie bleiben zunächst noch löslich[1)2)], bei Zusatz einer Spur von Salz aber erfolgt eine reichliche Fällung, und die kolloiden Eiweiße werden rasch denaturiert. Nicht anders als Alkohol verhält sich nach Spiro Aceton, indem die Eiweißkörper zunächst löslich gefällt und erst sekundär denaturiert werden. v. Fürth[3)] und Spiro beobachteten auch Unterschiede in der Schnelligkeit, mit der diese Denaturierung alkoholgefällten Eiweißes erfolgt: Myosin und Ovalbumin werden schneller denaturiert als Myogen und Serumalbumin. Bei den Fällungen mit Phosphorwolframsäure und mit den Heidenhainschen Anilinfarben bleibt das Eiweiß zunächst löslich und wird erst im Laufe der Zeit koaguliert[4)]. Daß die Fällungen des Eiweiß mit Schwermetallsalzen zu denaturiertem Eiweiß führen, haben Bülow[5)] und Werigo[6)] gezeigt, daß sie aber zunächst reversibel sind, geht aus den Beobachtungen von Galeotti[7)] hervor. Szumowski[8)] sah im Laufe der Reindarstellung das Zein seine Verdaulichkeit fast völlig einbüßen; auch am Casein kann man ähnliches erleben.

Wie die gelösten Eiweiße verhalten sich auch die festen, das Fibrin und die gewebsbildenden; auch sie werden durch Erhitzen, Alkohol, Metallsalze, Formaldehyd usw. koaguliert und denaturiert. Auf dieser Koagulation beruht die Härtung und Fixierung von Organen und Präparaten. Die dazu verwendeten Verbindungen, Alkohol, Sublimat, Formaldehyd, Salpetersäure usw., sind alle Eiweißfäller.

Mit der Denaturierung gehen den Eiweißkörpern die Differenzen in der Löslichkeit verloren; alle denaturierten Eiweißkörper verhalten sich darin gleich, daß sie in Alkalien und Säuren löslich, in Wasser und Salzen unlöslich sind. Auch ist ihnen allen gemeinsam, daß die Acidalbumine und Alkalialbuminate in verdünntem Alkohol sehr viel löslicher sind als die nativen Eiweißkörper. Dagegen bleiben Zusammensetzung, chemische Natur, Reaktionen, Salzbildung usw. natürlich erhalten. Für die mikroskopische Färbung, die ja ganz überwiegend an koaguliertem Eiweiß vorgenommen wird, ist es von entscheidender Wichtigkeit, daß die verschiedene Löslichkeit und Hydrolysierbarkeit

---

[1)] K. Spiro, Hofmeisters Beiträge **4**, 300 (1903). — [2)] Alexander Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892; Weitere Beiträge zur Blutlehre, Wiesbaden 1895; B. Aronstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 75 (1874); O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895); E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 3046 (1889); W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **29**, 1 (1892). — [3)] O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895). — [4)] Eigene Beobachtung. — [5)] K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [6)] B. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891). — [7)] G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 492 (1904). — [8)] W. Szumowski, ibid. **36**, 198 (1902).

www.hbtool.com.cn

der Salze der Eiweißkörper mit Farbstoffen bei den denaturierten Eiweißkörpern ebensogut wie bei den nativen zu beobachten ist. Ob im einzelnen hierbei Unterschiede existieren, ist freilich nicht untersucht.

Ein besonders sorgfältig untersuchtes denaturiertes Eiweiß ist das „aschefreie Eiweiß" von Harnack[1]), das er erhielt, indem er Eiereiweiß mit Kupfersalzen fällte, das Kupferalbuminat in Alkali löste, durch genaues Neutralisieren fällte und dies mehrmals wiederholte. Es resultiert ein äußerst aschearmes Präparat, das nach Bülow[2]) und Werigo[3]) ein Acidalbumin, das Chlorid des denaturierten Eiweiß ist. Es zeigt die Löslichkeit in salzfreien Säuren und Alkalien und die Fällbarkeit in saurer Reaktion durch Salze aufs schönste. Es gibt alle Reaktionen des Eiweiß mit Ausnahme der Schwefelbleireaktion, die trotz unveränderten Schwefelgehalts fehlt.

Im Gegensatz zu den natürlichen Eiweißen werden die Halogeneiweiße, das Oxyprotein, die Methyleneiweiße und die Verbindungen der Eiweißkörper mit Silber und mit Osmiumsäure (vgl. alles Kap. VI) durch Erhitzen nicht koaguliert. Man muß wohl annehmen, daß es sich bei ihnen überhaupt um Verbindungen von denaturiertem Eiweiß handelt. Bemerkenswert ist, daß sie alle die Schwefelbleireaktion nicht oder schlecht geben sollen.

Die Spaltung des Eiweiß durch Säuren und Alkalien.

Nahe verwandt mit den Erscheinungen der Koagulation ist die Spaltung des Eiweiß durch Alkalien und Säuren, da es hierbei zunächst auch in Alkalialbuminat oder Acidalbumin umgewandelt wird. Freilich bleibt der Prozeß hierbei nicht stehen, sondern es treten früher oder später neben dem Acidalbumin bzw. Alkalialbuminat Albumosen und Peptone auf. Von Goldschmidt[4]), Zunz[5]) u. a. ist die Möglichkeit erwogen worden, das Acidalbumin entspräche nur einem Teil des Eiweiß, während bei seiner Bildung Albumosenkomplexe abgespalten würden. Dem widerspricht, daß bei kurzem Kochen mit Säuren das gesamte Eiweiß restlos in Acidalbumin übergeht[6]), und daß das relative Verhältnis des Acidalbumins und der Albumosen sehr stark schwankt. Es ist vielmehr das Acidalbumin offenbar das erste Umwandlungsprodukt des gesamten Eiweiß, das dann nur verschieden schnell weiter zerfällt. Wie in Kap. III erwähnt, findet sich auch hier der Unterschied zwischen der leicht spaltbaren Hemi- und der resistenten Antihälfte. Das Acid-

[1]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 198 (1881); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 3046 (1889); **23**, I, 40 (1890); **23**, II, 3745 (1890); **31**, II, 1938 (1898). — [2]) K. Bülow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 207 (1894). — [3]) Br. Werigo, ibid. **48**, 127 (1891). — [4]) F. Goldschmidt, Säuren und Eiweiß, Dissertation, Straßburg 1898. — [5]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 132 (1899). — [6]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901).

albumin des ganzen Eiweiß und das nur der Antigruppe angehörende Acidalbumin haben äußerlich, nach Löslichkeit und Fällbarkeit, die gleichen Eigenschaften, so daß äußerlich die Spaltung des Eiweiß sich nicht von der bloßen Denaturierung unterscheidet.

Das Acidalbumin entsteht beim Erhitzen einer Eiweißlösung auf ihren Koagulationspunkt in Gegenwart auch der geringsten Menge Säure momentan. Bei Zimmer- oder Körpertemperatur dagegen erfordert dieser Vorgang viel mehr Zeit und eine erheblich stärkere Konzentration der wirkenden Säure; dabei zeigen die einzelnen Eiweiße sehr bedeutende Differenzen. In dieser Hinsicht liegen für das Serumalbumin Bestimmungen von Johannsson [1]), für das Serum- und Eieralbumin von Goldschmidt, für das Myosin oder Myogen von Kühne [2]) und v. Fürth [3]) vor. Danach wird das Myosin außerordentlich leicht in Acidalbumin übergeführt, durch einen Tropfen $^1/_{10}$ n-Salzsäure in wenigen Minuten, so daß die Koagulation des Myosins auf Schwierigkeiten stößt. Für dies sehr leicht entstehende Acidalbumin des Muskeleiweiß wurde speziell der Name Syntonin eingeführt; er wird indessen auch für alle Acidalbumine ohne Unterschied angewendet. Weit schwerer als das Myosin wird das Eieralbumin zu Acidalbumin; immerhin wirkt nach Goldschmidt $^1/_8$ n-Salzsäure in einer Stunde deutlich Acidalbumin bildend, vielleicht sogar schon schwächere; 1 proz. Schwefelsäure greift es nur langsam an [4]). Noch resistenter gegen die Säurewirkung erweist sich das Serumalbumin: 0,25 proz. Salzsäure und 2 proz. Essigsäure verwandeln das Serumalbumin bei Zimmertemperatur gar nicht, bei 40° erst in 14 Tagen in geringem Maße in Acidalbumin; selbst mit 2 proz. Salzsäure erfolgt die Umwandlung bei Zimmertemperatur sehr langsam. Es ist bei allen diesen Versuchen, wie Danilewsky [5]) dies einmal ausgesprochen hat, indessen sehr daran zu denken, daß das native Eiweiß eine Base ist, ein Teil der Säure also sofort neutralisiert und nur mehr der hydrolytisch abgespaltene Anteil wirksam ist.

Die Verwandlung des Eiweiß in Acidalbumin wird außerordentlich beschleunigt, wenn die Wirkung der Säure durch das Ferment der Magenschleimhaut, das Pepsin, bei Körpertemperatur unterstützt wird. Alsdann erfolgt einmal die Acidalbuminbildung sehr viel schneller, sodann aber wird das entstandene Acidalbumin sehr rasch in Albumosen und Peptone verwandelt. Die relative Resistenz der Eiweißkörper gegen Pepsinsalzsäure ist nach Umber [6]) anders als gegen Säure allein.

Viel empfindlicher noch als gegen Säuren ist das native Eiweiß gegen Alkalien, die Alkalialbuminatbildung erfolgt daher im allgemeinen schneller, bei niederer Temperatur und geringerer Konzentration. Auch

---

[1]) J. E. Johannsson, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 310 (1885). — [2]) W. Kühne, Protoplasma u. Kontraktilität, Leipzig 1864. — [3]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 36, 231 (1895). — [4]) L. Langstein, Biochem. Zeitschr. 5, 410 (1907). — [5]) A. Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 158 (1881). — [6]) F. Umber, ibid. 25, 258 (1898).

www.libtool.com.cn

das von dem Eiweiß anscheinend ganz neutralisierte Alkali spaltet infolge der Hydrolyse das Eiweiß [1]); beim Erwärmen auf den Koagulationspunkt tritt sie augenblicklich ein. Aber auch bei Zimmertemperatur genügt nach Johannsson eine Natronlauge von 0,2 Proz., um in $2^1/_2$ Stunden Serumalbumin zum großen Teil in Alkalialbuminat überzuführen; auch kommt es schon hierbei zur Ammoniakentwickelung. Eine 2proz. Natronlauge aber zersetzt das Serumalbumin in weitem Maße. Eine $^n/_{16}$-Kalilauge zerstört Eiereiweiß zum großen Teil [2]). Nach Zoth [3]) und Dieudonné [4]) genügt beim Serum ein Erwärmen von einigen Stunden auf 40° bei sehr schwach alkalischer Reaktion, um eine Bildung von Alkalialbuminat herbeizuführen. Sonst liegen keine speziell hierauf gerichteten Untersuchungen vor; aber die Angaben Bernerts [5]) über die Oxydation des Eiweiß mit Permanganat und Kalilauge, sowie die Untersuchungen Hammarstens über die sauren Eiweiße Mucin, Globulin, Fibrinogen, Casein, die er in der Regel in verdünnten Alkalien, kohlensauren Alkalien oder Ammoniak auflöste, enthalten eine Fülle von Beobachtungen, wie rasch bei alkalischer Reaktion die Denaturierung des Eiweiß erfolgt. Es findet daher durch Alkaliwirkung leicht eine starke Zersetzung statt, und das Alkalialbuminat unterscheidet sich auch chemisch von dem Eiweiß, aus dem es entstanden ist. So fanden es Nasse [6]) und Schmiedeberg [7]) stickstoffärmer als das Eiweiß, weshalb Schmiedeberg den Körper auch Desamidoalbuminsäure nennt. Nasse fand auch Acidalbumine mit vermindertem Stickstoffgehalt. Die weitere Spaltung durch Säuren und Alkalien ist in Kap. IV besprochen.

Abweichend von der bisher besprochenen Bildung von Acidalbumin und Alkalialbuminat, die sich äußerlich bei Salzmangel gar nicht, bei Salzgegenwart durch eine Fällung zu erkennen gibt, gestaltet sich die Erscheinung, wenn man konzentriertere Säuren und Laugen und konzentrierte Eiweißlösungen anwendet. Dann verwandelt sich die Flüssigkeit in eine mehr oder minder steife Gallerte, die alle Übergänge zwischen heller, glasartiger Durchsichtigkeit und dicker, weißer Opaleszenz zeigen kann. Diese Gallerte empfing zuerst die Namen Acidalbumin und Alkalialbuminat.

Die ersten, die diesen merkwürdigen Vorgang beobachteten, waren Lieberkühn [8]), Magendie [9]) und Johnson [10]); später wurde derselbe

---

[1]) T. B. Robertson, Journ. of Biological Chem. **2**, 317 (1907). — [2]) O. Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900). — [3]) O. Zoth, Sitzungsber. d. Wien. Akad., math.-naturw. Kl., Abteil. III, **100**, 140 (1891). — [4]) Dieudonné, Verh. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg, München. med. Wochenschr. 1903, S. 43. — [5]) R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). — [6]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **7**, 139 (1872). — [7]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. **39**, 1 (1897). — [8]) N. Lieberkühn, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1848, S. 285, 323. — [9]) Magendie, Leçons sur le sang, Paris 1836, p. 170 (zitiert nach Rollet). — [10]) Johnson, Journ. of the Chemical Soc., N. S., **12**, 734 (zitiert nach Rollet).

www.ibtool.com.cn

von Rollet[1]) und seinem Schüler Zoth[2]), sowie unter Leitung Alexander Schmidts von Kieseritzky[3]) und Rosenberg[4]) untersucht. Ob es zu dieser Gallertenbildung kommt und ob dieselbe mehr oder weniger durchsichtig und fest ist, hängt von der Konzentration der Eiweißlösung, von der Konzentration von Säure oder Alkali und von dem Gehalt der Flüssigkeit an unorganischen Neutralsalzen ab, wie dies Rollet und Zoth, sowie Rosenberg und Kieseritzky durch ausführliche Versuchsreihen gezeigt haben. Im allgemeinen gilt, daß von den Säuren eine erheblich größere Konzentration nötig ist, um die Gallertenbildung herbeizuführen, als von den Alkalien. Während man die gallertige Acidalbuminbildung nur mit sehr konzentrierter Essigsäure herbeiführen kann, genügt beim Blutserum — nach Zoth — die diesem eigene alkalische Reaktion, um es unter günstigen Umständen zum durchsichtigen Erstarren zu bringen. Bei höherem Alkaligehalt erstarrt die Flüssigkeit rascher und durchsichtiger, aber weniger fest, ein noch stärkerer Überschuß von Alkali kann die Erstarrung hindern. Ebenso kann eine zu hohe Konzentration der Säuren die Gelatinierung nicht zustande kommen lassen, da das Eiweiß ja durch starke Mineralsäuren gefällt wird. Organische Basen, Cholin und selbst Harnstoff, bilden, wie Spiro[5]) gefunden hat, bei hinreichender Konzentration ebensolche sulzige Gallerten. Den Einfluß der Salze haben besonders Kieseritzky und Rosenberg sehr eingehend studiert und festgestellt, daß bei völliger Entfernung der Salze durch langdauernde Dialyse die Gerinnung ganz ausbleibt, und daß sowohl die Zeit des Eintretens, wie die Festigkeit der Gallerte sehr wesentlich von den Salzen abhängt. Sie stellten darauf eine interessante Parallele zwischen der Gerinnung des Acidalbumins und Alkalialbuminats und dem Ausfällen der kolloidalen Kieselsäure bei Salzgegenwart, langsam in der Kälte, viel rascher in der Wärme, auf. Je weniger Salze zugegen sind, desto durchsichtiger, aber auch desto lockerer wird die Gallerte, und umgekehrt; bei dem Acidalbumin sind geringere Salzmengen nötig als bei dem Alkalialbuminat, um die gleichen Erscheinungen hervorzurufen. Durch Erwärmen wird die Gallertbildung außerordentlich beschleunigt und verstärkt, und es besteht dann eine solche Ähnlichkeit mit der Hitzekoagulation des Eiweiß bei alkalischer Reaktion in Gegenwart von Kalksalzen, daß man an die Notwendigkeit von Kalksalzen auch für die gallertige Alkalialbuminatbildung denken muß. Entsprechend der sichtbaren Gallertbildung haben Schorr[6]) und Moruzzi[7]) mit dem Viskosimeter eine

[1]) A. Rollet, Sitzungsber. d. Wien. Akad., math.-naturw. Kl., Abteil. III, **84**, 332 (1881). — [2]) O. Zoth, ibid. **100**, 140 (1891). — [3]) W. Kieseritzky, Die Gerinnung des Faserstoffes, Alkalialbuminats und Acidalbumins. Dissertation, Dorpat 1882. — [4]) A. Rosenberg, Dissertation, Dorpat 1883. — [5]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 182 (1900). — [6]) K. Schorr, Biochemische Zeitschrift **13**, 173 (1908). — [7]) G. Moruzzi, ibid. **22**, 232 (1909).

anfängliche Zunahme der inneren Reibung bei der Einwirkung von starken Säuren und Alkalien auf Eiweiß beobachtet.

www.ihuoo.com.cn

Gerinnung.

Das Fibrinogen des Blutes hat die besondere Eigentümlichkeit, noch einen dritten Zustand zwischen der ursprünglichen Löslichkeit und der eigentlichen Koagulation zu besitzen; es wird unter dem Einflusse von bestimmten Fermenten chemisch umgewandelt und ausgefällt, ist aber dann doch noch relativ löslich und kann durch nachträgliches Erhitzen, Formaldehyd, Alkohol und andere Mittel noch einmal fester koaguliert und denaturiert werden. Für diese zweite Koagulation gibt es einen besonderen Koagulationspunkt. Näheres siehe beim Fibrinogen. — Früher wurden auch die Ausfällung des Caseins durch Lab und das Festwerden des Myosins bei der Totenstarre als solche Gerinnungen aufgefaßt. Es handelt sich indessen um ganz andere Vorgänge. Vgl. Myosin und Casein.

Das Aussalzen der Eiweißkörper.

Die Eiweißkörper werden durch viele unorganische Salze aus ihren Lösungen ausgeschieden. Dies Aussalzen ist nach Spiro [1]) und Galeotti [2]) und seinen Mitarbeitern nicht etwa eine Fällung, sondern ein Verteilungsvorgang, bei dem sich das Eiweiß als feste Phase von der Salzlösung als flüssiger Phase sondert. Das Eiweiß scheidet sich als solches ab, und nicht als Verbindung mit dem Salz oder dem Wasser, die ihm nur mechanisch anhaften. Für die Eiweißchemie hat das Aussalzen dadurch eine ganz besondere Wichtigkeit erlangt, daß die Eiweißkörper beim Aussalzen nicht oder doch sehr viel langsamer denaturiert werden, als durch die anderen Fällungsmethoden, und daß die Unterschiede der einzelnen Eiweißkörper in der Aussalzbarkeit viel größer sind als in der sonstigen Fällbarkeit. Das Aussalzen hat daher die größten Dienste zur Reindarstellung der Eiweiße geleistet.

Das Aussalzen mit Kochsalz und Magnesiumsulfat wurde von Tolmatscheff [3]), Hammarsten [4]), Halliburton [5]) untersucht, das wirksamste aller Salze, das Ammonsulfat, von Heynsius [6]) und Kühne [7])

---

[1]) K. Spiro, Beitr. chem. Phys. u. Path. **4**, 300 (1903). — [2]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 461 (1905); **48**, 473 (1906); G. Guerrini, ibid. **47**, 287 (1906); V. Scaffidi, ibid. **55**, 42 (1907). — [3]) Tolmatscheff, Zur Analyse der Milch, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 272 (1867). — [4]) O. Hammarsten, Paraglobulin, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413 (1878); K. V. Starke, referiert nach dem schwedischen Original von Hammarsten in Malys Jahresbericht für Tierchemie **11**, 17 (1881). — [5]) W. D. Halliburton, Muscle-Plasma, Journ. of Physiol. **8**, 133 (1887); Proteids of Milk, ibid. **11**, 448 (1890). — [6]) A. Heynsius, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **34**, 330 (1884). — [7]) W. Kühne, Verh. des Heidelberger naturhist.-med. Vereins, N. F., **3**, 286 (1885); W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**, 11 (1884); **22**, 423 (1886); S. Wenz, **22**, 1 (1886).

eingeführt. Von Kühne[1]) rührt auch die Ausbildung der Technik des Aussalzens her, wonach die Aussalzbarkeit von der absoluten Menge des aussalzenden Salzes, wie des auszusalzenden Eiweiß abhängt, und nicht nur von der Konzentration. Eine genaue Durchprüfung einer großen Reihe von Salzen in bezug auf ihr eiweißfällendes Vermögen wurde von Hofmeister[2]) und seinem Schüler Lewith[3]) und von Pauli[4]) vorgenommen. Für die hauptsächlich untersuchte Fällbarkeit des Eierglobulins ergaben sich auch eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten und Parallelen mit dem sonstigen Verhalten der Salze. Für die Eiweißchemie ist die Frage wichtiger geworden, inwieweit die Eiweißkörper durch verschiedene Salze vollständig aus ihren Lösungen gefällt werden können. In dieser Hinsicht bilden eine erste Gruppe das Natriumchlorid, -sulfat, -acetat, und -nitrat, durch welche die leichtest aussalzbaren Eiweiße zum Teil schon vor der Sättigung ausgefällt werden. Wirksamer ist das Magnesiumsulfat, das eine scharfe Grenze zwischen den schwer und den leicht aussalzbaren Eiweißkörpern zu ziehen gestattet. Alsdann folgen Kaliumacetat, Calciumchlorid und Calciumnitrat, von denen die beiden letzteren indessen die Eiweiße rasch unlöslich machen; bei den Calciumsalzen und bei einem etwaigen Kalkgehalt anderer Salze liegen überhaupt Besonderheiten vor. Kaliumacetat und die beiden Kalksalze fällen alle nativen Eiweißkörper aus ihren Lösungen, dasselbe tun nach Schäfer[5]) die Kombinationen von Natriumsulfat und Magnesiumsulfat, durch die auch die schwer fällbaren Albumine ausgesalzen werden, und Natriumsulfat bei 37°. Am wirksamsten endlich sind Ammoniumsulfat und Zinksulfat[6]), die auch alle Spaltungsprodukte der Eiweiße, mit Ausnahme der echten Peptone, fällen und die „in dieser Beziehung als universal zu betrachten" sind (Kühne). Diese Reihenfolge läßt sich bisher weder mit der sonstigen aussalzenden Fähigkeit der Salze, noch mit ihren anderen physikalischen Eigenschaften in genügenden Einklang bringen, sondern ist empirisch festgestellt worden.

Eine Reihe der gut ausfällenden Salze, wie Natriumchlorid und Magnesiumsulfat, haben nun aber die Eigenschaft, nicht nur, wenn ihre Lösungen ganz gesättigt sind, auszusalzen, sondern einen Teil der Eiweißkörper schon bei niederen Konzentrationen zum Ausfallen zu bringen, und Hammarsten[7]) und Halliburton[8]) haben davon wiederholt Gebrauch gemacht. Ganz besonders aber gilt dies von zwei Salzen, dem Ammoniumsulfat und Zinksulfat, und die systematische Anwendung

[1]) W. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, ibid. **29**, 1 (1892). — [2]) F. Hofmeister, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 247 (1887); **25**, 1 (1888). — [3]) J. Lewith, ibid. **24**, 1 (1887). — [4]) W. Pauli, Hofmeisters Beitr. **3**, 225 (1902). — [5]) E. A. Schäfer, Journ. of Physiol. **3**, 181 (1880). — [6]) A. Bömer, Zeitschr. f. analyt. Chem. **34**, 562 (1895); E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 219 (1899). — [7]) O. Hammarsten, Fibrinogen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **19**, 563 (1879); **22**, 431 (1880). — [8]) W. D. Halliburton, Proteids of Kidney and Liver-Cells, Journ. of Physiol. **13**, 806 (1892).

www.libtool.com.cn

der fraktionierten Fällung mit diesen Salzen hat in den Händen Hofmeisters und seiner Schüler[1]) die Kristallisation der Albumine, die Reindarstellung vieler Eiweiße und die Aufklärung der Albumosenchemie ermöglicht. Es hat sich dabei ergeben, daß es für jeden Eiweißkörper eine Konzentration des fällenden Salzes gibt, bei der er sich auszuscheiden beginnt, und eine etwas höher gelegene, bei der die Ausfällung vollendet und nichts mehr in Lösung ist. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind nach Hofmeister „ebenso charakteristisch für den Eiweißstoff wie etwa der Löslichkeitsgrad für einen kristallisierten Körper". Da nach den Kühneschen Erfahrungen, die durch Hofmeister, Kauder, Pick und Zunz eine ausgedehnte Bestätigung gefunden haben, die Konzentration des Eiweiß nicht wesentlich geändert werden darf, wurden die Versuche in der Art angestellt, daß in dem gleichen, durch Auffüllen mit Wasser hergestellten Volum die Menge zugesetzter konzentrierter Ammonsulfatlösung variiert wurde; aus dem bekannten Gehalt der kalt gesättigten Ammonsulfatlösung ergibt sich dann die Salzkonzentration, bei der das Eiweiß noch löslich, und die, bei der es völlig ausgesalzen ist; doch wird in der Regel nicht diese Salzkonzentration berechnet, sondern es werden einfach die gefundenen Zahlen angegeben. Wenn man also — und diese Bezeichnung wird sich im folgenden sehr oft finden — sagt, die Fällungsgrenzen für Globulin sind 2,9 und 4,6, so heißt das: wenn von 10 ccm Flüssigkeit (Globulin + Ammonsulfat + Wasser) 2,9 ccm kalt gesättigte Ammonsulfatlösung sind, so beginnt das Globulin auszufällen, und wenn von den 10 ccm 4,6 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung sind, ist die Ausscheidung vollendet; in einer 4,6 gesättigten Lösung ist das Globulin unlöslich; ein weiterer Zusatz ändert nichts mehr.

Die Grenzen, die die Fraktionierung mit Ammonsulfat zwischen den einzelnen Eiweißkörpern zieht, fallen meist mit denen zusammen, die sich durch die anderen Salze ergeben, und die Gruppen mit dem gleichen Verhalten zu Salzen zeigen auch in ihrem sonstigen Verhalten

[1]) G. Kauder, Eiweißkörper des Blutserums, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. **20**, 411 (1886); J. Pohl, ibid. **20**, 426 (1886); F. Hofmeister, Kristallisiertes Eieralbumin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 165 (1889); E. P. Pick, ibid. **24**, 246 (1897); F. Umber, ibid. **25**, 258 (1898); Fr. Alexander, Caseinalbumosen, ibid. **25**, 411 (1898); R. Bernert, Oxydation mit Kaliumpermanganat, ibid. **26**, 272 (1898); E. Zunz, Zinksulfat, ibid. **27**, 219 (1899); Derselbe, Peptische Eiweißspaltung, ibid. **28**, 132 (1899); E. P. Pick, ibid. **28**, 219 (1899); W. Reye, Fibrinogen, Dissertation, Straßburg 1898; H. Krieger, Kristallinische Eiweißstoffe, Dissertation, Straßburg 1899; F. Goldschmidt, Eiweiß und Säuren, Dissertation, Straßburg 1898; A. Magnus-Levy, Bence-Jonesscher Eiweißkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 200 (1900); O. Maas, Alkalispaltung, ibid. **30**, 61 (1900); L. Langstein, Ovalbumin, ibid. **31**, 49 (1900); E. Fuld u. K. Spiro, Serumglobulin, ibid. **31**, 132 (1900); E. P. Pick u. K. Spiro, Gerinnung, ibid. **31**, 251 (1900); E. P. Pick, Deuteroalbumosen, Hofmeisters Beitr. **2**, 481 (1902); O. Porges u. K. Spiro, ibid. **3**, 277 (1902).

oft eine gewisse Übereinstimmung. Daß sich aber auch Abweichungen hierin zeigen und man die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat bei der Klassifizierung nicht allein berücksichtigen darf, haben Osborne und Harris [1]) gezeigt. Es ergibt sich so eine erste Gruppe von kompliziert gebauten Eiweißen, Fibrinogen und manche Eiweißkörper des Zellprotoplasmas, die von Magnesiumsulfat und Natriumchlorid zum Teil schon vor der vollen Sättigung gefällt werden, und deren obere Fällungsgrenzen für Ammonsulfat nahe 3,0 liegen; die Eiweiße der zweiten Gruppe werden durch die anderen Salze erst bei völliger Sättigung ausgesalzen, besonders vollständig durch Magnesiumsulfat; die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat liegen recht übereinstimmend etwa zwischen 2,7 und 4,6; es sind die tierischen Globuline verschiedenster Herkunft, die Mucine, außerdem gehören die primären Albumosen hierher. Die dritte Gruppe endlich, die Albumine, das Hämoglobin, werden durch die anderen Salze — mit Ausnahme etwa der Kombination Magnesium- + Natriumsulfat — nicht, durch Ammonsulfat und Zinksulfat erst bei nahezu voller Sättigung gefällt; ebenso verhalten sich die Deuteroalbumosen.

Die so umgrenzten Eiweißkörper sind durch erneute Fraktionierung noch weiter zerlegt worden. Indessen liegen hier die Fällungsgrenzen sehr nahe aneinander, und nach den Beobachtungen von Galeotti über das allmähliche Ausgeschiedenwerden von Eiweiß können diese weiteren Fraktionierungen, z. B. des Globulins [2]), als wenig sicher angesehen werden. Zur Isolierung irgend eines mit dem Eiweiß fallenden Stoffes können sie praktisch brauchbar sein.

Diese Angaben beziehen sich nur auf das Aussalzen bei neutraler Reaktion. Bei saurer Reaktion sind, wie Pick und Zunz gefunden haben, die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat und Zinksulfat ganz allgemein nach unten verschoben, d. h. die Fällung beginnt und endet immer schon bei geringerem Salzgehalt. Ebenso fand Salkowski [3]), daß durch Sättigen mit Kochsalz bei saurer Reaktion alle nativen Eiweißkörper gefällt werden, während bei neutraler Reaktion die Albumine gar nicht, die Globuline nur teilweise durch Kochsalz ausgesalzen werden; die viel stärker fällende Wirksamkeit des Kochsalzes bei saurer Reaktion stellte Kühne [4]) für die Albumosen fest. Auch die von Hopkins [5]) und Krieger [6]) gefundene Eigenschaft der Albumine, aus der

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Americ. Journ. of Physiol. **13**, 436 (1905); Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 837 (1903). — [2]) E. Fuld u. K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 132 (1900); O. Porges u. K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **3**, 277 (1902); J. Joachim, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 21; E. Freund u. J. Joachim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 407 (1902); vgl. auch C. Oppenheimer, Arch. f. (Anat u.) Physiol. 1903, 201; ferner J. Mellanby, Journ. of Physiol. **35**, 473; **36**, 288 (1907). — [3]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880. — [4]) W. Kühne, Zeitschrift f. Biologie **20**, 11 (1884); **29**, 1 (1892). — [5]) F. G. Hopkins und S. W. Pinkus, Journ. of Physiol. **23**, 130 (1898). — [6]) H. Krieger, Dissertation, Straßburg 1899.

www.ibook.com.cn

halbgesättigten Ammonsulfatlösung leichter bei saurer als bei neutraler Reaktion auszukristallisieren, gehört hierher. Das bei saurer Reaktion ausgeschiedene Eiweiß ist nicht das freie Eiweiß, sondern sein Sulfat, Chlorid oder Acetat [1] [2] [3]), so daß man auch sagen kann, die Salze des Eiweiß mit Säuren sind leichter aussalzbar als das freie Eiweiß. Das Ausgesalzenwerden der Salze ist zur Bestimmung des maximalen Säure- und Basenbindungsvermögens benutzt worden [3]), nach Robertson [4]) nicht ganz zu Recht. Im Gegensatz dazu werden die Salze des Eiweiß mit Basen schwerer ausgesalzen; auch Harnstoff zählt nach Spiro [5]) zu den Basen und verhindert die Aussalzung. Eine oder mehrere der Deuteroalbumosen sind, nach den übereinstimmenden Angaben von Kühne, Umber und Siegfried [6]), als solche gar nicht auszusalzen, sondern nur ihr schwefelsaures oder ihr Ammoniaksalz.

Die Eiweißkristalle [7]).

Ein großer Teil der Eiweißkörper ist in kristallinischer Form bekannt, sei es, daß sie in der Natur so vorkommen, sei es, daß sie künstlich zum Auskristallisieren gebracht wurden. Das erstere gilt von manchen Phytoglobulinen, die entweder als solche oder in Form ihrer Salze in Pflanzensamen aufgehäuft sind, sowie von einigen Vitellinen aus Fischeiern. Dargestellt sind außerdem in Kristallen die Albumine aus dem Weißen der Hühnereier, auch anderer Vogeleier, aus Pferde- und Kaninchenblut und aus Kuhmilch, das Globulin aus Hühnereiweiß, das Bence-Jones-Harneiweiß, viele Pflanzeneiweiße, ferner von Proteiden das Hämoglobin, das Hämocyanin und das Phykoerythin aus Algen, von Peptonen Verbindungen der Kyrine und Protone.

Die längst bekannte Kristallisation des Hämoglobins und die Darstellung des Edestins und anderer Phytoglobuline nach Osborne weicht im Prinzip nicht von sonstigen Kristallisationserscheinungen ab.

Anders die Kristallisation der Albumine aus halbgesättigter Ammonsulfatlösung nach Hofmeister [8]). Hopkins [1]), der die Hofmeistersche Methodik etwas modifizierte, gibt für die Kristallisation des Ovalbumin folgende Vorschrift: Das möglichst frische, vom Dotter ganz freie Eiereiweiß wird durch gründliches Schütteln mit Glasscherben von Mem-

---

[1]) F. G. Hopkins u. S. W. Pinkus, Journ. of Physiol. **23**, 130 (1898). — [2]) H. Krieger, Dissert., Straßburg 1899. — [3]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892); **27**, 1827 (1894); O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 489 (1896); K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 231 (1898). — [4]) T. Br. Robertson, Journ. of Physical Chem. **14**, 528 (1910). — [5]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. IV, 300 (1903). — [6]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 335 (1899). — [7]) Eine Zusammenstellung der Literatur über die Eiweißkristalle gibt F. N. Schulz, Die Kristallisation von Eiweißstoffen. Jena, G. Fischer, 1901. — [8]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 163 (1889); **16**, 187 (1891).

www.libtool.com.cn

branen befreit, durch Gaze filtriert und mit dem gleichen Volumen kaltgesättigter Ammonsulfatlösung versetzt. Nach einigen bis 24 Stunden filtriert man von dem dicken Globulinniederschlag ab, versetzt unter Umschwenken so lange mit konzentrierter Ammonsulfatlösung, bis eben eine deutliche Trübung entsteht, fügt tropfenweise destilliertes Wasser bis zum Wiederverschwinden der Trübung hinzu und ruft dann durch vorsichtigen Zusatz von mit Ammonsulfat gesättigter Essigsäure von neuem einen Niederschlag hervor. Der Niederschlag scheidet sich zunächst amorph ab, wird aber beim Stehen kristallinisch. Man kann ihn in wenig kaltem Wasser lösen und in der gleichen Weise wieder hervorrufen, auf diese Art das Albumin also umkristallisieren. Statt der Essigsäure empfiehlt Krieger [1]), beim Serumalbumin salzgesättigte Schwefelsäure zu nehmen. Beide Verfahren sind in den letzten Jahren für die Albumine, dann auch für das Hämocyanin [2]), Hämoglobin [3]) und Phykoerythin [4]) sehr häufig angewendet worden.

Wie Schulz hervorhebt, weicht diese Kristallisation von anderen Kristallisationen ab; sie ist ein Aussalzungsvorgang. Es liegt im Wesen der Methode, daß die entstehenden Eiweißkristalle nicht rein sind, sondern Mutterlauge in erheblicher Menge enthalten. Zur Reindarstellung des Eiweiß löst man die Kristalle und dialysiert, wobei man das Ammonsulfat und andere Salze natürlich los wird, nicht aber die kolloidalen Verunreinigungen. Schulz und Zsigmondy [5]) haben gezeigt, daß es eines drei- bis sechsmaligen Umkristallisierens bedarf, um diese zu entfernen. Dazu kommt eine zweite Eigenschaft dieser Eiweißkristalle, sich mit Farbstoffen, Salzen usw. zu beladen; nach Wichmann [6]) saugen sich die Kristalle mit allen möglichen in Lösung befindlichen Stoffen voll „wie ein Schwamm“. Es ist schon oben erwähnt, daß es sich dabei vermutlich nicht um mechanisches Mitreißen handelt, sondern um Salzbildungen der reaktionsfähigen Eiweiße mit diesen Körpern. So wichtig daher die Kristallisation der Albumine für die Auffassung der Eiweiße als einheitlicher, chemischer Individuen und damit für die Eiweißchemie überhaupt geworden ist, so darf man doch nie vergessen, daß die Eiweißkörper einer sehr gründlichen Reinigung durch oftmaliges Umkristallisieren bedürfen. Der Einwand, die Kristallisation bewirke Veränderungen, ist von Schulz und Schulz und Zsigmondy widerlegt worden. Die kristallisierten Eiweiße sind vielmehr vorgebildet. Es ging schon aus den Beobachtungen von Krieger hervor und ist von Mörner [7]) bewiesen worden, daß die Kristalle nicht das freie Albumin sind, sondern sein Sulfat.

---

[1]) H. T. Krieger, Kristallinische Eiweißstoffe. Medizin. Dissertation, Straßburg 1899. — [2]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 370 (1901). — [3]) F. N. Schulz, ibid. **24**, 449 (1898). — [4]) Molisch, Botanikerzeitung 1894, S 177; 1895, S. 131. — [5]) F. N. Schulz u. R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902). — [6]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). — [7]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901).

www.biodiversitylibrary.org

Die Albuminkristalle erschienen anfangs in ganz verschiedenen Kristallformen, als Nädelchen, Plättchen, Tafeln usw. Gürber [1]) meinte sogar im Serumalbumin drei verschiedene Körper annehmen zu sollen. Indessen beobachtete Krieger, daß die einzelnen Formen der Serumalbuminkristalle ineinander übergehen, und wie Wichmann [2]) in einer eingehenden Untersuchung gezeigt hat, sind alle Albuminkristalle kristallographisch identisch oder doch mindestens isomorph. Sie gehören wahrscheinlich dem hexagonalen System an und sind mehr oder weniger stark, und zwar positiv, doppelbrechend. Eieralbumin liefert überwiegend sechsseitige Säulen von 0,1 bis 0,15 mm Länge und 0,003 bis 0,021 mm Dicke, Serumalbumin und Milchalbumin verschiedene Kombinationen von Protoprisma und Protopyramide. In Form dieser seiner Kristalle bleibt das Albumin recht lange löslich, wird indessen schließlich doch denaturiert; die Kristalle gehen nach Wichmanns Ausdruck aus der monotropen α-Modifikation in die enantiotrope β-Form über, sie werden zu Pseudomorphosen, wobei sie auch ihre optischen Eigenschaften ändern. Beim Erhitzen in einer halb oder stärker gesättigten Ammonsulfatlösung werden sie koaguliert und damit zu Pseudomorphosen; trocken können sie ohne Zersetzung bis auf 150° erhitzt werden. Über die Hämoglobinkristalle siehe dort.

Zusammensetzung, Molekulargewicht und verwandte Eigenschaften.

Die Analysen der Eiweißkörper sind wegen der Schwerverbrennlichkeit, dem Schwefel- und Aschegehalt nicht ganz einfach, und es ist schon bei der quantitativen Bestimmung der Spaltungsprodukte auf die große Schwierigkeit hingewiesen worden, einheitliche und reine Körper als Ausgangsmaterial zu gewinnen. Die Analysen sind bei den einzelnen Körpern mitgeteilt. Für das Serumalbumin, das in vieler Hinsicht als Typus eines einfachen Eiweißkörpers angesehen werden kann, bestimmte Michel [3]) folgende prozentische Zusammensetzung:

C	53,08	Proz.
H	7,10	„
N	15,93	„
S	1,90	„
O	21,99	„

Es ist sehr bemerkenswert, wie wenig die anderen Eiweißkörper, trotzdem sie sich aus qualitativ und quantitativ so verschiedenen Aminosäuren zusammensetzen, in ihrer prozentischen Zusammensetzung hiervon abweichen. Der Kohlenstoffgehalt steigt beim Casein und Histon auf 54 und 54,97, und fällt bei anderen Eiweißen bis unter 52 Proz.;

[1]) A. Gürber, Sitzungsber. d. Würzburger phys.-med. Ges. 1894, S. 143. — [2]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). — [3]) Michel, Würzburger phys.-med. Ges., N. F., **29**, 117 (1895).

der Stickstoffgehalt steigt bei den Histonen auf über 18, bei den Phytoglobulinen und manchen Gerüsteiweißen auf über 19, und sinkt beim Eieralbumin, das indessen kein einfaches Eiweiß ist, auf 15 Proz. Die Proteide, die anders zusammengesetzte Gruppen neben dem Eiweiß enthalten, zeigen natürlich etwas stärkere Abweichungen, ebenso die Protamine. Erheblicher differiert der Schwefelgehalt, der bei einigen schwefelreichen Albuminen auf über 2 Proz., bei dem Keratin auf 4 bis 5 Proz. steigt, beim Hämoglobin auf 0,4 Proz. sinkt.

Die aus der prozentischen Zusammensetzung zu erwartende Molekularformel muß beim Serumalbumin mindestens verdoppelt werden, da das schwefelhaltige Spaltungsprodukt Cystin ist, das zwei Atome Schwefel enthält. Auf Grund der Erfahrungen bei der Jodierung berechnet Hofmeister[1]) sogar eine Formel mit sechs Atomen Schwefel:

$$C_{450}H_{720}N_{116}S_6O_{140},$$

was einem Molekulargewicht von 10166 entsprechen würde. Für das Eieralbumin berechnet er in ähnlicher Weise ein solches von 5378. Auf zwei ganz verschiedenen Wegen kann man eine Berechnung der Molekulargröße beim Hämoglobin vornehmen, was um so mehr ins Gewicht fällt, als man bei seiner leichten Kristallisierbarkeit von zweifellos reinem, einheitlichem Material ausgehen kann. Erstens kann man aus dem prozentischen Verhältnis des Eisens und Schwefels die mindeste Molekulargröße berechnen. Auf diese Weise sind in Bunges Laboratorium Zinnofsky[2]) für Pferdeblut, Jaquet[3]) für Hundeblut vorgegangen und später Hüfner und Jaquet[4]) für Rinderblut zu dem Mindestmolekulargewicht 16669 gekommen. Daraus berechnet dann für Hundehämoglobin Jaquet die Formel:

$$C_{758}H_{1203}N_{195}O_{218}FeS_3.$$

Eine zweite Bestimmungsmethode liefert das Bindungsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff und Kohlenoxyd, das von Hüfner[4]) sehr exakt bestimmt werden konnte, und aus dem er, da 1 Molekül Hämoglobin 1 Molekül Kohlenoxyd bindet, dasselbe Molekulargewicht wie aus den Prozentzahlen des Eisens berechnet. Das Molekulargewicht des Globins, des Eiweißanteils des Hämoglobins, kann freilich erheblich niedriger sein, da nicht bekannt ist, ob die Farbstoffkomponente, das Hämatin, mit einem oder mehreren Molekülen Globin verkoppelt ist. Doch ergeben auch die Verhältnisse der Spaltungsprodukte zueinander und die Äquivalentgewichte nach Grübler[5]),

---

[1]) Fr. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 159 (1897); D. Kurajeff, ibid. **26**, 462 (1898). — [2]) O. Zinnofsky, ibid. **10**, 16 (1885). — [3]) A. Jaquet, ibid. **14**, 289 (1889). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130; vgl. J. Barcroft und A. V. Hill, Journ. of Physiol. **39**, 411 (1910). — [5]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. [2] **23**, 97 (1881).

www.tibtool.com.cn

Laqueur und Sackur[1]), Harnack[2]) und Werigo[3]) Molekulargewichte von 5000 bis 8000 und mehr.

Von den direkten Bestimmungsmethoden ist die Siedepunktserhöhung unanwendbar, da die Eiweiße beim Erhitzen ausfallen; die Gefrierpunktserniedrigung ist von Sabanajew und Alexandrow[4]) bestimmt worden, die für das Eieralbumin das Molekulargewicht 14270 fanden. Hier macht sich aber die nie ganz zu vermeidende Beimengung unorganischer Salze sehr störend geltend; bei dem hohen Molekulargewicht und der geringen Löslichkeit der Eiweißkörper sind die beobachteten Ausschläge nie größer gewesen, als den unorganischen Salzen allein entsprechen könnte. Den osmotischen Druck des Serumeiweißes hat Starling[5]), den des Eieralbumins und der Serumeiweiße Reid[6]) bestimmt. Reid hat keinen osmotischen Druck gefunden, und nimmt mit Bestimmtheit an, daß diese Eiweiße als echte Kolloide keinen osmotischen Druck besitzen, und die älteren Angaben alle durch Beimengungen bedingt sind. Bei dem Hämoglobin indessen, das ultramikroskopisch nicht sichtbar ist und diffundiert, fand Reid[7]) einen osmotischen Druck von 3,5 bis 3,8 mm Hg für die 1 proz. Lösung. Daraus würde sich ein Molekulargewicht berechnen, das dreimal so hoch ist als die oben angegebene Zahl. — Für die Peptone ergibt sich aus den Spaltungsprodukten ein Molekulargewicht von mehreren 100 bis 1000. Das komplizierteste synthetische Peptid hat ein solches von 1213.

Die Verbrennungswärme einer Anzahl von Eiweißkörpern wurde von Stohmann und Langbein[8]) und Benedict und Osborne[9]) bestimmt. Sie fanden unter anderen für 1 g Serumalbumin 5917,8 cal., für Hämoglobin 5885,1 cal., für Eieralbumin 5735,2 cal., für Amandin 5543 cal., für Glutin etwa 5200 cal. Im allgemeinen war die Verbrennungssäure proportional dem Kohlenstoffgehalt, und umgekehrt proportional dem Sauerstoffgehalt; doch finden sich Abweichungen. Soweit bestimmt, werden die Zahlen bei den einzelnen Eiweißen aufgeführt werden.

Die eigentlichen Eiweißkörper, die Albumosen und Peptone, drehen in wässeriger Lösung die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, und zwar die verschiedenen Eiweiße verschieden stark; Frédéricq[10]), Kühne[11]) u. a. haben das Drehungsvermögen zur Charakterisierung

---

[1]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. 3, 193 (1902). — [2]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 178 (1881). — [3]) B. Werigo, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 48, 127 (1891). — [4]) A. Sabanajew u. N. Alexandrow, Journ. d. russischen phys.-chem. Ges. 1891, S. 7 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie 21, 11 (1891)]. — [5]) E. H. Starling, Glomerular Function, Journ. of Physiol. 24, 257 (1899). — [6]) E. Waymouth Reid, ibid. 31, 438 (1904). — [7]) Derselbe, Journ. of Physiol. 33, 12 (1905). — [8]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] 44, 336 (1891). — [9]) F. G. Benedict u. T. B. Osborne, Journ. of Biolog. Chem. 3, 119 (1907). — [10]) L. Frédéricq, Arch. de Biol. 1, 457 (1880); 2, 379 (1881). — [11]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. 20, 11 (1884).

der einzelnen Eiweiße zu verwerten gesucht. Die Eiweißkörper haben indessen wie die Aminosäuren die Eigenschaft, daß die Salze ein anderes Drehungsvermögen zeigen als die freien Körper, und daß wegen der hydrolytischen Dissoziation das Drehungsvermögen der Salze je nach der Konzentration des Eiweiß wie der Säure und Base wechselt [1]). Da man sie wegen der eintretenden Zersetzung in starker Säure oder Lauge nicht untersuchen kann, sind nur die Zahlen anwendbar, die in genau neutraler Lösung an wirklich reinen Eiweißen erhalten wurden. Eine Anzahl Pflanzeneiweiße haben Osborne und Harris [2]) untersucht. — Dagegen sind einige Proteide, das Hämoglobin und die Nucleoproteide, nach Gamgee [3]) rechtsdrehend. Über Besonderheiten des Hämoglobins siehe dort.

Der Brechungskoeffizient von Eiweißlösungen ist sehr hoch. Reiss [4]) hat ihn mit dem Pulfrichschen Refraktometer für die Eiweißkörper des Blutserums bestimmt, Robertson für Casein [5]), Ovomucoid und Ovovitellin [6]). Er ist so hoch, daß er zur Bestimmung der Eiweißmenge verwendet werden kann.

[1]) K. Bülow, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 58, 207 (1894); F. Framm, ibid. 68, 144 (1897). — [2]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Americ. Chem. Soc. 25, 842 (1903). — [3]) A. Gamgee und Croft Hill, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, I, 913 (1903); Hofmeisters Beitr. 4, 1, 10 (1903); A. Gamgee u. W. Jones, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, I, 914 (1903). — [4]) E. Reiss, Beitr. chem. Phys. u. Path. 4, 150 (1904). — [5]) T. Br. Robertson, Journ. of Physical Chem. 6, 469 (1909). — [6]) Derselbe, Journ. of Biol. Chem. 7, 359 (1910).

www.libtool.com.cn

Spezieller Teil.

Einteilung der Eiweißkörper.

Eine rationelle Einteilung der Eiweißkörper müßte von den einfachst gebauten, den Peptiden und Peptonen, ausgehen und dartun, wie sich durch fortgesetzte Kombination dieser einfachsten Körper die Albumosen und endlich die kolloidalen Eiweißkörper aufbauen. Sie muß die qualitative und quantitative Zusammensetzung aus den Aminosäuren zur Grundlage haben. Legt man z. B. mit Kossel[1]) der Einteilung den Gehalt an Arginin und daneben Lysin zugrunde, so ergibt sich als eine erste Gruppe die der Protamine mit dem höchsten Gehalt an Arginin, die sich ihrerseits wieder durch den Gehalt an den anderen Basen und an den Monoaminosäuren unterscheiden. Eine zweite Gruppe sind die Histone mit immer noch relativ hohem Gehalt an Arginin und den anderen Basen. Eine dritte Gruppe sind einige argininarme und lysinfreie Eiweißkörper aus Pflanzensamen. Die übrigen Eiweißkörper, und das ist einstweilen die große Masse, die alle oder den größten Teil der Aminosäuren enthalten, lassen sich auf diese Weise zurzeit noch nicht weiter gliedern. — Weiterhin muß der wechselnde Anteil der Hemi- und Antigruppe berücksichtigt werden, von dem in Kap. III die Rede war. Es ergibt sich eine Reihe, bei der das Casein am einen, der Leim am anderen Ende stehen, das Globin und das Bence-Jonessche Harneiweiß dem Casein und das Edestin und besonders das Serumglobulin dem Leim sich nähern. Für die anderen Eiweißkörper gewährt dieses Schema heute kaum Platz.

Infolgedessen kann von der alten, auf Löslichkeit und Vorkommen gestützten Einteilung, die im wesentlichen auf Hoppe-Seyler[2]) Drechsel[3]) und Hammarsten[4]) zurückgeht, nicht abgesehen werden,

[1]) A. Kossel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chimique de Paris, 3. Ser., T. 29, Nr. 14, 20. Juli 1903; Sitzungsber. d. Marburger Ges. z. Bef. d. ges. Naturwiss. 1900, S. 21; Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 311 (1903); Derselbe u. F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 6. Aufl., S. 243 (1893). — [3]) E. Drechsel, Artikel „Eiweißkörper" in Ladenburgs Handwörterbuch der Chemie **3**, 534 (1885). — [4]) O. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie.

www.ibtool.com.cn

und es ist dies auch insofern gerechtfertigt, als sich immer mehr herausstellt, daß zwischen der Zusammensetzung eines Eiweiß aus Aminosäuren und seiner Löslichkeit und seinen sonstigen Eigenschaften ein Zusammenhang besteht, daß die alten Gruppen also natürliche sind. In den letzten Jahren hat insbesondere Osborne bei den Pflanzeneiweißen ein reiches Beweismaterial dafür beigebracht, daß die Einteilung nach der Löslichkeit rationell ist, und chemische Individuen zu isolieren gestattet.

Danach bilden den Mittelpunkt des Systems die in der Natur vorkommenden einfachen Eiweißkörper. Ihnen gegenüber stehen einmal die noch eiweißartigen Körper, die durch Umwandlung oder Spaltung aus ihnen hervorgehen, die Acidalbumine und Albuminate, die Albumosen, Peptone und Peptide, die Halogeneiweiße usw. Die dritte Gruppe sind die Proteide oder zusammengesetzten Eiweiße, die aus einer Verbindung eines Eiweißkörpers mit einem anderen Körper, einer „prostetischen Gruppe“ [1]), bestehen, und die nach dieser prostetischen Gruppe eingeteilt werden. Da im Englischen der Name „Proteids“ bisher für alle Eiweißkörper angewendet worden ist, schlagen die englischen und amerikanischen physiologischen Chemiker [2]) neuerdings vor, ihn vollständig fallen zu lassen und nur von „zusammengesetzten Eiweißkörpern“, „conjugated proteins“ zu sprechen. Im Deutschen ist ein Mißverständnis kaum zu befürchten.

Die einfachen Eiweißkörper zerfallen wieder in eine Reihe von Gruppen, die im allgemeinen natürlich und gut unterschieden sind. Die alte Einteilung der nativen Eiweißkörper in die wasserlöslichen Albumine und die in Wasser unlöslichen, in Säuren, Alkalien und Salzen löslichen Globuline hat sich bewährt. Die Albumine sind zwar sehr verschieden zusammengesetzt, aber sie ähneln sich in ihrem Verhalten, besonders ihrer Kristallisierbarkeit, auch zeigen sie und die Globuline unter sich sehr übereinstimmende Aussalzungsgrenzen, sowie auch einige Übereinstimmung in der Anordnung der Aminosäuren. Die amerikanischen Eiweißchemiker trennen von den pflanzlichen Globulinen noch eine besondere Klasse ab, die Gluteline, die sich von den Globulinen dadurch unterscheiden, daß sie nur in Alkalien und Säuren löslich sind, nicht in Salzlösungen; die englische Nomenklaturkommission hat diesen Vorschlag abgelehnt, und bei der Schwierigkeit, die freien Eiweißkörper von ihren Salzen zu unterscheiden, dürfte die Aufstellung der Gluteline als besondere Gruppe große Bedenken haben. Das Myosin der Muskeln wäre z. B. nach einigen Autoren ein Globulin, nach anderen ein Glutelin. Dagegen erscheint die Gruppe der alkohollöslichen Pflanzeneiweiße in Löslichkeit und Zusammensetzung als so einheitlich, daß sie eine Sonder-

---

[1]) A. Kossel, Arch f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157. — [2]) Journ. of Physiol. **35**, XVII, (1907); **38**, XXXII (1908); Arch. internat. de Physiol. **5**, IV (1907); Amer. Journ. of Physiol. **21**, XXVII (1908).

www.zobodat.com.cn

stellung verdient. Die Albumine und Globuline sind die nativen, echten oder genuinen Eiweißkörper, oder die Eiweißkörper im engeren Sinne. Charakteristisch ist für sie, daß sie als Kolloide gelöst sind und denaturiert werden können. Ein gemeinsamer einfacher Name für sie, der recht wünschenswert wäre, existiert nicht. — Gut charakterisierte Gruppen der einfachen Eiweißkörper sind die Histone und Protamine.

Eine weitere Gruppe von einfachen Eiweißkörpern sind die „Albuminoide", Eiweißkörper, die im festen Aggregatzustande die tierischen Gerüstsubstanzen bilden; der Name umfaßt also keine chemische, sondern eine anatomische Einheit, was natürlich Bedenken hat. Falls einer der hierhergehörigen Eiweißkörper auf Grund seiner Zusammensetzung einer anderen Gruppe zugewiesen werden könnte, müßte die Gruppe aufgelöst werden. Das ist indessen nicht der Fall, und außerdem bedingt die gemeinsame Funktion auch eine Gemeinsamkeit der Eigenschaften. Sie sind alle sehr fest und in allen Flüssigkeiten unlöslich. Ja, es scheint, als ob auch ihre Zusammensetzung manches Ähnliche hätte. Unglücklich ist nur der Name, der an die Zeiten erinnert, da man die kolloidalen Albumine und Globuline Eiweiß nannte und Leim, Keratin, Elastin usw. als „eiweißähnliche Körper" bezeichnete. Die englische Nomenklaturkommission hat den guten Namen „Scleroproteins" vorgeschlagen; auch hier soll in Zukunft von „Gerüsteiweißen" gesprochen werden. Über die Chondroitinschwefelsäure siehe dort.

Bei dieser Einteilung in einfache und zusammengesetzte Eiweiße ist die Stellung einiger Körper streitig, insbesondere die der Nucleoalbumine; es wird bei diesen ausführlicher dargetan werden, daß sie mit den Nucleoproteiden, mit denen sie früher vielfach zusammengeworfen wurden und von denen sie noch ihren Namen tragen, außer ihrem Phosphorgehalt nichts gemein haben, vielmehr eine besondere, physiologisch und chemisch gut charakterisierte Gruppe bilden. Es ist beliebig, ob man sie als Proteide oder als phosphorhaltige Eiweiße auffassen will. Die Beobachtung von Plimmer und Bayliss von der leichten Abspaltbarkeit der Phosphorsäure aus diesen Körpern läßt es geraten erscheinen, sie als zusammengesetzte Eiweißkörper aufzufassen. Dabei fällt dann auch der alte, zu Mißverständnissen führende Name weg, und die betreffenden Körper werden in Übereinstimmung mit der amerikanischen Nomenklatur am besten als „Phosphoproteide" bezeichnet. Die Engländer brauchen denselben Namen, stellen die Körper aber zu den einfachen Eiweißen.

Ungewiß ist auch die Einreihung des Eieralbumins, das in Löslichkeit usw. zu den Albuminen gehört, aber wie die Glykoproteide Glucosamin enthält. Es ist hier noch als Albumin aufgeführt.

Das Schema der Eiweißeinteilung würde demnach lauten:

www.libtool.com.cn

A. Einfache Eiweißkörper.

I. Albumine. Serumalbumin, Eieralbumin, Milchalbumin.
II. Globuline. Serumglobulin, Fibrinogen und Fibrin, Milchglobulin, Eierglobulin, Percaglobulin, Kristallin, Pankreasglobulin, Harnglobuline, Organglobuline, Myosin, Pflanzenglobuline.
III. Alkohollösliche Pflanzeneiweiße. Gliadin, Hordein, Zein.
IV. Histone.
V. Protamine.
VI. Gerüsteiweiße (früher Albuminoide).
1. Kollagen.
2. Keratin, Koilin.
3. Elastin.
4. Fibroin und Seidenleim.
5. Spongin, Gorgonin usw.
6. Conchiolin.
7. Amyloid.
8. Ichthylepidin.
9. Andere Gerüsteiweiße (Albumoide).

Anhang: Melanine.

B. Umwandlungsprodukte.

1. Acidalbumine und Alkalialbuminate.
2. Albumosen, Peptone und Peptide.
3. Halogeneiweiße, Oxyprotein, Oxyprotsulfonsäure und Verwandte.

C. Proteide oder zusammengesetzte Eiweißkörper.

I. Phosphoproteide.
II. Nucleoproteide.
III. Hämoglobin und Verwandte.
IV. Glykoproteide. Mucine, Mucoide, Helicoproteid.

Die Umwandlungsprodukte sind im allgemeinen Teil besprochen, die übrigen folgen im speziellen in dieser Anordnung.

Durchaus unentschieden ist noch die Frage, ob die entsprechenden Eiweißkörper bei verschiedenen Tieren identisch sind oder nicht.

Unterschiede in der Zusammensetzung aus den Aminosäuren sind bisher zwischen den verschiedenen Caseinen, zwischen den verschiedenen Serumeiweißen nicht gefunden worden. Doch reichen die Untersuchungen keineswegs aus. Zwischen den Protaminen der einzelnen Fischarten sind bedeutende Unterschiede gefunden worden. In der prozentischen

www.biodiversitylibrary.org

Zusammensetzung, im Koagulationspunkte, im Drehungsvermögen zeigen auch die Serumeiweiße mehr oder weniger deutliche und konstante Differenzen, nur das Serumalbumin des Pferdes und des Kaninchens kristallisiert, bei allen anderen Tieren ist es bisher nur amorph bekannt. Aber diese Unterschiede reichen bei der mangelnden Reinheit aller dieser Körper nicht aus, daraufhin eine chemische Verschiedenheit anzunehmen. Selbst bei den gut gekannten Mono- und Disacchariden zeigen die gleichen Körper, wenn sie aus verschiedenen Pflanzen dargestellt sind, kleine Differenzen im Aussehen, der Kristallform oder dem Grade der Reinheit, die nur durch eine umständliche Darstellung und Reinigung überwunden werden können, wie wir deren beim Eiweiß noch nicht fähig sind. Noch ausgesprochener ist dies bei den kolloidalen Polysacchariden der Fall; Kartoffel-, Reis- und Maisstärke oder die Zellulosen verschiedener Herkunft zeigen beträchtliche Unterschiede, ohne daß man mit Sicherheit entscheiden kann, ob es sich um chemisch verschiedene Stärke handelt, oder ob nur die Anordnung in den Amylumkörnern usw. die Unterschiede bedingt.

Für drei Arten von Eiweißkörpern liegen systematische Untersuchungen vor:

Osborne hat bei den Eiweißkörpern der Pflanzensamen (s. dort) festgestellt, daß Pflanzen, die morphologisch keine Ähnlichkeit besitzen, auch ganz verschiedene Eiweißkörper als Reservestoffe für den wachsenden Embryo in ihren Samen angehäuft haben. Nahe verwandte Pflanzen haben dagegen auch Sameneiweiße, die sich außerordentlich nahe stehen, und nur unbedeutende, häufig kaum feststellbare Differenzen in der Zusammensetzung zeigen. Ganz identisch scheinen die Sameneiweiße indessen bei zwei verschiedenen Arten, selbst einer Gattung, nie zu sein.

Kobert und Reichert und Brown haben die Kristallformen der Hämoglobine (s. dort) einer großen Anzahl verschiedener Tierarten untersucht, und dieselben immer oder fast immer deutlich unterschieden gefunden.

Für das Blutserum gestattet die biologische Reaktion, sichere Unterschiede zwischen allen Arten zu machen, wobei wiederum nahe verwandte Arten ähnliche Reaktionen geben, entfernt stehende nichts Gemeinsames haben. Es ist aber schon in Kap. VII darauf hingewiesen worden, daß es nicht sicher ist, wieweit die Reaktion auf den Eiweißkörpern beruht. Selbst bei sehr wirksamem Präzipitin wird nur ein sehr kleiner Teil, weit unter 1 Proz. des reagierenden Eiweiß[1]), gefällt, und chemisch sind Serumeiweiß und Milch- oder Eiéreiweiß einer Art jedenfalls verschiedener, als die durch die biologische Reaktion zu unterscheidenden zwei Serumeiweiße. Die Präzipitinreaktion erlaubt somit kein sicheres

[1]) F. Obermayer und E. P. Pick, Beitr. chem. Phys. u. Path. 7, 455 (1906).

Urteil, ob die Spezifizität der Art bereits bei dem chemischen Bau der Eiweißkörper beginnt.

Noch weniger ist über die Organeiweiße bekannt. Nur in einzelnen Organen, wie den Muskeln, sind spezifische Eiweiße gefunden worden. Sonst wissen wir, daß wir aus dem Protoplasma aller drüsigen Organe Proteide, Globuline und wohl auch myosinartige Körper isolieren können; aber wir wissen nicht, ob bereits an diesen Körpern die Spezifizität der Organe haftet, ob die einzelnen chemischen Individuen die Funktion der Organe bedingen, oder ob nicht vielmehr aus gleichen chemischen Körpern das Protoplasma sich in jeweils besonderer Art und Weise aufbaut.

www.libtool.com.cn

A. Die einfachen Eiweißkörper.

Die zunächst zu besprechende Gruppe der einfachen, koagulierbaren Eiweißkörper kann als der Typus der Klasse angesehen werden. An ihnen haftete im ursprünglichen Sinne allein der Name Eiweiß, und alle älteren Schilderungen, zumal über das physikalische Verhalten der Eiweißkörper, beziehen sich auf diese Körper, speziell auf die ersten Glieder, die Albumine und Globuline.

I. Die Albumine.

Die Albumine sind koagulierbare neutrale Eiweißkörper, die in salzfreiem Wasser löslich sind. Ebenso sind sie in verdünnten Salzlösungen, Säuren und Alkalien löslich. Ihre reinen Lösungen sind genau neutral. Im allgemeinen sind sie schwerer fällbar als die Globuline und viele Proteide, was zu ihrer Reindarstellung häufig Verwendung gefunden hat. So werden sie durch Berührung mit Tierkohle oder Ton, im Unterschiede etwa vom Casein, nicht unlöslich, können daher durch Tonplatten filtriert werden, ohne auszufallen.

Insbesondere äußert sich dies in ihrem Verhalten beim Aussalzen. Sie werden nicht gefällt durch Sättigen ihrer Lösungen mit Kochsalz[1]) bei neutraler Reaktion; ebensowenig durch Sättigen ihrer Lösung mit Magnesiumsulfat[2])[1])[3]), auch nicht bei 40°[1]), dagegen nach Starke[3]) durch Sättigen mit Magnesiumsulfat und Natriumsulfat kombiniert, sowie durch Sättigen mit Kochsalz[4]) oder mit Magnesiumsulfat[2]) bei saurer Reaktion. Für Ammonsulfat liegen ihre Fällungsgrenzen nach Hofmeister zwischen 6,4 und 9, also sehr hoch; sie werden demnach durch Halbsättigung ihrer Lösungen nicht ausgesalzen, wohl das bequemste Mittel, um sie von den Globulinen zu trennen, mit denen sie stets zusammen vorkommen. Bei saurer Reaktion tritt die Fällung auch hier viel leichter ein, die Fällungsgrenzen werden herabgedrückt.

---

[1]) J. Lewith, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **24**, 1 (1887). — [2]) Tolmatscheff, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen, S. 272 (1867); O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884); E. Johannsson, ibid. **9**, 310 (1885). — [3]) K. V. Starke, Malys Jahresber. f. Tierchem. **11**, 17 (1881). — [4]) P. Panum, Virchows Archiv **4**, 419 (1851); E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1880, S. 38 [Malys Jahresber. **10**, 16].

Alle drei bekannten Albumine sind, wenigstens bei einzelnen Tieren, in kristallinischer Form bekannt. Die näheren Eigentümlichkeiten dieser Kristalle sind schon in Kap. VII besprochen, ebenso die Methode ihrer Darstellung.

In ihrer Zusammensetzung haben die Albumine nur miteinander gemein, daß sie kein Glykokoll enthalten. Sie geben alle Farben- und Fällungsreaktionen der Eiweißkörper. Es sind drei Albumine bekannt: das Serumalbumin, das Eieralbumin, das Milchalbumin.

Das Serumalbumin.

Es bildet einen wechselnden Anteil der Eiweißkörper des Blutserums[1]) der Wirbeltiere, kommt ebenso in der Lymphe vor und findet sich daher in allen nicht gründlich von Blut und Lymphe befreiten Organen. Bei Nierenentzündungen geht es in den Harn über, ebenso in pathologische Transsudate. Die Kristallisation gelang zuerst Gürber[2]) aus Pferdeblut und geschieht am bequemsten nach Krieger[3]) durch Ammonsulfat und Schwefelsäure. Nur aus schwefelsaurer Lösung gelingt sie beim Pferde ausnahmslos, sonst nach Gürber und Krieger nicht immer; das Serum muß frisch sein[4]). Gürber erhielt auch aus Kaninchenplasma Kristalle; bei anderen Tieren mißlang es ihm und Schulz[5]). Kristallographisch beschrieben ist das Serumalbumin von Wichmann[6]). Nach allen Angaben[2])[5])[6])[7]) muß das Serumalbumin als ein einheitlicher Körper angesehen werden.

Es liegen folgende Analysen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.			
53,08	6,96	15,93	1,9	21,99	Pferd,	kristall.	Michel[8])
53,04	7,1	15,71	1,86	22,29	„	amorph	„
52,93	7,05	15,89	1,82	22,31	„	kristall.	Abderhalden[9])
—	—	—	1,88	—	„	„	Middeldorf[10])
52,95	6,96	—	1,94	—	„	„	Schulz[11])
53,05	6,85	16,04	1,77	22,29	„	amorph	Starke[12])
—	—	—	1,73	—	„	kristall.	Mörner[13])
51,92	7,11	16,03	1,98	—	„	„	Moll[14])
—	—	—	2,31	—	Mensch,	amorph	Mörner[13])
—	—	16,26	—	—	Ochse,	„	Blum[15])

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 467 (1884); G. Salvioli, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 289; J. Joachim, Wiener klinische Wochenschrift 1902, Nr. 21; G. Meyer, Medizinische Dissertation, Würzburg 1896. — [2]) A. Gürber, Würzburger Physiol.-medizin. Ges. 1894, S. 113; 1895, S. 26; A. Michel, ibid. 29, 117 (1895) [Nachtrag dazu von Gürber, S. 139]; G. Meyer, Medizinische Dissertation, Würzburg 1896; E. Middeldorf, Dissertation, Würzburg 1898. — [3]) H. T. Krieger, Disser-

www.ibtool.com.cn

Aus den Analysen berechnen Hofmeister und Kurajeff[1]) die Formel:

$$C_{450}H_{720}N_{116}S_6O_{140}$$

und das Molekulargewicht 10166.

In 100 g Serumalbumin sind gefunden:

Glykokoll[2])	0 g	Oxypyrrolidincarbonsäure[2])	1,04 g
Alanin[2])	4,19 g	Phenylalanin[2])	4,24 g
Leucin[2])	30,00 g	Tyrosin[4])	2,1 g
Asparaginsäure[2])	4,43 g	Serin[2])	0,56 g
Glutaminsäure[3])	7,7 g	Cystin[5])	2,53 g
Prolin[2])	2,34 g	Ammoniak[6])	0,95 g

Der Schwefel ist nach Mörner[5]) ausschließlich in Form von Cystin vorhanden, wonach über 6 Proz. Cystin zu erwarten sind.

In der Summe der Pferdeserumeiweiße fanden Abderhalden und Samuely[3]) 2,24 bis 2,60 Proz. Tyrosin und 7,88 bis 9,52 Proz. Glutaminsäure; im Serumalbumin aus Gänseblut Abderhalden und Slavu[4]) kein Glykokoll, 1,95 Proz. Tyrosin, 8,1 Proz. Glutaminsäure.

Die Koagulationstemperatur bestimmte Frédéricq[7]) zu 67°, Starke[8]), Sebelien[9]) und Michel[10]) wenig abweichend. Für die spezifische Drehung fanden Frédéricq[11]), Michel[10]), Gürber[12]), Starke[8]) und Sebelien[9]) — 57 bis — 64°. Das Jodserumalbumin enthält nach Kurajeff[13]) 12 Proz. Jod. Nach Erb[14]) bindet 1 g bis 0,2 g Salzsäure. Die Pepsinspaltung des Serumalbumins hat Umber[15])

---

tation, Straßburg 1899. — [4]) M. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 37 (1904). — [5]) F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen. Jena, G. Fischer, 1901. — [6]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899). — [7]) C. Oppenheimer, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 201. — [8]) A. Michel, Würzburger Physiol.-med. Ges., N. F., **29**, 117 (1895). — [9]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 495 (1903). — [10]) Middeldorf, Würzburger Physiol.-med. Ges., N. F., **31** (1897). — [11]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 16 (1898). — [12]) K. V. Starke, Malys Jahresbericht **11**, 17 (1881). — [13]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [14]) L. Moll, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 311 (1906). — [15]) F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1899).

[1]) D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 462 (1899). — [2]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903). — [3]) Derselbe u. F. Samuely, ibid. **46**, 193 (1905). — [4]) Derselbe u. Slavu, ibid. **59**, 247 (1909). — [5]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [6]) F. Gümbel, Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 297 (1904). — [7]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. r. de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877); Ann. de Soc. d. médécine de Gent 1877 (Separatabdruck). — [8]) K. V. Starke, Malys Jahresber. f. Tierchem. **11**, 17 (1881). — [9]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 445 (1885). — [10]) A. Michel, Würzburger Physiol.-med. Ges., N. F., **29**, 117 (1895). — [11]) L. Frédéricq, Arch. de Biol. I, 457 (1880). — [12]) A. Gürber, Sitzungsber. d. Würzburger Physiol.-med. Ges. **29**, 139 (1895). — [13]) D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 462 (1899). — [14]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [15]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898).

www.ibtpol.com.cn

untersucht. Sehr bemerkenswert ist das Verhalten des nativen Serumalbumins gegen Trypsin, das Hedin[1]) aufgeklärt hat. Das Serumalbumin wird nämlich von dem Trypsin kaum gespalten, geht aber mit dem Trypsin wie andere Eiweißkörper eine Verbindung ein, und entzieht dadurch anderen, leichter spaltbaren Eiweißkörpern das Trypsin, wirkt also „antitryptisch". Denaturierung vernichtet diese Eigenschaft.

Johannsson[2]) fand eine erhebliche Resistenz des Serumalbumins gegen die Spaltung durch verdünnte Säuren; selbst 2 proz. Salzsäure griff es bei Zimmertemperatur erst in 24 Stunden, 0,25 proz. Salzsäure und 2 proz. Essigsäure gar nicht an. Nach Tebb[3]) fällt Alkohol, wenn seine Konzentration 50 Proz. beträgt; Äther fällt gar nicht. Alkohol und Äther denaturieren nur langsam[4]).

Das Eieralbumin.

Das Eieralbumin bildet den Hauptbestandteil der konzentrierten Eiweißlösung, die als Eiereiweiß, Eierweiß, Hühnereiweiß oder Eierklar bezeichnet wird und das Weiße der Hühnereier bildet. Sie enthält außer dem Eieralbumin noch ein Globulin und ein Mucoid, von denen das letztere erst relativ spät von Mörner[5]) und Zanetti[6]) genauer erforscht und von dem Eieralbumin getrennt wurde. Alle älteren und viele neueren Untersuchungen beziehen sich daher nicht auf das reine Eieralbumin, sondern auf sein Gemenge mit dem einen oder anderen dieser Eiweißkörper[7]). Das Eieralbumin ist wegen seiner leichten Zugänglichkeit der häufigst untersuchte Eiweißkörper.

Das Eieralbumin wurde als erstes der Albumine von Hofmeister[8]) aus halbgesättigter Ammonsulfatlösung kristallinisch erhalten. Die Darstellung erfolgt jetzt allgemein nach der Modifikation von Hopkins und Pinkus[9]) unter Zusatz von Essigsäure. Statt der Essigsäure kann man nach Schulz[10]) und Hopkins[11]) ebensogut Schwefelsäure, Salzsäure oder eine andere Säure nehmen, und statt des Ammonsulfats Magnesiumsulfat[12]). Die Eier müssen frisch sein[13]).

---

[1]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 413 (1907). — [2]) J. E. Johannsson, ibid. **9**, 310 (1885). — [3]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903). — [4]) K. V. Starke, Malys Jahresber. f. Tierchemie **11**, 17 (1881). — [5]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893). — [6]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. **12** (1897) [zit. nach Malys Jahresber. **27**, 31 (1897)]. — [7]) L. Langstein, Über die gerinnbaren Stoffe des Eierklars, Hofmeisters Beitr. **1**, 83 (1901) [daselbst ältere Literatur und viele Analysen]. — [8]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 163 (1889). — [9]) F. G. Hopkins u. G. Pinkus, Journ. of Physiol. **23**, 130 (1898). — [10]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899). — [11]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [12]) E. G. Wilcock, ibid. **37**, 27 (1908). — [13]) M. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 37 (1904).

www.ibtool.com.cn

Die Analysenwerte sind folgende:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
53,28	7,26	15,0	1,18	23,28	Hofmeister[1])
52,26	7,4	15,19	1,23	23,92	Schulz[2])
52,07	6,95	15,11	1,614	24,26	Bondzynsky und Zoja[3])
52,44	7,26	15,58	1,7	23,02	
52,75	7,12	15,43	1,57	23,13	Hopkins[4])
52,75	7,10	15,51	1,62	22,90	Osborne u. Campbell[5])
52,46	7,19	15,29	1,34	23,72	Langstein[6])

Die Analysen zeigen also regellose Abweichungen, die besonders im Schwefelgehalt die Fehlergrenzen weit übersteigen. Bondzynsky und Zoja[3]) führen sie auf die Existenz mehrerer kristallinischer Albumine zurück, während Hofmeister[1]), Hopkins[4]), Osborne und Campbell[5]) der Ansicht sind, daß neben dem kristallinischen noch ein zweites nicht kristallisierendes Albumin im Eiereiweiß vorkommt, das Osborne und Campbell und Langstein[6]) Konalbumin nennen, und das nach ihren Analysen sich durch einen höheren Stickstoff- und Schwefelgehalt auszeichnet, und dadurch den älteren nicht kristallisierten Präparaten Hammarstens[7]) näher steht. Da das ebenfalls von dem Ovalbumin nur schwer zu trennende Mucoid noch mehr Schwefel, dagegen weniger Kohlenstoff und Stickstoff enthält, so könnte die Beimengung dieser Körper starke Differenzen verursachen. Schulz und Zsigmondy[8]) haben mittels der Goldzahl (Kap. VII) gezeigt, daß das Eieralbumin nur äußerst schwer, unter Umständen noch nicht nach sechsmaligem Umkristallisieren von kolloidalen Beimengungen befreit werden kann, und sie fanden neben dem Mucoid einen „verunreinigenden Körper", der vielleicht gar kein Eiweiß ist, also eine ganz andere Zusammensetzung haben kann, und der gerade dem kristallisierenden Ovalbumin hartnäckig anhaftet. Unter diesen Umständen erklären sich die analytischen Differenzen leicht durch derartige Verunreinigungen, und es liegt kein zwingender Grund vor, eine Vielheit von Albuminen anzunehmen.

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 187 (1891); **24**, 159 (1897); F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [2]) Derselbe, ibid. **29**, 86 (1899). — [3]) St. Bondzynsky u. L. Zoja, ibid. **19**, 1 (1893). — [4]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [5]) T. B. Osborne u. F. G. Campbell, Journ. Amer. Chem. Soc. **21**, 477 (1899); **22**, 422 (1900). — [6]) L. Langstein, Über die gerinnbaren Stoffe des Eierklars, Hofmeisters Beiträge **1**, 83 (1901) [daselbst ältere Literatur und viele Analysen]. — [7]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 273 (1885); K. V. Starke, Malys Jahresber. **11**, 17 (1881). — [8]) F. N. Schulz und R. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 137 (1902).

In 100 g Eieralbumin sind gefunden:

www.libtool.com.cn

Glykokoll[1]	0 g	Phenylalanin[1]	4,4 g
Alanin[1]	2,1 g	Tyrosin[1]	1,1 g
Valin	—	Tryptophan[2]	viel
Leucin[1]	6,1 g	Histidin	—
Isoleucin	—	Arginin	—
Asparaginsäure[1]	1,5 g	Lysin	—
Glutaminsäure[2]	9,1 g	Serin	—
Prolin[1]	2,25 g	Cystin[4]	0,29 g
Oxypyrrolidincarbonsäure	—	Ammoniak[5]	1,5 g

Von dem Schwefel ist nach Mörner[4] nur ein Teil Cystin; daneben tritt ein flüchtiger Körper auf, vielleicht Äthylsulfid.

Außerdem enthält das Eieralbumin Glucosamin, wie dies nach langer Diskussion von Müller und Seemann[6], Langstein[7] und Steudel[8] sichergestellt worden ist. Langstein fand mindestens 10 bis 11 Proz., Hofmeister[9] schätzt es auf 15 Proz. Das Eieralbumin ist also ein Glykoproteid, und wird lediglich der Tradition folgend bei den Albuminen aufgeführt.

In dem Gemenge der Eiweißkörper des Eiereiweiß fanden Chapman und Petrie[10] in 100 g:

Arginin	2,39 g
Histidin	0,66 g
Lysin	3,19 g

Das Konalbumin enthält viel Tryptophan[11].

Die Fällungsgrenzen des reinen Eieralbumins durch Ammonsulfat sind nach Langstein[12] 6,2 und 6,8, die Grenzen also sehr eng, was natürlich für die Einheitlichkeit spricht. Durch Chlornatrium wird es bei saurer Reaktion, nach Hopkins[13] aber nur bei wirklich vollständiger Sättigung gefällt. Die Koagulationstemperatur bestimmte Starke[14] zu 56°, andere Autoren zum Teil höher. Hopkins[13] und Wilcock[15] fanden:

$$\alpha_D = -30{,}70.$$

[1]) E. Abderhalden u. F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 24 (1905). — [2]) T. B. Osborne u. R. D. Gilbert, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 333 (1906). — [3]) T. B. Osborne und J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, II, 853 (1903). — [4]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1907). — [5]) W. Hausmann, ibid. **27**, 95 (1899). — [6]) F. Müller und J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209; J. Seemann, Medizin. Dissertation, Marburg 1898; F. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [7]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900). — [8]) H. Steudel, ibid. **34**, 353 (1901). — [9]) F. Hofmeister, ibid. **24**, 158 (1897). — [10]) H. G. Chapman u. J. M. Petrie, Journ. of Physiol. **39**, 341 (1910). — [11]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, II, 853 (1903). — [12]) L. Langstein, Beitr. chem. Phys. u. Path. **1**, 83 (1901). — [13]) F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). — [14]) K. V. Starke, Malys Jahresber. für Tierchemie **11**, 17 (1881). — [15]) E. G. Wilcock, Journ. of Physiol. **37**, 27 (1908).

www.libtool.com.cn

Das Jodeieralbumin enthält nach Hofmeister[1]) etwa 9 Proz. Jod. Blum und Vaubel[2]) und Hopkins[3]) haben keine reinen Präparate verwendet, sondern das Gemenge des Hühnereiweiß, dessen Jodbindungsvermögen erheblich niedriger liegt als das des reinen Albumins. Das Salzsäurebindungsvermögen bestimmte Erb[4]) im Maximum zu 0,234 g pro 1 g; das des Eiereiweiß haben Sjöqvist[5]) und Bugarszky und Liebermann[6]) bestimmt. Sehr oft ist das Verhalten des Eiereiweiß bei der Koagulierung untersucht worden; das in Kap. VII erwähnte „aschefreie Eiweiß" ist denaturiertes Eiereiweiß. Wenn man Hühnereier zwei bis drei Tage in 10 proz. Kalilauge legt, so erstarrt das Weiße beim Kochen nicht mehr in der bekannten Form, sondern wird nach Tarchanoff[7]) und Zoth[8]) zu einer glashellen, durchsichtigen Gallerte, weil die Salze sich vermindern, das Alkali zugenommen hat. Durch Alkohol und Äther wird das Eieralbumin nach Starke[9]) viel schneller denaturiert, als das Serumalbumin; Alkohol fällt, wenn die Konzentration 40 Proz. beträgt[10]).

Die Pepsinspaltung haben Umber[11]) und Langstein[12]) untersucht; gegen Trypsin verhält es sich ähnlich wie Serumalbumin, ist aber nicht ganz so unverdaulich[13]). — In die Blutbahn eingeführt, verhält sich Eiereiweiß wie ein anderes körperfremdes Eiweiß. Bemerkenswert ist, daß es bei reichlichem Genuß unverdaut resorbiert werden kann und dann unter Schädigung der Nierenepithelien durch den Harn ausgeschieden wird[14]).

Im Weißen von Saatkräheneiern hat Worms[15]), in dem von Tauben Panormoff[16]) kristallisierte Albumine beschrieben; Schulz[17]) vermochte weder in Tauben- noch in Gänseeiern eine Kristallisation zu erzielen. Das Weiße der Eier der meisten Nesthocker, so der Krähe, Schwalbe, der Kibitze usw., erstarrt beim Kochen nach Lieberkühn[18])

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 158 (1897). — [2]) F. Blum u. W. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem., N. F., **57**, 365 (1898); F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1893). — [3]) F. G. Hopkins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1860 (1897); Derselbe u. S. N. Pinkus, ibid. **31**, II, 1311 (1898). — [4]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901). — [5]) J. Sjöqvist, Über Salzsäure, Skandin. Arch. f. Physiol. **5**, 276 (1894). — [6]) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 51 (1898). — [7]) J. Tarchanoff, ibid. **33**, 303 (1884); **39**, 476, 489 (1886). — [8]) O. Zoth, Akad. d. Wiss. in Wien, math.-naturw. Kl., Abteil. III, **100**, 140 (1891). — [9]) K. V. Starke, Malys Jahresber. **11**, 17 (1881). — [10]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903). — [11]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [12]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. **2**, 229 (1902). — [13]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 413 (1907). — [14]) Stokvis, Zentralblatt f. d. med. Wissenschaften 1864, S. 596; M. Ascoli, Münchener medizin. Wochenschrift 1902, I, 398; 1903, I, 201. — [15]) W. W. Worms, Journ. d. russisch. phys.-chem. Ges. **33**, 448 [zitiert Chem. Zentralbl. 1901, II, 1229]. — [16]) A. Panormoff, Malys Jahresber. **27**, 4 (1897). — [17]) F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen. Jena, G. Fischer, 1901. — [18]) Lieberkühn, Arch. f. Anat., Phys. u. ration. Med. 1848, S. 323.

und Tarchanoff[1]) glashell, also so wie Hühnereier, die durch Dialyse gegen Kalilauge ihrer Salze beraubt sind. Tarchanoff[1]) nennt dies Eiweiß Tataeiweiß.

Das Milchalbumin.

Das Milchalbumin ist ein konstanter Bestandteil aller Milcharten, ist aber gegenüber dem Casein nur in geringer Menge vorhanden. Ein reines Präparat hat zuerst Sebelien[2]) in Hammarstens Laboratorium untersucht und analysiert. Wichmann[3]) gelang es, nach Gürbers Methode das Milchalbumin zur Kristallisation zu bringen; die Kristalle gleichen denen der anderen Albumine. Sebelien fand:

C 52,19 Proz., H 7,18 Proz., N 15,77 Proz., S 1,73 Proz.

Abderhalden und Pribram[4]) fanden in 100 g Milchalbumin aus Kuhmilch:

Alanin	2,5 g	Asparaginsäure	1,0 g
Valin	0,9 g	Glutaminsäure	10,1 g
Leucin	19,4 g	Phenylalanin	2,4 g
Prolin	4,0 g	Tyrosin	0,85 g

Glykokoll fehlt anscheinend.

Winterstein und Strickler[5]) fanden in 100 g des Gemenges von Albumin und Globulin aus dem Colostrum der Kuh:

Alanin	2,0 g	Phenylalanin	1,9 g
Valin	1,4 g	Tyrosin	3,7 g
Leucin	10,0 g	Tryptophan	0,7 g
Asparaginsäure	2,3 g	Histidin	0,9 g
Glutaminsäure	2,0 g	Arginin	3,7 g
Prolin	3,5 g	Lysin	2,1 g
Serin	0,1 g	Cystin	0,05 g

Sebelien fand:

$$\alpha_D = -37,$$

und die Koagulationstemperatur in salzfreier Lösung zu 72°. Die Drehung weicht beträchtlich von der des Serumalbumins ab, die Analysenzahlen und Spaltungsprodukte gestatten kein Urteil über etwaige Beziehungen. Alkohol fällt erst in einer Konzentration von 80 bis 85 Proz.[6]).

Andere Albumine sind nicht bekannt. Das von C. T. Mörner[7]) im Auge, von Kühne[8]) im Muskel, von Nerking[9]) im Knochenmark

---

[1]) J. Tarchanoff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 368 (1883); **39**, 476, 485 (1886); C. T. Helbig, Arch. f. Hygiene **8**, 475. — [2]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 445 (1885) [daselbst die ältere Literatur]. — [3]) A. Wichmann, ibid. **27**, 575 (1899). — [4]) E. Abderhalden und H. Pribram, ibid. **51**, 409 (1907). — [5]) E. Winterstein u. E. Strickler, ibid. **47**, 58 (1906). — [6]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903). — [7]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893). — [8]) W. Kühne, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1859, S. 748. — [9]) J. Nerking, Biochem. Zeitschr. **10**, 174 (1908).

gefundene Albumin entstammt Resten von Blut oder Lymphe[1]). In der Leber und der Schilddrüse vermochten Plósz[2]), Oswald[3]) u. a. kein Albumin zu finden. Auch Infusorien [Sosnowski[4])] und Muscheln (Verfasser) enthalten kein Albumin. Es ist zwar in der Literatur öfters von „Albuminen" des Eigelbs, von Organen, Bakterien und Pflanzen die Rede, doch ist damit in der Regel nur ein koagulierbares Eiweiß gemeint, kein Albumin in dem hier behandelten Sinne. Über die Albumine, die in kleiner Menge in Pflanzensamen gefunden werden, siehe bei den Pflanzenglobulinen.

II. Die Globuline.

Die Globuline sind einfache, koagulierbare Eiweißkörper, die im Gegensatz zu den Albuminen in reinem Wasser und in verdünnten Säuren unlöslich, in verdünnten Alkalien, in Neutralsalzlösungen und stärkeren Säuren dagegen löslich sind. Sie werden daher aus ihren salzhaltigen Lösungen durch Verdünnen mit Wasser, vollständiger noch durch Fortdialysieren der Salze, ganz oder teilweise gefällt, sind aber dann in Salzlösungen wieder löslich. Ebenso werden sie durch Ansäuern ihrer Lösungen, auch schon durch anhaltendes Durchleiten von Kohlensäure, gefällt und sind dann in neutralen Lösungen ebenfalls wieder löslich. Indessen werden sie nach dem Fällen mit Säure oder durch Dialyse sehr bald, viel rascher als die Albumine, unlöslich, d. h. denaturiert und sind nur frisch gefällt wieder vollständig aufzulösen.

Ihre Fällbarkeit durch Säuren und Löslichkeit in Alkalien beruht darauf, daß sie selbst Säuren sind, die auf Lackmus sauer reagieren und Kohlensäure austreiben[5]). Infolgedessen sind sie gelegentlich mit den Alkalialbuminaten zusammengeworfen worden.

Schwerer zu erklären ist ihre Löslichkeit in Neutralsalzlösungen; in Kap. V ist ausgeführt, daß es sich bei den Verbindungen der Eiweißkörper mit Neutralsalzen entweder um „molekulare Verbindungen", um Doppelsalze handelt, oder daß die Eiweißkörper als amphotere Elektrolyte mit beiden Ionen des Salzes Salze bilden[6]). Sicher ist, daß es bei der Löslichkeit des Globulins in Salzen nicht nur auf die absolute Menge des Salzes ankommt, sondern auch auf die Konzentration (Ausfällen

---

[1]) O. v. Fürth, Schmiedebergs Arch. **36**, 231 (1895). — [2]) P. Plósz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **7**, 371 (1873). — [3]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899). — [4]) J. Sosnowski, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 267 (1899). — [5]) J. Starke, Zeitschr. f. Biologie **40**, 419 (1900). — [6]) W. B. Hardy, Journ. of Physiol. **33**, 251 (1905); J. Mellanby, ibid. **33**, 339 (1905); W. Pauli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 32 (1901); G. N. Stewart, Journ. of Physiol. **24**, 460 (1899); T. B. Robertson, Journ. of Biol. Chem. **5**, 155 (1908); T. B. Osborne u. J. F. Harris, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 151 (1905).

durch bloßes Verdünnen), und daß alle Neutralsalze gleich wirksam sind [1]), die nicht Eiweiß fällen. Bei den Sulfaten ist die Beziehung zwischen Globulin und Salz insofern verwickelt, als dasselbe Salz in geringer Konzentration das Globulin in Lösung bringt, in höherer aussalzt. Nichtelektrolyte, wie Zucker und Harnstoff, können in keiner Konzentration das Globulin in Lösung halten. Nach Kutscher [2]) bewirken Deuteroalbumosen in einer Lösung von globulinsaurem Natron eine Fällung. Auch durch Neutralsalze und geringe Mengen von kohlensaurem Natron wird globulinsaures Natron nach Hammarsten [3]) gefällt.

Die Globuline werden durch Magnesiumsulfat, teilweise auch durch Chlornatrium, bei vollständiger Sättigung der Lösung ausgesalzen; bei neutralem Ammonsulfat liegen die Grenzen für Serumglobulin bei 2,9 und 4,6, für die anderen Globuline ganz ähnlich; jedenfalls werden sie alle durch Halbsättigung ihrer Lösungen mit Ammonsulfat vollständig gefällt und stehen so in der Mitte zwischen den schwerer aussalzbaren Albuminen und dem Fibrinogen, Casein usw., die noch leichter ausgesalzen werden [4]).

Die Darstellung der Globuline erfolgt so, daß man die globulinhaltige Flüssigkeit, z. B. das Serum, nach Hammarsten mit neutralem Magnesiumsulfat sättigt, oder bequemer nach Hofmeister [4]) mit dem gleichen Volumen kaltgesättigter neutraler Ammonsulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst — falls die anhaftenden Salze nicht genügen sollten, unter Zusatz von etwas Chlornatrium — dann entweder sehr stark mit destilliertem Wasser verdünnt oder besser die Salze durch Dialyse entfernt, und endlich das Globulin durch sehr verdünnte Essigsäure vorsichtig gefällt. Die Ausbeute ist aber bei der Fällung durch Dialyse und Ansäuern schlecht, und falls es nicht auf Salzfreiheit ankommt, ist es zweckmäßiger, das Globulin nur durch wiederholtes Aussalzen darzustellen. — Der Nachweis der Globuline beruht darauf, daß sie phosphorfreie, koagulierbare Eiweiße sind, die durch Verdünnen und Ansäuern gefällt werden, sowie auf ihrem Verhalten zu Salzen. In ihrer Löslichkeit ähneln sie den Phosphoproteiden, und da die Globuline sehr leicht Lecithin und Phosphate aus Flüssigkeiten und Geweben festhalten, so sind sie sehr oft mit Phosphoproteiden verwechselt worden.

Diese Schilderung bezieht sich zunächst nur auf die tierischen Globuline, die pflanzlichen weichen in verschiedenen Punkten etwas ab, und gemeinsam ist ihnen allen nur, daß sie in Wasser unlöslich, in Salzlösungen löslich sind (s. unten bei den Pflanzeneiweißen).

---

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 151 (1905). — [2]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 115 (1897). — [3]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **18**, 38 (1880); Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884). — [4]) G. Kauder, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **20**, 411 (1886); J. Pohl, ibid. **20**, 426 (1886).

www.ibtoor.com.cn

Bei dem Arbeiten mit Globulin müssen alle Manipulationen sehr rasch vorgenommen werden, da das nicht gelöste Globulin schnell unlöslich wird. — Nach Osborne[1]) wird dies Unlöslichwerden durch die Wasserstoffionen des Wassers bewirkt und erfolgt daher bei Gegenwart von Kohlensäure oder kleinen Mengen einer anderen Säure schneller als in reinem Wasser. Osborne nennt dieses aus dem Globulin Edestin entstehende Produkt, also ein denaturiertes Eiweiß, Edestan, und schlägt entsprechend gebildete Namen für andere Globuline vor.

In der Natur sind die Globuline teils, wie im Blutserum, in Kochsalz gelöst, auch wohl Phosphaten oder anderen Salzen, teils bilden sie Salze mit Alkalien. Sie sind die verbreitetsten aller Eiweißkörper. Am längsten bekannt sind die tierischen Globuline, das Serum-, Milch- und Eierglobulin. Neben dem Serumglobulin kommt im Blutplasma das auch zu den Globulinen gehörige Fibrinogen vor. Ferner enthält das Protoplasma der Organe neben Phosphoproteiden regelmäßig Globuline. Von diesen Zellglobulinen sind einige gut charakterisierte Körper, wie das Myosin der Muskeln, das Globulin aus Barscheiern, oft ist nur die Existenz eines Globulins nachgewiesen, oder es ist die Zusammensetzung der gesamten Eiweißkörper eines Gewebes bestimmt. Endlich gehört die große Mehrzahl der Eiweißkörper der Pflanzensamen zu den Globulinen.

Das Serumglobulin.

Nachdem Panum[2]) die Existenz eines durch Verdünnen oder Ansäuern fällbaren Eiweißkörpers im Serum gezeigt und Weyl[3]) diesen als einheitlichen Körper erkannt und mit dem Namen Serumglobulin belegt hatte, wurde er später insbesondere durch Hammarsten[4]) untersucht. Die älteren Angaben von Alexander Schmidt[5]), der eine Beziehung zur Gerinnung gefunden zu haben glaubte, und an die noch der Name Paraglobulin erinnert, bestehen nicht mehr zu Recht.

Das Serumglobulin bildet einen Teil der Eiweißkörper des Blutserums, und zwar nach Meyer[6]), Krieger[7]) und Joachim[8]) bei verschiedenen Tierspezies und bei einzelnen Tieren der gleichen Art in verschiedenem Anteil, ohne daß sich bisher Gesetzmäßigkeiten ergeben haben. Doch fanden Ludwig und Salvioli[9]), daß in der Lymphe das Verhältnis des Albumins zum Globulin dasselbe ist wie im Blut.

---

[1]) T. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 225 (1901). — [2]) P. Panum, Virchows Arch. **4**, 419 (1851). — [3]) Th. Weyl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 635 (1876); Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877). — [4]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413; **18**, 38 (1878); Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884); Derselbe, Ergebnisse der Physiologie von Asher-Spiro **1**, I, 330 (1902). — [5]) Alexander Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892 [Zusammenfassung]. — [6]) G. Meyer, Medizin. Dissertation, Würzburg 1896. — [7]) H. Krieger, Dissertation, Straßburg 1899. — [8]) J. Joachim, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 21. — [9]) G. Salvioli, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 269.

Ferner geht das Globulin neben Albumin bei Nierenkrankheiten in den Harn [1] [2]), in Transsudate, ins Fruchtwasser [3]), und in die Lymphe über. Auch die Cerebrospinalflüssigkeit enthält nebeneinander Albumin und Globulin. Das Harneiweiß scheint überwiegend Globulin zu sein [2]). Bedeutende Mengen von Globulin (und Albumin) sind in entzündlichen Exsudaten der Bauchhöhle oder Brusthöhle vorhanden [4]). Läßt man diese Exsudate durch Punktion ab [4]), so enthalten neu gebildete Exsudate relativ mehr Globulin als Albumin. Das Serumglobulin ist nicht kristallinisch bekannt. Folgende Analysen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
52,71	7,01	15,85	1,11	23,32	Hammarsten [5])
—	—	15,83	—	—	Hausmann [6])
—	—	15,82	—	—	Blum [7])
—	—	—	1,38	—	Schulz [8])
—	—	—	0,97	—	Mörner [9])

Die Koagulationstemperatur wurde von allen Forschern [10] [11]) übereinstimmend gefunden. Sie beträgt 75° und ist vom Salzgehalte wesentlich unabhängig. — Nach Frédéricq [11]) ist:

$$\alpha_D = -47{,}8.$$

In 100 g Serumglobulin sind gefunden:

Glykokoll [12])	3,5 g	Phenylalanin [12]) . . .	2,7 g
Glutaminsäure [13]) . . .	8,5 g	Tyrosin [13])	2,5 g
Prolin [12])	2,5 g	Cystin [9])	1,51 g
Tryptophan	—	Ammoniak [14])	1,75 g

In Serumglobulin aus Gänseblut fanden Abderhalden und Slavu [13]) nahezu ebensoviel Glykokoll, Tyrosin und Glutaminsäure wie im Pferde-Serumglobulin. Auch sonst sind nirgends Differenzen zwischen den Serumglobulinen verschiedener Tiere gefunden worden. — Der Schwefel ist ausschließlich als Cystin vorhanden [9]).

---

[1]) J. Pohl, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **20**, 426 (1886). — [2]) A. Oswald, Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 234 (1904). — [3]) Th. Weyl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876, S. 543. — [4]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **48**, Heft 5, 6 (1903). — [5]) O. Hammarsten, Über das Fibrinogen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880). — [6]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 95 (1899). — [7]) F. Blum, ibid. **28**, 288 (1899). — [8]) F. N. Schulz, ibid. **25**, 16 (1898). — [9]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [10]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413; **18**, 38 (1878); Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884); Ergebnisse der Physiol. **1**, Biochemie, S. 330 (1902). — [11]) L. Frédéricq, Ann. de la Soc. de Méd. de Gent 1877; Th. Weyl, l. c. — [12]) E. Abderhalden u. W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 143 (1903). — [13]) E. Abderhalden u. Slavu, ibid. **59**, 247 (1909). — [14]) W. Hausmann, ibid. **27**, 95 (1899).

www.nbtool.com.cn

Hervorzuheben ist der hohe Gehalt an Glykokoll, also eines Charakteristikums der Antigruppe. In Beziehung dazu steht die Schwerspaltbarkeit durch Fermente, die Umber[1]), E. Fischer und Abderhalden[2]) und Oppenheimer und Aron[3]) gefunden haben, und die zum Unterschied vom Serumalbumin auch dem denaturierten Eiweiß zukommt. — Das Jodserumglobulin enthält nach Blum[4]) 8,45 bis 8,99 Proz. Jod. Die Pepsinverdauung hat Umber[1]) untersucht; Heteroalbumose ist besonders reichlich vorhanden. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die allgemeinen der Globuline, die meist am Serumglobulin studiert sind.

Bei der Darstellung des Serumglobulins ist das Serum zunächst von den Fibrinogenresten zu befreien, am besten durch Zusatz von 43 ccm Ammonsulfatlösung zu 100 ccm Serum.

Viel diskutiert ist die Frage nach der Einheitlichkeit des Serumglobulins. Durch Verdünnen einer Lösung mit Wasser, durch die Dialyse, durch Ansäuern wird das Serumglobulin unvollständig gefällt. Wie Hammarsten[5]) aber gezeigt hat, ist sowohl der gefällte wie der nicht gefällte Teil dann wieder teilweise fällbar, und es ist daher nicht angängig, wie es Marcus[6]) und Freund und Joachim[7]) getan haben, aus diesen Beobachtungen auf die Existenz zweier verschiedener Globuline im Serum zu schließen. Fuld und Spiro[8]) und Porges und Spiro[9]) haben versucht, durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammonsulfat oder mit Kaliumacetat zum Ziele zu gelangen. Sie erhielten ein „Euglobulin“ mit den Fällungsgrenzen für Ammonsulfat 2,8 und 3,3 und ein Pseudoglobulin mit den Grenzen 3,4 und 4,6; Halbsättigung durch Kaliumacetat ergab eine Grenze, die mit der Ammonsulfatgrenze nicht zusammenfiel. Rostoski[10]) vermochte die Fraktionierung noch weiter zu treiben. Daß es sich dabei um verschiedene chemische Körper handelt, ist nicht bewiesen[11]). Wichtiger ist, daß bestimmte Fermente, Antifermente, Antitoxine, Präzipitine[12]) usw. konstant nur in einer der Fraktionen enthalten sind, meist in der deshalb so genannten Euglobulinfraktion[6]) [8]) [13]). Vielleicht fallen sie freilich immer nur mit der ersten Fraktion aus. Nach Tebb[14]) wird Euglobulin durch Alkohol von 25, Pseudoglobulin durch solchen von 50 Proz. gefällt.

---

[1]) F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898). — [2]) E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid. **39**, 81 (1903). — [3]) C. Oppenheimer u. H. Aron, Hofmeisters Beitr. **4**, 279 (1903). — [4]) F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 288 (1899). — [5]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **18**, 38 (1880); Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 467 (1884). — [6]) E. Marcus, ibid. **28**, 559 (1899). — [7]) E. Freund u. J. Joachim, ibid. **36**, 407 (1902). — [8]) E. Fuld u. K. Spiro, ibid. **31**, 132 (1900). — [9]) O. Porges u. K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **3**, 277 (1902) [daselbst die Literatur]. — [10]) Rostoski, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 740. — [11]) O. Hammarsten, Ergebnisse d. Physiologie **1**, Biochemie, S. 330 (1902). — [12]) F. Umber, Berlin. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 28. — [13]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **1**, 78 (1901); K. Gläßner, ibid. **4**, 79 (1903); N. Asakawa, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **45**, 93 (1903). — [14]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903).

www.libtool.com.cn

Fibrinogen und Fibrin.

Das Fibrinogen ist im Blutplasma aller Wirbeltiere enthalten; es wird, sobald das Blut die Ader verläßt, unter pathologischen Verhältnissen schon im Gefäßsystem, durch das Fibrinferment in Fibrin verwandelt und bedingt dadurch die Gerinnung des Blutes. Die Blutflüssigkeit vor der Gerinnung nennt man Plasma, die nach der Gerinnung, die also kein Fibrinogen mehr enthält, Serum. Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes stammen von Denis[1]) und Alexander Schmidt[2]), der das Fibrinferment entdeckte. Die entscheidenden Aufklärungen gab Hammarsten[3]), indem er die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Gerinnung fand, zuerst das Fibrinogen rein darstellte und zeigte, daß es der einzige Eiweißkörper ist, der mit der Gerinnung zu tun hat. Nach ihm hat besonders Arthus[4]) die Bedeutung der Kalksalze untersucht. Nach Hammarstens letzten Untersuchungen gerinnt das Fibrinogen, das im Blute vorgebildet ist, in reinem Zustande so gut wie im Blute zu Fibrin; dieser Prozeß wird durch ein Ferment hervorgerufen. Das Fibrinferment oder einer seiner Bestandteile entsteht aus den zerfallenden Blutplättchen des Blutes, aus denen aber nicht gleich das Ferment als solches hervorgeht, sondern zunächst sein Zymogen, das dann im Plasma in das wirksame Ferment umgewandelt wird. Auf die weitere Gerinnungslehre, die Art der Umwandlung des Proferments in das Ferment kann hier nicht eingegangen werden[5]), und ebensowenig auf die gerinnungsfördernden und -hemmenden Stoffe. Für die Bildung des Fibrinferments ist Kalk erforderlich, das einmal gebildete Fibrinferment wandelt aber, wie Hammarsten bewiesen hat, das Fibrinogen auch bei Abwesenheit von Kalk in Fibrin um. Weder ist das Fibrin Fibrinogenkalk, noch hat überhaupt der Kalk etwas mit dem Fibrinogen

---

[1]) Denis, Mémoires sur le sang, Paris 1859. — [2]) Al. Schmidt, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861, S. 682; E. Samson-Himmelstjerna, Dissertation, Dorpat 1882; Al. Schmidt, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungsvorgängen, Dorpat 1876. Zusammengefaßt: Derselbe, Zur Blutlehre, Leipzig 1892, und Weitere Beiträge zur Blutlehre, Wiesbaden 1895. — [3]) O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Nova acta societ. scientiar. Upsaliensis. Ser. III, Vol. X, 1 (1875); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 211 (1876); **19**, 563 (1879); **22**, 431 (1880); **30**, 437 (1883); Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896); **28**, 98 (1899). — [4]) M. Arthus u. C. Pagès, Arch. de Physiol. normale et pathologique 1890, S. 739; M. Arthus, ibid. 1894, S. 552; 1896, S. 47. Derselbe, Thèse 1890. Gute Literaturübersicht. Derselbe, Compt. rend. Soc. Biol. **53**, 962, 1024 (1901). Eine recht vollständige Literaturübersicht findet sich bei Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 89 (1894). — [5]) P. Morawitz, Hofmeisters Beitr. **4**, 381 (1903); Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 1 (1903); Ergebnisse der Physiologie **4**, 307 (1905); Biochem. Zeitschr. **18**, 30 (1909); H. Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 1 (1909); C. A. Pekelharing, Biochem. Zeitschr. **11**, 1 (1908).

www.biodiversitylibrary.org

oder Fibrin zu tun. Die geringen Mengen Kalk, die auch Hammarstens aus oxalathaltiger Lösung gefällte Präparate noch zeigten, 0,006 Proz., sind nicht spezifisch für das Fibrin, sondern entsprechen nur der Asche, die ja auch sonst die Eiweißkörper enthalten.

Frédéricq[1]) fand im Blutplasma 0,4299 Proz. Fibrinogen, Reye[2]) 0,3479; auch in der Lymphe und in pathologischen Transsudaten findet sich Fibrinogen.

Das Fibrinogen ist nicht kristallinisch bekannt[3]). Folgende Analysenzahlen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
52,93	6,9	16,66	1,25	22,26	Hammarsten[4])
—	—	16,4	—	—	Cramer[5])
—	—	—	1,13	—	Mörner[6])

Die Koagulationstemperatur ist nach Frédéricq[7]) 56°. Salze und Halogenverbindungen sind nicht bekannt.

Das Fibrinogen zeigt die allgemeinen Eigenschaften der Globuline; es ist unlöslich in Wasser, löslich in Salzlösungen. Es ist in verdünnten Alkalien und kohlensauren Alkalien löslich, fällt aber beim Zusatz einer äußerst geringen Menge von Neutralsalz aus, um sich im Überschuß zu lösen[4]). Es ist durch Verdünnen mit Wasser, durch die Dialyse, durch Einleiten von Kohlensäure und durch Essigsäure fällbar. Doch ist die Fällung ebensowenig vollständig wie bei dem Serumglobulin.

Die Aussalzungsgrenzen für Ammonsulfat liegen nach Reye[8]) bei 1,7 bis 1,9 und 2,5 bis 2,8, je nach der Konzentration. Da für Globulin die untere Grenze erst bei 2,7 bis 3,1 liegt, scheidet es Reye dadurch ab, daß er 100 Tle. Plasma mit 40 Tln. Ammonsulfat versetzt. Magnesiumsulfat und Natriumchlorid[4]) salzen bereits vor der vollen Sättigung aus, Hammarstens Reindarstellungen beruhen auf der Fällung mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Kochsalzlösung, die ein sehr reines Präparat, wenn auch in schlechter Ausbeute, liefert. Zur Darstellung eignet sich am meisten Pferdeblut; doch kann auch anderes Blut, das durch Zusatz von 1 Prom. Natriumoxalat oder durch Fluornatrium ungerinnbar gemacht ist, verwendet werden.

---

[1]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877) [Sep.-Abdr.]. — [2]) W. Reye, Dissert., Straßburg 1898. — [3]) S. Dzierzgowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 65 (1899). — [4]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880). — [5]) C. D. Cramer, Zeitschrift f. physiol. Chem. **23**, 74 (1897). — [6]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [7]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877) [Sep.-Abdr.]; Ann. de Soc. de Médecine de Gant, 1877 [Sep.-Abdr.]. — [8]) W. Reye, Medizin. Dissertation, Straßburg 1898.

www.libtool.com.cn

Das ausgefällte Fibrinogen ist ein zäher, sehr elastischer, zusammenklebender Körper von der Konsistenz der bei der Blutgerinnung gebildeten Gallerte. Es hat die Besonderheit, noch weit rascher als die anderen Globuline unlöslich zu werden, gleichgültig, ob es durch Verdünnen mit Wasser, durch Säure oder durch Aussalzen gefällt ist; am schnellsten geschieht dies, wie übrigens in gewisser Weise bei allen Eiweißen, in Gegenwart von Kalksalzen[1]). Dies unlöslich gewordene Fibrinogen hat nichts mit dem geronnenen Fibrin zu tun, sondern ist ein wirklich denaturierter Eiweißkörper[1]). Auf der Verwechslung dieses koagulierten Fibrinogens mit Fibrin, sowie auf der raschen Bildung unlöslichen Fibrinogenkalkes beruhen manche irrtümlichen Angaben[1]). Auch in Lösung[1]) verändert es sich rasch und verliert bei zu lange fortgesetzter Dialyse, noch ehe es ausfällt, seine charakteristische Gerinnungsfähigkeit.

Durch die Einwirkung des Fibrinferments wird das Fibrinogen zu Fibrin. Es gerinnt und geht in den festen Aggregatzustand über. Dieser geronnene Zustand ist ein Mittelding zwischen dem löslichen Zustande, in dem sich die Eiweißkörper nach dem Ausfällen mit Salzen befinden, und dem koagulierten, in den sie nach der Denaturierung übergehen. Fibrin ist in Wasser und Salzlösungen unlöslich geworden, aber es kann nachträglich noch durch die gewöhnlichen Mittel, Hitze, Alkohol, Formaldehyd[2]), denaturiert und damit fester koaguliert werden.

Worin die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin besteht, ist nicht bekannt. Es bleibt aber dabei, ebenso übrigens auch bei der Koagulation des Fibrinogens durch Erwärmen auf 56° und bei der Fällung durch Essigsäure stets ein Eiweißkörper in Lösung, das sogenannte Fibringlobulin[3])[4]). Das Fibringlobulin hat die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline, die Ammonsulfatgrenzen des Fibrinogens und die Koagulationstemperatur 64°. Die prozentische Zusammensetzung von Fibrinogen, Fibrin und Fibringlobulin ist etwas verschieden[3]). Das Serum enthält immer Fibringlobulin. Lilienfeld[4]), Frederikse[5]), Schmiedeberg[6]) und Heubner[7]) nehmen daher an, es bestände die Gerinnung in einer hydrolytischen Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibringlobulin, auch Hammarsten hielt diese Anschauung früher wenigstens für möglich. Neuerdings nimmt er im Gegenteil an[8]), das

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896). — [2]) A. Benedicenti, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 219. — [3]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880); **30**, 437 (1883); Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899); L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877). — [4]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 89 (1894). — [5]) J. J. Frederikse, ibid. **19**, 143 (1894). — [6]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak. **39**, 1 (1897). — [7]) W. Heubner, ibid. **49**, 229 (1903); Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 255 (1905). — [8]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899); vgl. auch W. Huiskamp, ibid. **44**, 182; **46**, 273 (1905).

www.libtool.com.cn

Fibrinogen werde durch das Ferment zwar vollständig in Fibrin umgewandelt, aber ein Teil des Fibrins fiele nicht aus, sondern bliebe in Lösung. Da sowohl das Fibrinogen bei der Darstellung, als das Fibrin bei der Gerinnung leicht andere Eiweiße mitreißen, ist eine Aufklärung dieser Verhältnisse sehr schwierig. Nach Hammarsten[1]) werden 77 bis 80 Proz. des Fibrinogens zu Fibrin, nach Heubner weniger. Wie Frédéricq[2]) gefunden hat, kann man im Plasma die drei Koagulationstemperaturen der drei Eiweiße, 56°, 67°, 75°, leicht feststellen, während im Serum zwischen 64 und 75° keine scharfen Grenzen zu erhalten sind. Das beruht auf der Bildung des bei 64° gerinnenden Fibringlobulins aus dem Fibrinogen, sowie auf der Gegenwart von Zelleiweißen, die aus den zerfallenden Blutkörperchen stammen.

Das Fibrin, der bekannte Faserstoff des Blutes, ist ein zäher, derb elastischer, gallertartiger Körper. Er ist äußerst voluminös, da er trotz seiner geringen Menge die ganze Blutmasse oder eine dünne Fibrinogenlösung zum Erstarren bringt. Mit der Zeit zieht sich das Fibringerinnsel indessen zusammen, hält die Formelemente des Blutes zwar fest, läßt das Serum aber zum großen Teil austreten. Schlägt man eine Fibrinogenlösung, Plasma oder Blut während der Gerinnung mit einem Glasstabe, so erstarrt die Lösung nicht, sondern das Fibrin scheidet sich als eine glasige, elastische Masse um den Glasstab aus.

Das so ausgeschiedene Fibrin wird, wie erwähnt, durch Erhitzen, durch Alkohol, durch Formaldehyd, durch lange Einwirkung von Salzen denaturiert, hat dann seine charakteristischen Eigenschaften verloren und verhält sich wie jeder andere koagulierte Eiweißkörper. Unkoaguliert ist es dagegen in Säuren[3]) und Alkalien, nach Limbourg[4]) und Spiro[5]) auch in Harnstoff noch einigermaßen löslich. Doch besteht diese Lösung wohl in der Bildung von Acidalbumin und Alkalialbuminat, und die Lösung in sehr verdünnten Säuren und Alkalien sowie in Salzen (Fermi, Limbourg) beruht darauf, daß das Fibrin durch proteolytische Fermente oder deren Zymogene, die durch Resorption ins Blut gelangt sind und sich auf dem Fibrin niedergeschlagen haben, verdaut wird. Fibrin schlägt Fermente und andere chemische Körper leicht auf sich nieder[6]). Der gewöhnliche Blutfaserstoff enthält immer Zellreste, Hämoglobin und vor allem Globulin; er muß mindestens außer mit Wasser noch gründlich mit Kochsalzlösung von 3 Proz. gewaschen werden, ist aber auch dann unrein.

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899); vgl. auch W. Huiskamp, ibid. **44**, 182; **46**, 273 (1905). — [2]) O. Hammarsten, ibid. **22**, 333 (1896); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880); **30**, 437 (1883); Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 98 (1899); L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 2. sér., **64**, 7 (1877). — [3]) C. Fermi, Zeitschr. f. Biol. **28**, 229 (1891); G. Wolffhügel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **7**, 188 (1873). — [4]) P. Limbourg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 450 (1889). — [5]) K. Spiro, ibid. **30**, 182 (1900). — [6]) O. Cohnheim, Arch. des Sciences biol. de St. Pétersbourg **11**, Suppl., 1904.

www.ibook.com.cn

Bei Behandlung mit Salzsäure quillt das Fibrin zu einer glasig-durchsichtigen Masse, die viel Salzsäure gebunden enthält. Zusatz von Neutralsalzen läßt dies Säurefibrin schrumpfen. Nur in dem gequollenen Zustande ist Fibrin durch Pepsin-Salzsäure verdaulich, wird dann aber außerordentlich leicht gelöst; ebenso ist es durch Trypsin sehr leicht verdaulich. Es ist in Kap. IV erwähnt, daß das Fibrin zu sehr vielen Verdauungsversuchen gedient hat. Das häufig untersuchte Wittepepton soll aus Fibrin dargestellt sein.

Die Spaltungsprodukte des Fibrinogens sind nicht untersucht. In 100 g Fibrin wurden gefunden:

Glykokoll[1])	3,0 g	Tyrosin[4])	3,82 g
Alanin[1])	3,6 g	Tryptophan[5])	vorhanden
Valin[1])	1,0 g	Histidin[2])	„
Leucin[1])	15,0 g	Arginin[2])	3,0 g
Asparaginsäure[1])	2,0 g	Lysin[2])	4,0 g
Glutaminsäure[1])	10,4 g	Cystin[6])	1,17 g
Prolin[8])[1])	3,6 g	Ammoniak[7])	vorhanden
Phenylalanin[1])	2,5 g	Serin	0,8 g

Der Schwefel ist nicht nur als Cystin vorhanden[6]).

Aus dem Blute von Krebsen stellte Halliburton[8]) ein Fibrinogen dar, das sich bis auf seine Koagulationstemperatur von etwa 65° C genau wie das der Wirbeltiere verhält, in seinem chemischen Verhalten ebenso wie bei der Fermentgerinnung.

Milchglobulin.

Es wurde von Sebelien[9]) in der Kuhmilch entdeckt, später auch von Hewlett[10]) gefunden; die Milch enthält aber nur wenige Milligramm im Liter. Im Kolostrum ist das Globulin viel reichlicher als in der Milch enthalten[11]). Das Milchglobulin enthält wahrscheinlich Glykokoll[12]). Die Fällungsverhältnisse sind die des Serumglobulins, ebenso die Koagulationstemperatur von 75°. Spaltungsprodukte vergleiche beim Milchalbumin.

---

[1]) E. Abderhalden u. A. Voitinovici, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 368 (1907). — [2]) F. Kutscher, ibid. **25**, 195 (1898); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift 1899. — [3]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 151 (1901). — [4]) F. Reach, Virchows Arch. **158**, 288 (1899). — [5]) W. Kühne, Heidelberger Naturhist.-Med. Verein, N. F., I, 236 (1876); III, 467 (1886). — [6]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [7]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888). — [8]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **6**, 300 (1885). — [9]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 445 (1885); Journ. of Physiol. **12**, 95 (1891). — [10]) Hewlett, ibid. **13**, 798 (1892). — [11]) J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 135 (1888). — [12]) E. Abderhalden u. H. Pribram, ibid. **51**, 409 (1907).

www.libtool.com.cn

Eierglobulin.

Es ist lange bekannt. Zuletzt ist es von Langstein[1]) eingehend untersucht und analysiert worden. Unter den Spaltungsprodukten fand er, wie in den übrigen Bestandteilen des Eiereiweißes, erhebliche Mengen von Glucosamin, dementsprechend einen starken Ausfall der Molischschen Reaktion. Auch alle anderen Farbenreaktionen waren positiv. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die des Serumglobulins. Umber[2]) erhielt das Eierglobulin einmal, aber nur zufällig, in Kristallen. Viele Versuche über die Einwirkung von Salzen auf Eiweißkörper beziehen sich auf dies Globulin, da sie an ungereinigtem Eiereiweiß angestellt sind und das Globulin oft leichter ausfällt als das Albumin.

In den Eiern des Dornhai (Acanthias vulgaris) haben Alsberg und Clark[3]) ein Globulin gefunden, das eine schwache Tryptophan- und wahrscheinlich keine Millonsche Reaktion gab. In den Eiern anderer Fische finden sich Phosphoproteine (siehe dort), und auch in den Eiern des Dornhais hat Zdarek[4]) ein solches gefunden.

Percaglobulin.

Wie andere Fischeier verhalten sich die des Barsches (Perca fluviatilis). Nicht in den Eiern, sondern in der Zwischenflüssigkeit von nicht ganz reifen Ovarien des Barsches fand Mörner[5]) einen eigenartigen Eiweißkörper, den er Percaglobulin genannt hat. Es ist der einzige Eiweißstoff des Ovarialsaftes, der 7,8 bis 9 Proz. von ihm enthält, und läßt sich daher den Ovarien durch Behandeln mit $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ n-ClNa, das die Eier nicht angreift, relativ leicht entziehen. Die Ovarien enthalten 1,3 bis 1,4 Proz. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die der anderen Globuline; Percaglobulin wird leicht denaturiert. Die Analyse ergab: N 15,83 Proz., S 1,92 Proz.

Phosphor, Chondroitinschwefelsäure und Glucosamin enthält der Körper nicht. Die Reaktionen sind die gewöhnlichen.

Percaglobulin hat zwei ungewöhnliche Eigenschaften: es hat einen stark adstringierenden, an manche Metalle erinnernden Geschmack, der bei der Denaturierung verloren geht, und es gibt mit Glykogen, Stärkekleister, Pflanzenschleim und vor allem mit Ovomucoid eine Fällung. In dem Niederschlag verhalten sich Globulin zu Mucoid wie 1 : 0,22. Vor der Eiablage verschwindet das Percaglobulin, anscheinend weil es mit einem Schleim einen festen Körper bildet. — In anderen Fischovarien, auch bei nahe verwandten Arten, wie Labrax lupus[6]), konnte der Körper nicht gefunden werden.

[1]) L. Langstein, Hofmeisters Beitr. **1**, 83 (1901). — [2]) F. Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 28. — [3]) C. L. Alsberg u. E. D. Clark, Journ. of Biol. Chem. **5**, 243 (1908). — [4]) E. Zdarek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 524 (1904). — [5]) C. T. Mörner, ibid. **40**, 429 (1903). — [6]) Derselbe, ibid. **58**, 452 (1909).

www.libtool.com.cn

Kristallin.

Der mit diesem Namen von Berzelius belegte Eiweißkörper der Kristallinse des Auges wurde von Laptschinsky[1]) als aus Globulin bzw. Vitellin und Albumin zusammengesetzt angesehen und später von Mörner[2]) genauer untersucht. Mörner unterscheidet

1. Das α-Kristallin. Es hat die gleichen Reaktionen wie das Serumglobulin; nur wird es durch Chlornatrium nicht, durch Ammonsulfat erst bei höherer Konzentration vollständig gefällt, auch ist es in Wasser anscheinend löslicher und wird daher durch Verdünnen nicht gefällt. Die Schwefelbleireaktion scheint ihm zu fehlen.

$$\alpha_D \ldots\ldots\ldots\ldots = -46{,}9,$$
$$\text{Koagulationstemperatur} \ldots = 72^0.$$

Es findet sich hauptsächlich in den äußeren Schichten der Linse.

2. Das β-Kristallin. Es ist durch Essigsäure und Kohlensäure nur schwer fällbar, gibt sonst die gewöhnlichen Globulinreaktionen. Mörner bestimmte

$$\alpha_D \ldots\ldots\ldots\ldots = -43{,}3,$$
$$\text{Koagulationstemperatur} \ldots = 63^0.$$

Es findet sich hauptsächlich in den inneren, festeren Schichten der Linse. Beide hat Mörner analysiert.

Eiweiß des Pankreassekretes.

Pankreassaft vom Hunde enthält Phosphoproteide (siehe dort); außerdem fand Wechsler[3]) einen durch Säure fällbaren Eiweißkörper, der weder Phosphor noch ein Kohlehydrat enthielt. Die Analyse ergab 13,2 Proz. N. 100 g enthalten 1,99 g Histidin, 6,44 g Arginin, 0,89 g Lysin, Spuren Ammoniak, viel Humin, außerdem Tyrosin.

Kristallinisches Globulin aus Harn.

Noël Paton[4]) hat einmal im Harn eines an einer unbekannten Krankheit leidenden Mannes eine große Menge kristallisierenden Globulins neben gewöhnlichem Albumin gefunden. Huppert[5]) hat später behauptet, es handle sich nicht um ein Globulin, sondern um Heteroalbumose bzw. Heteroglobulose. Die Natur dieses Körpers steht daher noch nicht fest.

Der Körper kristallisierte aus dem relativ sehr salzarmen, stark sauren Urin beim Stehen nach einigen Stunden, oft auch erst nach Wochen, in breiten Nadeln, die dem rhombischen System angehörten.

---

[1]) M. Laptschinsky, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **13**, 631 (1876). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893). — [3]) E. Wechsler, ibid. **66**, 284 (1910). — [4]) Noël Paton, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh 1891/92, p. 102. — [5]) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 500 (1896).

www.libtool.com.cn

Die Analyse ergab:

C 51,89, H 6,88, N 16,06, S 1,26, O 23,93 Proz.

Die Koagulationstemperatur betrug 58 bis 59°, die Koagulation war aber nicht recht vollständig. Die Reaktionen waren die gewöhnlichen der Globuline, nur wurde es schon durch Kochsalz vollständig ausgesalzen.

Das Harneiweiß von Bence-Jones.

Wahrscheinlich identisch mit dem vorigen ist ein Körper, der früher für eine Albumose gehalten wurde, nach den neuesten Angaben aber ein natives Eiweiß ist.

Bence-Jones[1]) beobachtete 1848 zuerst die Ausscheidung des Körpers, dann wurde er 1869 von Kühne[2]) wieder gefunden und beschrieben. Spätere Beobachtungen stammen von Matthes[3]), Ellinger[4]) (bei Ellinger findet sich eine vollständige Literaturzusammenstellung), Magnus-Levy[5]), Jochmann und Schumm[6]), Grutterinck und de Graaff[7]) und Abderhalden und Rostoski[8]). Der Körper wurde in allen genügend beobachteten Fällen von Patienten mit einer multiplen Sarkomatose des Knochenmarkes ausgeschieden, nur bei Jochmann und Schumm lag eine wirkliche Osteomalacie vor. Von den Patienten wurde entweder während der ganzen Krankheit oder zeitweise der Körper in reichlichen, zum Teil großen Mengen im Harn ausgeschieden.

Ellinger hat den Körper vielleicht, wenn auch in sehr geringer Menge, auch aus dem erkrankten Knochenmark darzustellen vermocht. Sonst ist über seine Entstehung nichts bekannt.

Die genaueste Beschreibung der Löslichkeit usw. stammt von Magnus-Levy; ihm und Grutterinck und de Graaff gelang es, den Bence-Jonesschen Körper in Kristallen zu erhalten.

Die Zusammensetzung ist:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
52,42	6,83	15,66	1,46	Grutterinck und de Graaff
—	—	15,59	—	Ellinger
—	—	15,57	—	Magnus-Levy

[1]) Bence-Jones, Philosophical Transactions 1848, I. — [2]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol. **19**, 209 (1883). — [3]) M. Matthes, Verhandl. d. 14. Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1896, S. 476. — [4]) A. Ellinger, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **62**, 255 (1899). — [5]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 290 (1900). — [6]) G. Jochmann u. O. Schumm, München. med. Wochenschr. 1901, S. 1340. — [7]) A. Grutterinck und C. J. Weevers de Graaff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 393 (1901); **46**, 472 (1905). — [8]) E. Abderhalden u. O. Rostoski, ibid. **46**, 125 (1905).

In 100 g Eiweiß sind gefunden:

www.libtool.com.cn

Glykokoll [1])	1,7 g	Tyrosin	1,7 g
Alanin [1])	4,5 g	Tryptophan [2])	vorhanden
Leucin [1])	10,6 g	Histidin [3])	1,9 g
Asparaginsäure [1])	4,5 g	Arginin [3])	4,6 g
Glutaminsäure [1])	6,0 g	Lysin [3])	6,6 g
Prolin [1])	1,9 g	Cystin	vorhanden
Phenylalanin	1,5 g	Ammoniak [3])	1,6 g

Charakteristisch ist das Verhalten des Bence-Jonesschen Eiweiß beim Erhitzen. Es koaguliert bei 50 bis 58°, löst sich aber bei höherer Temperatur wieder auf, wenn reichlichere Mengen von Ammoniaksalzen oder Harnstoff vorhanden sind. Auch die Salpetersäure- und die Alkoholfällung lösen sich bei Gegenwart von Chlorammonium wieder auf; beim Abkühlen kehrt die Fällung wieder. Da der Harn nun stets Harnstoff und Chlorammonium enthält, ist dies im Harn und meist auch bei dem isolierten Körper der Fall, und dies eigentümliche Verhalten hat Kühne dazu bewogen, den Körper für eine der Heteroalbumose nahestehende Albumose zu erklären. Magnus-Levy hat demgegenüber gezeigt, daß der wirklich gereinigte Körper vollständig koaguliert, daß er durch Alkohol und andere Fällungsmittel denaturiert und durch stärkere Säure- oder Alkaliwirkung in Acidalbumin bzw. Alkalialbuminat umgewandelt wird. Auch liefert er bei der Pepsinverdauung die gewöhnlichen Albumosen und Peptone, mit Ausnahme der Heteroalbumose. Er muß also ein genuines Eiweiß sein. Im übrigen zeigt der Körper die gewöhnlichen Fällungsreaktionen des Eiweiß; in reinem Wasser ist er sehr schwer, in verdünnten Säuren und Alkalien sehr leicht löslich. Die Grenzen für Ammonsulfat sind 4 und 6, sie schwanken je nach der Reinheit etwas. Magnesiumsulfat salzt nicht aus, dagegen Chlornatrium bei neutraler und saurer Reaktion. Grutterinck und de Graaff konnten ihren Körper zur Kristallisation bringen, wenn sie die Lösung auf 10 Proz. Ammonsulfat brachten und dann mit Schwefelsäure versetzten. Das Ammonsulfat konnte durch Magnesium- oder Zinksulfat, Chlornatrium oder Chlorammonium, die Schwefel- durch Salzsäure ersetzt werden. In Alkohol von 66 Proz. ist der Körper unlöslich. Er ist außerordentlich leicht verdaulich, was mit dem Fehlen der Heteroalbumose und des Glykokolls in Beziehung steht.

Wegen seiner leichten Erkennbarkeit ist das Bence-Jonessche Eiweiß von Borchardt und Lippmann [4]) benutzt worden, um einen gezeichneten Eiweißkörper durch den Organismus zu verfolgen.

---

[1]) E. Abderhalden u. O. Rostoski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 125 (1905). — [2]) A. Magnus-Levy, ibid. **30**, 200 (1900). — [3]) A. Grutterinck u. C. J. Weevers de Graaff, ibid. **34**, 393 (1901); **46**, 472 (1905). — [4]) L. Borchardt u. H. Lippmann, Biochem. Zeitschr. **25**, 6 (1910 .

www.libtool.com.cn

Organglobuline.

Globulinartige Körper sind aus vielen Organen gewonnen worden, so von Kühne[1]) aus dem Muskelplasma, von Gottwald[2]) und Lönnberg[3]) aus der Niere, von Plósz[4]) und Halliburton[5]) aus der Leber, von Laptschinsky[6]) aus der Linse des Auges, von Halliburton[7]) und Lilienfeld[8]) reichlich aus den Leukocyten, von Halliburton aus dem Zentralnervensystem[9]) und den roten Blutkörperchen[10]), von Nerking[11]) aus dem Knochenmark, vom Verfasser aus Pankreas usw. Ein Teil dieser Körper hat die Koagulationstemperatur des Serumglobulins, und der Verdacht ist nicht ausgeschlossen, daß es sich dabei um echtes Serumglobulin aus nicht genügend entferntem Blut oder der Lymphe handelt, wie denn v. Fürth[12]) im gründlich ausgespülten Muskel kein solches Globulin mehr fand.

Andererseits fand Halliburton[13]) in vielen Organen „Zellglobuline α" mit Koagulationstemperaturen von 48 und 52°, die durch Magnesiumsulfat und Chlornatrium schon vor der vollen Sättigung gefällt wurden.

Nach vollständiger Entblutung konnte Pohl[14]) aus der Leber und aus anderen Organen von Mensch, Hund, Katze, Kaninchen, Rind, Schwein und Hammel mit 0,8 proz. Kochsalzlösung in reichlicher Menge einen Eiweißkörper extrahieren, der durch sehr verdünnte Essigsäure (0,2 Proz.) gefällt und durch einen Überschuß derselben Säure nicht gelöst wird. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind etwa 2 und 6, Chlornatrium salzt aus. Eine Koagulation erfolgt bereits bei 42°, bei sehr langem Erwärmen sogar noch niedriger. Die Analyse ergab:

C 47,21 bis 48,3 Proz., H 6,79 bis 6,98 Proz., N 16,35 bis 16,71 Proz., S 0,98 Proz., P (6 Analysen) 0,28 bis 1,3 Proz.

Ein Teil dieser Eiweißkörper ist zweifellos ein Globulin, daneben müssen phosphorhaltige Proteide vorhanden sein.

Aus der Schilddrüse extrahierte Oswald[15]) das Thyreoglobulin. Es hat die gleichen Fällungsgrenzen für Ammonsulfat wie das Serum-

---

[1]) W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, Leipzig 1864. — [2]) E. Gottwald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 437 (1880). — [3]) J. Lönnberg, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 1 (1890). — [4]) P. Plósz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **7**, 371 (1873). — [5]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **13**, 806 (1892). — [6]) M. Laptschinsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **13**, 631 (1876). — [7]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **9**, 229 (1880). — [8]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [9]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **15**, 90 (1894). — [10]) Derselbe und W. M. Friend, ibid. **10**, 532 (1889). — [11]) J. Nerking, Biochem. Zeitschr. **10**, 174 (1908). — [12]) O. v. Fürth, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **36**, 231 (1895). — [13]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **13**, 806 (1892). — [14]) J. Pohl, Beitr. chem. Phys. u. Path. **7**, 381 (1906). — [15]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901).

globulin, wird aber durch Säuren vollständig gefällt. Bemerkenswert ist sein Jodgehalt. Das des Menschen hat die prozentische Zusammensetzung:

www.libtool.com.cn

C 51,85, H 6,88, N 15,49, S 1,87, J 0,34, O 23,57 Proz.

Die Zusammensetzung bei anderen Tieren ist nahezu die gleiche. Seine Koagulationstemperatur beträgt 65°.

Es ist kein Salz, sondern ein Jodeiweiß. An ihm haftet die spezifische physiologische und pharmakologische Wirksamkeit der Schilddrüse, und es bildet den Hauptbestandteil des Kolloids, ist daher bei Kolloidkröpfen außerordentlich vermehrt. Der Jodgehalt schwankt nach dem Lebensalter und auch sonst bedeutend; er scheint für die Funktion von Wichtigkeit zu sein.

Hier seien eine Reihe von Bestimmungen von Eiweißspaltungsprodukten angeführt, die sich nicht auf einen isolierten Eiweißkörper beziehen, sondern auf ganze Organe.

In normaler Milz fand Cathcart[1]): Histidin, Arginin, Lysin, Tyrosin, Leucin, Prolin, Alanin, Valin, Phenylalanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Ammoniak, nach den Reaktionen sind Cystin und Tryptophan vorhanden. In leukämischer Milz fand Schumm[2]) Lysin, Histidin, Tyrosin, Leucin, Alanin und Ammoniak (5,5 Proz. des Stickstoffs).

In leukämischem Knochenmark sind durch die Reaktionen Tyrosin, Leucin und Tryptophan wahrscheinlich gemacht[2]).

In der Niere fand Dakin[3]) Alanin, Valin, Leucin, Prolin, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, Cystin und Ammoniak und wahrscheinlich Tryptophan.

In dem verdaulichen Eiweiß des Pankreas fand Kutscher[4]) 3,82 g Lysin, 0,41 g Histidin, 3,02 g Arginin, dazu Asparaginsäure, Glutaminsäure und Ammoniak.

In der Hefe fand Kutscher[5]) Arginin, Lysin, Histidin, Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure und Ammoniak, Schröder[6]) außerdem Phenylalanin und Cystin.

Besonders genau untersucht ist die Zusammensetzung der Leber vom Hunde im blutfreien und bluthaltigen Zustande beim normalen und mit Phosphor vergifteten Tiere durch Wakeman[7]), der in Kossels Laboratorium das Arginin, Lysin und Histidin bestimmte. Er gibt die Tabelle:

---

[1]) E. P. Cathcart, Journ. of Physiol. 32, 299 (1905). — [2]) O. Schumm, Beitr. chem. Phys. u. Path. 7, 175 (1906). — [3]) H. D. Dakin, Journ. of Physiol. 30, 84 (1903). — [4]) Fr. Kutscher, Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift 1899. — [5]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 59 (1901). — [6]) R. Schröder, Beitr. chem. Phys. u. Path. 2, 389 (1902). — [7]) A. J. Wakeman, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 335 (1905).

www.libtool.com.cn

		1. Normales Tier, bluthaltig Proz.	2. Normales Tier, bluthaltig Proz.	3. P-Vergiftung, bluthaltig Proz.	4. Normales Tier, blutfrei Proz.	5. P-Vergiftung, blutfrei Proz.
Trockensubstanz		30,13	28,50	26,74	22,59	21,90
N in Trockensubstanz . .		11,54	11,28	7,34	12,48	7,90
In Trockensubstanz	Arginin . .	3,22	3,59	1,15	3,38	1,02
	Histidin . .	0,88	1,00	0,49	1,10	0,366
	Lysin . . .	2,93	3,22	1,48	2,55	1,12
N im feuchten Gewebe	Arginin . .	0,3121	0,3295	0,0991	0,2458	0,0717
	Histidin . .	0,0722	0,0774	0,0355	0,0673	0,0217
	Lysin . . .	0,1694	0,1762	0,0759	0,1103	0,0469

In der Leber des Störs fand Wakeman [1]) 28,84 Proz. Trockensubstanz und in 100 Trockensubstanz:

1,49 g Arginin, 1,49 g Lysin, 0,46 g Histidin.

In der Substanz des Schimmelpilzes Aspergillus niger fanden Abderhalden und Rona [2]) Glykokoll, Alanin, Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure.

Bei Katze, Kaninchen und Huhn fanden Abderhalden, Gigon und Strauss [3]) auf 100 g Eiweiß (Stickstoff × 6,25) im ganzen Körper:

	Glykokoll g	Glutaminsäure g
Katze 1	3,34	12,45
Katze 2	2,97	13,97
Katze 3 (verhungert) . .	3,29	12,77
Kaninchen 1	2,33	14,41
Kaninchen 2	3,27	13,97
Huhn	3,15	12,02

Myosin.

Die quergestreiften Muskeln bestehen aus den Sarcolemmschläuchen, die mit einer eiweißreichen Flüssigkeit, dem Sarcoplasma, gefüllt sind. Nach dem Tode oder nach einer längeren Unterbrechung der Zirkulation gerinnt diese Flüssigkeit, der Muskel wird totenstarr, nach einer längeren oder kürzeren Zeit löst sich die Starre, der Muskel wird passiv beweglich, ja er kann nach Mangold [4]) seine Erregbarkeit wieder gewinnen.

[1]) A. J. Wakeman, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 341 (1905). — [2]) E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **46**, 179 (1905). — [3]) E. Abderhalden, A. Gigon u. E. Strauss, ibid. **51**, 311 (1907). — [4]) E. Mangold, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 498 (1903).

www.libtool.com.cn

Kühne[1]) fand nun, daß in dem Sarcoplasma und in dem aus gefrorenen und kalt zerkleinerten Froschmuskeln erhaltenen Muskelplasma ein eigenartiges Eiweiß gelöst ist, das Myosin, das spontan gerinnt, d. h. in eine fibrinähnliche Modifikation übergeht. Auf dieser Gerinnung des Myosins beruht die Totenstarre. Das Myosin ist nach Kühne besonders von Halliburton[2]) und v. Fürth[3]) untersucht worden. Doch bestehen in der Chemie der Muskeleiweiße noch eine Menge ungeklärter Punkte, und die Unzulänglichkeit der bisherigen Trennungsmethoden der Eiweißkörper, die auf ihrer Löslichkeit und ihrem Koagulationspunkt beruht, zeigt sich nirgends so deutlich wie gerade hier, wo im Laufe der Untersuchung sich die Zusammensetzung und Reaktion der Lösung ändert. Wie schon lange bekannt ist, tritt nämlich nach dem Tode in den Muskeln saure Reaktion auf, die auf der Bildung von Milchsäure beruht. Milchsäure entsteht nicht, solange der Muskel mit Sauerstoff versorgt ist; wenn die Sauerstoffversorgung aber aufhört, so werden durch ein Ferment oder durch die Tätigkeit des absterbenden Protoplasmas bedeutende Mengen von Milchsäure gebildet[4]). Wenn man also nicht den Muskel unter ständiger Sauerstoffzufuhr extrahiert — und das ist bisher nicht geschehen —, so muß sich im Laufe des Arbeitens mit dem Muskel, des Extrahierens des Eiweiß aus dem Muskel fortwährend die Reaktion der Eiweißlösung ändern, und bei dem großen Einfluß der Reaktion auf die Löslichkeit der Globuline muß sich damit auch die Löslichkeit des Muskeleiweißes fortdauernd ändern. Kühne hat die Bildung der Milchsäure dadurch wenigstens stark eingeschränkt, daß er Froschmuskeln in gefrorenem Zustande zerkleinerte und mit eiskaltem Wasser extrahierte. Die anderen Untersucher, zumal die an Säugetiermuskeln arbeiteten, haben das nicht getan und daher auch bei schnellstem Arbeiten zweifellos eine starke Säuerung erhalten, die ihre Resultate bedenklich beeinflussen mußte.

Kühne nahm nur einen spezifischen Muskeleiweißkörper an, das Myosin, das bei 47° koaguliert. In Lösung oder schon in dem Muskel „gerinnt" es, d. h. es fällt aus, ist aber dann in Salzlösungen wieder löslich; dies wieder gelöste Myosin hat einen Koagulationspunkt von 56°. Extrahiert man einen Muskel während der schon beginnenden Gerinnung mit Salzlösungen, so findet man nebeneinander einen Eiweißkörper, der bei 56° ausfällt, das umgewandelte, und einen, der schon bei 47° gefällt wird, das noch nicht umgewandelte Myosin.

---

[1]) W. Kühne, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1859, S. 748; Lehrbuch d. physiol. Chem., S. 272 (1868). — [2]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 8, 133 (1887); Lehrbuch d. chem. Physiol., deutsch von K. Kaiser, 1892, S. 425. — [3]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 36, 231 (1895); Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 338 (1900); Ergebnisse d. Physiol. I, 1, 110 (1902); Hofmeisters Beiträge 3, 543 (1903). — [4]) W. M. Fletcher u. F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. 35, 247 (1907).

www.libtool.com.cn

Halliburton und v. Fürth nehmen zwei von vornherein verschiedene Eiweißkörper an. Halliburton nennt den bei 47° fallenden Eiweißkörper, solange er gelöst ist, Paramyosinogen, wenn er ausgefallen ist, Paramyosin, den anderen Eiweißkörper Myosinogen bzw. Myosin. v. Fürth bezeichnet als Myosin den Körper, dessen Koagulation bei 47° Kühne sah, und den Halliburton Paramyosinogen nannte. Es hat nach v. Fürth alle wesentlichen Eigenschaften der Globuline: es ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in verdünnten Salzlösungen, aus denen es durch Eintropfen in Wasser oder durch Dialyse gefällt werden kann. Ebenso wird es durch verdünnte Säuren und durch Einleiten von Kohlensäure gefällt, ist aber im Überschuß der Säuren außerordentlich leicht löslich. Es wird durch verschiedene Salze sehr leicht ausgesalzen: für Chlornatrium liegen die Grenzen zwischen 15 und 26 Proz., für Magnesiumsulfat zwischen 30 und 50 Proz., für Ammonsulfat bei 2,2 und bei 3,1 bzw. 3,6. Nach dem Ausfällen durch Dialyse, Aussalzen, Ansäuern oder mit Alkohol wird es sehr rasch unlöslich, noch leichter als das Fibrinogen. Je höher die Temperatur ist, desto leichter findet dies Unlöslichwerden statt, bei 47° momentan, bei 40° außerordentlich rasch, bei 32 bis 35° kann in 24 Stunden das gesamte Myosin geronnen sein. Das geronnene Myosin nennt v. Fürth Myosinfibrin. Nach v. Fürth bildet das Myosin etwa 20 Proz. der löslichen Muskeleiweiße.

Den Namen Myogen wendet v. Fürth für den bei 56° koagulierenden Eiweißkörper an, den Halliburton Myosinogen nennt, und der nach Kühne geronnenes und in Salzlösungen wieder gelöstes Myosin ist. Es hat nach v. Fürth eine Reihe von Eigenschaften mit den Globulinen gemeinsam, nämlich seine Fällbarkeit durch Säuren und durch Verdünnen mit Wasser, oder die Dialyse; es unterscheidet sich von ihnen aber dadurch, daß es durch die Dialyse nur zum kleineren Teile gefällt wird, vielmehr auch in reinem Wasser noch ziemlich löslich ist, und zwar mit neutraler Reaktion. Durch Mineralsäuren wird es, wie gesagt, gefällt, aber schon durch einen ganz geringen Überschuß wieder gelöst. Durch Essigsäure wird es nur bei Gegenwart von Neutralsalzen gefällt, sonst sofort in Acidalbumin umgewandelt, andererseits bei Salzgegenwart, auch von Alkalien und Ammoniak gefällt. Das Myogen wird durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat nur bei völliger Sättigung der Lösungen — nach v. Fürth auch dann nicht vollständig — gefällt. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 3,6 und 5,2; ein Teil fällt aber auch erst bei völliger Sättigung aus. Beim Stehen scheidet sich ein Gerinnsel ab, das Halliburton Myosin, v. Fürth unlösliches Myogenfibrin nennt. Als Zwischenstadium dieser „Gerinnung“ hat v. Fürth ein beträchtliches Heruntergehen des Koagulationspunktes auf 40° beobachtet. Dies Umwandlungsprodukt des Myogens nennt er „lösliches Myogenfibrin“.

Stewart und Sollmann[1]), Swale Vincent und Lewis[2]), Przibram[3]) und Steyrer[4]) sind v. Fürth im wesentlichen gefolgt. Neuerdings erklärt sich Mellanby[5]) wieder für die Auffassung des Myosins als eines einheitlichen Körpers, und die von Halliburton und v. Fürth angegebenen Merkmale genügen in der Tat durchaus nicht, um die Zweiteilung zu rechtfertigen. Die Veränderung der Reaktion während der Darstellung des Myosins ist viel zu wenig in Rechnung gezogen. Man braucht nur anzunehmen, daß das „Myogen" v. Fürths das Salz des Myosins mit einer Säure ist, um manche seiner Eigenschaften zu erklären. Eine Entscheidung kann natürlich nur die Untersuchung der Spaltungsprodukte bringen, solange diese fehlt, ist es am bequemsten, das Eiweiß des Muskelplasmas einfach Myosin zu nennen.

Die Gerinnung des Myosins, die zur Totenstarre führt, wurde von Halliburton für einen fermentativen Vorgang gehalten, hervorgerufen durch das „Myosinferment", das sich im absterbenden Muskel bildet. v. Fürth konnte ein derartiges Ferment nicht finden, ohne es darum ausschließen zu wollen. Die einfachste Erklärung ist, daß die im absterbenden Muskel sich bildende Milchsäure das Myosin fällt und so den Inhalt der Muskelschläuche, der eine konzentrierte Eiweißlösung ist, erstarren macht. Bei der nachträglichen Lösung der Totenstarre dachten Kühne und andere ältere Autoren an eine Auflösung des Myosins durch die im absterbenden Muskel sich bildende Milchsäure, wozu indessen nach v. Fürths Bestimmungen die Milchsäuremengen nicht ausreichen. Vogel[6]) und Schmidt-Nielsen[7]) denken an autolytische Vorgänge. Doch fand v. Fürth keine, Salkowski[8]) nur äußerst geringe proteolytische Fermente im Muskel. Vielleicht ziehen sich einfach die Gerinnsel in den Sarcolemmschläuchen wie der Blutkuchen zusammen und pressen die vorher in ihnen enthaltene Flüssigkeit aus. Auf die Gerinnung des ganzen Muskels, ihre Beeinflussung durch die Temperatur und durch Reagenzien kann hier nicht eingegangen werden.

Aus den Säugetiermuskeln läßt sich das Myosin am besten mit einer 10proz. Chlorammoniumlösung in Lösung bringen, weniger gut mit anderen Neutralsalzen. Nach Saxl[9]) gehen beim Kaninchen 78 bis 88 Proz. des Gesamteiweißes des Muskels in Lösung, bei Vögeln schwankten die Zahlen etwas mehr. Der Rest ist Stromaeiweiß, Kollagen usw. Aus der Salzlösung läßt sich das Myosin durch Verdünnen,

---

[1]) G. N. Stewart u. O. Sollmann, Journ. of Physiol. **24**, 427 (1899). — [2]) Swale Vincent u. T. Lewis, ibid. **26**, 445 (1901); Swale Vincent, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 417 (1901). — [3]) H. Przibram, Hofmeisters Beitr. **2**, 143 (1902). — [4]) A. Steyrer, ibid. **4**, 234 (1902). — [5]) J. Mellanby, Journ. of Physiol. **37**, XXXIV (1908). — [6]) R. Vogel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**, 291 (1902). — [7]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. **4**, 182 (1903). — [8]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl., 77 (1890). — [9]) P. Saxl, Beitr. chem. Phys. u. Path. **9**, 1 (1906).

besser durch Dialyse oder Dialyse und Kohlensäure fällen. Ein Teil des Myosins, den Heubner[1]) als Mytolin bezeichnet, verliert dabei seine Löslichkeit in Salzlösungen.

Das Myosin wird schon durch sehr verdünnte Säure denaturiert, es ist von allen Eiweißkörpern derjenige, der am leichtesten in Acidalbumin übergeführt werden kann, wie seit Liebig bekannt ist. Das Acidalbumin des Myosins, das durch Säuren aus totenstarren Muskeln extrahiert wird, wird als Syntonin bezeichnet. Auch bei der Pepsinverdauung geht das Myosin sehr rasch in Lösung, wird aber in vitro schwer weiter gespalten, ein großer Teil scheidet sich als „Antialbumid" aus[2]). Im Magen wird es dagegen sehr schnell peptonisiert. Auch für Trypsin ist es leicht verdaulich. Nach Danilevsky und Schipiloff[3]) zeigen Myosinlösungen sowohl flüssig, wie in dünnen Schichten aufgetrocknet, eine ausgesprochene Doppelbrechung. Gefälltes, aber nicht koaguliertes Myosin zeigt oft einen etwas grünlichen Schimmer. Syntoninlösungen in verdünnten Säuren sind schleimig und filtrieren sehr schwer. Alkohol denaturiert Myosin nur langsam, fällt auch erst bei 65 bis 80 Proz.[4]), was wohl mit der Natur des Myosins als Säureeiweiß zusammenhängt.

Von Analysen liegen vor:

Kühne und Chittenden[5]) . . .	C 52,79,	H 7,12,	N 16,86,	S 1,26	Proz.
Chittenden und Cummins[6]) .	C 52,82,	H 7,11,	N 16,77,	S 1,27	„
v. Fürth[7]) (Myogen)	C 52,69,	H 6,93,	N 16,2,	S 1,03	„

Bei Chittenden und Cummins[6]) findet sich eine Anzahl von Analysen der Myosine verschiedener Tiere und Muskeln. Die Salze mit Säuren und Schwermetallen haben Danilevsky[8]) und Chittenden und Whitehouse[9]) untersucht.

In 100 g Syntonin aus Rindfleisch sind gefunden:

Glykokoll[10]) . . . 0,5 g	Glutaminsäure[10]) 13,6 g	Histidin[11]) . . . 2,66 g
Alanin[10]) . . . . 4,0 g	Prolin[10]) . . . . 3,8 g	Arginin[11]) . . . 5,06 g
Valin[10]) . . . . . 0,9 g	Phenylalanin[10]) . 2,5 g	Lysin[11]) . . . . 3,26 g
Leucin[10]) . . . . 7,8 g	Tyrosin[10]) . . . 2,2 g	Cystin . . . vorhanden
Asparaginsäure[10]) 0,5 g	Tryptophan vorhanden	Ammoniak[11])[12]) 1,47 g

[1]) W. Heubner, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **53**, 302 (1905). — [2]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 358 (1889); R. H. Chittenden und R. Goodwin, Journ. of Physiol. **12**, 34 (1891). — [3]) Cathérine Schipiloff u. A. Danilevsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 349 (1881). — [4]) C. Tebb, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1903). — [5]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 358 (1889). — [6]) R. H. Chittenden u. G. W. Cummins, Yale Univers. **3**, 115 [nach Malys Jahresber. **20**, 298 (1890)]. — [7]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **36**, 231 (1895). — [8]) A. Danilevsky, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880, S. 929; Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 158 (1881). — [9]) R. H. Chittenden u. H. Whitehouse, Yale Univers. **2**, 95 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **17**, 11 (1887)]. — [10]) E. Abderhalden u. T. Sasaki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 404 (1907). — [11]) E. Hart, ibid. **33**, 347 (1901). — [12]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902).

www.ibtool.com.cn

In 100 g Myosin aus Lachsmuskeln fand Weiss [1]):

5,666 g Arginin, 3,333 g Histidin, 4,952 g Lysin.

In dem ganzen Muskelfleisch von Ochsen fanden Cohnheim [2]) 13 Proz. des Stickstoffs im Arginin, Osborne und Gilbert [3]) 11,1 Proz. des Eiweiß als Glutaminsäure. In 100 g der fettfreien Trockensubstanz des Hühnerfleisches fanden Osborne und Heyl [4]):

Glykokoll . . .	0,68 g	Glutaminsäure .	16,48 g	Histidin	2,47 g
Alanin	2,28 g	Prolin	4,74 g	Arginin	6,50 g
Valin	?	Phenylalanin . .	3,53 g	Lysin	7,24 g
Leucin	11,19 g	Tyrosin	2,16 g	Serin	?
Asparaginsäure .	3,21 g	Tryptophan	vorhanden	Ammoniak . . .	1,67 g

In 100 g entfetteter Trockensubstanz von Fischfleisch (Hippoglossus vulgaris, Heilbutt) fanden Osborne und Heyl [5]):

Glykokoll . . .	0 g	Glutaminsäure .	10,13 g	Histidin	2,55 g
Alanin	?	Prolin	3,17 g	Arginin	6,34 g
Valin	0,79 g	Phenylalanin . .	3,04 g	Lysin	7,45 g
Leucin	10,33 g	Tyrosin	2,39 g	Serin	?
Asparaginsäure .	2,73 g	Tryptophan	vorhanden	Ammoniak . . .	1,33 g

In 100 Teilen feuchten Lachsfleisches fand Weiss [6]):

0,898 g	Arginin	oder	8,252	Proz. des N
0,208 g	Histidin	„	1,613	„ „ „
1,380 g	Lysin	„	7,606	„ „ „
	Ammoniak	„	5,152	„ „ „

In 100 g entfetteter Trockensubstanz von Muschelfleisch (Pecten irradians) fanden Osborne und Jones [7]):

Glykokoll . . .	0 g	Prolin	2,28 g	Histidin	2,02 g
Leucin	8,78 g	Phenylalanin . .	4,90 g	Arginin	7,38 g
Asparaginsäure .	3,47 g	Tyrosin	1,95 g	Lysin	5,77 g
Glutaminsäure .	14,88 g	Tryptophan	vorhanden	Ammoniak . . .	1,08 g

In der Muskelsubstanz ägyptischer Mumien fanden Abderhalden und Brahm [8]) Glykokoll, Alanin, Leucin, Phenylalanin und Glutaminsäure.

Die glatten Muskeln (des Schafmagens) enthalten nach Swale Vincent und T. Lewis [9]) ähnliche Eiweißkörper wie die quergestreiften. Nach Saxl [10]) sind im Herzen 32 bis 43 Proz. des Eiweiß löslich, also Myosin, im Uterus 28 bis 32 Proz.; der Rest ist Gerüsteiweiß. Bei

[1]) F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 117 (1907). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **51**, 415 (1907). — [3]) T. B. Osborne u. R. D. Gilbert, Americ. Journ. of Physiol. **15**, 333 (1906). — [4]) T. B. Osborne u. F. W. Heyl, ibid. **22**, 433 (1908). — [5]) Dieselben, ibid. **23**, 81 (1908). — [6]) F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 107 (1907). — [7]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Americ. Journ. of Physiol. **24**, 161 (1909). — [8]) E. Abderhalden u. C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 419 (1909). — [9]) Swale Vincent u. T. Lewis, Journ. of Physiol. **26**, 445 (1901). — [10]) P. Saxl, Beitr. chem. Phys. u. Path. **9**, 1 (1906).

www.libtool.com.cn

einer Reihe von Wirbellosen fanden v. Fürth[1]) und Przibram[2]) Körper, die in ihren Reaktionen dem Myogen ähnelten, aber meist einen etwas niedrigeren Koagulationspunkt besaßen. In Fischmuskeln fand v. Fürth das „Myoproteid"; es ist in Wasser löslich, wird durch Kochen nicht koaguliert, dagegen durch Säuren, aber erst bei einem hohen Grade von Acidität gefällt. Magnesiumsulfat und Natriumchlorid salzen aus; für Ammonsulfat sind die Grenzen 4,0 und 10,0. Natronlauge fällt auch bei Salzgegenwart nicht. Es enthält keine nennenswerte Menge Phosphor und gibt keine reduzierende Substanz, auch kein Pseudonuclein.

Andere lösliche Eiweißkörper als Myosin (und Myogen) kommen, wie v. Fürth und Stewart und Sollmann festgestellt haben, in der eigentlichen Muskelsubstanz nicht vor; das von Kühne seinerzeit beschriebene Albumin entstammt der Lymphe, das Myoglobulin und die Myoalbumose Halliburtons sind Reste von nicht koaguliertem Myosin. Doch hat auch Mays[3]) nicht koagulierende Eiweißkörper in den Muskeln gefunden. Ferner wäre Siegfrieds[4]) Angabe über das Vorkommen von Fleischsäure in den Muskeln zu erwähnen, von der aber nicht sicher ist, ob sie präformiert vorkommt oder erst bei der Behandlung des Muskelfleisches entsteht. Beide Angaben beziehen sich vielleicht auf das von Pekelharing[5]) und Kossel[5]) beschriebene Nucleoproteid aus den Zellkernen des Muskels. Endlich hat Holmgren[6]) einen schwer löslichen, nur als Albuminat extrahierbaren Eiweißkörper beschrieben, von dem es schwer zu sagen ist, ob es sich um einen geronnenen Eiweißkörper handelt oder um einen das Muskelstroma bildenden, zur Gruppe der Gerüsteiweiße gehörigen Körper; er wird bei den letzteren besprochen werden.

Endlich ist noch zu besprechen, wie weit Eiweißkörper, die dem Myosin verwandt sind, in anderen Organen vorkommen. Bekanntlich zeigen alle Gewebe in gewissem Sinne die Erscheinung der Totenstarre, freilich auch die der postmortalen Säurebildung, und so sind häufig spontan gerinnende Körper gefunden worden. Reinke und Rodewald[7]) fanden einen solchen denn auch im Protoplasma von Äthalium septicum, Plósz[8]) fand in der Leber einen Körper von der Koagulationstemperatur des Myosins (47° C), Lilienfeld[9]) einen ebensolchen

---

[1]) O. v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 338 (1900). — [2]) H. Przibram, Hofmeisters Beitr. **2**, 143 (1902). — [3]) K. Mays, Zeitschr. f. Biol. **34**, 268 (1896). — [4]) M. Siegfried, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Physiol. Abteil., 1894, S. 401; Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); **28**, 524 (1899); J. Macleod, ibid. **28**, 535 (1899). — [5]) C. A. Pekelharing, ibid. **22**, 245 (1896); A. Kossel, ibid. **7**, 7 (1882). — [6]) J. F. v. Holmgren, nach dem schwedischen Original ref. von Hammarsten in Malys Jahresbericht f. Tierchemie **23**, 360 (1893). — [7]) J. Reinke und H. Rodewald, Botanikerzeitung **38** (1880). — [8]) P. Plósz, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 371 (1873). — [9]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893).

www.zobodat.com.ch

in den Leukocyten aus der Thymusdrüse, auch Chittenden[1]) fand Myosin in der Retina, Halliburton[2]) beobachtete in einer großen Reihe von zellreichen Organen, wie Milz, Schilddrüse usw., Eiweiße von der Gerinnungstemperatur des Myosins, nicht aber im Gehirn und den roten Blutkörperchen. Ebenso läßt sich aus dem Pankreas ein Eiweißkörper gewinnen, der spontan bei Körpertemperatur gerinnt und auch sonst die Eigenschaften des Myosins besitzt; er hat eine Koagulationstemperatur von 50° C oder etwas darunter; seine Aussalzungsgrenzen für Ammonsulfat liegen zwischen 1,5 und 3, also so niedrig wie bei Fibrinogen und Myosin. Auch in Schleimhäuten kommen gerinnende Eiweißkörper vor. Wenn sie nur in geringer Menge auftreten, ist daran zu denken, daß die Blutgefäße in ihrer Wand Muskeln enthalten, ebenso die Ausführungsgänge der Drüsen. Vor allem aber ist stets die Möglichkeit einer Säurefällung gegeben.

Pflanzenglobuline.

In den übrigen Teilen der Pflanzen treten die Eiweißkörper an Masse zurück und sind daher, abgesehen von vereinzelten Angaben von Bokorny[3]), chemisch kaum studiert worden. Um so mehr ist dies der Fall mit den Eiweißkörpern, die als Reservestoffe für den wachsenden Embryo in den Samen der Kulturgewächse enthalten sind. Seit Liebig existiert eine große Reihe von Beschreibungen dieser leicht zugänglichen und praktisch wichtigen Körper. Besonders eingehend wurden sie dann in den 60er und 70er Jahren von Ritthausen[4]) untersucht, der auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse eine große Zahl von verschiedenen Eiweißkörpern aus den Getreidearten, Hülsenfrüchten, Lupinen usw. darstellte, benannte und analysierte. Da die von ihm angewandten Methoden nicht immer eine Garantie dafür gewähren, daß er wirklich chemische Individuen in Händen gehabt hat, wurden die Ritthausenschen Untersuchungen lange Zeit wenig beachtet, zumal den Tierphysiologen, von denen die physiologische Chemie in der Hauptsache betrieben wurde, die Verhältnisse der Pflanzensamen ferner lagen. In letzter Zeit hat sich das geändert; E. Schulze, Kossel, E. Fischer und ihre Mitarbeiter haben eine erhebliche Anzahl von Pflanzeneiweißen dargestellt und ihre Spaltungsprodukte untersucht. Die entscheidenden Aufklärungen verdanken wir aber dem ameri-

[1]) R. H. Chittenden, Histochemie des Sehepithels, Untersuchungen aus dem Heidelberger physiolog. Institut **2**, 438 (1879). — [2]) Vgl. Phosphoproteide. — [3]) Th. Bokorny, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **80**, 48 (1900). — [4]) H. Ritthausen, Die Eiweißkörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen, Bonn 1872 [Zusammenfassung der Arbeiten von ihm und seinen Schülern, meist im Journ. f. prakt. Chem.; daselbst auch die ältere Literatur]; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **15**, 269 (1878); **16**, 293, 301 (1878); **18**, 236 (1878); Journ. f. prakt. Chem. [2] **23**, 412 (1881); **24**, 221, 257 (1881); **25**, 130 (1882).

www.libtool.com.cn

kanischen physiologischen Chemiker T. B. Osborne in New Haven, der die Pflanzeneiweiße zu den best gekannten überhaupt gemacht hat. Er hat zunächst die Ritthausenschen Untersuchungen wieder aufgenommen, und es ist ihm gelungen, durch systematische Anwendung der Fraktionierungen mit verschiedenen Salzen und anderen Lösungsmitteln und durch Prüfung mit einer unendlichen Zahl von Elementaranalysen aus den einzelnen Samen eine große Anzahl von Eiweißkörpern zu isolieren, die nach allen Merkmalen chemische Individuen sind. Weiterhin hat Osborne mit den unterdessen geschaffenen Methoden Fischers und Kossels die Spaltungsprodukte seiner rein dargestellten Eiweißkörper systematisch untersucht und insbesondere die Fischersche Estermethode so weit ausgebildet, daß eine Anzahl der Pflanzeneiweiße heute nächst den Protaminen die weitest aufgelösten Eiweißkörper sind. Von großem biologischen Interesse ist das bei diesen systematischen Arbeiten erhaltene Resultat Osbornes[1]), daß die Pflanzensamen einer Art eine sehr konstante Zusammensetzung haben und jedenfalls identische Eiweißkörper enthalten, daß aber zwei verschiedene Arten immer auch kleine Differenzen in den Eigenschaften der Eiweißkörper zeigen. Bei nahe verwandten Arten sind die Unterschiede klein, Pflanzen, die sich im System fern stehen, enthalten auch ganz verschiedene Eiweiße. Die morphologischen Beziehungen der Pflanzen, auf denen die Systematik beruht, erhalten so einen chemischen Ausdruck.

Osbornes Arbeiten, die er kürzlich in englischer und deutscher Sprache zusammengefaßt hat[2]), sind der folgenden Darstellung zugrunde gelegt. Die einzelnen Publikationen sind an ihrer Stelle zitiert.

In dem Embryo selbst ist Nucleinsäure vorhanden (s. dort), doch sind besondere, mit ihr verbundene Eiweißkörper nicht isoliert. Alle Eiweißkörper des Samens sind einfache Eiweißkörper, insbesondere hat Osborne gezeigt, daß die Sameneiweiße phosphorfrei sind. Die Samen enthalten bedeutende Mengen von unorganischen Phosphaten und organischen Phosphatiden, auch Nucleinsäuren, die von den Eiweißkörpern oft schwer zu trennen sind, und dadurch erklären sich die älteren Angaben von Ritthausen, Liebig[3]), Palladin[4]), Wiman[5]) und Weyl[6]), die phosphorhaltige, dem Casein oder den Vitellinen aus Eiern verwandte Phytovitelline oder Pflanzencaseine beschrieben haben. Auch sonst wird das Studium dieser Eiweißkörper in bezug auf ihre Löslichkeit erschwert durch den meist erheblichen Gehalt der Samen an Salzen,

[1]) T. B. Osborne, Proc. of the Soc. for Exper. Biol. a. Medicine 1908, V, 105; Science, N. S., Vol. XXVIII, Nr. 718, p. 417 (1908). — [2]) Derselbe, The vegetable Proteins, London, Longmans, Green u. Co., 1909; Ergebnisse der Physiologie **10**, 47 bis 215 (1910); Kurze Übersicht auch in der Science, N. S., Vol. XXVIII, Nr. 718, p. 417 (1908). — [3]) J. v. Liebig, Liebigs Ann. **39**, 128 (1841). — [4]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biol. **31**, 191 (1895). — [5]) A. Wiman, Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 21 (1897). — [6]) Th. Weyl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 635 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877).

www.libtool.com.cn

unorganischen und organischen Säuren und Basen und die dadurch entstandene saure oder alkalische Reaktion, oder auch den Gehalt der Samen an Tannin, das bei saurer Reaktion Eiweiß fällt [1]). Sehr oft sind Eiweißsalze mit freien Eiweißkörpern verwechselt worden [2]).

Die große Mehrzahl der Pflanzeneiweiße sind Globuline, da sie nicht in Wasser löslich sind, wohl aber in Salzlösungen. Von den tierischen Globulinen unterscheiden sie sich:

1. Durch ihr Verhalten gegenüber den aussalzenden Salzen, das bei den einzelnen Individuen sehr verschieden ist [3]).

2. Durch ihre schwere Koagulierbarkeit. Durch Kochen ihrer neutralen Lösungen wird auch bei großem Salzgehalt immer nur ein Teil koaguliert, oft nur der kleinste Teil. Nur wenn beträchtliche Mengen von Säure neben den Salzen vorhanden sind, gelingt die Koagulation; durch derartige Säuremengen werden die Globuline aber zum Teil auch schon in der Kälte gefällt, so daß eine Bestimmung des Koagulationspunktes häufig unmöglich oder sehr unsicher ist. In neutraler Lösung gekocht, verliert Edestin z. B. seine Löslichkeit und Kristallisierbarkeit nicht.

3. Teilweise durch ihre Löslichkeit in verdünnten Salzlösungen. Während die tierischen Globuline noch in recht verdünnten Salzlösungen gut löslich sind und kaum durch Dialyse und Kohlensäuredurchleitung ganz gefällt werden können, verhält sich ein Teil der Pflanzenglobuline ebenso, ein anderer aber fällt schon aus, wenn der Gehalt an Kochsalz auf 2 bis 3 Proz. herabgeht. Manche Globuline sind auch in warmen (50 bis 60°) Kochsalzlösungen löslich, in kälteren nicht. Diese verschiedene Fällbarkeit ist von Osborne zur Trennung der Individuen benutzt worden.

4. Teilweise durch ihr Verhalten gegenüber Säuren und Basen, das an dem Edestin aus Hanfsamen von Osborne und Harris [4]) sehr genau studiert wurde. Es bildet, wie alle Eiweißkörper, sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze, ist aber überwiegend Säure, und es kristallisiert beim Dialysieren als freies Eiweiß, aus Salzlösungen aber als Salz mit der Säure, die gerade in Lösung ist, aus Kochsalzlösung also als salzsaures Edestin, wobei 1 g Eiweiß 0,005 g HCl bindet. Auch mit Basen kristallisiert es, und die Kristalle von Edestin oder den Edestinsalzen lassen sich nicht durch die Kristallform und kaum durch die Analyse unterscheiden; nur ihre Löslichkeit ist verschieden, da die Salze wasserlöslich sind, das freie Edestin nicht.

Die Pflanzenglobuline werden, wie alle Globuline, sehr leicht in neutralen Flüssigkeiten unlöslich, d. h. denaturiert, können dann aber

---

[1]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. [2] **24**, 257 (1881). — [2]) W. Palladin, Zeitschr. f. Biol. **31**, 191 (1897); T. B. Osborne, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **21**, 486 (1899). — [3]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **25**, 837 (1903); Americ. Journ. of Physiol. **13**, 436 (1905). — [4]) Dieselben, Americ. Journ. of Physiol. **14**, 151 (1905).

www.libtool.com.cn

in Alkalien und Säuren noch leicht löslich sein; ein großer Teil der Widersprüche in der Literatur erklärt sich hierdurch. Denn da nach Osborne viele der Globuline durch schwach saure Reaktion denaturiert werden und die Extrakte der Samen häufig sauer reagieren, ändert sich die Löslichkeit ähnlich wie beim Myosin.

Ein guter Teil der Pflanzenglobuline kristallisiert, und da ihre Lösungen erwärmt werden können und warme Lösungen oft mehr Globulin lösen als kalte, lassen sich diese Pflanzenglobuline nicht nur wie die Albumine aus Ammonsulfat ausscheiden, sondern richtig umkristallisieren und bieten somit von allen Eiweißkörpern die größte Gewähr der Reinheit.

Neben den Globulinen kommen in allen oder den meisten Samen Eiweißkörper vor, die in Wasser löslich sind und sich bei der Dialyse von salzhaltigen Extrakten nicht ausscheiden, die auch wie die tierischen Eiweißkörper durch Erhitzen auf eine bestimmte Temperatur koaguliert werden können. Sie müssen daher nach der gewöhnlichen Nomenklatur zu den Albuminen gerechnet werden, unterscheiden sich aber von den tierischen Albuminen dadurch, daß sie durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat ausgesalzen werden, ebenso durch Ammonsulfat bei Halbsättigung [1]). Sie sind bei den Albuminen erwähnt worden, sollen aber des Zusammenhangs wegen hier mitbesprochen werden. Diese Albumine haben besonderes physiologisches Interesse, weil an ihnen die in den Samen stets vorhandene Diastase haftet [2]), und weil bei den giftigen Ricinussamen das Gift Ricin ebenfalls an ihnen haftet oder mit ihnen identisch ist [3]). Wo sich der Embryo von seinem Ernährungsmaterial trennen ließ, gehört das Albumin zu der Zusammensetzung des Embryos [4]). — Ferner kommen in den meisten Pflanzensamen Albumosen vor, die in Kap. IV erwähnt sind.

In den Getreidearten kommen nun noch andere Eiweißkörper vor, die für diese Körner charakteristisch sind, nämlich 1. alkohollösliche Eiweißkörper, die als besondere Gruppen nach den Globulinen folgen, und 2. eigenartige Eiweißkörper, die nur in Säuren und besonders in Alkalien löslich sind, nicht in Wasser oder Neutralsalzen. Osborne trennt sie als eigene Gruppe unter dem Namen „Glutenine“ von den Globulinen ab. Da bisher nur ein einziger Repräsentant dieser Gruppe rein isoliert ist, und da die Globuline so sehr leicht in unlösliche Körper übergehen, hat die Aufstellung dieser Sondergruppe Bedenken, und die „Glutenine“ der Getreidearten werden bei den alkohollöslichen Eiweißen mitbehandelt.

---

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Americ. Journ. of Phys. **13**, 436 (1905). — [2]) T. B. Osborne, Journ. Americ. Chem. Soc. **17**, 587 (1895); nach Ergebnisse d. Physiol. **10**, 93 (1910). — [3]) T. B. Osborne, L. B. Mendel u. J. F. Harris, Americ. Journ. of Physiol. **14**, 259 (1905). — [4]) T. B. Osborne, Ergebnisse, S. 63; T. B. Osborne u. J. F. Harris, Americ. Journ. of Physiol. **17**, 223 (1906).

www.libtool.com.cn

a) Die Globuline aus Ölsamen.

Edestin, Excelsin, Amandin, Corylin usw.

In diesen Samen sind wenig Kohlehydrate enthalten, dagegen große Mengen von Eiweiß und von Fett. Aus dem durch Ätherextraktion vom Öle befreiten Mehle läßt sich das Eiweiß leicht durch Kochsalzlösung extrahieren, und die Verhältnisse liegen hier besonders einfach, weil die Samen hier in ganz überwiegender Menge immer nur ein Globulin enthalten; in einzelnen Samen finden sich kleine Mengen anderer Globuline oder unlösliche Eiweiße, die nicht weiter untersucht sind, nur in den Ricinussamen findet sich daneben ein Albumin, das Ricin.

Ein großer Teil der hierhin gehörigen Globuline ist in kristallinischer Form bekannt. In den Paranüssen (Bertholletia excelsa) kommt das Globulin in Kristallen vor, und Weyl [1]), Schmiedeberg [2]), Drechsel [3]), Chittenden und Hartwell [4]) und Osborne [5]) haben es in gut ausgebildeten Oktaedern erhalten, indem sie es mit Kochsalzlösung extrahierten und diese unter Zusatz von Magnesia oder auch ohne einen solchen einengten (Schmiedeberg), oder die Kochsalzlösung gegen Wasser (Osborne) oder Alkohol (Drechsel) dialysierten.

Grübler [2]) und Ritthausen [6]) erhielten entsprechende Kristalle aus Kürbissamen. Später stellten Ritthausen [6]), Osborne [5]), Chittenden und Mendel [7]), Leipziger [8]) u. a. aus Hanfsamen einen Körper dar, den Osborne Edestin genannt hat. Er läßt sich mit großer Leichtigkeit durch Extrahieren mit warmer 5 proz. Kochsalzlösung und Abkühlen oder Dialysieren gegen Wasser in schönen Oktaedern erhalten. Auch die Globuline des Ricinussamens [5]) und des Leinsamens [5]) kristallisieren. Doch liefert Hanf die beste Ausbeute.

Die Globuline dieser Gruppe zeichnen sich alle durch einen hohen Stickstoff- und hohen Arginingehalt aus. Ziemlich ein Viertel des Stickstoffs ist Arginin. Daß sie trotzdem keine ausgesprochenen Basen sind, liegt wohl an dem hohen Gehalt an Glutaminsäure, der zwar nicht entfernt so hoch wie bei den Eiweißkörpern der Getreidearten, immerhin erheblich höher als bei tierischen Eiweißen ist. Sie enthalten alle Tryptophan, das Amandin wenig, die anderen in beträchtlicher Menge [9]), doch ist es nirgends quantitativ dargestellt, auch enthalten

---

[1]) Th. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877). — [2]) G. Grübler, Journ. f. prakt. Chem. **131**, 97 (1881); O. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 205 (1877). — [3]) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. [2] **19**, 331 (1879). — [4]) R. H. Chittenden und J. A. Hartwell, Journ. of Physiol. **11**, 434 (1890). — [5]) T. B. Osborne, Amer. Chem. Journ. **14**, Nr. 8 (1893). — [6]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. [2] **23**, 412 (1881); [2] **25**, 130 (1882). — [7]) R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, Journ. of Physiol. **17**, 48 (1894). — [8]) R. Leipziger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 402 (1899). — [9]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, II, 853 (1903).

alle Cystin, doch ist es nur aus Edestin[1]), Excelsin[2]) und Amandin[2]) dargestellt.

www.hbpool.com.cn

Die Analysen und die Spaltungsprodukte der besonders gut untersuchten Globuline sind in nebenstehender Tabelle zusammengefaßt. Die Drehungen bestimmten Osborne und Harris[3]), die Aussalzungsgrenzen dieselben[4]), die Verbrennungswärme Benedict und Osborne[5]), Ammoniak und die Stickstoffverteilung Osborne und Harris[6]).

Im einzelnen ist folgendes zu bemerken:

1. Cannabis sativa, Hanf, Edestin. Die Analyse stammt von Osborne[7]), sehr gut übereinstimmende von Ritthausen[8]), Chittenden und Mendel[9]) und Abderhalden[10]). Die Spaltungsprodukte sind meist von Abderhalden[10]) bestimmt, der außer den in die Tabelle aufgenommenen Serin und Oxypyrrolidincarbonsäure fand; die Basen bestimmten Kossel und Patten[11]), das Ammoniak Osborne und Harris. Levene und van Slyke[12]) haben beim Edestin die „Leucinfraktion" aufgelöst und Valin, Leucin und Isoleucin erhalten. Über die Trypsinverdauung des Edestins siehe Kap. III und IV, die Albumosen der Pepsinverdauung untersuchten Chittenden und Mendel[9]).

2. Bertholletia excelsa, Paranuß, Excelsin. Die Analysen stammen von Osborne[13]), die Bestimmung der Spaltungsprodukte von Osborne und Clapp[14])[13]). Aus fettfreiem Mehl lassen sich etwa 20 Proz. kristallisiertes Excelsin gewinnen[13]).

3. Cucurbita maxima, Kürbis. Die Analysen stammen von Osborne, andere sind von Chittenden u. Hartwell[15]), die Bestimmungen der Spaltungsprodukte von Osborne und Clapp[16]), sowie von Abderhalden und Berghausen[17]), deren Zahlen für Valin, Asparaginsäure und Glutaminsäure eingesetzt sind. Die Kristalle bestehen aus dem Chlorid. Chittenden und Hartwell[15]) untersuchten die Albumosen der Pepsinverdauung. Cystin ist von Osborne und Clapp[16]) isoliert.

---

[1]) J. Patten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 350 (1903). — [2]) T. B. Osborne, Chem. Zentralbl. 1902, I, 502. — [3]) Derselbe u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 842 (1903). — [4]) Dieselben, ibid. **25**, 837 (1903). — [5]) T. B. Osborne u. F. G. Benedict, Journ. of Biol. Chem. **3**, 119 (1907). — [6]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 323 (1903); T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1910). — [7]) T. B. Osborne u. G. F. Campbell, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **14** (1893); Ergebnisse der Physiol. **10**, 166. — [8]) H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem. [2] **23**, 412 (1881); **25**, 130 (1882). — [9]) R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, Journ. of Physiol. **17**, 48 (1894). — [10]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 499 (1903); **40**, 249 (1903). — [11]) A. Kossel u. A. J. Patten, ibid. **38**, 39 (1903). — [12]) P. A. Levene u. D. D. van Slyke, Journ. Biol. Chem. **6**, 419 (1909). — [13]) Ergebnisse der Physiol. **10**, 147. — [14]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 53 (1907). — [15]) R. H. Chittenden u. J. A. Hartwell, Journ. of Physiol. **11**, 434 (1890). — [16]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 475 (1907). — [17]) E. Abderhalden u. O. Berghausen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 15 (1906).

www.libtool.com.cn

	Cannabis sativa, Hanf, Edestin	Bertholletia excelsa, Paranuß, Excelsin	Cucurbita maxima, Kürbis	Ricinus communis, Ricinussamen	Linum usitatissimum, Leinsamen	Gossypium herbaceum, Baumwolle	Prunus amygdalus, Mandel, Amandin	Corylus avellana Haselnuß, Corylin	Helianthus annuus, Sonnenblume	Picea excelsa, Kiefer	Cocos nucifera, Kokosnuß
	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.
C	51,28	52,2	51,66	51,31	51,48	51,71	51,4	51,42	—	—	51,23
H	6,85	6,96	6,89	6,97	6,94	6,86	6,9	6,74	—	—	6,9
Analysen N	18,8	18,3	18,51	18,75	18,60	18,64	19,0	19,05	—	—	18,48
S	0,88	1,08	0,88	0,76	0,81	0,62	0,44	0,55	—	—	1,06
Glykokoll	3,80	0,6	0,57	—	—	1,2	0,51	—	2,5	0,6	—
Alanin	3,60	2,33	1,92	—	—	4,5	1,40	—	4,5	1,8	—
Valin	6,2	1,51	0,7	—	—	+	0,16	—	0,6	+	—
Leucin	14,5	8,7	7,32	—	—	15,5	4,45	—	12,9	6,2	—
Asparaginsäure	4,5	3,85	4,5	—	—	2,9	5,42	—	3,2	1,8	—
Glutaminsäure	14,5	12,94	13,4	14,5	—	17,59	23,14	17,94	21,79	7,8	—
Prolin	1,7	3,65	2,82	—	—	2,3	2,44	—	2,8	2,8	—
Phenylalanin	2,4	3,55	3,32	—	—	3,9	2,53	—	4,0	1,2	—
Tyrosin	2,1	3,03	3,07	—	—	2,3	1,12	—	2,0	1,7	—
Histidin	2,19	1,47	2,63	2,74	—	3,46	1,87	—	—	0,62	—
Arginin	14,17	14,29	14,44	13,19	—	13,51	12,16	—	—	10,9	—
Lysin	1,65	1,64	1,99	1,54	—	2,06	0,72	—	—	0,25	—
Ammoniak	2,28	1,80	1,64	2,41	2,43	2,33	3,70	2,67	3,13	—	1,7
Spezifische Drehung α_D	$-41,8^0$	$-42,9^0$	$-38,73^0$	$-43,53^0$	$-43,53^0$	—	$-56,44^0$	$-43,09^0$	—	—	—
Verbrennungswärme	5635 cal.	5737 cal.	—	—	—	5596 cal.	5543 cal.	5590 cal.	—	—	—
Aussalzung in Ammonsulfat	3,0—4,2	3,8—5,5	3,8—4,4	3,1—4,5	3,1—4,7	4,8—6,4	3,5—5,3	3,7—6,6	—	—	—

www.libtool.com.cn

4. Ricinus communis, Ricinussamen. Die Analysen stammen von Osborne, andere von Ritthausen. Die Spaltungsprodukte sind von Osborne und Gilbert[1]) und Osborne, Leavenworth und Brautlecht[2]) bestimmt. Das Globulin kristallisiert; es ist in konzentrierter Kochsalzlösung löslich. Osborne erhielt 4,7 Proz. des ölfreien Mehles.

Daneben findet sich in den Ricinussamen ein Albumin, das nach Osborne, Mendel und Harris[3]) das Gift Ricin ist; es wird durch Ammonsulfat bei Halbsättigung gefällt und koaguliert zwischen 60 und 70°.

5. Linum usitatissimum, Leinsamen. Die Analysen stammen von Osborne. Leinsamen enthält viel Eiweiß, das auch schöne Kristalle gibt, doch ist die Ausbeute schlecht.

6. Gossypium herbaceum, Baumwolle. Analysen von Osborne, Spaltungsprodukte außer von ihm (Glutaminsäure, Basen, Ammoniak) von Abderhalden und Rostoski[4]), die auch die Pepsinverdauung studierten. Abderhalden und Reinbold[5]) untersuchten die Trypsinverdauung; ein großer Teil dieses Globulins gehört der Antigruppe an. Serin ist vorhanden[4]).

7. Prunus amygdalus, Mandel, Amandin. Die Analysen stammen von Osborne, andere, abweichende, von Ritthausen und Dumas und Cabours. Das Amandin beträgt etwa 24 Proz. des ölfreien Mehles. Die Spaltungsprodukte bestimmten Osborne und Clapp[6]). Beim Erhitzen des Amandins in Wasser schmilzt es zu einer durchscheinenden Masse, von der ein Teil in Lösung geht, um sich beim Erkalten wieder auszuscheiden. Es wird nicht leicht unlöslich.

Die derselben Gattung angehörenden Pflaumen und Pfirsiche enthalten Eiweiße von gleicher prozentischer Zusammensetzung.

8. Corylus avellana, Haselnuß, Corylin. Die Analysen stammen von Osborne. Die Haselnüsse enthalten etwa 30 Proz. Eiweiß, wovon sich etwa $^3/_5$ als Globulin gewinnen lassen. Sättigung mit Kochsalz fällt nicht, mit $MgSO_4$ zum Teil.

In den verschiedenen Arten der Walnüsse hat Osborne ein Globulin Juglansin gefunden, das dem Corylin bis auf den höheren S-Gehalt (0,80 Proz.) ähnelt. Gerade an ihm sind Untersuchungen über die Identität oder Ähnlichkeit nahestehender Arten gemacht worden[7]).

---

[1]) T. B. Osborne u. R. D. Gilbert, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 333 (1906). — [2]) T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, ibid. **23**, 180 (1908). — [3]) T. B. Osborne, L. B. Mendel u. J. F. Harris, ibid. **14**, 259 (1905). — [4]) E. Abderhalden u. O. Rostoski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 265 (1905). — [5]) E. Abderhalden u. B. Reinbold, ibid. **46**, 159 (1905). — [6]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 470 (1908). — [7]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **25**, 848 (1903).

9. Helianthus annuus, Sonnenblumensamen. Analysen von Osborne, Spaltungsprodukte von Abderhalden und Reinbold[1]) (bis auf Glutaminsäure und Ammoniak), die auch die Trypsinverdauung studierten; ein bedeutender Teil gehört der Antigruppe an. Magnesiumsulfat fällt, Kochsalz zum Teil. Die Samen enthalten viel Eiweiß, die Darstellung des Globulins ist durch Gerbsäure erschwert.

10. Picea excelsa, Kiefer. Die Aminosäuren sind von Abderhalden und Teruuchi[2]) bestimmt, die Basen von Schulze und Winterstein[3]), die sie auch in anderen Coniferensamen bestimmten. Das Eiweiß wurde durch sehr verdünntes Alkali extrahiert und mit Essigsäure gefällt. Dies Kiefereiweiß kann also mit den anderen von Osborne dargestellten Eiweißen nicht verglichen werden, und auch die niedrigeren Zahlen für Glutaminsäure und die Basen besagen wenig, weil die Methode nicht dieselbe war.

11. Cocos nucifera, Kokosnuß. Analysen nach Osborne. Das Globulin kristallisiert.

Osborne zitiert Angaben, hauptsächlich von Ritthausen über das Vorkommen von Globulinen in der Kastanie (Castanea vera), Kandlenuß (Aleurites triloba), Erdnuß (Arachis hypogaea), in Sesamsamen (Sesamum indicum), Rettichsamen (Raphanus sativus), Rübsamen (Brassica napus) und Senfsamen (Brassica alba).

b) Die Globuline der Leguminosensamen.

Phaseolin, Legumin, Conglutin, Vignin, Glycinin usw.

Die Verhältnisse liegen bei diesen Samen insofern komplizierter, als sie in der Regel zwei Globuline enthalten; das eine, in überwiegender Menge vorkommende (Legumin, Phaseolin) ist in Kochsalzlösungen von mehr als 2 Proz. leicht löslich, in verdünnteren aber nicht, und scheidet sich bei der Dialyse daher leicht aus. In bezug auf Koagulierbarkeit gleichen diese Globuline dem Edestin, d. h. sie werden durch Kochen nur bei Säurezusatz gefällt, durch diesen aber auch ohne Kochen. Das Globulin wird in der Regel als Säuresalz erhalten, und alle Angaben beziehen sich auf dieses; das freie Eiweiß ist wasserlöslich. Das zweite Globulin gleicht dagegen den tierischen Globulinen insofern, als es auch in verdünnter Kochsalzlösung von weniger als 2 Proz. noch gut lösbar ist und durch Kochen in neutraler Lösung koaguliert werden kann. Manche der Samen enthalten daneben ein Eiweiß, das durch Dialyse nicht oder teilweise gefällt wird und gut koaguliert, das also vielleicht eher zu den Albuminen zu rechnen ist.

---

[1]) E. Abderhalden u. B. Reinbold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 284 (1905). — [2]) E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, ibid. **45**, 473 (1905). — [3]) E. Schulze u. E. Winterstein, ibid. **33**, 547 (1901).

www.ibtool.com.cn

Die wichtigeren Eiweißkörper sind in nebenstehender Tabelle zusammengefaßt. Die Analysen sind von Osborne[1]), ebenso die meisten Bestimmungen der Spaltungsprodukte; die Glutaminsäurebestimmungen von Osborne und Gilbert[2]), die Bestimmungen des Ammoniaks und der Basen von Osborne, Leavenworth und Brautlecht[3]). Aussalzungsgrenzen, spezifische Drehung und Verbrennungswärme vgl. bei der vorigen Gruppe.

Folgende Arten sind untersucht:

1. Phaseolus vulgaris, Schminkbohne. Das hauptsächliche Eiweiß ist das Phaseolin, von dem die Bohnen 15 Proz. oder mehr enthalten. Es wird aus verdünnten Kochsalzlösungen durch Säuren gefällt, aus 10proz. Kochsalzlösung aber nicht; es kristallisiert. Daneben existiert in viel kleinerer Menge ein zweites Globulin, das Osborne Phaselin nennt und das weniger Kohlenstoff und Stickstoff enthält. In einer anderen Bohne, der Adzuki-Bohne aus Japan (Phaseolus radiatus), fand sich an Stelle des Phaselin das Legumelin von hohem Kohlenstoffgehalt. Bestimmungen der Spaltungsprodukte des Bohneneiweiß stammen auch von Abderhalden und Babkin[4]).

2. Pisum sativum, Erbse. Die Erbse enthält drei Eiweißkörper: das Legumin; es ist in größter Menge vorhanden, löst sich nur in stärkeren Kochsalzlösungen, wird durch Kochsalz und Magnesiumsulfat nicht ausgesalzen, in freier Form ist es wasserlöslich, wird aber immer in Form seiner Salze mit einer Säure gewonnen; das Vicilin; es löst sich auch in sehr verdünnter Kochsalzlösung, und wird beim Erhitzen koaguliert; etwa $^1/_5$ des Eiweißes[5]); das Legumelin, das den Albuminen näher steht; etwa $^1/_5$ des Eiweißes[5]). Hydrolysen des Legumins von Osborne und S. H. Clapp[6]), des Vicilins und des Legumelins von Osborne und Heyl[7]), der Glutaminsäure im Legumin von Osborne und Heyl[8]).

Linse (Ervum Lens) und Saubohne (Faba vulgaris) ganz wie bei der Erbse; die Bestimmungen der Aussalzung und Verbrennungswärme in der Tabelle beziehen sich auf die Linse.

3. Vicia sativa, Wicke. Das Legumin ist der Erbse sehr ähnlich, in den Analysen konnte kein Unterschied gefunden werden, bei den Spaltungsprodukten[9]) kein großer. Das Legumelin ist ganz wie das der Erbse und in geringerer Menge vorhanden. Das Vicilin fehlt.

---

[1]) T. B. Osborne, Ergebnisse der Physiol. **10**, 112—141 (1910). — [2]) Derselbe u. R. D. Gilbert, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 333 (1906). — [3]) T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, ibid. **23**, 180 (1908). — [4]) E. Abderhalden u. B. Babkin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 354 (1906). — [5]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of Biol. Chem. **3**, 213 (1907). — [6]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, ibid. **3**, 219 (1907). — [7]) T. B. Osborne u. F. W. Heyl, Journ. of Biol. Chem. **5**, 187, 197 (1908). — [8]) Dieselben, Amer. Journ. of Physiol. **22**, 423 (1908). — [9]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, ibid. **19**, 468 (1907).

	Phaseolus vulgaris, weiße Bohne, Phaseolin	Pisum sativum, Erbse, Legumin	Pisum sativum, Erbse, Vicilin	Pisum sativum, Erbse, Legumelin	Vicia sativa, Wicke, Legumin	Soja hispida, Sojabohne, Glycinin	Soja hispida, Sojabohne, Legumin	Vigna Sinensis, Cow Pea, Vignin	Lupinensamen, blaue Lupine, Conglutin	Lupinensamen, gelbe Lupine, Conglutin α	Lupinensamen, gelbe Lupine, Conglutin β
	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.
Analysen C	52,66	51,74	52,36	53,31	51,69	52,12	53,06	52,64	50,84	51,74	49,91
Analysen H	6,93	6,90	7,03	6,99	6,99	6,93	6,94	6,95	6,80	6,87	6,81
Analysen N	15,83	17,78	17,40	16,30	18,02	17,53	16,14	17,25	17,69	17,69	18,40
Analysen S	0,36	0,42	0,18	1,06	0,43	0,79	1,17	0,50	0,32	0,63	1,67
Glykokoll	0,55	0,38	0	0,5	0,39	0,97	—	0	—	—	—
Alanin	1,80	2,08	0,5	0,92	1,15	—	—	0,97	—	—	—
Valin	1,04	—	0,15	10,69	1,36	0,68	—	0,34	—	—	—
Leucin	9,65	8,0	9,38	9,63	8,80	8,45	—	7,82	—	—	—
Asparaginsäure	5,24	5,30	5,30	4,11	3,21	3,89	—	3,97	—	—	—
Glutaminsäure	14,54	16,97	21,34	12,96	18,30	19,46	—	16,89	23,0	20,96	30,05
Prolin	2,77	3,22	4,06	3,96	4,04	3,78	—	5,25	—	—	—
Phenylalanin	3,25	3,75	3,82	4,79	2,87	3,86	—	5,27	—	—	—
Tyrosin	2,84	1,55	2,38	1,56	2,42	1,86	—	2,26	—	—	—
Histidin	2,62	1,69	2,17	2,27	2,94	2,10	2,04	3,08	—	2,51	—
Arginin	4,87	11,73	8,91	5,45	11,06	7,69	5,85	7,20	—	10,93	—
Lysin	4,58	4,98	5,40	3,03	3,70	3,39	4,91	4,31	—	2,74	—
Ammoniak	2,06	2,05	2,03	1,23	2,16	2,56	1,43	2,34	2,56	2,55	3,2
Spezifische Drehung α_D	$-41{,}46^0$	—	—	—	$-44{,}09^0$	—	—	—	—	—	—
Verbrennungswärme	5726 cal.	5619 cal.	5683 cal.	—	5600 cal.	5668 cal.	—	5718 cal.	5475 cal.	5542 cal.	5359 cal.
Aussalzung in Ammonsulfat	6,4—8,8	5,5—7,4	—	—	5,2—7,3	—	—	—	—	4,2—7,3	4,6—8,7

www.biodiversitylibrary.org

www.libtool.com.cn

4. Soja hispida, Sojabohne. Das in überwiegender Menge vorhandene Globulin, das Glycinin, wurde von Osborne und Clapp [1]) hydrolysiert; in seinen Eigenschaften kommt es mit dem Legumin überein. Außerdem ist ein zweites Globulin und ein Albumin oder Legumelin vorhanden.

5. Vigna Sinensis, Cow Pea. Die Hauptmasse ist Vignin, daneben ein zweites Globulin und ein Legumelin. Hydrolyse des Vignins von Osborne und Heyl [2]).

6. Lupinensamen. Die Hauptmasse besteht aus einem Globulin, das seit Ritthausen Conglutin genannt wird, und das bei der blauen Lupine einheitlich ist, bei der gelben durch Ammonsulfat in zwei Fraktionen zerlegbar ist, Conglutin α, das bis zu 0,6 Sättigung fällt, und Conglutin β, das erst bei voller Sättigung ausgesalzen wird. Abderhalden und Herrick [3]) untersuchten das Eiweiß von Lupinensamen. Außerdem ist dies Eiweiß von Schulze und Winterstein oft untersucht worden, die einen großen Teil der in Kap. II besprochenen Untersuchungen an Lupinensamen machten.

c) Die Globuline der Getreidearten.

Nach den eingehenden Untersuchungen von Osborne [4]) muß man bei den Getreidearten den Keim und das Endosperm unterscheiden. Der Keim enthält ein Globulin, ein Albumin, das Osborne Leukosin nennt, und in der Regel auch Albumosen. In dem Endosperm ist die Hauptmenge des Eiweiß enthalten, beim Weizen etwa 90 Proz., in dem Mehle noch mehr, und es enthält immer zwei charakteristische Eiweißkörper in annähernd gleicher Menge, eines, das in verdünntem Alkohol löslich ist, und eines, das in Wasser, Alkohol und Neutralsalzlösungen unlöslich, nur in Säuren und Alkalien löslich ist. Von diesen letzteren, die Osborne als eine besondere Klasse zusammenfaßt, ist es aber bisher nur gelungen, das Glutenin des Weizens rein darzustellen. Die alkohollöslichen Pflanzeneiweiße bilden eine gut abgegrenzte Gruppe, die für sich besprochen wird. Dort soll auch von den Eigenschaften des Klebers die Rede sein. Hier werden demnach nur die Leukosine und Globuline behandelt, die sich in Beziehung auf ihre Löslichkeit und Fällbarkeit wie Legumelin und Legumin der vorigen Gruppe verhalten. Die Leukosine sind bei 50 bis 60° durch Hitze koagulierbar, die Globuline nicht oder nur durch Säure. Beide kommen in den meisten Mehlen und den ganzen Körnern nur in geringer Menge vor, an dem Leukosin haftet die Diastase, und bei der Extraktion bekommt man es zusammen mit der Nucleinsäure.

---

[1]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 468 (1907). — [2]) T. B. Osborne und F. W. Heyl, ibid. **22**, 362 (1908). — [3]) E. Abderhalden u. J. B. Herrick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 479 (1905). — [4]) T. B. Osborne, Ergebnisse der Physiologie **10**, 62—111 (1910).

Osborne gibt folgende Tabellen:

www.libtool.com.cn

		C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.
Leukosin	Weizen	53,01	6,83	16,93	1,30
	Roggen	52,97	6,79	16,66	1,35
	Gerste	52,81	6,78	16,62	1,47
Globulin	Weizen	51,03	6,85	18,39	0,69
	Roggen	ganz ähnlich			
	Gerste	50,88	6,65	18,10	—
	Mais	51,99	6,81	18,02	0,66
	Hafer	52,22	6,98	17,82	0,77

Die Spaltungsprodukte sind nur für das Leukosin des Weizens bestimmt [1]):

	Proz.		Proz.
Glykokoll	0,94	Phenylalanin	3,83
Alanin	4,45	Tyrosin	3,34
Valin	0,18	Tryptophan	vorhanden
Leucin	11,34	Histidin	2,83
Asparaginsäure	3,35	Arginin	5,94
Glutaminsäure	6,73	Lysin	2,75
Prolin	3,18	Ammoniak	1,41

Im Weizenkorn sind 0,4 Proz. Leukosin enthalten, im Mehl 0,6 Proz. Globulin, im Keim etwa 10 Proz. Albumin.

Im Roggenmehl sind etwa 0,4 Proz. Leukosin enthalten, 1,7 Proz. Globulin und Albumose.

In der Gerste ist das relative Mengenverhältnis dasselbe wie in Roggen und Weizen. In Gerstenmalz fand sich daneben noch ein edestinartiges Globulin.

Im Mais konnte ein Albumin nicht mit Sicherheit gefunden werden, dagegen mehrere Globuline.

Im Hafer sind nur Spuren von Albumin enthalten, dagegen eine große Quantität von Globulin, das an Menge den alkohollöslichen Eiweißkörper übertrifft. Es kristallisiert.

Im Reis fand Rosenheim und Kajiura [2]) in 5 kg 7 g Globulin und 2 g Albumin.

[1]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 231 (1906); für NH_3 und die Basen T. B. Osborne, C. S. Leavenworth und C. A. Brautlecht, ibid. **23**, 180 (1908). — [2]) O. Rosenheim u. S. Kajiura, Journ. of Physiol. **36**, LIV (1908).

www.libtool.com.cn

III. Die alkohollöslichen Eiweißkörper der Getreidearten.

Gliadin.

In dem ganz besonders genau untersuchten Weizenkorn[1]) sind, wie oben erwähnt, in dem Keim außer Nucleinsäure und anderen Stoffen ein Albumin (das Leukosin) und ein Globulin enthalten; der Keim aber ist umgeben von dem Endosperm, das neben viel Kohlehydraten zwei einfache Eiweißkörper enthält, das alkohollösliche Gliadin und das Glutenin, das in Wasser und neutralen Salzlösungen unlöslich ist und sich nur in Säuren und besonders Alkalien löst. Die beiden Eiweißkörper bilden zusammen das Klebereiweiß oder Gluten, das beim Behandeln des Weizenmehles mit Wasser als eine teigige Masse von eigentümlicher Konsistenz zurückbleibt. Auf den physikalischen Eigenschaften dieses Gemenges beruht die Möglichkeit, Mehl zu Brot zu backen. Beide Eiweiße zusammen wurden früher auch als Pflanzenfibrin bezeichnet, das Glutenin auch als Glutencasein, und sie sind sehr oft untersucht worden. Doch haben auch hier erst Osbornes Untersuchungen, die hier zugrunde gelegt sind, wirkliche Klarheit geschaffen. Die absolute Menge des Eiweißes ist in den einzelnen Weizensorten sehr verschieden (um das Zwei- bis Dreifache), immer aber sind Gliadin und Glutenin in etwa gleichen Anteilen vorhanden.

Das Gliadin — und die entsprechenden Eiweiße des Roggens und der Gerste verhalten sich genau so — ist in Salzlösungen unlöslich und wahrscheinlich auch in reinem Wasser, bildet aber schon mit kleinen Mengen von Säure oder Base Salze, die in Wasser löslich sind. Die Salze mit Säuren werden durch Salze, die mit Alkalien durch Carbonate gefällt. In absolutem Alkohol ist es unlöslich, in einem Gemenge von Wasser und Alkohol dagegen leicht löslich, am leichtesten in Alkohol von etwa 70 Proz. Auch andere verdünnte Alkohole lösen. Beim Kochen in alkoholischer Lösung wird Gliadin nicht verändert, beim Kochen einer Aufschwemmung in Wasser oder in sehr verdünntem Alkohol verliert es dagegen seine Löslichkeit. Die älteren Angaben über die Existenz mehrerer alkohollöslicher Weizeneiweiße hat Osborne widerlegt.

Die Zusammensetzung und die Spaltungsprodukte des Gliadins sind aus folgender Tabelle ersichtlich. Die Analysen sind nach Osbornes[2])

---

[1]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 35 (1905); **17**, 223 (1906); T. B. Osborne u. S. H. Clapp, ibid. **17**, 231 (1906) [hier stehen die Spaltungsprodukte]; T. B. Osborne, Proteins of the Wheat Kennel, Carnegie-Institution 1907; Ergebnisse der Physiologie **10**, 62 (1910). — [2]) T. B. Osborne, Ergebnisse der Physiologie **10**, 62 (1910).

www.libtool.com.cn

	Weizen, Triticum vulgare, Glutenin Proz.	Weizen, Triticum vulgare, Gluten Proz.	Weizen, Triticum vulgare, Gliadin Proz.	Secale cereale, Roggen, Gliadin Proz.	Hordeum vulgare, Gerste, Hordein Proz.	Zea Mays, Mais, Zein Proz.	Zea Mays, Mais, Glutenin Proz.	Avena sativa, Hafer, Avenin Proz.
Analysen C	52,34	—	52,72	52,75	54,29	55,23	51,26	—
Analysen H	6,83	—	6,86	6,84	6,80	7,26	6,72	—
Analysen N	17,49	—	17,66	17,72	17,21	16,13	15,82	—
Analysen S	1,08	—	1,03	1,21	0,83	0,60	0,90	—
Glykokoll	0,89	0,44	0	0,13 (?)	0	0	0,25	1,0
Alanin	4,65	3,33	2,0	1,33	1,34	9,79	—	2,5
Valin	0,24	0,23	0,21	—	1,40	8,98	—	1,8
Leucin	5,95	5,78	5,61	6,30	7,0	19,55	6,22	15,0
Asparaginsäure	0,91	0,75	0,58	0,25	1,32	1,73	0,63	4,0
Glutaminsäure	23,42	30,38	37,33	38,05	43,20	26,17	12,72	18,4
Prolin	4,23	5,65	7,06	9,82	13,73	9,04	4,99	5,4
Phenylalanin	1,97	2,16	2,35	2,70	5,03	6,55	1,74	3,2
Tyrosin	4,25	2,73	1,20	1,19	1,67	3,55	3,78	1,5
Histidin	1,76	1,19	0,58	0,39	1,28	0,82	3,00	—
Arginin	4,72	3,94	3,16	2,22	2,16	1,55	7,06	—
Lysin	1,92	0,96	0	0	0	0	2,93	—
Ammoniak	4,01	4,56	5,11	5,11	4,87	3,64	2,12	—
Spezifische Drehung α_D	— 92,28°	—	—	—	—	— 28,0°	—	—
Verbrennungswärme	5704 cal.	—	5738 cal.	5717 cal.	5916 cal.	—	—	—

www.libtool.com.cn

Angaben, die Spaltungsprodukte nach Osborne und Clapp[1]) und Abderhalden und Samuely[2]); Ammoniak und Basen bestimmten Osborne, Leavenworth und Brautlecht[3]), Glutaminsäure Osborne und Gilbert[4]), die Verbrennungswärme Osborne und Benedict[5]), die spezifische Drehung Osborne und Harris[6]). Ferner sind in der Tabelle die entsprechenden Angaben über das Glutenin enthalten, und über das Gemenge von Glutenin und Gliadin, das sogenannte Gluten oder Klebereiweiß, das die ganz überwiegende Menge des Eiweißes des Weizenmehles darstellt[7]) [8]). Das Glutenin zeigt keine besondere Eigentümlichkeit, nur daß der Basengehalt im ganzen niedrig, der an Glutaminsäure und Ammoniak hoch ist. Das Gliadin aber zeigt auch außer seiner Alkohollöslichkeit bemerkenswerte Eigenschaften; es enthält viel Prolin, mehr als ein Drittel seines Gewichts Glutaminsäure, sehr viel Ammoniak, kein Lysin, wenig Arginin und anscheinend auch kein Glykokoll. Serin und etwa 1 Proz. Tryptophan sind von Abderhalden und Samuely gefunden, Serin und Cystin von Osborne und Clapp. Damit erscheint das Gliadin — zusammen mit den ihm nahestehenden Eiweißen der anderen Getreidearten — als eines der bestcharakterisierten Eiweiße überhaupt, und die Bildung einer besonderen Gruppe ist erforderlich. Osborne schlägt für diese Gruppe den Namen „Prolamin“ vor, der aber dem „Protamin“ zu ähnlich ist.

Die Eiweißkörper des Roggens stimmen mit denen des Weizens ganz nahe überein. Die Reindarstellung des Glutenins stieß bisher wegen der Beimengung eines gummiartigen Kohlehydrats auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Die Zahlen in der Tabelle nach Osborne[9]). Tryptophan ist vorhanden.

Hordein.

Auch die Eiweißkörper der Gerste zeigen die gleichen Eigenschaften wie die des Weizens und Roggens. Das Glutenin konnte nicht dargestellt werden, das alkohollösliche Hordein wurde von Osborne und Clapp[10]) und von Kleinschmidt[11]) hydrolysiert. Hordein ist eines der vollständigst aufgelösten Eiweiße. Tryptophan ist vorhanden.

---

[1]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 231 (1906). — [2]) E. Abderhalden u. F. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 276 (1905). — [3]) T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1908). — [4]) T. B. Osborne und R. D. Gilbert, ibid. **15**, 333 (1906); T. B. Osborne u. J. F. Harris, ibid. **13**, 35 (1905). — [5]) T. B. Osborne u. F. G. Benedict, Journ. of Biol. Chem. **3**, 119 (1907). — [6]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Journ. of Amer. Chem. Soc. **25**, 842 (1903). — [7]) T. B. Osborne, Proteins of Wheat Kernel, Carnegie-Institution 1907. — [8]) E. Abderhalden u. F. Malengreau, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 513 (1906). — [9]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 494 (1908). — [10]) Dieselben, ibid. **19**, 117 (1907). — [11]) A. Kleinschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 110 (1907).

www.libook.com.cn

In Gerstenmalz findet sich nach Osborne ein anderes alkohollösliches Eiweiß, das Bynin, von der Zusammensetzung:

C 55,03 Proz., H 6,67 Proz., N 16,26 Proz., S 0,84 Proz.

und der Verbrennungswärme 5807.

Zein.

Im Mais findet sich das alkohollösliche Eiweiß Zein, das sich durch seine Löslichkeit selbst in starkem Alkohol auszeichnet. In absolutem Alkohol ist es nach Osborne[1]) zwar unlöslich, aber in 96proz. Alkohol löst es sich leicht und kann daraus nur durch Äther gefällt werden. Szumowski[2]) hat diese Löslichkeit, die es vor allen Eiweißkörpern, Proteiden und Albumosen auszeichnet, benutzt, um den Weg des Zeins durch den Körper zu verfolgen. Außerdem zeichnet sich das Zein nach Szumowski und Osborne dadurch aus, daß es beim Erhitzen mit Wasser leicht ganz unlöslich und dann auch für die Verdauungsfermente schwer angreifbar wird. Auch ohne Erhitzen wird es leicht unlöslich. Analysen von Chittenden und Osborne[3]), ähnliche von Ritthausen und Dennstedt und Hassler[4]). Zeinpräparate sind schwer zu trocknen.

Die Spaltungsprodukte wurden von Osborne[5]) und seinen Mitarbeitern bestimmt, die Monoaminosäuren auch von Langstein[6]), die Basen von Kossel und Kutscher[7]). Es ähnelt in dem hohen Glutaminsäuregehalt den Gliadinen, wenn er auch niedriger ist, auch fehlen ihm wie diesen Lysin und Glykokoll, außerdem aber fehlt ihm das Tryptophan, was von Hopkins und Willcock[8]) und Abderhalden und seinen Mitarbeitern zu physiologischen Versuchen benutzt ist. Auffallend hoch ist der Leucingehalt. Das Zein ist nächst den Protaminen am vollständigsten aufgelöst. Das Zein ist im Mais in relativ größerer Menge vorhanden, als das Gliadin im Weizen, Glutenin in geringerer; der Mais liefert daher auch kein Gluten wie Weizen, Roggen und Gerste und kann nicht zu Brot verbacken werden. Für ein, aber noch nicht reines, Gluteninpräparat fanden Osborne und Clapp[9]) die in der Tabelle verzeichneten Werte; Lysin ist in reichlicher Menge vorhanden, ebenso die anderen Basen; auch Tryptophan ist vorhanden, so daß die Eigenart des Zeins bei der Ernährung mit dem ganzen Maiskorn keine Rolle spielt.

---

[1]) T. B. Osborne, Journ. Amer. Chem. Soc. **19**, 525 (1897). — [2]) W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 198 (1902). — [3]) R. H. Chittenden und T. B. Osborne, Amer. Chem. Journ. 1892 (Sep.-Abdr.). — [4]) M. Dennstedt u. F. Hassler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 489 (1906). — [5]) T. B. Osborne, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 477 (1908); **26**, 295 (1910); ferner Ergebnisse der Physiologie **10**, 99 (1910) [siehe oben beim Gliadin]. — [6]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 508 (1903). — [7]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [8]) F. G. Hopkins u. E. G. Willcock, Journ. of Physiol. **35**, 88 (1906). — [9]) T. B. Osborne u. S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 477 (1908).

www.biodiversitylibrary.org

Im Hafer[1]) ist ebenfalls ein alkohollösliches Eiweiß vorhanden, das anscheinend viel Schwefel enthält, außerdem ein Globulin, das aus warmer 10proz. Kochsalzlösung beim Abkühlen in Kristallen ausfällt. Ein Albumin scheint zu fehlen und auch die Existenz eines Glutenins ist nicht bewiesen; Gluten ist infolgedessen nicht zu erhalten. Abderhalden und Hämäläinen[2]) bestimmten die Monoaminosäuren des Avenins, d. h. eines Eiweißgemenges, das sie aus Hafer mit verdünnter Kalilauge extrahierten und mit Essigsäure fällten. (Ergebnisse siehe Tabelle.)

Im Reis fanden Rosenheim und Kajiura[3]) neben kleinen Mengen Albumin und Globulin als Hauptmasse ein Eiweiß, das sich nur in Alkali löst, das sie Oryzenin nennen, und das also als Glutenin bezeichnet werden muß. Ein alkohollösliches Eiweiß fehlt, und damit die Möglichkeit, aus Reismehl Brot zu backen.

Über die Eiweißkörper der Kartoffel, der Yamwurzel und des Spargels vgl. Osborne[4]). In der Kartoffel, und zwar hauptsächlich im Saft, ist ein Globulin vorhanden, das Tuberin, daneben andere Globuline und vielleicht ein Albumin.

IV. Histone.

Die Histone sind Eiweißkörper, die einen relativ hohen Gehalt an Basen, besonders an Arginin, haben und daher selbst einen überwiegend basischen Charakter annehmen[5]). Sie werden infolgedessen, und das ist ihre auffallendste Eigenschaft, von Alkalien, speziell Ammoniak, gefällt, im Überschusse aber — wenigstens die meisten — wieder aufgelöst. In Säuren sind sie sehr leicht löslich; sie verhalten sich also umgekehrt wie die Eiweiße von saurem Charakter, die Globuline und Caseine. Die Histone bilden in Verbindung mit Nucleinsäure den Hauptbestandteil der Zellkerne der weißen und kernhaltigen roten Blutkörperchen und der Spermatozoen einiger Fische.

Die Analysen und der Gehalt an den Basen und an Ammoniak sind aus der nachstehenden Tabelle zu ersehen, in der die eingeklammerten Zahlen angeben, wieviel Prozent des Stickstoffs auf den betreffenden Körper kommt.

---

[1]) T. B. Osborne, Ergebnisse der Physiologie **10**, 105 (1910). — [2]) E. Abderhalden und Y. Hämäläinen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 515 (1907). — [3]) O. Rosenheim u. S. Kajiura, Journ. of Physiol. **36**, LIV (1908). — [4]) Vgl. Osborne, Ergebnisse der Physiologie **10**, 211 (1910). — [5]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Bull. de la Soc. chim. de Paris, 3. sér., t. 29, Nr. 14, 20. Juli 1903; A. Kossel und F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 165 (1900); A. Kossel und H. Pringle, ibid. **49**, 301 (1906).

www.libtool.com.cn

	C	H	N	S	Histidin		Arginin		Lysin		Ammoniak	
	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	g	Proz.	g	Proz.	g	Proz.	g	Proz.
Thymus, Kerne d. Leukocyten	52,37	7,7	18,35	0,62	1,21	(1,8)	14,36	(25,2)	7,7	(8,0)	1,66	(7,5)
Rote Blutkörperchen, Gans .	—	—	>18	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Gadus morrhua, Sperma . . .	—	—	18,65	—	2,34	(3,3)	15,52	(28,8)	8,3	(8,5)	0,74	(1,7)
Lota vulgaris, Sperma . . .	—	—	16,48	—	2,85	(4,1)	12,0	(23,4)	3,17	(3,7)	0,66	(3,3)
Centrophorus granulosus, Sperma . . .	—	—	—	—	—	(4,5)	—	(25,4)	—	(7,1)	—	(1,7)

Nach den Untersuchungen von Kossel [1]) und von Bang [2]) haben die Histone folgende charakteristische Eigenschaften:

1. Die Histone werden aus ihrer wässerigen Lösung durch Ammoniak gefällt. Diese Reaktion ist die prinzipiell wichtigste und hat zur Entdeckung der Histone geführt [1]). Nach v. Fürth [3]) wird zwar auch das Myogen durch Ammoniak gefällt, und die Acidalbumine verhalten sich ähnlich, aber es kann die Fällung dieser Körper, die im geringsten Überschuß von Ammoniak sich löst, und niemals vollständig ist, mit dem massenhaften, dichten Niederschlage nicht verwechselt werden, den Ammoniak in Histonlösungen hervorruft. — In überschüssigem Ammoniak sind die Histone löslich, noch leichter in einem Überschusse von freien Alkalien. Die Mengenverhältnisse, bei denen Fällung und Lösung auftreten, sind bei den einzelnen Histonen verschieden. — Von dem Thymushiston und dem der Makrele gibt Bang an, die Ammoniakfällung sei vollständig nur bei Salzgegenwart, und hat dies genauer untersucht. Für die anderen Histone gelten Bangs Angaben nicht, und auch bei dem Thymushiston nicht uneingeschränkt.

2. Die Histone werden nur bei Salzgegenwart durch Kochen koaguliert, und auch dann handelt es sich nicht um eine eigentliche Koagulation; denn wenn man den Niederschlag in Säuren löst und neutralisiert, so bleibt er in Lösung, ist also nicht zu Acidalbumin geworden, sondern kann ein zweites Mal durch Erhitzen ausgefällt werden. Inwieweit hier ein Unterschied von den anderen Eiweißkörpern vorliegt, und welche Rolle dabei der Gehalt der Lösung an Säure oder Alkali spielt, ist nicht zu übersehen.

3. Mit Salpetersäure geben die Histone in der Kälte einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen löst und beim Abkühlen wiederkehrt,

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 511 (1884); **32**, 81 (1901); **49**, 301 (1906). — [2]) J. Bang, ibid. **27**, 463 (1897). — [3]) O. v. Fürth, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 231 (1895).

www.biotechnology

d. h. sie geben die sonst für die Albumosen als charakteristisch angesehene Reaktion; ihr Entdecker Kossel stellte sie daher anfangs auch zu den Albumosen.

4. Während die übrigen Eiweißkörper durch die sogenannten Alkaloidreagenzien nur bei saurer Reaktion gefällt werden, ist dies bei den Histonen auch in neutraler Lösung der Fall [1]). Sie werden also durch phosphorwolframsaures und phosphormolybdänsaures Natron, durch pikrinsaures Natron, durch Ferrocyankalium gefällt. Diese charakteristische Reaktion der Histone ist ein Ausdruck ihres basischen Charakters, der sie weniger stark hydrolysiert werden läßt als die anderen Eiweißkörper.

5. Neutrale Lösungen von Histon geben mit salzarmen Lösungen von Ovalbumin, Casein und Serumglobulin einen Niederschlag, ebenso natürlich auch mit Eiereiweiß und Blutserum. Der Niederschlag enthält auf 1 Tl. Histon 2 Tle. Casein und Serumglobulin und 1 Tl. Ovalbumin. Er ist in Säuren und Alkalien löslich und wird auch bei Salzgegenwart durch Alkalien, z. B. Ammoniak, nicht gefällt.

Die letzten beiden Reaktionen, das Gefälltwerden durch die Alkaloidreagenzien bei neutraler bzw. alkalischer Reaktion, und die eiweißfällenden Eigenschaften sind den Histonen mit den Protaminen gemeinsam und außerdem, wie Kutscher [2]) und Bang gefunden haben, auch einer oder einigen Substanzen, die aus Fibrin und anderen Eiweißkörpern bei der Pepsinverdauung entstehen und zu der Klasse der Albumosen gehören.

6. Sie werden nicht nur aus alkalischer, sondern auch aus neutraler oder saurer Reaktion durch geringe Salzmengen gefällt, verhalten sich also wie Acidalbumin [Bang, Huiskamp [3])].

7. Durch Pepsinsalzsäure oder durch Spaltung mit verdünnter Salzsäure entsteht aus den Histonen das Histopepton [4]), ein zu den Peptonen oder eher zu den Albumosen gehöriger Körper, der durch Natriumpikrat bei neutraler Reaktion gefällt wird. Eigenschaften und Zusammensetzung s. Kap. IV. Es entsteht nur aus Histonen, und kann daher zu ihrem Nachweis dienen [4]) [5]).

Im übrigen sind die Fällungsreaktionen die gewöhnlichen der Eiweißkörper. Äther, auch in kleinen Mengen hinzugefügt, scheidet das Histon in leichten, auf der Ätherschicht schwimmenden Massen ab [6]). Aussalzungsgrenzen, Farbenreaktionen und Spaltbarkeit sind bei den einzelnen Körpern sehr verschieden. Nur geben alle die Schwefelbleireaktion nicht oder schwach; auch liefern sie beim Kochen mit starken

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 165 (1898); Derselbe u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); A. Mathews, ibid. **23**, 399 (1897); I. Bang, ibid. **27**, 463 (1899); **32**, 79 (1900). — [2]) F. Kutscher, ibid. **23**, 115 (1897). — [3]) W. Huiskamp, ibid. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901). — [4]) A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 301 (1906). — [5]) T. Krasnosselski, ibid. **49**, 322 (1906). — [6]) R. Ehrström, ibid. **32**, 350 (1901).

Säuren kein Humin. Zu erwähnen ist endlich, daß Kossel[1]) aus Protamin und Eiweiß Niederschläge erhielt, die die Eigenschaften der Histone besaßen.

www.ibtool.com.cn

1. Das Histon aus den Leukocyten der Thymusdrüse.

Lilienfeld[2]) extrahierte Thymusdrüsen mit Wasser und fällte aus der Lösung mit Essigsäure ein Nucleoproteid, das Nucleohiston. Wenn er dieses mit Salzsäure von 0,8 Proz. behandelte, fiel ein Nuclein aus, und es blieb Histon in Lösung, das dann mit Ammoniak gefällt werden konnte. Dies leicht zugängliche Histon ist seitdem von Kossel und Kutscher[3]), Fleroff[4]), Bang[5]), Malengreau[6]) und Huiskamp[7]) untersucht worden. Auch das Histopepton ist aus Thymus-Histon dargestellt.

Malengreau und Huiskamp unterscheiden durch Löslichkeit und Phosphorgehalt zwei Nucleoproteide, die auch verschiedene Histone liefern; ob das von Fleroff dargestellte Parahiston mit einem von diesen identisch[5]) oder ein Körper ganz anderer Art ist, steht dahin. Es weicht durch seine Eigenschaften, seinen hohen Schwefelgehalt und seine Spaltungsprodukte, die Kossel und Kutscher untersuchten, stark von den anderen Histonen ab. Im übrigen soll auf die Verhältnisse der Thymus-Nucleohistone erst bei den Nucleoproteiden eingegangen werden. Die Analyse stammt von Fleroff, identische Werte erhielten Lilienfeld für Kohlenstoff, Bang für Stickstoff. Die Basen bestimmten Kossel und Kutscher, Tyrosin und Glutaminsäure Kutscher[8]), einige andere Aminosäuren Abderhalden und Rona[9]). In 100 g wurden gefunden:

Glykokoll	0,5 g	Prolin	1,46 g
Alanin	3,46 g	Phenylalanin	2,2 g
Leucin	11,8 g	Tyrosin	6,31 g
Glutaminsäure	3,66 g		

Interessant ist der hohe Gehalt an Tyrosin. Das Thymushiston ist leicht verdaulich und wird sogar von Erepsin angegriffen[10]).

Aus anderen Organen ist kein Histon dargestellt worden, aber sie lieferten bei der Pepsinverdauung Histopepton[11]). Krasnosselski[11]) extrahierte verschiedene Organe mit Schwefelsäure von 1 bis 2 Proz.,

---

[1]) A. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 146; Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896). — [2]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [3]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [4]) A. Fleroff, ibid. **28**, 307 (1899). — [5]) J. Bang, ibid. **27**, 463 (1899); **30**, 508 (1900); **31**, 407 (1900); Hofmeisters Beitr. **4**, 115, 331 (1903); vgl. auch A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 520 (1900); **31**, 410 (1900). — [6]) F. Malengreau, La Cellule, **17**, 339 (1900). — [7]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901); **39**, 55 (1903). — [8]) F. Kutscher, ibid. **38**, 111 (1903). — [9]) E. Abderhalden u. P. Rona, ibid. **41**, 278 (1904). — [10]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [11]) T. Krasnosselski, ibid. **49** 322 (1906).

fällte den Extrakt mit der dreifachen Menge Alkohol und verdaute den Niederschlag mit Pepsinsalzsäure. Sie fand viel Histopepton in der Milz, weniger in den Lymphdrüsen und in der Darmschleimhaut, noch weniger in der Leber. Im roten Knochenmark fand sie kein Histopepton.

www.libtool.com.cn

2. Das Histon aus den roten Blutkörperchen der Gans.

Es wurde, als erstes Histon, von Kossel[1]) entdeckt und beschrieben. Die Gewinnung der Kernsubstanz erfolgt nach Plenge und Ackermann[2]) so, daß die Blutkörperchen wiederholt mittels der Zentrifuge mit Kochsalzlösung gewaschen werden, und dann die Zellsubstanz der Blutkörperchen mit Wasser zur Lösung gebracht wird. Durch abwechselndes Behandeln des kernhaltigen unlöslichen Rückstandes mit Wasser und Kochsalzlösung lassen sich das Hämoglobin und die übrigen Bestandteile des Protoplasmas entfernen, und durch Auskochen mit Alkohol und Äther entfernt man Lecithin und andere Bestandteile der Kernsubstanz. Es bleibt ein Rückstand, der fast nur aus Histon und Nucleinsäure besteht, nach Ackermann[3]) etwa 42,1 Proz. Nucleinsäure und 57,8 Proz. Histon enthält. Aus ihm läßt sich mit Salzsäure von 1 Proz. der größte Teil des Histons gewinnen. Die prozentische Zusammensetzung von Kossels Präparaten schwankte, doch war der Stickstoffgehalt hoch, über 18 Proz., der Schwefelgehalt nur 0,5 Proz.

3. Histon aus den Spermatozoen von Fischen.

Nach den Untersuchungen von Kossel und seinen Mitarbeitern enthalten die Spermatozoen mehrerer Fische, des Kabeljaus [Gadus morrhua[4])], der Quappe [Lota vulgaris[5])] und des Dornhais [Centrophorus granulosus[6])], sowie des Seeigels Arbacia pustulosa[7]) in reifem Zustande Histone, ebenfalls an Nucleinsäure gebunden. Analysen und Spaltungsprodukte sind oben mitgeteilt. In dem Arbacinsulfat fand Mathews 15,91 Proz. Stickstoff.

In den Hoden des Lachses (Salmo salar) und der Makrele (Scomber scombrus) sind in reifem Zustande Protamine enthalten. Die unreifen Spermatozoen enthalten nach Mieschers[8]) und Bang[9]) dagegen Körper, die nach ihren Reaktionen — die Spaltungsprodukte sind nicht untersucht — Histone sind. Sie würden also eine Zwischenstufe zwischen den gewöhnlichen Eiweißkörpern und den Protaminen sein, wozu die Histone nach Eigenschaften und Zusammensetzung wohl geeignet sind.

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 511 (1884). — [2]) D. Ackermann, ibid. 43, 299 (1904). — [3]) Derselbe, ibid. 43, 299 (1904). — [4]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. 31, 165 (1900). — [5]) R. Ehrström, ibid. 32, 350 (1900). — [6]) A. Kossel u. H. Pringle, ibid. 49, 307 (1906). — [7]) A. Mathews, ibid. 23, 399 (1897). — [8]) F. Mieschers (u. O. Schmiedeberg), Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 37, 1 (1896). — [9]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 463 (1899).

Doch ist die Möglichkeit eines Gemenges nicht ganz ausgeschlossen [1]). Bang nennt den Körper Scombron. Doch sind die Endungen auf -on wohl besser für die peptonartigen Umwandlungsprodukte der Protamine zu reservieren. Die Analysen ergaben:

C 51,21, H 7,6, N 17,64, S — Proz. Salmo-Histon Mieschers,
C 49,86, H 7,23, N 19,79, S 0,79 „ Scomber-Histon Bang.

Das Lota-Histon gibt eine starke Reaktion nach Molisch, das Scomber-Histon eine solche nach Millon.

Das Scomber-Histon (und der Mieschersche Körper) zeichnet sich vor den anderen Histonen dadurch aus, daß es auch bei Abwesenheit von Salzen durch einen Überschuß von Ammoniak nicht wieder gelöst werden kann, daß die Fällung mit Ammoniak keine vollständige ist, und daß es durch Quecksilberchlorid nicht gefällt wird. — Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind bei dem Lota-Histon 4,1 und 4,9.

Die Spermatozoen der Säugetiere enthalten nach Mieschers und Mathews weder Histon noch Protamin, sondern andere Eiweißkörper.

V. Die Protamine.

Miescher [2]) fand 1874 in den reifen Spermatozoen des Lachses eine Base, die er Protamin nannte. Aufgenommen wurden Mieschers Untersuchungen durch Kossel [3]), der die Protamine zu einer der bestgekannten Gruppe der Eiweißkörper gemacht hat. Durch ihn und seine Schüler sind in den Spermatozoen mehrerer Fische Protamine gefunden worden, die untereinander große Ähnlichkeit zeigen, und die Kossel je nach dem Tiere, von dem sie stammen, als Salmin, Sturin, Clupein, Scombrin usw. bezeichnet.

Die Protamine bilden eine gut abgegrenzte Gruppe, die von der Mehrzahl der übrigen Eiweißkörper nicht unerheblich abweicht. Sie

---

[1]) A. Kossel u. H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 307 (1906). — [2]) F. Miescher, Die Spermatozoen einiger Wirbeltiere, Verh. d. naturf. Ges. zu Basel VI, 138 (1874); J. Piccard, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1714 (1874); Mieschers Nachlaß, herausgegeben von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 1 (1896). — [3]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896); **25**, 165 (1898); **26**, 588 (1899); Bull. Soc. chim. de Paris, 3. sér., t. 29, Nr. 14, 20. Juli 1903; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3214 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 311 (1903); **44**, 347 (1905); **69**, 138 (1910); A. Kossel u. A. Mathews, ibid. **25**, 190 (1898); A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900); D. Kurajeff, ibid. **26**, 524 (1899); **32**, 197 (1901); N. Morkowin, ibid. **28**, 313 (1899); W. H. Thompson, ibid. **29**, 1 (1899); M. Goto, ibid. **37**, 84 (1902); A. Kossel u. H. D. Dakin, **40**, 565 (1903); **41**, 407 (1904); **44**, 342 (1905); A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 301 (1906); A. Hunter, ibid. **53**, 526 (1907); K. Hirayama, ibid. **59**, 285 (1909); M. Takemura, ibid. **63**, 201 (1909). [Eine kurze Zusammenfassung gibt Kossel im Biochem. Zentralbl. **5**, 1 (1907). Diese Schilderung ist hier zugrunde gelegt.]

www.libtool.com.cn

	Arginin Proz.	Lysin Proz.	Histidin Proz.
Clupein, Clupea harengus, Hering	89	0	0
Salmin, Salmo salar, Lachs	89,2 (87,4)	0	0
Scombrin, Scomber scombrus, Makrele	88,9	0	0
Sturin, Acipenser Sturio, Stör	63,4 (58,2)	8,4 (12,0)	11,8 (12,9)
Cyprinin α, Cyprinus carpio, Karpfen	8,6 (4,9)	30,3 (28,8)	0
Cyprinin β, „ „ „	28,0	3.3	0
Cyclopterin, Cyclopterus lusopus, Seehase	65,6 (62,5)	0	0
Crenilabrin, Crenilabrus pavo	42,3 (23,7)	11,0 (10,3)	0

sind schwefelfrei und enthalten sehr viel mehr Stickstoff und weniger Kohlenstoff als die anderen Eiweiße. Den Grund hat Kossel gefunden: die Protamine enthalten in ganz überwiegendem Maße die basischen Spaltungsprodukte, insbesondere das stickstoffreiche Arginin, das bei den genau untersuchten 58 bis 84 Proz. der Spaltungsprodukte ausmacht. Dafür treten die Monoaminosäuren zurück. Glykokoll, Phenylalanin, Asparagin- und Glutaminsäure und Oxypyrrolidincarbonsäure fehlen ganz, ebenso Ammoniak, und die anderen traten immer nur in geringer Menge und vereinzelt auf. Die Bausteine, aus denen sich die Protamine aufbauen, können ebenso zahlreich sein wie die der anderen Eiweiße, aber sie sind weniger verschieden als sonst, die einzelnen wiederholen sich gleichmäßiger. Deshalb gelingt die Auflösung der Protamine in ihre Spaltungsprndukte so sehr viel leichter als bei den anderen Eiweißkörpern, und das ist der Grund, weshalb Kossel sie als einfachste Eiweißkörper bezeichnet. Es ist schon im allgemeinen Teil in Kap. III erwähnt, daß die Protamine, Salmin und Clupein bis heute die einzigen Eiweißkörper sind, die völlig in ihre Bausteine aufgelöst sind (s. unten).

Einen Überblick über die Spaltungsprodukte der genauer untersuchten Protamine gibt die obenstehende Tabelle. Die Zahlen bedeuten Prozente des Stickstoffs; die eingeklammerten Zahlen Gramme des Spaltungsproduktes auf 100 g. Die Zahlen am Ende der Reihe sind die Zitate aus der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

Die freien Protamine sind schwer rein zu erhalten, bequemer sind die Sulfate darzustellen. Sie sind teils direkt analysiert worden, teils werden sie (Goto) in die Chloride überführt und diese in methylalkoholischer Lösung mit Platinchlorid gefällt. Auch Mieschер stellte

www.libtool.com.cn

Alanin Proz.	Serin Proz.	Valin Proz.	Prolin Proz.	Leucin Proz.	Tyrosin Proz.	Tryptophan	Zeitschr. f. physiol. Chem.
(etwa 3)	(etwa 3)	(etwa 6)	(etwa 11)	0	0	Reaktion negativ	41; 407[1]) 49; 302
0	3,25 (7,8)	1,65 (4,3)	4,3 (11,0)	0	0	„	41; 407 49; 302
6,8	0	0	3,8	0	0	„	44; 345 49; 302
vorhanden	0	0	0	vorhanden	0	„	44; 342
—	—	vorhanden	—	—	0	„	40; 465
—	—	„	—	—	1,5	—	40; 465
—	—	—	—	—	2,2 (8,0)	Reaktion positiv	28; 313 31; 165
—	—	—	—	—	Reaktion positiv	Reaktion negativ	69; 138

bereits das Platinchloriddoppelsalz des Salmins dar. Die letzten Analysen stammen von Goto. Er fand:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	Pt Proz.	Cl Proz.	O Proz.		
22,96	4,22	14,83	24,73	26,56	6,7	Salmin	(Lachs, Salmo salar)
22,81	4,30	12,59	24,64	26,57	9,09	Clupein	(Hering, Clupea harengus)
23,49	4,75	13,57	24,09	25,99	8,11	Scombrin	(Makrele, Scomber scombrus)
24,32	4,49	14,20	23,10	25,42	8,47	Sturin	(Stör, Acipenser sturio)

Für die freien Basen berechnet sich:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.
Clupein	47,24	8,14	25,72
Cyprinin α	—	—	18,2

Goto berechnet hieraus die Minimalformeln:

$C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ . . . . . Salmin,
$C_{30}H_{62}N_{14}O_9$ . . . . . Clupein,
$C_{32}H_{72}N_{16}O_8$ . . . . . Scombrin,
$C_{24}H_{71}N_{17}O_9$ . . . . . Sturin.

Diese Formeln sollen natürlich nur als vorläufige Orientierung dienen; die früheren Analysen von Miescher, Piccard und Kossel zeigen größere oder kleinere Abweichungen. Es scheint, als ob mehrere

[1]) Zahlen für Monoaminosäuren annähernd berechnet.

www.libtool.com.cn

ähnliche, aber nicht identische Körper in den Spermatozoen derselben Fischart nebeneinander vorkommen könnten. „Abgeschlossen ist die Frage nach der prozentischen Zusammensetzung der Protamine noch nicht“ (Goto).

Viel wichtiger ist, daß bei den drei Protaminen mit dem hohen Arginingehalt, dem Salmin, Clupein und Scombrin eine so gut wie vollständige Aufteilung des Moleküls in seine Spaltungsprodukte möglich geworden ist, und diese Aufteilung gut zu den Ergebnissen der Elementaranalyse stimmt. Für das Salmin[1]) führen Analyse und Spaltung entweder zu der Zusammensetzung

$C_{81}H_{155}N_{45}O_{18}$	=	10 Mol.	Arginin,
	+	2 „	Serin,
	+	2 „	Prolin,
	+	1 „	Valin,

oder zu der Zusammensetzung

$C_{98}H_{186}N_{54}O_{21}$	=	12 Mol.	Arginin,
	+	2 „	Serin,
	+	3 „	Prolin,
	+	1 „	Valin.

Beim Clupein[1]) stehen Arginin und Prolin in gleichem Verhältnis zueinander, wie im Salmin, auf 2 Moleküle Valin kommen 1 Molekül Serin und 1 Molekül Alanin.

Beim Scombrin[2]) ist die vollständige Aufteilung ebenfalls gelungen; es enthält nur Arginin, Alanin und Prolin, und zwar wie das Salmin in einem Verhältnis, daß 2 Argininmoleküle auf 1 Molekül der beiden anderen Spaltungsprodukte kommen.

Von den Protonen, den Peptonen der Protamine, war schon in Kap. III und IV die Rede. Bei den Protaminen, vom Typus des Salmins, sind diese Protone symmetrisch gebaute Diarginide[3]), Diarginylserin, Diarginylvalin usw., womit sowohl ihr Arginingehalt, wie ihr aus der Gefrierpunktserniedrigung berechnetes Molekulargewicht[4]) übereinstimmen. Diese Diarginide treten dann in anderer Weise zum Protaminmolekül zusammen. Damit sind die Protamine die ersten natürlichen Eiweißkörper, über deren Bau wir eine wirkliche Anschauung besitzen. Mit der Struktur der Protamine, bei denen ein Teil des Arginins leicht zugänglich sein muß, hängt zusammen, daß durch Alkaliwirkung[5]) und Arginase[6]) im Gegensatz zu den anderen Eiweißkörpern in den Protaminen die Argininbindung intraprotein gelöst wird. Auch die Einwirkung von β-Naphthalinsulfochlorid[7]) auf Protamine hat zu

---

[1]) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 414 (1904). — [2]) A. Kossel, Biochem. Zentralbl. **5**, 9 (1906). — [3]) Derselbe u. H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 303 (1906). — [4]) M. Goto, ibid. **37**, 84 (1902). — [5]) A. Kossel u. F. Weiss, ibid. **59**, 492 (1909); **60**, 311 (1909). — [6]) A. Kossel u. H. Pringle, ibid. **49**, 303 (1906); A. Kossel u. H. D. Dakin, ibid. **42**, 181 (1904). — [7]) K. Hirayama, ibid. **59**, 285 (1909).

Produkten geführt, deren Zusammensetzung mit dem Aufbau der Protamine aus symmetrischen Diarginiden übereinstimmt. Das β-Naphthalinsulfoclupeon (Diarginylvalin, $C_{17}H_{35}N_9O_{15}$) konnte kristallinisch erhalten werden.

Eigenschaften der Protamine.

Die Protamine sind starke Basen, deren Eigenschaften in freiem Zustand wenig untersucht worden sind. Sie ziehen Kohlensäure an und bläuen intensiv Lackmus. Sie lassen sich ohne Schwierigkeit mit Säure titrieren, wobei sich ergeben hat, daß die Alkaleszenz des Clupeins ebenso groß ist, wie die des Arginins, welches daraus hervorgeht; 14 N-Atome haben 4 basische Valenzen[1]), 2 können durch Naphthalinsulfochlorid substituiert werden[2]).

Von den Salzen sind die Sulfate am besten bekannt. Das Clupeinsulfat ist in heißem Wasser leicht löslich und scheidet sich beim Erkalten in Form eines klaren, farblosen Öls mit dem Brechungskoeffizienten 1,4430 ab, welches 50 Proz. Wasser enthält[3]). Auf der Abscheidung dieses Öls beruht die Reinigung der Protamine[3])[4]). Clupeinsulfat löst sich in 76 bis 77 Tln. Wasser von 15°, in überschüssiger Schwefelsäure ist es löslicher und wird aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt.

Die schwach saure Lösung des Clupeinsulfats wird durch Zusatz gesättigter Kochsalzlösung ölig gefällt. Auch andere Salze salzen aus. Äther oder einige Tropfen Alkohol oder Aceton vermögen ölige Ausscheidung des Sulfats hervorzurufen. Die salzsauren Salze der Protamine sind leichter löslich wie die Sulfate. Das Salminchlorhydrat kann durch Extraktion der mit Alkohol und Äther erschöpften Spermatozoen in salzsaurer Lösung gewonnen und durch Aussalzen dieser Lösung mit Kochsalz als Öl abgeschieden werden. Bekannt sind auch die Pikrate, beim Scombrin das Chromat[5]). Schwer lösliche Verbindungen sind die Platinchloriddoppelsalze, ferner Kupfer- und Silbersalze. Durch Silbersulfat und Barythydrat werden die Protamine wie das Arginin gefällt.

Durch Erhitzen werden die Protamine nicht koaguliert; dagegen zeigen sie beim Stehen Veränderungen, die auf eine Art Denaturierung schließen lassen. Durch die Alkaloidreagenzien werden die Protamine, ebenso wie die Histone, nicht nur bei saurer, sondern auch bei neutraler Reaktion gefällt; die Protamine unterscheiden sich aber von den meisten Histonen noch dadurch, daß sie auch bei alkalischer Reaktion gefällt werden; sie sind eben noch stärkere Basen, und die Reihe: Eiweiß — Histon — Protamin ist hier sehr deutlich. Die Protamine werden also gefällt durch phosphorwolfram- und wolframsaures Alkali, Ferro- und Ferricyankalium, Jodjodkalium, Jodquecksilberjodkalium, pikrinsaures Alkali.

---

[1]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 84 (1902). — [2]) K. Hirayama, ibid. **59**, 285 (1909). — [3]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896). — [4]) Derselbe **41**, 409 (1904). — [5]) D. Kurajeff, ibid. **26**, 524 (1899).

www.libtool.com.cn

Ferner geben sie bei schwach ammoniakalischer Reaktion mit Eiweißkörpern und primären Albumosen Niederschläge[1]), die bei den einzelnen Eiweißen verschiedene Mengen Protamin (14 bis 39 Proz.) enthalten. Dentoroalbumosen, Elastin- und Histopepton und Peptide geben keine Fällung. Leim gibt unter bestimmten Bedingungen einen Niederschlag. Ein Überschuß von Protamin löst die Niederschläge wieder auf. Pepsin—Salzsäure löst die Verbindung. Die Niederschläge haben nach Kossel erhebliche Ähnlichkeit mit den Histonen.

Durch Pepsin wird das Protamin nicht angegriffen[2])[3]), durch Trypsin[2]), Erepsin[4]), Lieno-β-protease[3]), Hefepreßsaft[3]) und Papayotin[3]) dagegen in kristallinische Spaltungsprodukte oder Protone zerlegt. Von den Protonen war oben und in Kap. IV die Rede. Sie sind durch gerbsaures und phosphorwolframsaures Alkali auch fällbar, aber weniger gut; sie sind nicht durch Kochsalz aussalzbar, und fällen kein Eiweiß.

Für die spezifische Drehung der Protamine gibt Kossel folgende Zahlen:

Salminsulfat	$\alpha_D = -80{,}84$ [5])
Clupeinsulfat	$\alpha_D = -83{,}07$ [5])
	$\alpha_D = -85{,}49$ [6])
Scombrinsulfat	$\alpha_D = -71{,}81$ [6])
	$\alpha_D = -72{,}2$ [7])
Sturinsulfat	$\alpha_D = -60{,}0$ [7])
	$\alpha_D = -58{,}8$ [7])

Die Protone drehen schwächer.

Wie Thompson[8]) gefunden hat, haben die Protamine ähnliche toxische Wirkungen wie die Verdauungsalbumosen. Die Toxizität ist eine große; von Salmin, Scombrin und Clupein genügen 15 bis 18 mg pro Kilo Hund, um den Tod herbeizuführen, vom Sturin 20 bis 25 mg. Auch die Spaltungsprodukte der Protamine, die Protone, sind noch toxisch, aber sehr viel weniger.

In den unreifen Spermatozoen des Lachses und der Makrele sind, wie bei den Histonen erwähnt, von Miescher und Bang Körper gefunden worden, die nach ihren Reaktionen Histone sind; doch ist freilich zu berücksichtigen, daß ein Gemenge von koagulierbarem Eiweiß und Protamin viele Eigenschaften der Histone zeigen kann. Bang hält diese Körper für ein Zwischenprodukt zwischen dem Körpereiweiß und dem Protamin, so daß hier chemisch und genetisch die gleiche Reihe bestände. Wie Miescher beobachtet hat, muß nämlich das Protamin beim Lachse aus dem Körpereiweiß hervorgehen, weil der Lachs während des Wachstums der Testikel keine Nahrung aufnimmt. Kossel[9]) und

---

[1]) A. Hunter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 526 (1907). — [2]) A. Kossel u. A. Mathews, ibid. **25**, 190 (1898). — [3]) M. Takemura, ibid. **63**, 201 (1909). — [4]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [5]) A. Kossel, ibid. **25**, 165 (1898). — [6]) D. Kurajeff, ibid. **26**, 524 (1899). — [7]) M. Goto, ibid. **37**, 84 (1902). — [8]) W. H. Thompson, ibid. **29**, 1 (1899). — [9]) A. Kossel, ibid. **44**, 347 (1905).

Weiss[1]) haben nun gezeigt, daß die bedeutenden Mengen Arginin, die zum Aufbau des Salmins erforderlich sind, nicht neu gebildet zu werden brauchen, daß vielmehr das während dieser Zeit in Verlust gehende Muskeleiweiß reichlich genug Arginin liefert. Doch läßt das Vorkommen des Agmatins im Heringssperma[2]) immerhin daran denken, daß die Umsetzung auch über das Arginin heraus gehen kann.

Genau untersucht sind die drei zu einer Gruppe gehörigen Protamine Salmin, Clupein, Scombrin, ferner das Sturin, weniger vollständig die beiden Cyprinine[3]), das Crenilabrin[4]) und das Cyklopterin[5]), die ebenfalls in die Tabelle aufgenommen sind, sowie das Acipenserin des Scherg [Acipenser stellatus][6]).

Protamine sind enthalten auch in dem Sperma der Bachforelle[7]) (Salmo fario), des Schnäpels[7]) (Coregonus oxyrhynchus), des Welses[6]) (Silurus glanis) und des Hechtes[6]) (Esox lucius).

Endlich hat Ruppel[8]) aus Tuberkelbazillen einen Körper isoliert, das Tuberkulosamin, das dort in Verbindung mit einer Nucleinsäure vorkommt und die Eigenschaften eines Protamins besitzt. Nencki hat seinerzeit in Fäulnis[9]) und Milzbrandbazillen[10]) schwefelfreie Eiweißkörper gefunden. Ob dieselben hierher gehören, ist aber nicht zu ersehen.

VI. Die Gerüsteiweiße.

(Früher Albuminoide.)

Unter dem Namen der Albuminoide faßt man seit langem eine Reihe von Eiweißkörpern zusammen, welche die Gerüstsubstanzen der Tiere bilden, also der histologischen Gruppe des Bindegewebes im weitesten Sinne angehören. Sie sind niemals Teile einer tierischen Zelle, sondern sie bilden die Grundsubstanz, in welche die Zellen eingelagert sind. In den Ernährungsflüssigkeiten der Tiere, Blut, Lymphe usw., kommen keine derartigen Körper vor, und ebensowenig in Pflanzen.

Sie sind Eiweißkörper so gut wie die löslichen Eiweiße[11]): sie zerfallen durch Säuren oder Fermente in die gleichen Albumosen, Peptone und Aminosäuren, sie werden durch Halogene substituiert, bilden Salze, haben etwa die gleiche prozentische Zusammensetzung und geben die gleichen Farbenreaktionen. Darum ist es zweckmäßig, den alten Namen Albuminoide oder eiweißähnliche Körper fallen zu lassen, der aus der Zeit stammt, da man den kolloidalen Charakter der Albumine und

---

[1]) F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 107 (1907). — [2]) A. Kossel, ibid. **66**, 257 (1910). — [3]) Derselbe u. H. D. Dakin, ibid. **40**, 565 (1903). — [4]) A. Kossel, ibid. **69**, 138 (1910). — [5]) N. Morkowin, ibid. **28**, 313 (1899). — [6]) D. Kurajeff, ibid. **32**, 197 (1901). — [7]) A. Kossel, ibid. **22**, 176 (1896). — [8]) W. G. Ruppel, ibid. **26**, 218 (1898). — [9]) M. Nencki u. F. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. [2] **20**, 443 (1879). — [10]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 2605 (1884). — [11]) A. Kossel, ibid. **34**, III, 3214 (1901).

www.hbook.com.cn

Globuline als das Wesentliche für den Eiweißbegriff ansah. Die englische Nomenklaturkommission hat den Namen „Scleroproteins“ geprägt, und hier soll von den „Gerüsteiweißen“ die Rede sein.

Eine andere Frage ist, ob man die Gruppe nicht ganz auflösen soll. Der Begriff ist ein anatomischer und umfaßt denn auch die chemisch allerverschiedensten Körper. Der Leim ist neben der Heteroalbumose das einzige reine „Antieiweiß“; es fehlen ihm Tyrosin und Tryptophan, wogegen er sich durch einen hohen Gehalt an Glykokoll, außerdem an Basen und an Prolin auszeichnet. Das Keratin ist von allen Eiweißen am reichsten an Cystin und damit an Schwefel, außerdem reich an Tyrosin; das Elastin nähert sich durch seine Basenarmut einigen Pflanzeneiweißen. Das Fibroin besteht zu mehr als 50 Proz. aus Alanin und Glykokoll. Das Amyloid muß wegen seines Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure vielleicht zu den Proteiden gezählt werden. Immerhin bedingt die anatomische Zusammengehörigkeit eine Reihe chemischer Eigentümlichkeiten, die allen Gerüsteiweißen gemeinsam sind. Ihre Funktion besteht darin, daß sie dem Körper als Stütze und Decke dienen und dem lebenden Protoplasma der Organe Form und Zusammenhalt verleihen, und sie haben daher alle die physikalische Eigenschaft großer Festigkeit. Dabei kann es sich entweder um die durch Einlagerung von Mineralbestandteilen bedingte außerordentliche Härte der Knochen der Wirbeltiere oder der Schalen der Weichtiere oder anderer zum Schutze dienenden Bedeckungen vieler niederer Tiere handeln, für die meist Gerüsteiweiße die organische Grundsubstanz liefern. Oder es handelt sich um Körper von hoher Elastizität, wie bei den Sehnen und den aus elastischem Gewebe bestehenden Körperteilen; oder endlich es wird nur, wie bei dem gewöhnlichen Bindegewebe, ein gewisser Grad von zähem Zusammenhalten ohne eigentliche Festigkeit verlangt. Eine Eigenschaft müssen aber alle Gerüstsubstanzen haben, und das ist ihre vollständige Unlöslichkeit in allen tierischen Flüssigkeiten.

Alle Gerüsteiweiße sind in Wasser und Salzlösungen ganz unlöslich, meist aber auch in verdünnten Säuren oder Alkalien kaum löslich, sondern sie können nur durch Eingriffe in Lösung gebracht werden, die diese ihre Grundeigenschaft aufheben und von denen wir auch sonst wissen, daß alle Eiweißkörper durch sie zerstört und chemisch verändert werden. Da wir einen chemischen Körper nun nicht wohl anders als in Lösung vollständig untersuchen können, so gehört es zur Charakteristik der Gerüsteiweiße, daß sie im nativen Zustande, wie sie im Körper vorkommen, unzugänglich sind und immer erst, nachdem sie mannigfachen Veränderungen unterworfen wurden, zur Untersuchung kommen. Die Isolierung, die Feststellung der chemischen Individualität der Eigenschaften und der Zusammensetzung der Albuminoide ist daher noch viel schwerer als bei den Zelleiweißen, die im Protoplasma doch im halbflüssigen, halb gelösten Zustande vorkommen. Die meisten

Untersuchungen der Gerüsteiweiße liegen weit zurück oder gehören der jüngsten Zeit an. Die Eiweißchemie der mittleren Periode, die sich hauptsächlich mit der Löslichkeit der Eiweißkörper befaßte, ist an ihnen vorübergegangen.

Was nun die mehr physikalischen Eigenschaften der nativen Eiweiße anlangt, ihren kolloidalen Charakter und was damit zusammenhängt, so ist ein Vergleich mit den im festen Aggregatzustande befindlichen Gerüsteiweißen nicht wohl möglich. Nur das leichtest lösliche unter den Gerüsteiweißen, das Kollagen, macht hiervon eine Ausnahme; das aus ihm durch kurzes Kochen entstehende Glutin, der Leim, erstarrt beim Erkalten seiner Lösungen zu einer Gallerte, eine Eigenschaft, die seinen Umwandlungsprodukten nicht mehr zukommt und die daher wohl mit der Löslichkeit der genuinen Eiweiße, die ihnen bei der Denaturierung verloren geht, verglichen werden kann. Auch von dem Molekulargewicht kann bei festen Körpern nicht wohl die Rede sein.

Die Abgrenzung der Gerüsteiweiße gegen die übrigen Eiweiße ist eine scharfe, höchstens könnte man von einigen Übergängen zu den Mucinen reden, etwa dem Chondromucoid; die Ähnlichkeit beruht indessen nicht auf der chemischen Übereinstimmung der betreffenden Körper, sondern darauf, daß sie im Organismus zu einer funktionellen Einheit zusammengefaßt sind. Schwieriger ist dagegen die Abgrenzung gegen eine Reihe nicht eiweißartiger Gerüstsubstanzen, die bei niederen Tieren vorkommen. Zwar daß das Chitin nicht zu den Eiweißen gehört, sondern im wesentlichen aus einem stickstoffhaltigen Kohlehydrat, einem Abkömmling des Glucosamins, besteht, ist durch die Untersuchungen von Ledderhose[1]) mit Sicherheit festgestellt. Dagegen bestehen bei dem Hyalin und seinen Verwandten Zweifel über seine Stellung, und bei niederen Tieren sind besonders von Krukenberg eine Anzahl Substanzen beschrieben worden, denen er eine Mittelstellung zwischen Eiweißen und Kohlehydraten einräumen will. Ob es sich hier um Gemenge von Gerüsteiweißen mit Chitin handelt, oder um Abspaltung von Kohlehydraten aus Glykoproteiden, oder um wirkliche Übergänge, steht dahin. Das Amyloid, dem Hammarsten[2]) einen Platz unter den Glykoproteiden zuweist, soll nach seinem ganzen Habitus, bei seiner Festigkeit und außerordentlichen Schwerlöslichkeit hier behandelt werden.

Was die Einteilung der Gerüsteiweiße anlangt, so sind Glutin, Keratin, Elastin, Fibroin, Spongin, Konchiolin gut charakterisierte Stoffe. Sodann existieren eine Anzahl von Substanzen, die anatomisch als Gerüstsubstanzen zu den Bindegeweben gehören, die sich aber von dem eigentlichen Bindegewebe dadurch unterscheiden, daß sie kein Glutin liefern, und daß sie sehr resistent gegen die Verdauungsenzyme sind;

[1]) G. Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 213 (1878). — [2]) O. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl. 1899, S. 47.

www.libtool.com.cn

aber auch mit Keratin und Elastin zeigen sie keine Ähnlichkeit. Sie sind insbesondere von Mörner in den lichtbrechenden Medien des Auges, von Hammarsten und seinen Schülern im Muskel und an anderen Orten gefunden und einstweilen als „Albumoide" bezeichnet worden. Sie sind hier als besondere Abteilung unter diesem Namen zusammengefaßt. Auch das Siegfriedsche Retikulin gehört dorthin.

Dagegen mußte davon abgesehen werden, die zahlreichen von Krukenberg[1]) beschriebenen und benannten Körper, das Onuphin, Spirographin, Neossin usw., aufzunehmen. Die Individualität dieser Körper ist so fraglich und seine Beschreibungen sind so widersprechend und derartig mit theoretischen Spekulationen durchsetzt, daß es unmöglich ist, sie zu verwerten.

Endlich ist noch eine wesentliche Eigentümlichkeit der Gerüsteiweiße zu erwähnen, die ebenfalls durch ihren anatomischen Charakter bedingt ist und die ihre Beschreibung erschwert, nämlich ihr Altern. Die Zellen werden durch ihren Stoffwechsel fortwährend neu ergänzt und altern nicht; die Zelleiweiße und die löslichen Eiweiße bleiben im Laufe des Lebens der Tiere dieselben. Wohl aber verändert sich im Alter die Zwischensubstanz in erheblicher Weise; sie nimmt an Masse zu und wird fester und härter. Besonders an dem eigentlichen Bindegewebe ist dies deutlich; während junges Bindegewebe überwiegend aus Zellen mit wenig und weicher Grundsubstanz besteht, bildet diese im Alter, etwa bei Narbengewebe, eine derbe, zähe, feste Masse, die mit der Grundsubstanz des jungen Gewebes physikalisch kaum mehr eine Ähnlichkeit hat. Auch bei den anderen Gerüsteiweißen, besonders bei denen, welche die Gerüste oder Schalen der Wirbellosen bilden, spielen diese Altersunterschiede eine Rolle. Dasselbe Gewebe, das im jugendlichen Zustande weich und biegsam war, ist im Alter, zumal wenn noch Kalkeinlagerungen dazu kommen, steinhart. Wie weit dabei nun der betreffende Körper, aus dem das Gewebe besteht, sich auch chemisch ändert, ist meist unbekannt. Die prozentische Zusammensetzung zeigt keine deutlichen Abweichungen, aber die Löslichkeit nimmt mit dem Festerwerden naturgemäß immer mehr ab, so daß Kollagen und Elastin dem Keratin ähnlich werden, während ihre Spaltungsprodukte, ihre Reaktionen und ihre Zusammensetzung die früheren geblieben sind. Eine Menge von Widersprüchen der Autoren erklären sich durch diese Altersdifferenzen der Gerüsteiweiße.

1. Kollagen. Leim.

Die Fibrillen des gewöhnlichen Bindegewebes, die Grundsubstanz der Knochen und Knorpel, besteht aus „leimgebendem Gewebe" oder Kollagen. Wenn man dies Kollagen mit kochendem Wasser behandelt,

[1]) F. C. W. Krukenberg, Zusammengefaßt zum Teil in den „Grundzügen einer vergleichenden Physiologie der tierischen Gerüstsubstanzen", Heidelberg 1885.

so geht es in Lösung, und diese in Wasser lösliche Substanz nennt man Glutin, Leim oder Gelatine. Die wichtigste Eigenschaft des Glutins ist, daß es beim Abkühlen seiner Lösungen auf Zimmertemperatur zu einer Gallerte erstarrt, die sich beim Erwärmen wieder auflöst, um beim Erkalten von neuem zu entstehen.

Das Kollagen ist naturgemäß wenig bekannt. Wie Kühne und Ewald[1]) gezeigt haben, ist das Kollagen des gewöhnlichen Bindegewebes in Pepsinsalzsäure sehr leicht löslich, in Trypsin dagegen in unverändertem Zustande unlöslich. Sie haben die Methode der künstlichen Verdauung daher zur Isolierung des Bindegewebes, zu seiner Befreiung von eigentlichem Eiweiß benutzt. A. Schmidt[2]) hat die Unverdaulichkeit des Bindegewebes in Trypsin zur Prüfung auf das Vorhandensein von Pepsin bei Patienten benutzt. Er gibt Stückchen rohen Fleisches zu essen, das durch Pepsin ganz gelöst wird. Fehlt das Pepsin aber, so werden die Muskelfasern durch Trypsin gelöst, das Bindegewebsgerüst erscheint aber im Kot. Dagegen wird das Kollagen in Trypsin ebenfalls leicht löslich, wenn es in Säuren gequollen und dann durch Erwärmen in Wasser auf 70° wieder geschrumpft ist. Wird dieses Schrumpfen verhindert, so sind die Fibrillen auch unverdaulich. Ebenso werden sie trotz vorhergegangenen Kochens durch Chromsäure bei Belichtung nicht nur für Trypsin, sondern auch für Pepsin unverdaulich. In den Sehnen und verwandten Geweben, z. B. dem *Ligamentum nuchae* kommt Kollagen mit Elastin und Mucin zusammen vor, auch hier in Fibrillen angeordnet. Das Verhalten dieser Kollagenfibrillen zu den Verdauungsenzymen ist von Ewald[3]) eingehend untersucht worden; es ist dasselbe wie bei den Fibrillen des gewöhnlichen Bindegewebes; doch ergaben sich nicht unbedeutende Differenzen in dem Grade der Verdaulichkeit zwischen den verschiedenen Tierspezies. Über besondere Kollagene s. unten. Über die Mengenverhältnisse der Körper in den Sehnen s. Sehnenmucoid.

Aus dem Kollagen entsteht der Leim verschieden leicht, am schnellsten durch Kochen mit Säuren; aber auch anhaltendes Kochen mit Wasser bringt das Kollagen in Lösung. Die Zeit, die hierfür erforderlich ist, wechselt bei den einzelnen Glutinen sehr; so fand Mörner[4]) das Kollagen der Fischschuppen viel leichter löslich als das aus gewöhnlichem Bindegewebe, Knorpel oder Knochen; Sadikoff[5]) konnte den Leim aus Trachealknorpel vom Rind oder dem Nasenknorpel des Schweins durch bloßes Erwärmen auf dem Wasserbade erhalten,

[1]) A. Ewald u. W. Kühne, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins Heidelberg, N. F., I, S. 451 (1876); A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **26**, 1 (1890). — [2]) A. Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes mittels der Probekost. Wiesbaden 1904; R. Baumstark u. O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 477 (1910). — [3]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **26**, 1. (1890). — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 125 (1897). — [5]) W. S. Sadikoff, ibid. **39**, 411 (1903).

www.libtool.com.cn

während der Ohrknorpel vom Schwein Erhitzen auf 110° erforderte. Worin die Umwandlung des leimgebenden Gewebes in Leim ihrem Wesen nach besteht, ist unbekannt. Hofmeister[1]) hat sie als hydrolytische Spaltung aufgefaßt.

Das Glutin oder der Leim ist im trockenen Zustande ein farbloses, amorphes Pulver. In der Regel aber kommt er in glasigen, noch wasserhaltigen Stücken vor, der bekannten käuflichen Gelatine. Wegen seiner leichten Zugänglichkeit ist er oft untersucht und analysiert worden, ohne daß über seine Eigenschaften eine vollständige Einigung erzielt wäre. Das ist auch nicht zu erwarten. Denn die leimgebenden Fibrillen sind stets im Gemenge mit anderen Gewebebestandteilen, aus denen Eiweißkörper u. a. in Lösung gehen, wenn man sie kocht. Diese fremden Körper müssen daher entfernt werden, ehe man das Kollagen in Lösung bringt. van Name[2]), Mörner[3]), Sadikoff[4]) u. a. haben das durch Behandlung mit verdünnten Alkalien, verdünnten Säuren oder mit Trypsin, das ja das Kollagen nicht angreift, versucht, ohne völlig erfolgreich zu sein. Denn durch stärkere Eingriffe ist man stets in Gefahr, das Kollagen, bzw. das Glutin zu verändern. Dazu kommt, daß das Glutin ja durch Kochen aus dem Kollagen entsteht, andererseits aber durch Kochen, zumal bei nicht genau neutraler Reaktion, denaturiert und weiter gespalten wird. Unterschiede in der Vorbehandlung, in der Dauer und Intensität des Kochens, in der Reaktion müssen also notwendig zu Unterschieden in den erhaltenen Präparaten führen. Sadikoff behandelt Knochen, Knorpel oder Sehnen erst in der Kälte mit verdünnter Salzsäure, dann in der Kälte mit verdünnter Natronlauge, dann mit viel Wasser und endlich mit siedender 1 proz. Monochloressigsäure, wobei es sich löst und zu Glutin wird. Dies Glutin wird dann mit Kochsalz ausgesalzen, in 20 Proz. Magnesiumsulfat gelöst und mit Säure gefällt. Doch haben gerade die vor kurzem veröffentlichten Versuche von Sadikoff[4]) wieder gelehrt, daß es heute unmöglich ist, Glutine von wirklicher Reinheit und von konstanten Eigenschaften darzustellen. Die Untersuchung der Spaltungsprodukte, des chemischen Aufbaues des Leims, wird durch diese kleinen Differenzen kaum beeinträchtigt, aber in den Analysenzahlen und den Reaktionen machen sie sich deutlich bemerkbar.

Es seien daher in der Tabelle auf folgender Seite nur einige Analysen von Leim verschiedener Herkunft mitgeteilt.

Der Kohlenstoffgehalt ist also relativ niedrig, der Stickstoffgehalt hoch. Auf dem niedrigen Kohlenstoffgehalte beruht auch die niedrige

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 299 (1878). — [2]) W. G. van Name, Journ. of experiment. Med. **2**, 117 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 34 (1897)]. — [3]) C. T. Mörner, Glutin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1898); Fischschuppen, ibid. **24**, 125 (1897); Hornhaut, ibid. **18**, 213 (1893); Trachealknorpel, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889). — [4]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396, 411 (1903); **41**, 15 (1903); **46**, 387 (1905); **48**, 130 (1906).

www.libtool.com.cn

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
Käufliche Gelatine . . .	49,38	6,8	17,97	0,7	25,13	Chittenden[1])
„ „ . . .	49,09	6,76	17,68	—	—	Faust[2])
„ „ . . .	51,45	7,08	18,18	0,46	—	Sadikoff[3])
Glutin aus Sehnen . . .	50,11	6,56	17,81	0,256	25,24	van Name[4])
„ „ „ . . .	50,9	7,18	18,32	—	—	Scherer[5])
„ „ „ . . .	50,9	6,8	18,59	0,53	—	Sadikoff[3])
Fischleim (Glutin aus Hausenblase) . . .	49,9	6,73	17,95	—	—	v. Goudoever[6])
	50,0	6,9	18,79	—	—	Scherer[5])
	48,69	6,76	17,68	—	—	Faust[2])
Knorpel der Nase vom Schwein . . .	50,33	6,98	17,77	0,59	—	Sadikoff[3])

Verbrennungswärme, die Berthelot und Stohmann[7]) um etwa 500 bis 700 cal kleiner fanden als die der meisten anderen Eiweißkörper.

Wichtiger sind die Spaltungsprodukte des Leims. Seit Braconnot[8]) ist bekannt und oft festgestellt worden, daß der Leim reich an Glykokoll ist, das daher seinen Namen „Leimsüß" führt. Erst später ist es auch in anderen Eiweißkörpern gefunden worden, und es ist im Leim in sehr viel größerer Menge vorhanden, als — mit Ausnahme des Fibroins — in allen anderen Eiweißkörpern. E. Fischer[9]) fand 16,5 Proz., Levene und Beatty[10]) über 19 Proz. Hoch ist auch der Prolingehalt[11]), sowie der an Arginin und besonders Lysin. Dafür ist Ammoniak nur in sehr kleiner Menge vorhanden, der Schwefelgehalt ist sehr niedrig, und Tyrosin und Tryptophan fehlen ganz. Das Fehlen der Millonschen Reaktion beim Leim ist schon den älteren Beobachtern aufgefallen; später vermißten Maly[12]) und Nencki[13]) die Derivate des Tyrosins und des Indols; daß sie trotzdem aromatische Verbindungen fanden, ist einer der ersten Beweise für das Vorkommen des Phenylalanins im Eiweiß gewesen.

---

[1]) R. H. Chittenden u. F. P. Solley, Journ. of Physiol. **12**, 23 (1891). — [2]) E. S. Faust, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **41**, 309 (1898). — [3]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 396, 411 (1903); **41**, 15 (1903); **46**, 387 (1905); **48**, 130 (1906). — [4]) W. G. van Name, Journ. of experiment. Med. **2**, 117 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 34 (1897)]. — [5]) J. Scherer, Liebigs Ann. **40**, 1 (1841). — [6]) S. C. v. Goudoever, ibid. **45**, 62 (1843). — [7]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] **44**, 336 (1891). — [8]) H. Braconnot, Ann. de Chim. et de Phys. **13**, 113 (1820). — [9]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902). — [10]) P. A. Levene u. W. A. Beatty, ibid. **49**, 247, 252 (1906). — [11]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910). — [12]) R. Maly, Monatshefte f. Chem. **10**, 26 (1889). — [13]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874); L. Selitrenny, Monatshefte f. Chem. **10**, 908 (1889).

www.libtool.com.cn

In 100 g Leim sind gefunden:

Glykokoll[1]	19,25 g	Oxypyrrolidincarbonsäure[1][8]	6,4 g
Alanin[1]	3,0 g	Phenylalanin[2]	0,4 g
Serin[6]	0,4 g	Histidin[9]	0,4 g
Leucin[1]	6,75 g	Arginin[10]	9,3 g
Asparaginsäure[2]	0,56 g	Lysin[10]	5—6 g
Glutaminsäure[7]	14,0 g	Ammoniak[9]	0,43 g
Prolin[3]	7,7 g		

Die Zahl für Serin ist sicher ein Minimum, auch die für Phenylalanin bestimmt zu niedrig[4][5][11].

Damit ist der Leim einer der chemisch best charakterisierten Eiweißkörper. Er verhält sich wie die Heteroalbumose, er gehört ausschließlich der Antigruppe des Eiweiß an. Damit stimmt vollständig überein, was von der Verdauung des Leims bekannt ist. Trypsin bildet nach Nencki[12], Tatarinoff[13], Kühne[14] und Reich-Herzberge[15] keine oder nur wenig kristallinische Spaltungsprodukte. Dafür entstehen nicht nur Antipeptone, die Krüger[16] beschrieben hat, sondern nach Chittenden und Solley[17] und Klug[18] auch Albumosen, die ja sonst rasch zerstört werden. Ebenso verläuft die Pepsinverdauung nach Scheermesser[19] langsam und liefert erst sehr spät Peptone; vielmehr bildet sich reichlich „Antialbumid“[17][18]. Auch bei der Kombination von Trypsinverdauung und Fäulnis fand Nencki[12] nur wenig Leucin und Glykokoll, der Hauptmasse nach biuretgebende Produkte. Selbst viertägiges Erhitzen unter Druck verwandelt nach Nasse[20] und Framm[21] den Leim zum größten Teil nur in Albumosen. Siegfried[22] erhielt in guter Ausbeute ein Kyrin, auch beträchtliche Mengen Pepsin-

---

[1]) P. A. Levene u. W. A. Beatty, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 247, 252 (1906). — [2]) E. Fischer, P. A. Levene u. R. H. Aders, ibid. **35**, 70 (1902). — [3]) E. Fischer u. R. Böhner, ibid. **65**, 118 (1910). — [4]) R. Maly, Monatshefte f. Chem. **10**, 26 (1889). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874); L. Selitrenny, Monatshefte f. Chem. **10**, 908 (1889). — [6]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 540 (1904). — [7]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl., Abt. II, **80** (1879). — [8]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2660 (1902). — [9]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [10]) A. Kossel und F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [11]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **1**, 347 (1901); V. Ducceschi, ibid. **1**, 339 (1901). — [12]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1593 (1874). — [13]) P. Tatarinoff, Zentralbl. f. d. medizin. Wissenschaften 1877, S. 275. — [14]) W. Kühne, Verh. d. Heidelberger Naturhist.-med. Vereins, N. F., I, 194 (1876). — [15]) F. Reich-Herzberge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 119 (1901). — [16]) T. R. Krüger, ibid. **38**, 320 (1903). — [17]) R. H. Chittenden u. F. P. Solley, Journ. of Physiol. **12**, 23 (1891). — [18]) F. Klug, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 100 (1891). — [19]) W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 363 (1903); **41**, 68 (1904); philosophische Dissertation, Leipzig 1903. — [20]) O. Nasse u. A. Krüger, Naturf. Gesellsch. zu Rostock, Rostocker Ztg. 1889, Nr. 105 (Separatabdr.). — [21]) F. Framm, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **68**, 144 (1897). — [22]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 214 (1908).

Glutinpepton [1])[2]). Doch gelten alle diese Angaben über die Schwerverdaulichkeit nur für Versuche in vitro. Im lebenden Magen wird Kollagen gut peptonisiert, und durch die kombinierte Wirkung von Pepsin und Erepsin so rasch und vollständig in Aminosäuren zerlegt, wie das Myosin [3]).

Die Abspaltung eines reduzierenden Körpers ist nur von Sadikoff [14]) beim Knorpelleim gesehen worden und beruht hier vermutlich auf Resten von Chondromucoid oder Chondroitinschwefelsäure, ebenso wie die Reaktion nach Molisch, die Klug [4]) und Hofmeister [5]) sahen. Von schwefelhaltigen Spaltungsprodukten ist bisher nur von Horbaczewski [6]) Schwefelwasserstoff beobachtet.

Nach Sadikoff [7]) gibt beim Leim die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl niedrigere Werte als die nach Dumas. Behandelt man den Leim aber mit Salzsäure, so sinkt sein Stickstoffgehalt, und dieser Unterschied verschwindet. Ob es sich um eine Spaltung durch Salzsäure oder um die Entfernung einer Verunreinigung handelt, steht dahin.

Was die Reaktionen anlangt, so gibt Glutin eine violette Biuretreaktion; die Millonsche, die Xanthoproteinreaktion und die nach Adamkiewicz-Hopkins sollten den Spaltungsprodukten nach fehlen. Tatsächlich beobachtet man nach van Name [8]) und Mörner [9]) meist eine angedeutete Rosafärbung beim Kochen mit dem Millonschen Reagens, nach Klug [4]) und Hofmeister [5]) eine schwache Gelbfärbung durch Salpetersäure. Beides muß nach dem oben Gesagten auf Beimengungen anderer Eiweißkörper bezogen werden. — Die Schwefelbleireaktion wird von käuflicher Gelatine gegeben, für besonders gereinigte wird es von Mörner [10]) bestritten.

Die Fällungsreaktionen sind von Klug [4]), Mörner [10]) u. a. für das ungespaltene Glutin, von Klug [4]) und Hofmeister [5]) für die Albumosen des Glutins, die Glutosen oder Gelatosen beschrieben worden. Danach wird das Glutin von Salpetersäure und anderen Mineralsäuren nicht gefällt, auch nicht durch einfaches Ansäuern mit Essigsäure oder verdünnter Salzsäure. Ebenso fällen die meisten Schwermetallsalze, neutrales Bleiacetat, Silbernitrat, Kupfersulfat, Eisenchlorid, Alaun nicht. Dagegen fällen Platinchlorid, Goldchlorid und Zinnchlorür; die Niederschläge sind in der Siedehitze löslich und kehren beim Erkalten

---

[1]) W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 363 (1903); **41**, 68 (1904); philosophische Dissertation, Leipzig 1903. — [2]) M. Siegfried u. H. Schmitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 295 (1910). — [3]) O. Cohnheim, ibid. **51**, 415 (1906). — [4]) F. Klug, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 100 (1891). — [5]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 299 (1878). — [6]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl., Abt. II, **80** (1879). — [7]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 411 (1903). — [8]) W. G. van Name, Journ. of experiment. Med. **2**, 117 [nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **27**, 34 (1897)]. — [9]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1899). — [10]) C. T. Mörner, ibid. **28**, 471 (1899) [außerdem ibid. **18**, 213 (1893) u. Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889)].

www.libtool.com.cn

wieder. Auch Quecksilbernitrat und basisches Bleiacetat fällen, ebenso Quecksilberchlorid, letzteres aber nur bei Gegenwart von Salzsäure oder von neutralen Salzen. — Die Alkaloidreagenzien fällen im allgemeinen alle; der Niederschlag mit Phosphorwolframsäure ist auch in der Wärme beständig, die mit Pikrinsäure, Gerbsäure, Chromsäure, Jodquecksilberjodkalium und Salzsäure sind in der Wärme löslich, um beim Erkalten wiederzukommen. Auch Brom-[1]) und Chlorwasser und Jodjodwasserstoffsäure fällen. Mit Gerbsäure gibt aschefreies Glutin ebensowenig einen Niederschlag wie salzfreie Eiweißlösungen; es ist vielmehr ein Zusatz von Salz erforderlich [2]) [3]). Die in Kap. I erwähnte Hedinsche Vorschrift für die Gerbsäure enthält reichlich Chlornatrium. Auch Alkohol fällt nur bei Salzgegenwart. Die Fällung von Leim durch Gerbsäure ist von Truntzel[4]) eingehend untersucht worden. Danach kommt eine vollständige Fällung nur zustande, wenn Leim und Gerbsäure im Verhältnis 1 : 0,7 vorhanden sind. Bei einem Überschuß von einem der beiden Bestandteile löst sich der Niederschlag teilweise wieder auf, und es ist keine ordentliche Filtration möglich. Locker vermag Leim aber nicht nur diese, sondern die dreifache Menge Tannin zu binden. Dem frischgefällten Leimtannat entzieht Alkohol einen Teil des Tannins, ist der Niederschlag aber einmal getrocknet, so ist er unzersetzlich geworden, und gibt auch an Alkohol keine Gerbsäure ab. Auf der Bildung dieses beständigen, nicht zersetzlichen, kaum angreifbaren Leimtannats beruht bekanntlich das Gerben.

Es galt seit langem als charakteristisch für Leimlösungen im Gegensatz zu allen Eiweißen, daß sie mit Ferrocyankalium und Essigsäure keine Fällung geben[5]). Mörner[2]) hat indessen gezeigt, daß man in der Kälte — unter 30° C — und mit stark verdünnten Lösungen doch einen Niederschlag erzielen kann, der sich aber in einem Überschuß von Glutin sowohl wie von den Reagenzien wieder löst, und dessen Auftreten auch durch die gleichzeitige Gegenwart von Salzen, organischen Säuren oder Basen oder Harnstoff verhindert wird. Die Glutosen geben die Fällung unter keinen Umständen. Das Verhalten zu Salzen ist von Sadikoff[6]) untersucht worden, nach dem sich die einzelnen Glutinarten verschieden halten. Bei Brutschranktemperatur — bei niederer Temperatur ist Gelatine fest — wird von käuflicher Gelatine[6]) ein Teil von Chlorkalium und Chlornatrium bei neutraler Reaktion ausgesalzen, ein anderer Teil nur bei saurer Reaktion. Ein dritter Teil ist nur durch Sulfate (Ammonium- und Natriumsulfat) aussalzbar, die nach Mörner[2]) schon vor der vollen Sättigung fällen. Die Knorpelglutine

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 516 (1908). — [2]) C. T. Mörner, ibid. **28**, 471 (1899) [außerdem ibid. **18**, 213 (1893) u. Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889)]. — [3]) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 460 (1883). — [4]) H. Truntzel, Biochem Zeitschr. **26**, 458 (1910). — [5]) J. Müller, Liebigs Ann. **21**, 277 (1837). — [6]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 387 (1905).

sind nach Sadikoff[1]) in gesättigten Lösungen von Chlornatrium, Chlorkalium und Kaliumnitrat löslich, die Sehnenglutine aber nicht.

Wie alle Eiweißkörper vermögen das Glutin und die Glutosen mit Säuren und mit Basen Salze zu bilden; diejenigen der Glutosen und Glutinpeptone mit Salzsäure sind von Paal[2]) untersucht worden. Das Glutin hat aber überwiegend Säurecharakter, nach Hofmeister[3]), Tatarinoff[4]) und Nasse[5]) reagiert es in reinem Zustande sauer und zerlegt kohlensaure Salze. Die Platin- und Kupfersalze der Glutosen sind von Hofmeister[3]) analysiert worden, ohne daß er zu konstanten Werten gelangt ist; die Barytsalze untersuchte Nasse[5]): er fand, daß der Barytgehalt, also die Basen-Äquivalenz, des Glutins bei der Peptonisierung zunimmt.

Jodleim enthält nach Oswald[6]) 1,34 bis 2 Proz. Jod, was mit dem Mangel des Tyrosins und Tryptophans zusammenhängt. Maly[7]) hat Leim mit Permanganat und Kalilauge oxydiert (Kap. VI).

Die Albumosen, Peptone und Kyrine des Leims sind oben genannt und in Kap. IV genauer besprochen.

Der Leim ist in kaltem Wasser, in Salzlösungen, Säuren und Alkalien unlöslich, quillt aber darin auf. Die Quellung ist, wie Spiro[8]) beobachtet hat, in Säuren und Alkalien viel stärker als in reinem Wasser; das Aufquellen der Haut in alkalischen Lösungen ist ja bekannt. Auch kolloidales Eisenoxydhydrat vermehrt die Quellung, und ebenso verdünnte Lösungen von Traubenzucker, während konzentrierte die Leimplatten zum Schrumpfen bringen. Die Diffusion von verschiedenen Stoffen in Leimplatten, sowie die Verteilung von Farben, Salzen usw. zwischen einer Lösung und einer mit ihr in Berührung befindlichen Leimplatte ist oft studiert worden[9]), doch überschreiten diese Dinge den Rahmen dieses Buches.

In heißem Wasser ist der Leim äußerst leicht löslich; eine derartige Lösung erstarrt beim Abkühlen zu einer Gallerte, die je nach der Konzentration die derbe Konsistenz des Tischlerleims besitzt oder dünn und zitternd ist. Die Erstarrungstemperatur und der Schmelzpunkt von Gelatinelösungen ist in letzter Zeit von Pauli und Rona[10]) genauer untersucht worden. Reine Gelatine erstarrt danach, je nach der Konzentration, bei 18 bis 25°, beim Erwärmen schmilzt sie bei 26 bis 29°. Der Schmelz- und Erstarrungspunkt wird aber durch Salze und durch organische Kristalloide beeinflußt. Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate,

[1]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 15 (1903). — [2]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892). — [3]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 299 (1878). — [4]) P. Tatarinoff, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877, S. 275. — [5]) O. Nasse, Naturf. Ges. zu Rostock, Rostocker Zeitg. 1889, N. 105. [6]) A. Oswald, Hofmeisters Beitr. **3**, 514 (1903). — [7]) R. Maly, Monatshefte f. Chem. **10**, 26 (1889). — [8]) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 276 (1904). — [9]) Derselbe, Straßburger Habilitationsschrift, 1896. — [10]) W. Pauli u. P. Rona, Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902) [daselbst sind die früheren Arbeiten Paulis zitiert, auch die sonstige Literatur gegeben].

www.tibtool.com.cn

Glyzerin und Zucker erhöhen den Erstarrungspunkt, Chloride, Chlorate, Nitrate, Bromide, Jodide, Alkohol und Harnstoff setzen ihn herab. Wie Mörner[1]) gezeigt hat, sind die Salze für das Erstarren der Gelatine nicht erforderlich, salzfreier Leim gelatiniert. Durch stärkere Salzkonzentrationen wird die Gelatine gefällt und die Gelatinierung so verhindert[1]). Auch diese Salzwirkung haben Pauli und Rona studiert.

Diese Fähigkeit, zu gelatinieren, kommt nur dem unveränderten Leim zu, nicht aber seinen Umwandlungsprodukten, den Gelatosen oder Glutosen, oder dem Glutinpepton. Wenn eine Leimlösung daher mit irgend welchen Mitteln behandelt wird, durch die Eiweißkörper in Albumosen gespalten werden, so verliert sie die Fähigkeit, zu erstarren. Dies geschieht durch Kochen mit Wasser mit oder ohne erhöhten Druck — allerdings ist gewöhnlich keine neutrale Reaktion vorhanden gewesen, so daß es sich zum Teil um Wirkung verdünnter Säuren oder Alkalien handelt — ferner durch Kochen mit Säuren und Alkalien, durch die Pepsin- und die Trypsinverdauung[2]) und die Fäulnis. Aber noch bevor es zu dieser Spaltung kommt, tritt ein Stadium ein, in dem Leimlösungen sonst unverändert sind, aber nicht mehr gelatinieren, ein Zustand, den man der Denaturierung des Eiweiß ohne weitergehende Spaltung vergleichen kann. Bei Körpertemperatur gehaltene Leimlösungen verlieren ihre Gelatinierfähigkeit in der Regel ziemlich rasch, oft in ein bis zwei Tagen[1]) [3]) [4]). Eine noch geringere, reversible Änderung der physikalischen Eigenschaften von Leimlösungen hat Truntzel[5]) beobachtet, die er Hysteresis nennt. Die Drehung ändert sich, und das Bindungsvermögen für Tannin sinkt, so daß 1 g Leim nicht mehr 0,7 g bindet, sondern nur 0,4 g. Durch Erwärmen stellt sich das alte Bindungsvermögen wieder her. Auch ultramikroskopisch läßt sich die Änderung verfolgen. — Nach Sadikoff[6]) verliert durch trockenes Erhitzen Gelatine umgekehrt ihre Löslichkeit in warmem Wasser.

Bei subkutaner, noch mehr bei intravenöser Injektion kommen dem Leim gewisse Giftwirkungen zu. Es kommt zu Sopor, Temperaturerniedrigung und Tod[7]). Außerdem beschleunigt er die Blutgerinnung[8]).

Besondere Arten des Kollagens.

Das bisher geschilderte Glutin ist das aus Bindegewebe oder Sehnen gewonnene. Genau so verhält sich das Kollagen in Hornhaut und

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1899). — [2]) F. Hofmeister, ibid. **2**, 299 (1878). — [3]) A. Dastre et N. Floresco, Arch. de Physiol. normale et path. **27**, 701 (1895). — [4]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 411 (1903). — [5]) H. Truntzel, Biochem. Zeitschr. **26**, 458 (1910). — [6]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 15 (1903). — [7]) G. Buglia, Biochem. Zeitschr. **23**, 215 (1910). — [8]) Vgl. verschiedene Ref. im Zentralbl. f. d. Grenzgebiete von Medizin u. Chirurgie 1902 bis 1904; H. Kaposi, Heidelberger Habilitationsschrift 1904.

Sclera, das Morochowetz[1]) entdeckt und Mörner[2]) genauer untersucht hat, und das aus den Fischschuppen, das zuerst von Weiske[3]), dann insbesondere von Mörner[4]) studiert worden ist.

Die Hornhauttrockensubstanz besteht nach Mörner zu 80 Proz., die der Sclera zu 87 Proz. aus Kollagen. Der Rest kommt größtenteils auf Mucoid. Die Linse und die übrigen Teile des Auges enthalten kein Kollagen.

Die Fischschuppen bestehen nach Mörner zu $^1/_5$ aus dem Ichthylepidin (s. unten), zu $^4/_5$ aus Kollagen, das sich durch die Leichtigkeit auszeichnet, mit der es zu Glutin wird.

Kollagen des Knorpels.

Während man früher annahm, daß die Grundsubstanz des Knorpels aus einem besonderen einheitlichen Körper bestehe, den man Chondrigen nannte und aus dem beim Kochen Chondrin oder Knorpelleim werden sollte[5]), zeigte Morochowetz[1]), daß das Chondrin ein Gemenge von Kollagen mit Mucin ist. Dies ist in der Folgezeit von Krukenberg[6]) u. a. bestätigt worden. Mörner[7]) hat dann die chemische Zusammensetzung des Knorpels aufgeklärt und die einzelnen Körper, aus denen er besteht, genau beschrieben. Danach enthält der Knorpel vier Körper:

1. das Chondromucoid und sein Spaltungsprodukt,
2. die Chondroitinschwefelsäure, die indessen in geringer Menge auch frei im Knorpel vorkommt;
3. das Kollagen;
4. ein Albumoid, das sich indessen nur in alten, nicht in jugendlichen Knorpeln vorfindet.

Das Balkennetz der älteren Knorpel besteht aus Albumoid und Kollagen, die davon umschlossenen, durch anderes Verhalten gegen Farbstoffe sich abhebenden Chondrinballen aus Kollagen und Mucoid. Durch verdünnte Säuren bei 40° wird aus dem Knorpel ein Gemenge von Glutin mit Chondroitinschwefelsäure, durch Kochen im Papinschen Topf ein solches von Glutin, Mucoid und der Säure erhalten. Dessen Reaktionen stimmen mit denen des früheren Chondrins oder Knorpelleims überein, vor allem wird es zum Unterschiede von gewöhnlichem Glutin nicht durch Tannin gefällt, weil die Chondroitinschwefelsäure die Eigenschaft besitzt, die Fällung zu verhindern. Über das Mucoid und

[1]) L. Morochowetz, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. I, S. 480 (1876). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 213, (1893). — [3]) H. Weiske, ibid. **7**, 466 (1883). — [4]) C. T. Mörner, ibid. **24**, 125 (1897). — [5]) Joh. Müller, Liebigs Annalen **21**, 277 (1837); F. Verdeil, ibid. **58**, 317 (1846); L. Valenciennes, Compt. rend. **19**, 1142 (1844). — [6]) F. C. W. Krukenberg, Sitzungsber. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg 1883 (Separatabdruck). — [7]) C. T. Mörner, Chemische Studien über den Trachealknorpel, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889).

www.libtool.com.cn

das Albumoid s. unten. Das Glutin des Knorpels ist außer von Mörner noch von Lönnberg [1]), der Fischknorpel untersuchte, und von Sadikoff [2]) beschrieben. Es erfordert zu seiner Darstellung intensives Kochen. Die Abspaltung eines reduzierenden Körpers und die schwach angedeutete Pentosenreaktion, die Sadikoff sah, sind wohl durch Verunreinigungen hervorgerufen. Zur Darstellung diente in der Regel Trachealknorpel oder der Knorpel der Nasenscheidewand des Schweines.

Das Kollagen des Knochens. Das Ossein.

Die Grundsubstanz des Knochens besteht größtenteils aus Kollagen und Kalksalzen, die in dieses eingelagert sind. Außerdem enthält er ein Albumoid [3]) (s. unten) und ein Mucoid [4]), das dem Chondromucoid ähnelt (s. unten). Keratin oder andere Eiweiße kommen darin nicht vor [5]). Der Knochenleim ist von Weiske [6]) untersucht worden, er hat die gewöhnlichen Eigenschaften des Glutins, seine Bildung aus dem Kollagen scheint schwer zu sein. Das Ossein, d. h. entkalkter Knochen, wird von Pepsin so leicht gelöst wie anderes Glutin.

Kollagen bei Avertebraten. Seidenleim.

Hoppe-Seyler [7]) hat leimgebendes Gewebe außer bei Wirbeltieren auch bei Kephalopoden, Octopus und Sepiola, gefunden. Über den Seidenleim, der ein ganz anderer Körper ist, s. unten beim Fibroin.

Das Glutolin.

Unter diesem Namen hat Faust [8]) einen Eiweißkörper des Blutserums beschrieben, den er wegen seines niedrigen Schwefelgehalts und der schwachen Millonschen Reaktion für die Muttersubstanz des Leims erklärt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich um ein Umwandlungsprodukt eines der Serumeiweiße handelt.

2. Keratin.

Das Keratin bildet die Hornsubstanzen des menschlichen und tierischen Körpers, also die verhornten oberen Schichten der Epidermis, die Haare, Federn, Nägel, Hufe, Hörner usw. Das sogenannte Neurokeratin bildet einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven. Auch der organische Bestandteil der Eierschalen ist ein Keratin.

---

[1]) J. Lönnberg, Malys Jahresber. 19, 325 (1889). — [2]) W. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 411 (1903). — [3]) P. B. Hawk u. W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. 7, 340 (1902). — [4]) L. Morochowetz, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F., I, 480 (1876); C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 311 (1897); P. B. Hawk u. W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. 5, 387 (1901). — [5]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. 19, 469 (1883). — [6]) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 460 (1883). — [7]) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 586 (1871). — [8]) E. S. Faust, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 41, 309 (1898).

www.libtool.com.cn

Das Keratin ist von allen Albuminoiden wohl das unlöslichste. Es ist in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien ganz unlöslich, aber nach Smith[1]) löst selbst Kalilauge von 10 Proz. nur in der Hitze; in der Kälte ist eine Lauge von 20 Proz. zur Lösung erforderlich, und dann ist das Keratin natürlich zersetzt. Auch die Verdauungsfermente vermögen Keratin kaum aufzulösen. — Eine Kenntnis der Löslichkeit usw. des Keratins als solchen ist daher unmöglich; andererseits sichert gerade die vollständige Unlöslichkeit des Keratins eine gewisse Genauigkeit seiner Analysen. Denn durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Säuren, Alkalien, Pepsin und Trypsin, wie sie Kühne und Chittenden[2]) und Lindwall[3]) vorgenommen haben, lassen sich schließlich alle anderen Eiweißstoffe usw. entfernen, und es bleibt ganz reines Keratin zurück.

Folgende Analysen des Keratins liegen vor:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
Menschenhaare . . .	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85	van Laer[4])
Menschenhaare . . .	49,85	6,52	16,8	4,02	23,2	Kühne und Chittenden[2])
Rote Menschenhaare .	51,16	7,22	—	4,44	—	Horbaczewski[5])
Schalenhaut des Hühnereies . .	49,78	6,64	16,43	4,25	22,90	Lindwall[3])

Nur der Schwefelgehalt, dessen ungewöhnliche Höhe schon den früheren Beobachtern auffiel, ist öfter bestimmt worden; abgesehen von den älteren Analysen v. Bibras[6]), die anscheinend zu hohe Zahlen lieferten, in neuerer Zeit von Suter[7]), Mohr[8]), Mörner[9]), Breinl und Baudisch[10]). Mohr fand:

	S Proz.
Menschenhaare	4,95—5,34
Tierhaare	3,56—4,35
Gänsefedern	3,16
Kiele derselben	2,59
Hufe	2,69—3,57

[1]) Herbert Smith, Zeitschr. f. Biol. **19**, 469 (1883). — [2]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, ibid. **26**, 291 (1890). — [3]) V. Lindwall, Hammarstens Ref. nach dem schwedischen Original in Malys Jahresber. f. Tierchem. **11**, 38 (1881). — [4]) J. F. J. van Laer, Ann. Chem. Pharm. **45**, 147 (1843). — [5]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **80**, math.-naturw. Kl., II (1879) (Separatabdr.). — [6]) v. Bibra, Ann. Chem. Pharm. **96**, 289 (1855). — [7]) F. Suter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 564 (1895). — [8]) P. Mohr, ibid. **20**, 400 (1894). — [9]) K. A. H. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [10]) F. Breinl u. O. Baudisch, ibid. **52**, 159 (1907).

www.libtool.com.cn

	Glykokoll Proz.	Alanin Proz.	Valin Proz.	Leucin Proz.	Asparaginsäure Proz.
Horn, Rind[1])	0,34	1,2	5,7	18,3	2,5
Horn, Hammel[2])	0,45	1,6	4,5	15,3	2,5
Pferdehaare[3])	4,7	1,5	0,9	7,1	0,3
Schafwolle[3])	0,58	4,4	2,8	11,5	2,3
Gänsefedern[4])	2,6	1,8	0,5	8,0	1,1
Klauen, Rind[5])	—	—	—	—	—
Hufe, Pferd[5])	—	—	—	—	—
Haare, Mensch[6])	—	—	—	—	—

Suter fand in Tierhaaren 2,52 Proz., Mörner in Hornspänen 3,39 Proz., Breinl und Baudisch in Menschenhaaren 5,88 bis 6,3 Proz. Es ist bereits in Kap. III erwähnt, daß, wie Mörner[7]) gezeigt hat, dieser Schwefel ausschließlich Cystin ist, und es sind denn auch von Mörner, dann von Buchtala[8]) und anderen sehr bedeutende Mengen von Cystin aus den Hornsubstanzen dargestellt worden. Diese Zahlen sind indessen nur Minimalausbeuten. Bei der Unverdaulichkeit des Keratins ist an eine Fermentspaltung nicht zu denken, und bei der Säurespaltung wird das Cystin immer bis zu einem gewissen Grade zersetzt; es entsteht Schwefel, Äthylsulfid und Thiomilchsäure. Außerdem ist es für die Säurespaltung des Keratins charakteristisch, daß bedeutende Mengen von Humin gebildet werden, das freilich nicht nur aus dem Cystin entsteht. Folgende Zahlen sind für Cystin bestimmt:

Haare, Mensch	13,92 Proz.	(Mörner)
Haare, „	12,98 „	(Buchtala)
Haare, „	14,03 „	„
Haare, „	14,53 „	„
Haare, Pferd	7,98 „	„
Haare, Rind	7,27 „	„
Wolle, Schaf	7,30 „	(Abderhalden u. Voitinovici[2])
Wolle, „	12,50 „	„ „
Borsten, Schwein	7,22 „	(Buchtala)
Nägel, Mensch	5,15 „	„
Horn, Rind	6,8 „	(Mörner)
Horn, Hammel	7,5 „	(Abderhalden u. Voitinovici[2])
Klauen, Rind	5,37 „	(Buchtala)
Klauen, Schwein	2,17 „	„
Hufe, Pferd	3,20 „	„
Eierschalen, Huhn	7,62 „	(Mörner)

[1]) E. Fischer u. T. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 462 (1902). — [2]) E. Abderhalden u. A. Voitinovici, ibid. **52**, 348 (1907). — [3]) Derselbe u. H. G. Wells, ibid. **46**, 31 (1905). — [4]) E. Abderhalden u. E. R. Le Count, ibid. **46**, 40 (1905). — [5]) Derselbe u. D. Fuchs, ibid. **57**, 339 (1908). — [6]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 2. Abtl., **80**, 1879. — [7]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207 (1901). — [8]) H. Buchtala, ibid. **52**, 474 (1907).

www.libtool.com.cn

Glutaminsäure Proz.	Serin Proz.	Prolin Proz.	Phenylalanin Proz.	Tyrosin Proz.	Arginin Proz.	Lysin Proz.	Histidin Proz.
14,0[1])	0,7	3,6	3,0	4,58[2])	2,25[3])	—	—
17,2	1,1	3,7	1,9	3,6	2,7	0,2	—
(3,7)	0,6	3,4	—	3,2	4,45[4])	1,12[4])	0,61[4])
12,9	0,1	4,4	—	2,9	—	—	—
(2,3)	0,4	3,5	—	3,6	—	—	—
18,0	—	—	—	—	—	—	—
18,19	—	—	—	—	—	—	—
12,0	—	—	—	—	—	—	—

Die Zahlen sind nicht ganz untereinander vergleichbar, da Mörner und Buchtala die zu untersuchenden Gebilde vorher durch Säure, Wasser, Äther von anderen Substanzen tunlichst befreiten, Abderhalden und Voitinovici einfach Haare und Hörner analysierten. Andererseits haben diese und Mörner das rein dargestellte Cystin gewogen, während Buchtala aus dem Schwefelgehalt des Rohcystins den Cystingehalt berechnet. Immerhin können die sehr bedeutenden Unterschiede im Cystingehalt so nicht erklärt werden, sondern es muß die Zusammensetzung der einzelnen Keratine verschieden sein; man müßte denn annehmen, daß die Menschenhaare reines Keratin seien, die anderen Hornsubstanzen andere Eiweißkörper beigemengt enthielten, wofür anatomisch kein Anhaltspunkt vorliegt. Dieselbe Überlegung ergibt sich aus dem Vergleich der anderen Spaltungsprodukte, die in obenstehender Tabelle aufgeführt sind.

Der Glutaminsäuregehalt des Rinderhorns und der Rinderklauen wurde von Abderhalden und Fuchs auch bei jungen und erwachsenen Tieren bestimmt; bei jungen Tieren erwies er sich als unbedeutend höher. Gümbel[5]) fand in Keratin aus Hornspänen 1,42 g Ammoniak. 2,95 g Stickstoff war mit Phosphorwolframsäure fällbar, also in Übereinstimmung mit den niedrigen Zahlen für Arginin und Lysin.

Von den Reaktionen des Eiweiß gibt das Keratin, wie nach den Spaltungsprodukten zu erwarten, die Millonsche, die Xanthoprotein- und die Schwefelbleireaktion sehr intensiv. Ein Kohlehydrat fanden weder Kühne und Ewald[6]) noch Neumeister[7]). Durch Kochen mit Alkali oder durch Einwirkung überhitzten Wassers entstehen nach Lindwall[8]) und Bauer[9]) Albuminate, Albumosen und Peptone; da-

[1]) J. Horbaczewski, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 2. Abt., **80**, 1879. — [2]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 153 (1896). — [3]) S. G. Hedin, ibid. **21**, 155 (1895). — [4]) A. Argiris, ibid. **54**, 86 (1907). — [5]) Gümbel, Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 297 (1904). — [6]) A. Ewald u. W. Kühne, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins Heidelberg, N. F., I, S. 457 (1876). — [7]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **31**, 413 (1895). — [8]) V. Lindwall Malys Jahresber. f. Tierchem. **11**, 38 (1881). — [9]) R. Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 343 (1902).

www.libtool.com.cn

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	Glykokoll Proz.	Alanin Proz.	Leucin Proz.
Hühnerei, Membrana testacea [1]) .	—	—	13,6 [4])	—	3,9	3,5	7,4
Schildkröte, Testudo graeca [2]) . .	—	—	—	viel	+	+	+
Scyllium stellare, Hundshai [3]) . . .	53,92	7,33	15,08	1,44	2,6	3,2	5,8
Scyllium canicola, Hundshai [4]) . .	53,64	6,49	14,23	1,33	—	—	—
Scyllium catulus, Katzenhai [4]) . .	51,50	6,51	15,34	0,88	—	—	—
Pristinus melanostomis [4])	51,45	6,61	14,33	1,52	—	—	—
Tropidonatus natrix, Ringelnatter [5])	54,68	7,24	16,37	—	—	—	—
Koilin [6])	53,32	6,79	15,60	1,30	1,2	5,8	13,2
Neurokeratin [7])	56,6	7,5	14,16	2,28	—	—	+

neben werden Schwefelwasserstoff und Mercaptan abgespalten. Die Oxydation des Keratins mit Wasserstoffsuperoxyd [8]) ist im allgemeinen Teil, Kap. II, besprochen, der Schwefel des Cystins wird vollständig zu Schwefelsäure.

Für Pepsin und Trypsin ist das Keratin im allgemeinen nicht angreifbar; sogar die dünnen Haare passieren den Verdauungskanal des Hundes unverändert. Nur junges Keratin fand Kühne [9]) etwas angreifbar. Die durch überhitzten Dampf gebildeten Stoffe [10]), das Atmidkeratin und die Atmidkeratosen, sind dagegen verdaulich.

Der Nachweis des Keratins gründet sich darauf, daß die Millonsche und besonders die Schwefelbleireaktion sehr stark ausfallen, und daß die Substanz in Säuren und Alkalien unlöslich und gegen Pepsin und Trypsin resistent ist. Auf Grund dieser Definition ist von jeher außer den eigentlichen Hornsubstanzen auch die organische Grundsubstanz der Schale des Hühnereies zu den Keratinen gerechnet worden, und Neumeister [11]) zeigte, daß auch die Eischale eines eierlegenden Säugetiers, des Ameisenigels (Echidna histrix), und die Eierschale des Krokodils die physikalischen Eigenschaften des Keratins besitzen, und 5 Proz. Schwefel enthalten. Auch bei dem Echidna-Keratin hängt die Resistenz gegen Pepsin vom Alter ab. — Eine Reihe anderer Eischalen enthält dagegen Eiweißkörper, die keinen besonders hohen Schwefel-

[1]) E. Abderhalden und E. Ebstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 530 (1906). — [2]) Derselbe und E. Strauss, ibid. **48**, 535 (1906). — [3]) F. Pregl, ibid. **56**, 1 (1908). — [4]) H. Buchtala, ibid. **56**, 11 (1908). — [5]) Hilger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 166 (1873). — [6]) K. B. Hoffmann u. F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 448 (1907). — [7]) A. Argiris, ibid. **54**, 86 (1907). — [8]) F. Breinl u. O. Baudisch, ibid. **52**, 159 (1907). — [9]) W. Kühne, Unters. a. d. Heidelberger physiol. Institut I, 219 (1877). — [10]) R. Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 343 (1902). — [11]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **31**, 413 (1895).

www.fibtool.com.cn

Asparaginsäure Proz.	Glutaminsäure Proz.	Prolin Proz.	Phenylamin Proz.	Tyrosin Proz.	Tryptophan Proz.	Histidin Proz.	Arginin Proz.	Lysin Proz.	Cystin Proz.	Ammoniak Proz.	N durch Phosphorwolframsäure fällbar Proz.
1,1	8,1	4,0	—	0	—	—	—	—	—	1,08	2,77[2])
1,2	2,9	11,8	?	0	—	—	—	—	—	—	—
2,3	7,2	4,4	3,3	10,6	+	1,7	3,2	3,7	+[2])	0,85	2,17[2])
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	0,78	4,41
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	0,9	4,20
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,3	5,2	5,5	—	5,4	+	0,034[1])	3,6[1])	1,64[1])	0,74	1,5	3,36
—	—	—	—	4,6	+	0,76	2,28	2,72	1,5	—	—

gehalt besitzen, und also keine Keratine sind. Die vorliegenden Bestimmungen der Zusammensetzung und der Spaltungsprodukte der Eiweiße von Eischalen verschiedener Tiere sind in umstehender Tabelle zusammengefaßt. Die Analysen und der Cystingehalt der Schalen des Hühnereies sind schon oben angeführt. Die Schalen von Schlangeneiern (Ringelnatter, Tropidenatus) sollen nach Hilger[3]) schwefelfrei sein, und da sie auch nicht sehr hart sind, werden sie von Hilger[3]), Engel[4]) und Neumeister[5]) als aus Elastin bestehend aufgefaßt. Die Schalen der Eier der Schnecke Murex sollen nach Engel[6]) ein Gemisch von Keratin und Konchiolin sein. Sie lösen sich in heißer 1 proz. Kalilauge auf.

In die Tabelle sind zwei Eiweißkörper aufgenommen worden, die wegen ihrer Unangreifbarkeit für Pepsin und Trypsin und wegen ihrer Schwerlöslichkeit selbst in recht starken Säuren und Laugen zu den Keratinen gerechnet werden, von denen aber das Koilin nach seiner Zusammensetzung nichts mit den Keratinen zu tun hat. Das Neurokeratin ähnelt ihnen auch in seinem hohen Schwefelgehalt.

Das Neurokeratin ist von Kühne und Ewald[7]) entdeckt, dann von Kühne und Chittenden[8]) und neuerdings von Argiris[9]) in Thierfelders Laboratorium genauer untersucht worden. Es ist trotz seiner Anordnung in äußerst dünner Schicht noch resistenter, selbst gegen recht starke Alkalien, als das Keratin der Epidermis, und bleibt daher zurück, wenn man Nervengewebe nacheinander mit Alkohol,

[1]) E. v. Knaffl-Lenz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 472, (1907). — [2]) H. Buchtala, ibid. **56**, 11 (1908). — [3]) Hilger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 166 (1873). — [4]) W. Engel, Zeitschr. f. Biol. **27**, 374 (1890). — [5]) R. Neumeister, ibid. **31**, 413 (1895). — [6]) W. Engel, ibid. **28**, 345 (1891). — [7]) A. Ewald u. W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturh.-med. Vereins, N. F., I, S. 57 (1877). — [8]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **26**, 291 (1890). — [9]) A. Argiris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 86 (1907).

www.biblioi.com.cn

Äther, Säuren, Alkalien und Fermenten behandelt. Die Analysen ergaben einen auffallend hohen Kohlenstoff-, einen etwas niedrigeren Schwefelgehalt als bei dem anderen Keratin. Das Neurokeratin bildet einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven der Wirbeltiere und kommt daher in Gehirn, Rückenmark, Retina und in peripheren Nerven reichlich vor; im Zentralnervensystem macht es etwa 15 bis 20 Proz. der von den Myelinsubstanzen befreiten Trockensubstanz aus, nach Chevalier[1]) im *N. ischiadicus* 0,3 Proz. des frischen Nerven. Im Bauchstrang des Hummers findet sich nach Kühne und Chittenden kein Neurokeratin, dafür Chitin. — Man erhält Neurokeratin als ein hellgelbes Pulver, das alle Eiweißreaktionen gibt. Mit den eigentlichen Keratinen stimmt es auch darin überein, daß es bei der Säurespaltung viel Humin liefert.

Das Koilin bildet die äußerst feste und harte Hornschicht, die den Muskelmagen der körnerfressenden Vögel auskleidet. Es ist ein erhärtetes Drüsensekret. Es wurde zuerst von Hedenius[2]) untersucht, dann von Hoffmann und Pregl[3]) und von Knaffl-Lenz[4]). Nach seiner Zusammensetzung hat das Koilin nichts mit den Keratinen zu tun, es ähnelt ihnen nur darin, daß es unverdaulich ist, und durch Alkalien und Säuren nur beim Sieden gelöst wird. Alkalilauge wandelt es unter Abspaltung von Albumosen in ein schwefelärmeres Albuminat um. Überhitzter Wasserdampf bildet Albumosen. Die in der Tabelle angeführte Analyse stammt vom Huhn; Hofmann und Pregl geben noch die Analysen einer Reihe von Koilinen anderer Vogelarten (Perlhuhn, Haselhuhn, Fasan, Ente, Wildente, Fulica atra).

Aus Keratin sollen nach Sukatschoff[5]) die Kokons der Blutegel bestehen.

Das Gorgonin ist beim Spongin aufgeführt (s. unten).

3. Elastin.

Das Elastin bildet, in Fasern angeordnet, das elastische Gewebe, sei es zu einem dicken, derben Strang vereinigt, wie in dem oft untersuchten *Ligamentum nuchae* des Ochsen, sei es zu flächenhaften Gebilden ausgebreitet, wie in den Fascien und der Wand der Aorta, sei es endlich in einzelnen Fibrillen in anderes Bindegewebe eingefügt, wie in den Sehnen und dem gewöhnlichen Bindegewebe.

Über die als Elastin bezeichnete Schale der Schlangeneier s. oben beim Keratin.

Das Elastin ist nicht viel leichter löslich als das Keratin; in der Kälte wird es von 5 proz. Säure nicht, von 1 proz. Kalilauge selbst in

[1]) Josephine Chevalier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 97 (1885). — [2]) J. Hedenius, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 244 (1891). — [3]) K. B. Hoffmann und F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 448 (1907). — [4]) E. v. Knaffl-Lenz, ibid. **52**, 472 (1907). — [5]) B. Sukatschoff, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. **56**, 377 (1899).

www.libtool.com.cn

der Hitze kaum angegriffen. Dagegen wird es von Pepsin-Salzsäure wie von Trysin verdaut und, wenn auch langsam, in Albumosen zerlegt. Die Reindarstellung besteht wie bei dem Keratin darin, daß Eiweiß, Leim und andere Körper durch wechselnde Behandlung mit Säuren und Alkalien in Hitze und Kälte entfernt werden und das Elastin zurückbleibt.

Die Übereinstimmung der Analysen ist eine recht große, doch sind Beimengungen immerhin nicht ausgeschlossen. Auch zeigen die Erfahrungen von Chittenden und Hart[1]), daß das Elastin bei der üblichen Reinigung doch etwas gelöst und verändert wird. Im folgenden seien die wichtigsten Analysen zunächst des Elastins aus dem Nackenband des Ochsen zusammengestellt:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
54,32	6,99	16,74	—	Horbaczewski[2])
54,08	7,2	16,85	0,3	Chittenden u. Hart[1])
54,24	7,24	16,7	0,0	Dieselben nach Alkalibehandlung
—	—	16,96	0,276	Zoja[3])
55,48	7,41	16,19	—	Wälchli[4])
54,29	7,33	16,76	0,18	Richards u. Gies[5])

Für das Elastin der Aorta fand Schwarz[6]):

C 53,95 Proz., H 7,03 Proz., N 16,67 Proz., S 0,38 Proz.

Hedin und Bergh[7]) fanden:

C 53,95 Proz., H 7,58 Proz., N 15,54 Proz., S 0,55 Proz.

In 100 g Elastin sind gefunden:

Glykokoll[8])	25,75 g	Phenylalanin	3,89 g
Alanin[8])	6,58 g	Tyrosin[8])	0,34 g
Valin[8])	1,0 g	Histidin[9])	0,53 g
Leucin[8])	21,38 g	Arginin[9])	1,86 g
Glutaminsäure[8])	0,76 g	Lysin[9])	2,48 g
Prolin[8])	1,74 g	Ammoniak[9])	0,05 g

Das Elastin zeichnet sich also durch einen sehr hohen Gehalt an Glykokoll, einen sehr niedrigen an Schwefel und an Tyrosin aus.

[1]) R. H. Chittenden u. A. S. Hart, Zeitschr. f. Biol. **25**, 368 (1889). — [2]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 330 (1882); Monatsh. f. Chem. **6**, 639 (1885). — [3]) L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). — [4]) G. Wälchli, Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 71 (1878). — [5]) A. N. Richards u. W. J. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 93 (1902). — [6]) H. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 487 (1893). — [7]) Ebbe Bergh, ibid. **25**, 337 (1898). — [8]) E. Abderhalden und A. Schittenhelm, ibid. **41**, 293 (1904). — [9]) E. Wechsler, ibid. **67**, 486 (1910); diese Zahlen beziehen sich nicht auf das ganze Elastin, sondern die Elastinalbumosen, soweit sie mit Alkohol fällbar sind.

www.libtool.com.cn

Tryptophan fehlt. Wälchli[1]) und Zoja[2]) fanden bei der bakteriellen Zersetzung keine Indolderivate, und Borchardt[3]) fand keine Reaktion nach Hopkins. Der Schwefel wird durch Natronlauge anscheinend ungewöhnlich leicht abgespalten. Bei einem Stoff wie dem Elastin, für dessen Einheitlichkeit jede Gewähr fehlt, liegt es besonders nahe, die in verschwindender Menge auftretenden Spaltungsprodukte für Reste beigemengter anderer Eiweißkörper zu halten, und dann würde das Elastin noch mehr von den meisten anderen Eiweißkörpern abweichen. Wären Tyrosin und Cystin Teile des Moleküls, so kämen andererseits ganz riesige Molekulargewichtszahlen heraus. Die Verbrennungswärme ist 5925 cal.[4]).

Durch Pepsin und Trypsin entstehen nach Horbaczewski und Chittenden und Hart Albumosen, ebenso durch überhitzten Wasserdampf nach Horbaczewski und Schwarz. Von besonderem Interesse ist eine der Pepsinalbumosen, das Hemielastin, das Horbaczewski und nach ihm Borchardt[3]) untersuchten. Es entsteht in guter Ausbeute bei der Pepsinverdauung, wird durch Alkohol gefällt, und zeichnet sich vor allen anderen Eiweißkörpern dadurch aus, daß es beim Kochen einen Niederschlag gibt, der beim Abkühlen wieder verschwindet (Hemielastinreaktion). Borchardt konnte es infolgedessen dazu benutzen, einen kenntlichen Eiweißkörper durch den Organismus zu verfolgen, und so die Resorption von Hemielastin bei Verfütterung von Elastin zu beweisen[3]).

Das Verhalten der elastischen Fasern zu Pepsin und Trypsin hat Ewald[5]) eingehend untersucht. Er fand sie in beiden langsam löslich, schneller nach vorausgegangenem Kochen, Säure- und Alkoholwirkung. Durch Osmiumsäure werden die Fibrillen für Pepsin unverdaulich, für Trypsin leichter verdaulich, während Chromsäure, falls das Licht Zutritt hat, gerade umgekehrt wirkt.

4. Fibroin und Seidenleim.

Die von der Seidenraupe gesponnenen Fäden bestehen aus Fibroin, das von einer leimartigen Hülle umgeben ist. Die Rohseide ist daher abgesehen von Salzen usw. ein Gemenge von Fibroin und Seidenleim oder Sericin. Lombardische Rohseide liefert gegen 70 Proz. Fibroin, der Rest ist Leim[6]). Andere Seiden liefern meist weniger Leim (s. unten). Auch technisch degommierte Seide enthält noch über 5 Proz. Leim[6]).

Der Seidenleim hat die Löslichkeitsverhältnisse des Glutins. Das Fibroin ist dagegen in Wasser, auch überhitztem, in verdünnten Säuren

---

[1]) G. Wälchli, Journ. f. prakt. Chem. [2] **17**, 71 (1878). — [2]) L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). — [3]) L. Borchardt, ibid. **51**, 506 (1907); **57**, 305 (1908). — [4]) A. N. Richards u. W. J. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 93 (1902). — [5]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **26**, 1 (1890). — [6]) E. Fischer u. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 171 (1901); **35**, 224 (1902).

und Alkalien unlöslich, und man hat daher das Auskochen der Seide im Papinschen Topfe von jeher zur Trennung ihrer Bestandteile benutzt.

Wie E. Fischer und Skita[1]) gezeigt haben, verträgt das Fibroin stundenlanges Erhitzen auf 117 bis 120°, wenn die Reaktion sorgfältig neutral gehalten wird; durch Säuren oder Alkalien wird es unter diesen Umständen dagegen erheblich verändert.

Die Eiweißkörper der Seide sind von Mulder[2]), Städeler[3]), Cramer[4]), Weyl[5]), Vignon[6]) und Wetzel[7]) untersucht worden, größeres Interesse gewannen sie erst, als E. Fischer und Skita[1]) ihre Spaltungsprodukte untersuchten, und in dem Fibroin einen Eiweißkörper von ganz eigenartiger Zusammensetzung kennen lehrten. Seitdem haben Abderhalden[8]) und seine Mitarbeiter systematisch die Aminosäuren des Fibroins aus verschiedenen Seidensorten bestimmt, um so die Frage zu entscheiden, ob die Eiweißkörper des gleichen Gewebes bei nahestehenden Arten identisch sind oder nicht.

Die Resultate ergibt die folgende Tabelle. Die Zahlen beziehen sich auf das vom Leim befreite Fibroin nach Abzug der Asche und eines Rückstandes, der beim Kochen mit starken Säuren nicht in Lösung geht, und noch eiweißartig ist.

Auf kleine Differenzen bei den anderen Aminosäuren ist kein entscheidender Wert zu legen, der Tyrosingehalt ist recht konstant, der Gehalt an Alanin und besonders an Glykokoll weist dagegen so bedeutende Differenzen auf, daß die einzelnen Fibroine jedenfalls nicht identisch sein können.

In die Tabelle sind ferner die Zahlen für den Seidenleim aufgenommen, der danach weder mit dem Glutin noch mit dem Fibroin etwas gemeinsam hat, und ferner die Zusammensetzung der Seidenraupen kurz vor der Verpuppung und des Seidenspinners unmittelbar nach dem Ausschlüpfen, die Abderhalden, Dean und Weichardt bestimmten, um zu sehen, ob bei der Bildung der Seide eine Neubildung von Aminosäuren stattfände. Ferner steht in der Tabelle die Spinnenseide, das Gespinst der großen Spinne Nephila madagascariensis, das Emil Fischer untersuchte. Es stimmt mit dem Fibroin in dem hohen Gehalt an Glykokoll, Alanin und Tyrosin überein, unterscheidet sich von ihm durch einen größeren Gehalt an Glutaminsäure. Auch enthält es mehr Basen, die nicht näher untersucht sind. Serin und Phenylalanin fehlen wahrscheinlich. Die Ähnlichkeit der Spinnenfäden in bezug auf Reaktionen und Löslichkeit mit dem Fibroin war schon

---

[1]) E. Fischer u. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 171 (1901); **35**, 224 (1902). — [2]) Zitiert nach E. Fischer u. Skita. — [3]) G. Städeler, Liebigs Ann. **111**, 12 (1859). — [4]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. **96**, 76 (1865). — [5]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 1407, 1529 (1888). — [6]) L. Vignon, Compt. rend. **115**, 613 (1892). — [7]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899). — [8]) E. Abderhalden, ibid. **58**, 334 (1909).

Art der Seide	Gehalt an Leim Proz.	Glykokoll g	Alanin g	Serin g	Leucin g	Asparaginsäure g	Glutaminsäure g	Prolin g	Phenylalanin g	Tyrosin g	Arginin g
New-Chwang-Seide[1])	20	19,7	23,8	1,0	1,6	2,9	1,7	1,85	1,2	9,8	—
Canton-Seide[2])	20,8	37,5	23,5	1,5	1,5	0,75	0	1,0	1,6	9,8	—
Schantung-Tussah-Seide[3])	20	14,5	22,0	1,8	1,0	1,0	1,75	2,5	1,0	9,7	—
Bengal-Seide[4])	20—21	30,5	20,0	1,75	1,2	0,8	Spuren	1,0	1,4	10,0	—
Niet ngo tsam-Seide[5]) (Cocons) . .	15	24,0	18,5	1,5	1,2	2,0	3,0	1,2	1,0	7,8	—
Indische Tussah[6])	16	9,5	24,0	2,0	1,5	2,5	1,0	1,0	0,6	9,2	—
Cheefoo-Seide[7])	15	12,5	18,0	1,0	1,2	2,0	2,0	2,5	1,0	8,5	—
Tai-Tsao-Tsam-Seide [Cocons][8]) . .	15	25,2	18,2	1,2	0,9	2,1	2,0	1,0	1,0	7,8	—
Italienische Seide[9])	25	36	21	1,6	1,5	vorhanden	—	(0,3)	1,5	10,0	1
Italienische Seide[10]) (Cocons) . .	28	33,5	20,0	1,9	0,75	1,0	0,25	0,8	1,25	9,0	—
Japanische Seide[11]) (Cocons) . . .	18	35,0	22,6	0,7	0,7	1,0	0,07	0,7	1,3	9,7	—
Spinnenseide[12])	nicht oder wenig	35,13	23,4	—	1,76	—	11,7	3,68	—	8,2	—
Gespinst der Prozessionsraupe[2]) . .	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—
Seidenleim[9]), Italienische Seide . .	—	0,1	5	4	—	—	—	—	—	+	4
Seidenleim, Cantonseide[13])	—	1,2	9,2	5,8	5,0	2,5	2,0	2,5	0,6	2,3	—
Seidenraupen[14])	—	10,2	8,7	1,7 Valin	4,8	1,6	3,5	1,5	2,4	4,3	—
Seidenspinner[15])	—	3,5	3,2	1,7 Valin	8,5	2,7	5,7	4,0	2,7	1,6	—

[1]) E. Abderhalden u. A. Rilliet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 337 (1909). — [2]) Derselbe u. L. Behrend, ibid. **59**, 236 (1909). — [3]) Derselbe u. C. Brahm, ibid. **61**, 256 (1909). — [4]) Derselbe u. J. Sington, ibid. **61**, 259 (1909). — [5]) Derselbe u. G. A. Brossa, ibid. **62**, 129 (1909). — [6]) Derselbe u. W. Spack, ibid. **62**, 131 (1909). — [7]) Derselbe u. E. Welde, ibid. **64**, 462 (1910). — [8]) Derselbe u. J. Schmid, ibid. **64**, 460 (1910). — [9]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 171 (1901); **35**, 224 (1902). — [10]) G. Roose, ibid. **68**, 273 (1910). — [11]) A. Suwa, ibid. **68**, 275 (1910). — [12]) E. Fischer, ibid. **53**, 126 (1907). — [13]) E. Abderhalden u. Worms, ibid. **62**, 142 (1909). — [14]) Derselbe u. H. R. Dean, ibid. **59**, 170 (1909). — [15]) Derselbe u. W. Weichardt, ibid. **59**, 174 (1909).

www.libtool.com.cn

www.imtool.com.cn

Schlossberger[1]) aufgefallen. Nach Engel[2]) gehören auch die Brutzellendeckel der Wespen hierher; ferner hat Abderhalden[3]) den Byssus der Muschel Pinna nobilis untersucht, seidenartige Fäden, mit denen sich die Muschel an der Unterlage festheftet. Er fand viel Glykokoll und Tyrosin, ferner Alanin, Asparaginsäure und auffallend viel Prolin, wahrscheinlich Valin, Leucin und Phenylalanin.

Das Fibroin weicht also in seinem Bau erheblich von dem der übrigen Eiweiße ab, da es zu mehr als der Hälfte aus Glykokoll und Alanin besteht und 10 Proz. Tyrosin enthält. Leucin, Glutamin- und Asparaginsäure treten dagegen stark zurück, und ebenso die Basen, von denen Lysin und Histidin nicht einmal ganz sicher gefunden sind. Ammoniak ist nur in Spuren vorhanden[4]). Infolge der beschränkten Zahl der Bausteine ist das Fibroin relativ weitgehend aufgelöst.

Folgende Analysen liegen vor:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	
Fibroin	47,98	6,21	—	Croockewit[5])
Fibroin	48,39	6,5	18,4	Cramer[6])
Fibroin	48,6	6,4	18,89	„
Fibroin	48,3	6,5	19,2	Vignon[7])
Fibroin	48,24	6,27	17,8	Weyl[8])
Seidenleim	44,32	6,18	18,3	Cramer[6])
Seidenleim	45,0	6,32	17,15	Bondi[9])

Über einen Schwefelgehalt fehlen Angaben.

Durch Kochen der Seide bei streng neutraler Reaktion erhält man das Fibroin unverändert. Es besitzt[10]) noch die Festigkeit des Seidenfadens, aber nicht mehr den vollen Glanz und die Weichheit; auch ist die Hygroskopizität vermindert. Durch Säuren und Alkalien wird es dagegen zersetzt und in eine brüchige Masse verwandelt. Starke, kalte Salzsäure löst, und aus dieser Lösung läßt sich durch Alkali ein Albuminat gewinnen, das Sericoin, das beträchtlich weniger Stickstoff enthält[8]). Daneben entstehen Albumosen und Peptone. Pepsin und Trypsin greifen Fibroin nach Weyl[8]) nicht an, auch im Darm der Säugetiere werden Seidenfäden, selbst in Monaten, nicht gelöst. Leukocyten zerstören es dagegen schließlich.

---

[1]) J. Schlossberger, Liebigs Ann. **110**, 245 (1859). — [2]) W. Engel, Zeitschr. f. Biol. **27**, 374 (1890). — [3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 236 (1908). — [4]) G. Wetzel, ibid. **29**, 386 (1900). — [5]) J. H. Croockewit, Liebigs Ann. **48**, 43 (1843). — [6]) E. Cramer, Journ. f. prakt. Chem. **96**, 76 (1865). — [7]) L. Vignon, Compt. rend. **115**, 613 (1892). — [8]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1409 (1888). — [9]) S. Bondi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 481 (1902). — [10]) E. Fischer u. A. Skita, ibid. **33**, 177 (1901).

www.tiptool.com.cn

Der Seidenleim verhält sich nach Cramer und Bondi in bezug auf die Löslichkeit usw. ähnlich wie Glutin. Nur gelatiniert er wohl schlechter, auch wird er durch Säuren gefällt, ebenso durch Ferrocyankalium und Essigsäure. Durch Erhitzen auf 100° wird Seidenleim (oder Sericin) teilweise, durch stärkeres Erhitzen, wie es bei der Gewinnung des Fibroins erfolgt, ganz unlöslich. Betreffs der Spaltungsprodukte vgl. die Tabelle. Wetzel[1]) fand 10 Proz. des Stickstoffs in basischer Form, 8,24 Proz. als Ammoniak. Die Millonsche, die Xanthoprotein- und die Biuretreaktion sind positiv, ebenso die nach Molisch.

5. Spongin, Gorgonin.

Das Spongin bildet das Gerüst der Badeschwämme. Es wurde zuerst von Posselt[2]) und Croockewit[3]) untersucht, später von Städeler[4]), von dem der Name herrührt, Harnack[5]), Kossel und Kutscher[6]) und Abderhalden und Strauss[7]).

Folgende Analysen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	J Proz.	
49	6,3	16,3	—	—	Posselt
47,16	6,31	16,15	0,5	1,08	Croockewit
—	—	—	—	1,5—1,6	Harnack

In 100 g Spongin sind enthalten:

Glykokoll[7])	13,9 g	Prolin[7])	6,3 g
Leucin[7])	7,5 g	Arginin[6])	5—6 g
Asparaginsäure[7]) . . .	4,7 g	Lysin[6])	3—4 g
Glutaminsäure[7]) . . .	18,1 g		

Das Vorhandensein von Tyrosin scheint fraglich; doch ist an den Jodgehalt zu denken. — Spongin löst sich in der Kälte in starken Säuren und Alkalien, leichter in Kupferoxydammoniak.

Besonderes Interesse beansprucht der Jodgehalt des Spongins, der schon Croockewit auffiel. Harnack stellte aus dem Schwamm das Jodospongin dar, ein abiuretes, jodiertes Spaltungsprodukt, indem er den größten Teil des Schwammes in starker Säure löste, den Rückstand mit Natronlauge löste, und aus dieser mit Säuren das Jodospongin fällte. Seine Zusammensetzung ist

C 47,66 Proz., H 6,17 Proz., N 9,93 Proz., S 4,54 Proz., J 9,01 Proz.

---

[1]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899). — [2]) L. Posselt, Liebigs Ann. **45**, 192 (1843). — [3]) J. H. Croockewit, ibid. **48**, 43 (1843). — [4]) G. Städeler, ibid. **111**, 12 (1859). — [5]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 412 (1898). — [6]) A. Kossel u. F. Kutscher, ibid. **31**, 165 (1900). — [7]) E. Abderhalden u. Strauss, ibid. **48**, 49 (1906).

www.libtool.com.cn

Vgl. Kap. VI des Allgemeinen Teils. Bemerkenswert ist, daß sich in dem Jodospongin außer dem gesamten Jod auch der gesamte Schwefel des Moleküls konzentriert. An der Luft dunkelt das Jodospongin.

Die Gerüstsubstanz der tropischen und subtropischen Hornschwämme, die nach Hundeshagen[1]) sehr viel Jod enthält — bei älteren Exemplaren bis zu 14 Proz. — liefert jodiertes Tyrosin.

Die organische Grundlage der Korallenskelette bilden ebenfalls Halogeneiweiße. Drechsel[2]) entdeckte in der Koralle Gorgonia Cavolini das jodhaltige Gorgonin. Es ist aber schon bei den Halogeneiweißen besprochen (Kap. VI), daß nach Mörner[3])[4]) alle Anthozoenskelette Jod-, Brom- oder Chloreiweiße enthalten, in der Regel mehrere nebeneinander. Der Schwefelgehalt beträgt nach Mörner[4]) bei den Pennatolacea 1,17 bis 1,41 Proz., bei den Antipathidea 0,25 bis 0,48 Proz. Diese Jodeiweiße können also keine Keratine sein, woran man wegen der Härte und des Tyrosingehalts gedacht hat. Von Spaltungsprodukten fanden Drechsel und Henze[5]) im Gorgonin kein Glykokoll, dagegen Histidin, Lysin, Arginin, Leucin, Ammoniak, Schwefelwasserstoff und recht viel Tyrosin. Die von Drechsel gefundene Jodgorgosäure ist, wie Henze[6]) gefunden hat, i-Dijodtyrosin. — Das sogenannte Cornikristallin aus Korallen ist, wie Mörner zeigte, Jod.

6. Konchiolin.

Das Konchiolin, die organische Grundsubstanz des Skeletts der Muscheln, wurde zuerst von Voit[7]) genauer untersucht, später von Engel[8]) und Wetzel[9]). Die prozentische Zusammensetzung ist die folgende:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
Perlmuschel	50,7	6,5	16,7	—	Voit
Mytilus edulis	52,3	7,6	16,4	0,65	Wetzel
Pinna nobilis, rote Schicht	52,87	6,54	—	—	„
Pinna nobilis, Perlmutterschicht . . .	51,1	5,97	—	—	„

In den Schalen sind massenhaft Kalksalze eingelagert, nach deren Entfernung man elastische Häute bekommt, die etwa 1 Proz. der Schale ausmachen.

---

[1]) F. Hundeshagen, Chem. Centralbl. 1895, II, 570. — [2]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. **33**, 84 (1896). — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 33 (1907). — [4]) Derselbe, ibid. **55**, 77 (1908). — [5]) M. Henze, ibid. **38**, 60 (1903). — [6]) Derselbe, ibid. **51**, 64 (1907). — [7]) C. Voit, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **10**, 470 (1860). — [8]) W. Engel, Zeitschr. f. Biol. **27**, 374 (1890); **28**, 345 (1891). — [9]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899); **29**, 386 (1900); Zentralbl. f. Physiol. **13**, Nr. 5 (1899).

www.libtool.com.cn

Wetzel fand in 100 g Mytilus-Konchiolin:

Tyrosin	5 g
Glykokoll	4 g
Leucin	wenig
Phenylalanin	wahrscheinlich

8,66 Proz. des Stickstoffs oder mehr sind durch Phosphorwolframsäure fällbar, 3,47 Proz. sind Ammoniak.

Das Konchiolin ist in Säuren und in überhitztem Wasser nur schwer löslich, ziemlich leicht dagegen in Alkalien, wenigstens verhält sich das junge Konchiolin so, das alte ist nach Voit viel unlöslicher. Es gibt die Biuret- und Xanthoprotein- und Millonsche Reaktion. Ein Kohlehydrat wurde nicht gefunden, ebensowenig Jod, dagegen enthält die Substanz Schwefel und nach Voit auch Eisen, gibt aber nach Wetzel keine Schwefelbleireaktion. In den Muschelschalen ist das Conchiolin in deutlichen Lamellen angeordnet, die verschieden gefärbt sind, aber keine erheblichen chemischen Differenzen zeigen. Außerdem bestehen nach Engel die Eier von Schneckenarten — er untersuchte *Murex* — aus Conchiolin.

7. Amyloid.

Das Amyloid ist eine Substanz, die dem normalen Körper fremd ist, und die sich nur unter pathologischen Verhältnissen bildet. Es kommt in zweierlei Gestalten vor, einmal in Form der sogenannten *Corpora amylacea* im Gehirn und an anderen Orten, dann aber in massenhaften Ablagerungen von amyloider Substanz in dem Parenchym der Leber, Milz, Niere usw. bei der Amyloiddegeneration oder speckigen Entartung dieser Organe, wie sie bei chronischen Eiterungen, Kachexien usw. auftritt. Entdeckt wurden beide Formen von Virchow[1]), der das Amyloid seiner Farbenreaktionen wegen anfangs für ein Kohlehydrat hielt und ihm daher seinen Namen gab. Erst die Untersuchungen von Schmidt[2]) und Friedreich und Kékulé[3]) und Kühne und Rudneff[4]) stellten die Eiweißnatur des Amyloids fest. Das Amyloid bildet glänzende, homogene Schollen; bei massenhafter Entwickelung sind die Organe vergrößert, derb, fast holzartig und sehen eigentümlich speckig und glasig aus. Nach Krawkow[5]) soll regelmäßig in der gesunden Aorta, gelegentlich auch in altem Knorpel ein Körper vorkommen, der die Eigenschaften des Amyloids zeigt; danach wäre das Amyloid kein ausschließlich pathologisches Produkt.

Charakteristisch für das Amyloid sind einige Farbenreaktionen:

1. Mit einer Jodjodkaliumlösung färbt es sich nicht hellgelb wie anderes Gewebe, sondern dunkelbraunrot oder mahagonibraun; behandelt

[1]) R. Virchow, Virchows Arch. 6, 135, 268, 416 (1853). — [2]) C. Schmidt, Liebigs Ann. 110, 250 (1859). — [3]) N. Friedreich u. A. Kékulé, Virchows Arch. 16, 50 (1859). — [4]) W. Kühne u. Rudneff, ibid. 33, 66 (1865). — [5]) N. P. Krawkow, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 40, 195 (1897).

man das mit Jod gefärbte Amyloid mit Schwefelsäure oder mit Chlorzinklösung, so wird es noch dunkler braun oder feuerrot oder violett oder mehr blau oder grün; mitunter tritt auch schon bei der Behandlung mit Jodlösung allein eine Violettfärbung auf.

2. Mit Methylviolett färbt sich das Amyloid schön rubinrot, mitunter auch mehr rosa oder rotviolett, nicht blau oder blauviolett wie die normalen Gewebe.

Dargestellt wurde das Amyloid außer von den Genannten von Tschermak[1]), Krawkow[2]), Ludwig[3]), Kostjurin[4]), Modrzejewski[5]), Cohn[6]), Oddi[7]) und Mayeda[8]). Sie entfernten die anderen Gewebebestandteile durch kochendes Wasser, verdünnte Alkalien und Pepsinsalzsäure und behielten das unlösliche Amyloid zurück. Indessen widersprechen sich die Angaben der Autoren über die Löslichkeit des Amyloids in Alkalien und über seine Angreifbarkeit durch Pepsinsalzsäure; es scheint, daß es dabei zum Teil auf die verschiedene Mächtigkeit des Amyloids ankommt. In früherer Zeit, in der langdauernde Eiterungen häufiger waren als heute, hat man vielleicht viel mächtigeres Amyloid in Händen gehabt. Mayeda hat in Kossels Laboratorium die sorgfältig zerkleinerten Organe (Milz und Niere) mit viel 0,1- bis 0,2 proz. Ammoniak von Nucleinsubstanzen und anderem Eiweiß befreit, den Rückstand gut mit Wasser gewaschen, das im Rückstand befindliche Amyloid mit 0,5- bis 1 proz. Barytwasser in 10 bis 15 Minuten gelöst, mit Salzsäure ausgefällt, mit Wasser gewaschen und mit Alkohol und Äther getrocknet. Bei der Amyloidleber erwies es sich als zweckmäßig, das Organ erst in Alkohol zu härten, und dann länger mit Ammoniak zu behandeln. Normale Organe enthalten kein Eiweiß, das sich in Barytwasser von 0,5 Proz. löst, und in Ammoniak von 0,2 Proz. nicht.

Folgende Analysen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
53,58	7,0	15,04	—	Friedreich u. Kékulé
—	—	15,56	—	Schmidt
—	—	15,53	1,3	Kühne u. Rudneff
53,01	7,0	16,20	1,56	Tschermak
—	—	14,9	—	Mayeda, Leber
—	—	15,0	—	„ Milz

[1]) A. Tschermak, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 343 (1894). — [2]) N. P. Krawkow, Arch. f. eperiment. Path. u. Pharm. 40, 195 (1897). — [3]) E. Ludwig, Wiener med. Jahrb. 82, 183 (1886). — [4]) S. Kostjurin, ibid. 82, 181 (1886). — [5]) E. Modrzejewski, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 1, 426 (1873). — [6]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 153 (1896). — [7]) Ruggero Oddi, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 33, 376 (1893). — [8]) M. Mayeda, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 469 (1909).

www.libtool.com.cn

In 100 g Amyloid sind von Mayeda gefunden:

Histidin	2,3 g
Arginin	7,8 g
Lysin	2,7 g
Ammoniak	0,4 g
Tyrosin (Modrzejewski)	3,9 g

Modrzejewski fand auch Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure.

Das Amyloid gibt alle Farbenreaktionen, bis auf die Schwefelbleireaktion, die Tschermak vermißte. Ein Kohlehydrat fanden weder Kühne und Rudneff, noch Cohn. Dagegen fand Oddi in amyloiddegenerierten Organen die daselbst sonst fehlende Chondroitinschwefelsäure (siehe bei den Mucoiden), die Mörner und Schmiedeberg als Bestandteil des Chondromucoids bzw. des Knorpels gefunden hatten, und Krawkow glaubte sie, bzw. ihre Spaltungsprodukte, aus isoliertem Amyloid darstellen zu können. Mayeda vermißte sie aber.

Das Amyloid ist in kaltem Wasser und Salzlösungen ganz unlöslich, durch tagelanges Erhitzen mit Wasser geht es nach Kühne und Rudneff auch nur zum Teil in Lösung, leichter nach Tschermak durch Erhitzen unter Druck. In Säuren löst sich nach Kühne und Rudneff und Krawkow derbes Amyloid nur sehr schwer, fein verteiltes nach Ludwig und Tschermak dagegen schon in 4proz. Salzsäure, auch organischen Säuren. Von der Löslichkeit in Alkalien und der Verdaulichkeit in Pepsinsalzsäure war schon die Rede. Durch vorhergehende Einwirkung von Natronlauge wird die Verdaulichkeit für Pepsin erhöht (Mayeda). Durch Pepsin entstehen Albumosen und Peptone, dagegen kein Histopepton. Die Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung und der Alkalispaltung geben nach Tschermak die beiden Farbenreaktionen des Amyloids noch sehr schön, zum Teil ausgesprochener als die Muttersubstanz.

8. Ichthylepidin.

Mörner[1]) fand in den Fischschuppen zusammen mit einem Kollagen ein besonderes Eiweiß, das Ichthylepidin. Es bildet etwa 20 Proz. der gewöhnlichen Schuppen der Teleostier, fehlt dagegen bei den Ganoidschuppen. Von Teleostiern fehlt es nur in den Schuppen der Schleie[2]). Weitere Angaben über das Vorkommen machen Green und Tower[3]).

Folgende Analysen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
50,87	6,56	15,69	1,02	Abderhalden u. Voitinovici[4])
—	—	15,98	1,09	Mörner[1])

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 125 (1897). — [2]) Derselbe, ibid. 37, 88 (1902). — [3]) E. H. Green u. R. W. Tower, ibid. 35, 196 (1902). — [4]) E. Abderhalden und A. Voitinovici, ibid. 52, 368 (1907).

In 100 g fanden Abderhalden und Voitinovici[1]):

Glykokoll	5,7 g	Glutaminsäure	9,2 g
Alanin	3,1 g	Prolin	6,7 g
Leucin	15,1 g	Tyrosin	1,0 g
Asparaginsäure	1,2 g		

Es gibt die Biuret-, Xanthoprotein-, Schwefelblei- und eine besonders ausgeprägte Millonsche Reaktion, die es von dem Kollagen unterscheidet. Es gibt die Adamkiewiczsche Reaktion nicht und liefert bei der Spaltung kein Kohlehydrat. Es ist in Wasser unlöslich, auch beim Kochen, selbst mit überhitztem Wasserdampf nur teilweise löslich. In verdünnten Säuren und Alkalien ist es in der Hitze, in konzentrierten auch in der Kälte löslich. Pepsin und Trypsin lösen es auf.

9. Andere Gerüsteiweiße (Albumoide).

Unter dem Namen Albumoide, der eigentlich nur ein seltener gebrauchtes Synonym für Albuminoide ist, sollen eine Anzahl Substanzen zusammengefaßt werden, die sonst nicht unterzubringen sind, und die eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften haben. Sie bilden die *Membranae propriae* mancher Drüsen, die Glasmembranen und ähnliches, das Sarkolemm, den festen Bestandteil der Linse usw. Chemisch ist über diese Körper meist herzlich wenig bekannt, vor allem, weil sie meist in sehr geringer Menge vorhanden sind.

In bezug auf Löslichkeit und Verdaulichkeit erinnern sie an das leimgebende Gewebe, von dem sie sich aber dadurch scharf unterscheiden, daß sie kein Glutin liefern. Am meisten aber gleichen sie, wie vielfach betont wird, dem koagulierten Eiweiß. Wenn man Eiweiß koaguliert und dann trockener Hitze von etwa 115° aussetzt, so wird es, wie Kühne und Smith[2]) beschreiben, ohne seine Zusammensetzung zu ändern, allmählich immer fester, härter und schwerer löslich und endlich nahezu unlöslich und unverdaulich. Einem derartigen Präparate ähneln die hier zu beschreibenden Albumoide mehr oder weniger, ohne daß damit natürlich über ihren genetischen Zusammenhang mit dem Eiweiß etwas ausgesagt würde. Sie bleiben zurück, wenn man aus einem Gewebe alle in Wasser, Salzlösungen oder verdünnten Alkalien löslichen Eiweißkörper herauslöst.

Im übrigen sind die Unterschiede der einzelnen Körper zu groß, um eine gemeinsame Beschreibung zu gestatten.

Sarkolemm, Membranin und Verwandte.

Das Sarkolemm ist von Chittenden[3]) in bezug auf sein Verhalten zu den Verdauungsenzymen histologisch untersucht und dadurch seine

[1]) E. Abderhalden u. A. Voitinovici, Zeitschr. f. physiol. Physiol. 52, 368 (1907). — [2]) H. Smith, Zeitschr. f. Biol. 19, 469 (1893). — [3]) R. H. Chittenden, Untersuch. a. d. Heidelberger Physiol. Institut 3, 171 (1879); auch H. F. A. Sasse, ibid. 2, 433 (1877).

www.biodiversitylibrary.org

Trennung von den löslichen Eiweißkörpern des Muskels, wie von dem kollagenen Gewebe herbeigeführt worden. Es wird von Trypsin ohne weitere Vorbereitung verdaut, dagegen durch Osmiumsäure ganz unverdaulich gemacht, was beides bei den Bindegewebsfibrillen nicht der Fall ist. Ebenso verhält sich der häutige Teil der Schwannschen Scheide, sehr ähnlich die *Membranae propriae* der Harnkanälchen, der Magendrüsen und des Pankreas, sowie die Substanz, aus der die Linsenkapsel und die Descemetsche Membran bestehen. Die letztere bezeichnet Mörner[1]) als Membranin. Er hat sie auch dargestellt: sie ist in Wasser, Salzlösungen, kalten verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslich, löst sich aber beim Kochen in Wasser, Säuren oder Alkalien zu einer nicht gelatinierenden Flüssigkeit. Es gibt eine deutliche Biuret- und Schwefelbleireaktion, die Furfurolreaktionen schwach, dagegen eine außerordentlich intensive Millonsche und Xanthoproteinreaktion. Durch Kochen mit Säuren wird eine reduzierende Substanz abgespalten, die nicht von einer Mucinbeimengung herrührt. Von der Zusammensetzung ist bestimmt:

N 14 bis 14,86, S 0,9 Proz.

Das Membranin der Descemetischen Membran ist in Säuren und Alkalien und für die Fermente schwerer löslich als das der Linsenkapsel.

Im Muskel bleibt nach v. Holmgren[2]) nach Entfernung der löslichen Substanzen ein in Wasser und Salzlösungen unlöslicher, in Alkali löslicher Eiweißkörper zurück, der bei 60° koaguliert. Ob es sich um das Eiweiß des Sarkolemms oder um geronnenes Myosin handelt, steht dahin. Die Koagulationstemperatur ist 60°, die Zusammensetzung:

C 52,7, H 7,2, N 15,84 bis 16,66, S 1,2 bis 1,3 Proz.

Osseoalbumoid und Chondroalbumoid.

In analoger Weise entfernten Hawk und Gies[3]) aus Knochenpulver alles lösliche Eiweiß, Mucoid und Glutin; im Rückstand fand sich in kleiner Menge ein Eiweißkörper, den sie analysiert haben und als Osseoalbumoid bezeichnen.

Ein ganz ähnliches Albumoid ist am Aufbau des Knorpels beteiligt[3])[4]), aber in noch kleinerer Menge vorhanden. Die Analysen ergaben:

C 50,16, H 7,03, N 16,17, S 1,18 Proz. Knochen,
C 50,46, H 7,05, N 14,95, S 1,86 „ Knorpel.

Das Albumoid der Linse.

Es ist von Mörner[5]) beschrieben worden, nachdem früher Knies[6]) festgestellt hatte, daß die kataraktöse Linse kein Keratin enthält, sondern

---

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 233 (1893). — [2]) J. F. v. Holmgren, Malys Jahresber. f. Tierchem. **23**, 360 (1893). — [3]) P. B. Hawk u. W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **7**, 340 (1902). — [4]) C. T. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889). — [5]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893). — [6]) M. Knies, Untersuch. a. d. Physiol. Institut Heidelberg **1**, 114 (1877).

durch Pepsin verdauliches Eiweiß. Das Albumoid ist in Wasser und Salzlösungen nicht, in Essigsäure und Ammoniak sehr schwer, in sehr verdünnter Salzsäure oder Kalilauge dagegen leicht löslich. Aus den Lösungen wird es durch Neutralisation gefällt, ferner wird es durch Ferrocyanwasserstoffsäure gefällt. Chlornatrium und Natriumsulfat salzen bei voller, Ammonsulfat und Magnesiumsulfat schon bei Halbsättigung aus. Die Koagulationstemperatur bestimmte Mörner zu 43 bis 47° C, also sehr niedrig. Das Albumoid gibt die Millonsche, Xanthoprotein-, Adamkiewiczsche, Liebermannsche und Schwefelbleireaktion. Ein Kohlehydrat war nicht abzuspalten. Die Zusammensetzung ist:

C 53,12, H 6,8, N 16,62, S 0,79 Proz.

Das Albumoid bildet zusammen mit zwei Globulinen, dem α- und β-Kristallin, die Linsenfasern. Bei den von Mörner untersuchten Linsen von ausgewachsenen Rindern bildet das Albumoid 48 Proz. der Eiweißkörper, 17 Proz. der frischen Linse; seine Menge hängt indessen vom Alter ab; in den inneren, älteren Schichten ist es viel reichlicher vorhanden als in den jungen äußeren.

Die Grundsubstanz der *Chorda dorsalis.*

Stenberg[1]) stellte fest, daß die *Chorda dorsalis* der Neunaugen, ein an festen Bestandteilen sehr armes Gewebe, kein Mucin oder Kollagen enthält, dagegen einen in Säuren schwerer, in Alkalien leichter löslichen Eiweißkörper, der durch Pepsin und Trypsin aufgelöst wird. Kossel[2]) untersuchte dann die *Chorda dorsalis* des Störs und fand ebenfalls weder Glutin noch ein Mucin oder Mucoid, dagegen einen Eiweißkörper, der sich in Alkalien ziemlich leicht löst, von Säuren gefällt wird und ebenfalls durch Pepsin leicht verdaut werden kann. Die Zusammensetzung ist:

C 51,8, H 7,7, N 15,8 Proz.

Das Reticulin.

Mit diesem Namen bezeichnet Siegfried[3]) einen Körper, der zusammen mit Kollagen das retikuläre Gewebe der Darmmucosa bildet. Siegfried behandelte die Schleimhaut des Dünndarms von Schweinen gründlich erst mit Trypsin und Soda, dann mit kochendem Wasser und entfernte so Glutin, alle Zellbestandteile usw. Es blieb dann ein in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien, Pepsin und Trypsin unlösliches Pulver zurück, das Reticulin, das reichlich Schwefel und außerdem Phosphor, und zwar organisch gebundenen enthielt. Die Zusammensetzung ist:

C 52,88, H 6,97, N 15,63, S 1,88, P 0,34 Proz.

---

[1]) S. Stenberg (bei Retzius), Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abteil. 1881, S. 105. — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 331 (1891). — [3]) M. Siegfried, Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1892 [vorläufige Mitteil.]; Habilitationsschrift, Leipzig 1892; Journ. of Physiol. **28**, 319 (1902).

www.libtool.com.cn

Das Reticulin gibt die Biuret-, Xanthoprotein-, Adamkiewiczsche und Schwefelblei-, nicht aber die Millonsche Reaktion. Beim Kochen mit Salzsäure liefert es Lysatinin, viel Aminovaleriansäure, ferner Ammoniak und Schwefelwasserstoff, dagegen wenig oder keine Glutaminsäure, kein Tyrosin und kein Kohlehydrat. — Durch Kochen mit überhitztem Wasser, besser durch Natronlauge, entstehen Albuminate, Albumosen und Peptone. — Vor allen anderen Gerüsteiweißen zeichnet sich das Reticulin also durch seinen Phosphorgehalt aus.

Ferner gehört zu den Albumoiden nach Sukatschoff[1]) die früher für Chitin gehaltene Cuticula des Regenwurms.

Anhang: **Melanine.**

Unter den Melaninen versteht man dunkle, schwarze oder braune, auch rotbraune Pigmente, die in den Haaren, der Haut, in der Chorioidea des Auges und in solchen Geschwülsten vorkommen, die von pigmentierten Geweben, am häufigsten von der Haut, ausgehen. Da sie qualitativ aus denselben Elementen bestehen wie die Eiweißkörper, so betrachtet man die Melanine als Abkömmlinge der Eiweiße, und ihre Besprechung an dieser Stelle wird dadurch gerechtfertigt.

Außerdem ist bereits S. 42 ff. davon die Rede gewesen, daß einzelne Eiweißspaltungsprodukte, besonders das Glucosamin und das Tryptophan, die Neigung besitzen, beim Kochen mit Säuren in dunkle, schwarze oder braune Substanzen von unbekannter Konstitution überzugehen, die sogenannten Huminsubstanzen.

Schmiedeberg[2]) hat nun darauf aufmerksam gemacht, daß diese Körper in Zusammensetzung und Reaktionen eine erhebliche Ähnlichkeit mit den Melaninen besitzen; er nennt sie Melanoidine, und er und Nencki[3]) vermuten, daß auf diese Weise die Melanine aus dem Eiweiß hervorgehen könnten. Die Ähnlichkeit zwischen den Huminen und den Melaninen kann indessen sehr wohl eine rein äußerliche sein.

Von größerem Interesse sind die Untersuchungen über die sogenannte Tyrosinase von Bertrand[4]), Gonnermann[5]) u. a. Es ist das ein in absterbenden Pflanzenzellen auftretendes Ferment, das Tyrosin in Homogentisinsäure überführt und dadurch das Schwarzwerden bzw. Dunkelwerden von Rübensäften, angeschnittenen Stengeln usw. herbeiführt. Biedermann[6]), v. Fürth und Schneider[7]) und Przibram[7]) haben die Tyrosinase auch bei Tieren gefunden, im Sekret des Mittel-

[1]) B. Sukatschoff, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **66**, 377 (1899). — [2]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **39**, 1 (1897) [vgl. auch die Literatur auf S. 42]. — [3]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 560 (1895); C. Beitler, ibid. **31**, II, 1604 (1898). — [4]) Bertrand, Compt. rend. **122**, 1215 (1896); vgl. H. Steudel, Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 372. — [5]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 289 (1900). — [6]) W. Biedermann, ibid. **72**, 105 (1898). — [7]) O. v. Fürth u. H. Schneider, Hofmeisters Beitr. **1**, 229 (1901).

darms des Mehlwurms [1]), in der Hämolymphe von Schmetterlingen und im Tintenbeutel von Sepia [2]). Sie verwandelt Tyrosin, nach v. Fürth und Schneider aber auch Brenzkatechin, Hydrochinon, Suprarenin und Oxyphenyläthylamin in dunkle Körper, die in ihren Eigenschaften den Melaninen sehr nahe stehen. Diese Umwandlung ist wie die Melaninbildung eine Oxydation. Ducceschi [2]) konnte Tyrosin auch durch vorsichtige Oxydation mit Chloraten in dunkelgefärbte Körper verwandeln. v. Fürth und Jerusalem [3]) haben nun gezeigt, daß das Produkt, das durch die Einwirkung der Tyrosinase aus Tyrosin entsteht, die größte Ähnlichkeit mit den natürlichen Melaninen hat, so daß hier ein wirklicher Zusammenhang mit einem der Eiweißspaltungsprodukte besteht. Es ist schon auf S. 29 davon die Rede gewesen, daß die Tyrosinase aus tyrosinhaltigen Peptiden blaue und grüne Farben macht [4]), so daß also das Tyrosin die Muttersubstanz eines guten Teiles der natürlichen Farben sein könnte.

Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf Melanine aus Geschwülsten. Farbstoffe aus menschlichen Melanosarkomen, meist Lebermetastasen, sind, abgesehen von älteren Angaben, die nur partielle Analysen enthalten, untersucht worden von Berdez und Nencki [5]) — sie nennen den Körper Phymatorhusin —, von Mörner [6]), Miura [7]), Brandl und Pfeiffer [8]), Hensen und Nölke [9]), Schmiedeberg [10]), Zdanek und v. Zeynek [11]), v. Zumbusch [12]) und Wolff [13]). Ferner haben Berdez und Nencki [5]), Nencki und Sieber [14]), Riesser und Rona [15]) und v. Fürth und Jerusalem [16]) das Hippomelanin, den Farbstoff aus den melanotischen Geschwülsten eines Schimmels, analysiert.

Den schwarzen Farbstoff der Haare und der Negerhaut untersuchten Sieber [17]), Nencki und Sieber [14]) und Abel und Davis [18]), den der Chorioidea Scherer [19]), Sieber [17]), Landolt [20]) und Spiegler [21]).

---

[1]) W. Biedermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 105 (1898). — [2]) O. v. Fürth u. H. Schneider, Hofmeisters Beitr. **1**, 229 (1901). — [3]) Derselbe u. E. Jerusalem, ibid. **10**, 131 (1907). — [4]) E. Abderhalden u. M. Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 331; **57**, 329 (1908). — [5]) J. Berdez u. M. Nencki, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **20**, 346 (1885). — [6]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 66 (1886); **12**, 229 (1887). — [7]) M. Miura, Virchows Archiv **107**, 250 (1887). — [8]) J. Brandl u. L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol. **26**, 348 (1890). — [9]) H. Hensen u. Nölke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **62**, 347 (1899). — [10]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **39**, 1 (1897). — [11]) E. Zdanek u. R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 493 (1902). — [12]) L. v. Zumbusch, ibid. **36**, 510 (1902). — [13]) H. Wolff, Hofmeisters Beitr. **5**, 476 (1904). — [14]) M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **24**, 17 (1888). — [15]) O. Riesser u. P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 143 (1908); **61**, 12 (1909). — [16]) O. v. Fürth u. E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **10**, 131 (1907). — [17]) Nadine Sieber, Arch. f. eperiment. Path. u. Pharm. **20**, 362 (1885). — [18]) Abel u. Davis, Journ. of experiment. med. **1**, 361 (1896), zitiert nach Schmiedeberg, Anm. 9. — [19]) J. Scherer, Liebigs Ann. **40**, 1 (1841). — [20]) H. Landolt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 192 (1899) [daselbst auch die ältere Literatur]. — [21]) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. **10**, 253 (1907).

www.hbtool.com.cn

Das Melanin aus den Tintenbeuteln der Sepia ist von Nencki und Sieber [1]) und Palladino [2]) analysiert worden. Den schwarzen Farbstoff der Schafwolle untersuchte Gortner [3]), den aus weißen und schwarzen Haaren von Pferden und Schafen Spiegler [4]).

Die Melanine der Geschwülste sind in trockenem Zustande schwarze, glänzende Massen, als feines Pulver sehen sie heller, mehr braun, ein Präparat von Hensen und Nölke ockergelb aus. Sie sind in Wasser, neutralen Salzlösungen, Alkohol, Amylalkohol, Äther, Chloroform, Benzol usw. unlöslich, auch in verdünnten Säuren sind sie unlöslich, in stärkeren dagegen, etwa Essigsäure von 50 Proz., ist ein kleiner Teil löslich, den Mörner für sich untersucht und von etwas abweichenden Eigenschaften gefunden hat. In Alkalien, Ammoniak oder kohlensauren Alkalien lösen sich die Melanine dagegen leicht zu einer, bei stärkerer Konzentration schwarz- oder braunroten, in größerer Verdünnung gelbbraunen Flüssigkeit auf. v. Fürth und Jerusalem fanden Hippomelanin auch in Laugen schwer löslich; nur durch die Kalischmelze war es in Lösung zu bringen. Rauchende Salpetersäure löste unter Entwickelung rotbrauner Dämpfe.

Aus der alkalischen Lösung werden die Melanine durch Ansäuern gefällt, ebenso durch Barythydrat, Bleiacetat oder Sättigen mit Magnesiumsulfat. Zur Darstellung aus den Geschwulstmassen diente gewöhnlich deren Extraktion mit Wasser; dabei wird der Farbstoff in eine feine Suspension verwandelt, aus der er durch Phosphatniederschläge mitgerissen wird. Zum Zwecke der Reindarstellung wird der Farbstoff wiederholt in Alkalien gelöst und durch Säuren gefällt.

Spektroskopisch untersucht, zeigen die Melanine keine deutlichen Streifen, sondern nur eine gleichmäßige Verdunkelung, die bei *D* beginnt, um spätestens von *b* an absolut zu werden.

Die Färbekraft der Melanine ist nicht sehr groß; nach Hensen und Nölke hat Harn, der 0,1 Proz. Melanin enthält, etwa die Farbe dunklen Bieres. Dafür fanden Nencki und Berdez in einer Leber 300 g Melanin.

Bei der Art der Darstellung und als amorphe Körper bieten die Melanine durchaus keine Gewähr, daß sie von den Resten des Blutfarbstoffes, des Eiweiß usw. wirklich befreit sind. Die Analysen zeigen große und regellose Verschiedenheiten, so daß der Gedanke nicht abzuweisen ist, daß man in der Regel Gemenge analysiert hat, von denen das Melanin nur ein Teil war, und es soll daher von der Wiedergabe der sämtlichen Analysen abgesehen werden. Als typisch seien nur folgende angeführt:

---

[1]) M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **24**, 17 (1888). — [2]) R. Palladino, Biochem. Zeitschr. **16**, 37 (1909). — [3]) R. A. Gortner, Journ. of Biolog. Chem. **8**, 341 (1910). — [4]) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. **4**, 40 (1903).

www.libool.com.cn

Hippomelanin (Berdez u. Nencki)	C 53,6,	H 3,88,	N 10,48,	S 2,83 Proz.
Roßhaare (Nencki u. Sieber) . .	C 58,44,	H 5,55,	N 11,7,	S 3,64 „
Sepia „ „ . .	C 56,34,	H 3,61,	N 12,34,	S 0,52 „

Gemeinsam ist allen Melaninen der hohe Kohlenstoff- und niedrige Wasserstoffgehalt, was mit der Herkunft aus dem Tyrosin gut übereinstimmen würde. Einige sind schwefelfrei gefunden worden, andere dagegen zeigen einen sehr hohen Schwefelgehalt von 7 bis 10 Proz. Auch sind sowohl eisenfreie Melanine, wie solche mit recht hohem Eisengehalt beschrieben worden. Dem Eisengehalte wurde deshalb eine große Aufmerksamkeit geschenkt, weil man von ihm eine Entscheidung darüber erhoffte, ob die Melanine Abkömmlinge des Blutfarbstoffs seien oder nicht.

Besondere Reaktionen der Melanine sind nicht bekannt; die Eiweißreaktionen geben sie nicht. Nach Eiweißspaltungsprodukten ist wiederholt gesucht worden, so von Zdanek und v. Zeynek, v. Zumbusch, Nencki und Sieber und Berdez. Doch konnten weder die Basen, noch Phenol, Leucin, Tyrosin oder Cystin gefunden werden. Nur Indol und Skatol wurde von Hoppe-Seyler[1]) und Berdez und Nencki gefunden, außerdem Ameisensäure, Bernsteinsäure und Nitrile. Skatol bzw. Indol fanden auch Spiegler und Landolt im Melanin der Chorioidea. Riesser und Rona fanden in Hippomelanin Guanidin, bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd, wobei das Melanin in Lösung ging, fanden sie Oxalsäure und Ammoniak. Spiegler fand im Haarpigment einen Körper, den er für Methyldibutylessigsäure hält, Wolff glaubt im Geschwulstmelanin Xyliton gefunden zu haben.

In einigen der angeführten Fälle von Melanosarkom ging das Melanin auch in den Harn über, sei es als solches, sei es als Melanogen, aus dem erst durch Oxydation das dunkle Melanin entsteht. Dann wird ein Harn von normaler Farbe entleert, der aber auf Zusatz von Salpetersäure, Kaliumbichromat und Schwefelsäure, Bromwasser oder Eisenchlorid die dunkle Melaninfarbe annimmt. Miura ist es auch in einigen Fällen gelungen, nach Einführung von Melanin in die Bauchhöhle von Kaninchen im Harn Melanogen aufzufinden.

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 179 (1891).

www.libtool.com.cn

Die Proteide oder die zusammengesetzten Eiweißkörper.

Die Proteide sind Verbindungen eines oder mehrerer Eiweißkörper mit einem Körper, der kein Eiweiß ist, einer „prosthetischen Gruppe[1])“. Diese letztere bedingt ihre besonderen Eigenschaften und ihre Einteilung.

Die sehr reaktionsfähigen Eiweißkörper gehen mit vielen chemischen Stoffen Verbindungen ein, die in Kap. V und VI beschrieben sind. Auch aus den Geweben und Körperflüssigkeiten lassen sich Verbindungen des Eiweiß mit Lecithin in Lösung bringen, die Hoppe-Seyler[2]) und Liebermann[3]) unter dem Namen Lecithalbumin beschrieben haben. Mit dem Namen Lipoproteide bezeichnet Bondi[4]) synthetische Verbindungen von Aminosäuren und Peptiden mit Fettsäuren. Hier sollen aber nur die vier Gruppen eingehender besprochen werden, die bisher als gut gekannte Individuen in der Natur aufgefunden sind, die Phosphoproteide, die Nucleoproteide, die Glykoproteide und die Hämoglobine und Verwandte.

I. Die Phosphoproteide.

Die Phosphoproteide sind phosphorhaltige saure Eiweißkörper. Sie sind anfangs mit den ebenfalls phosphorhaltigen sauren Nucleoproteiden zusammengeworfen worden, mit denen sie auch das eigentümliche Verhalten gegen Pepsinsalzsäure gemeinsam haben. Als dann die Nucleinsäure, der charakteristische Paarling der Nucleoproteide entdeckt wurde, trennte man die beiden Gruppen[5])[6]), behielt aber für die hier zu besprechende Gruppe den Namen Nucleoalbumine (im Gegensatz zu den Nucleoproteiden) bei. Erst allmählich ergab sich, daß die Nucleoalbumine den Nucleoproteiden recht fern stehen[7]). Es erscheint richtig,

---

[1]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181; 1893, S. 157. — [2]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. S. 215 (1868). — [3]) L. Liebermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 50, 25 (1891). — [4]) S. Bondi (mit Th. Frankl und F. Eissler), Biochem. Zeitschr. 17, 543, 553, 555 (1909); 23, 499 (1910). — [5]) A. Kossel, Verh. d. Berl. physiol. Ges., Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Physiol. Abteil., 1891, S. 181; L. Lilienfeld, ibid. 1892, S. 128. — [6]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 19 (1893). — [7]) A. Kossel u. A. Neumann, ibid. 22, 74 (1896); A. Neumann, Arch. f. (Ann. u.) Physiol., Physiol. Abteil., 1898, S. 374 [Verhandl. d. Berliner physiol. Gesellsch.].

www.hbbooks.com.cn

dem auch im Namen Ausdruck zu geben und die betreffenden Körper, die mit den Zellkernen gar nichts zu tun haben, einfach Phosphoproteide zu nennen, wie dies auch die englische und die amerikanische Nomenklaturkommission tun. Fraglich ist es, ob man die Phosphoproteide, wie es hier geschieht, als Proteide bezeichnen, oder sie, wie es früher geschah, als einfache, aber phosphorhaltige Eiweißkörper auffassen will. Sie werden hier im Gegensatz auch zu den zwei ersten Auflagen dieses Buches als Proteide behandelt, weil nach den Angaben von Bayliss und Plimmer[1]) die Phosphorsäure ebenso leicht aus ihnen abgespalten werden kann, wie die entsprechenden prosthetischen Gruppen aus den anderen Proteiden.

Das am meisten untersuchte Glied der Gruppe ist das Casein. Ferner gehören dazu die Vitelline aus Eiern, eine Anzahl Phosphoproteide, die physikalisch zu den Schleimsubstanzen gehören, und Phosphoproteide aus dem Zellprotoplasma drüsiger Organe. Die Phosphoglykoproteide werden bei den Glykoproteiden besprochen.

Behandelt man die Phosphoproteide mit 1 proz. Natronlauge, so wird ihr gesamter Phosphor als Phosphorsäure, PO_4H_3, abgespalten[1])[2]). Die Phosphorsäure muß demnach bis auf weiteres als die „prosthetische Gruppe" dieser Eiweißkörper angesehen werden. Über die Art und Weise, wie sie mit dem Eiweiß vereinigt ist, weiß man nichts, ebensowenig darüber, ob sie nicht etwa erst aus einem anderen Körper hervorgeht. Doch unterscheidet sich der Phosphor der Phosphoproteide hierdurch leicht von allen anderen organischen Phosphorverbindungen, die im Körper vorkommen, und kann auf diese Weise gut bestimmt werden[2])[3]). Durch Säure findet diese Abspaltung von Phosphorsäure nicht statt, auch nicht durch stärkere Säuren. Trypsin spaltet Phosphorsäure ab[4]), aber nur einen kleinen Anteil, der Rest wird in einen wasserlöslichen, noch unbekannten organischen Körper verwandelt, aus dem durch Alkali die Phosphorsäure weniger leicht abgespalten wird, als aus dem ursprünglichen Phosphoproteid[1]). Noch weniger Phosphorsäure spaltet Papayotin ab[1]).

Ein wichtiges Charakteristikum der Phosphoproteide ist ihr zuerst von Lubavin[5]) beschriebenes Verhalten gegen Pepsinsalzsäure, das am Casein oft studiert wurde. Deren Einwirkung verläuft, nach den Untersuchungen von Salkowski[6]) und Willdenow[7]) in drei Stadien;

---

[1]) R. H. Aders Plimmer u. W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. **33**, 439 (1906). — [2]) R. H. Aders Plimmer und F. H. Scott, ibid. **38**, 247 (1909). — [3]) E. Masing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 161 (1910). — [4]) U. Biffi, Virchows Arch. **152**, 130 (1888). — [5]) N. Lubavin, Hoppe-Seylers Med.-chem. Unters., S. 463 (1871). — [6]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, Nr. 23 u. 28; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 401 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 297 (1899); E. Salkowski und M. Hahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 225 (1895); E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 245 (1901); vgl. auch W. v. Moraczewski, ibid. **20**, 28 (1894) und A. Zaitschek, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **104**, 550 (1906). — [7]) Clara Willdenow, Dissertation, Bern 1893.

www.libtool.com.cn

zuerst wird das Phosphoproteid gelöst, zum Teil schon in Albumosen umgewandelt; dann wird ein phosphorhaltiger Komplex abgespalten und zunächst ausgeschieden; endlich geht dieser wieder in Lösung, während die Peptonisation des übrigen Caseins fortschreitet. Bei sehr wirksamem Pepsin kommt es nur zu einer ganz vorübergehenden, geringen Ausscheidung, bei wenig wirksamem kann die Ausscheidung reichlich sein und dauernd bestehen bleiben. Zur Abspaltung von Phosphorsäure kommt es durch Pepsin nicht [1] [2]), oder nur in Spuren [3]).

Eine derartige Ausscheidung läßt sich nun auch bei den Nucleoproteiden beobachten; sie besteht dort aus der Nucleinsäure in Verbindung mit einer gewissen Menge von Eiweiß, und wird Nuclein genannt. Die entsprechende Ausscheidung bei den Phosphoproteiden ist infolgedessen von Kossel [4]) Paranuclein, von Hammarsten [5]) Pseudonuclein genannt worden. Das Para- oder Pseudonuclein oder die Paranucleinsäure, wie sie Salkowski [6]) nennt, ist nicht als reiner Körper dargestellt, sondern enthält Eiweiß. Es enthält mehr Phosphor als die Muttersubstanz, 3 bis 4 Proz. [6]); es ist eine ausgesprochene Säure, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säuren gefällt wird. Auch in Barythydrat ist es nach Giertz [7]) leicht löslich — im Unterschiede zu den echten Nucleinen —, wird aber in der Barytlösung sehr rasch schon bei niederer Temperatur in Acidalbumin, Albumosen und Phosphorsäure zerlegt; auch in anderen alkalischen Lösungen wird es schnell zersetzt.

Die Ausfällung der Paranucleinsäure bei der Pepsinverdauung ist niemals vollständig, und dadurch erklären sich die Angaben von Alexander [8]) u. a. über den Phosphorgehalt der Caseinalbumosen. Salkowski hat die Paranucleinsäure des Caseins durch Ferriammonsulfat gefällt und den Niederschlag mit Natronlauge zersetzt. Levene und Alsberg [9]) lösten das Phosphoproteid mit Ammoniak, säuerten an und fällten den Eiweißanteil mit Pikrinsäure, die Paranucleinsäure mit Alkohol aus. Die Paranucleinsäure fällt Eiweiß [6]) [10]). Sie wird durch Schwermetalle und einen Teil der Alkaloidreagenzien gefällt. Von Trypsin wird das Pseudonuclein aufgelöst, im Darme gut resorbiert und im Harn als Phosphorsäure ausgeschieden [11]). Bei dem meist untersuchten

[1]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, Nr. 23, 28; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 401 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 297 (1899); Derselbe u. M. Hahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 225 (1895); E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 245 (1901); vgl. auch W. v. Moraczewski, ibid. **20**, 28 (1894); A. Zaitschek, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **104**, 550 (1906). — [2]) M. Hahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 225 (1895). — [3]) R. H. Aders Plimmer u. W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. **33**, 439 (1906). — [4]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181. — [5]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1893). — [6]) l. c. — [7]) K. H. Giertz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 115 (1899). — [8]) F. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898). — [9]) P. A. Levene u. C. Alsberg, ibid. **31**, 543 (1900). — [10]) T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896). — [11]) W. Sandmeyer, ibid. **21**, 87 (1895); J. Sebelien, ibid. **20**, 443 (1895).

www.ABBOTT.com.cn

Casein ist die Menge des Pseudonucleins gering, bei den anderen Körpern anscheinend größer, bei einem Ichthulin sah Hammarsten [1]), daß 10 bis 15 Proz. des Eiweiß von Pepsinsalzsäure gefällt werden.

Die Phosphoproteide sind ausgeprochene Säuren; sie röten Lackmuspapier, sind in Wasser als solche nicht löslich, sehr leicht dagegen in Form ihrer Salze mit Alkalien oder Ammoniak; durch Säuren werden sie aus diesen Lösungen frei gemacht und gefällt. Die Lösungen ihrer Salze sind nicht koagulierbar und können daher ohne Veränderung gekocht werden. Dagegen gelingt es bei so schwach saurer Reaktion, daß das Phosphoproteid noch nicht ausfällt, bei vielen von ihnen eine deutliche Koagulation bei einer bestimmten Temperatur zu erzielen. Im übrigen geben sie die gewöhnlichen Fällungsreaktionen der Eiweißkörper. Beim Liegen in nicht gelöstem Zustande werden sie nicht unlöslich; auch sind sie gegen Säuren relativ resistent, durch Alkalien werden sie dagegen leicht zersetzt und verändert.

Dabei sind die Phosphoproteide indessen wie alle Eiweißkörper amphotere Elektrolyte, und bilden auch mit Säuren Salze. Essigsäure löst in der Regel erst in einem starken Überschuß, Salzsäure dagegen schon bei einer Konzentration von 0,5 bis 1 Proz., was von Hammarsten zur Trennung von anderen sauren Eiweißen, z. B. den Mucinen, benutzt worden ist, die erst von stärkeren Säuren gelöst werden. Doch bestehen Differenzen zwischen den einzelnen Phosphoreiweißen, ja selbst den einzelnen Caseinen.

Über Zusammensetzung und Spaltungsprodukte läßt sich nichts Allgemeines sagen.

1. Das Casein.

Das Casein ist der hauptsächliche, charakteristische Eiweißkörper der Milch. Es ist, seiner sauren Eigenschaften wegen, lange für ein Albuminat gehalten und mit den aus den anderen Eiweißkörpern durch Denaturierung entstandenen Alkalialbuminaten zusammengeworfen worden. Erst Hoppe-Seyler [2]) und dann insbesondere Hammarsten [3]) lehrten es als einen eigenen Körper kennen. Die Caseine verschiedener Tiere sind nach Löslichkeit, Fällbarkeit und Spaltbarkeit verschieden [4]), wie weit sie es auch in Zusammensetzung und Spaltungsprodukten sind, erscheint noch fraglich.

---

[1]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **17**, 113 (1905). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **17**, 417 (1859). — [3]) O. Hammarsten, Autoreferat nach dem schwedischen Original in Malys Jahresber. f. Tierchem. **2**, 118 (1872); Königl. Ges. d. Wiss. zu Upsala 1877; Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883). — [4]) A. Dogiel, ibid. **9**, 591 (1885); Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 33; 1902, Suppl., S. 313; F. Soxhlet, Münch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 4; A. Wróblewski, Dissertation, Bern 1894; C. Storch, Monatsh. f. Chem. **23**, 712 (1902); Engel, Biochem. Zeitschr. **13**, 89 (1908); **14**, 234 (1908), s. unten.

www.ibtpol.com.cn

Am meisten untersucht ist das Casein der Kuhmilch, von dem folgende Analysen vorliegen:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	P Proz.	
52,96	7,05	15,65	0,758	0,847	Hammarsten [1])
53,3	7,07	15,91	0,82	—	Chittenden u. Painter [2])
54,0	7,04	15,6	0,771	0,847	Lehmann u. Hempel [3])
53,07	7,13	15,64	0,76	0,8	Ellenberger [4])

Die Differenzen beruhen nicht auf besonderen Schwierigkeiten, die phosphorhaltige Eiweißkörper bei der Elementaranalyse nicht geben [5]), sondern einmal auf der Beimengung des ebenfalls durch Säure fällbaren Globulins, andererseits auf der Schwierigkeit, die Asche ganz zu entfernen. Das Hammarstensche Präparat scheint das reinste zu sein. Die Verbrennungssumme ist 5867 cal. [6]).

In 100 g Kuhcasein sind gefunden:

Glykokoll [7])	0 g	Phenylalanin [13])	3,5 g
Alanin [8]) [9])	0,9 g	Tyrosin [9]) [14]) [15])	4,5 g
Valin [12])	6,69 g	Tryptophan [17])	2,0 g
Leucin [12])	7,92 g	Histidin [18])	2,6 g
Isoleucin [12])	1,43 g	Arginin [18])	4,8 g
Serin [10])	0,43 g	Lysin [18])	5,8 g
Asparaginsäure [9])	1,2 g	Ammoniak [18])	1,8 g
Glutaminsäure [9]) [11])	10,77 g	Cystin [19])	+
Prolin [16])	6,7 g	Oxyprolin [10])	0,23 g

Die drei Basen und das Ammoniak sind auch von Osborne, Leavenworth und Brautlecht [20]) mit nahezu identischem Resultat bestimmt worden. Für Leucin und Isoleucin fand Engeland [16]) mit

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883); **9**, 273 (1885). — [2]) R. H. Chittenden u. H. M. Painter, Studies from the Yale Univers. **2**, 156 [nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **17**, 16 (1887)]. — [3]) W. Hempel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [4]) Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Suppl., S. 313. — [5]) M. Dennstedt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 181 (1907). — [6]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. [2] **44**, 336 (1891). — [7]) K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 174 (1899). — [8]) E. Fischer, ibid. **33**, 151 (1901). — [9]) E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, ibid. **47**, 458 (1906). — [10]) E. Fischer, ibid. **39**, 155 (1903). — [11]) T. B. Osborne u. R. D. Gilbert, Americ. Journ. of Physiol. **15**, 354 (1906). — [12]) P. A. Levene u. D. D. van Slyke, Journ. of Biol. Chem. **6**, 419 (1909). — [13]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 88 [Anm.] (1903). — [14]) R. Cohn, ibid. **22**, 153 (1896). — [15]) F. Reach, Virchows Arch. **158**, 228 (1899). — [16]) R. Engeland, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, III, 4292 (1909). — [17]) F. G. Hopkins u. S. W. Cole, Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901). — [18]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901). — [19]) K. A. Mörner, ibid. **34**, 207 (1901). — [20]) T. B. Osborne, C. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Americ. Journ. of Physiol. **23**, 180 (1908).

ganz anderer Methodik 15 g. Im Casein ist die Diaminotrioxydodekansäure gefunden worden [1]).

Für die Caseine aus verschiedenen Milchen bestimmten Abderhalden und Schittenhelm [2]) und Abderhalden und Langstein [3]) (Frauenmilch) folgende Zahlen:

	Kuh	Ziege	Frau
Glykokoll	0	0	0
Alanin	0,9	1,5	1,2
Leucin	10,5	7,4	8,8
Asparaginsäure	1,2	1,1	1,0
Glutaminsäure	10,7	11,25	10,95
Prolin	3,1	4,62	2,85
Phenylalanin	3,2	2,75	2,8
Tyrosin	4,5	4,95	4,71 u. 4,58

Die Zahlen stehen sich gerade bei den gut bestimmbaren Aminosäuren recht nahe.

Bemerkenswert ist das Fehlen des Glykokolls und der hohe Gehalt an Tyrosin und Tryptophan. Es hängt (vgl. Kap. III) damit zusammen, daß das Casein durch Pepsin und Trypsin sehr leicht zerlegt wird [4]) und bei der Pepsinverdauung keine Heteroalbumose liefert [4]); auch wird es als einziges natives Eiweiß von Erepsin [5]) angegriffen. Trypsin läßt nur einen kleinen Teil, höchstens 15 Proz., ungespalten. Casein nimmt auch im Stoffwechsel durch seine leichte Spaltbarkeit eine Sonderstellung ein [6]). Die Millonsche Reaktion und die Tryptophanreaktionen sind besonders stark, die Schwefelbleireaktion schwach.

Über die Jodcaseine, das Chlorcasein von Habermann und Panzer und das Nitrosubstitutionsprodukt von v. Fürth vgl. Kap. VI.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Salze des Caseins. Es kann zwar wie alle Eiweißkörper auch mit Säuren Salze bilden und ist daher in überschüssigen Säuren leicht löslich, doch überwiegt bei ihm der saure Charakter. In seinen Salzen mit Basen hat es nach Laqueur und Sackur [7]) ein Äquivalentgewicht von 1135 und ist mindestens vier- bis sechsbasisch. Die viel höheren Äquivalentgewichte von 5000 bis 6000, die sich aus den Zahlen von Salkowski [8]), Hammarsten [9]),

[1]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 540 (1904). — [2]) E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, ibid. 47, 458 (1906). — [3]) E. Abderhalden u. L. Langstein, ibid. 66, 8 (1910). — [4]) F. Alexander, ibid. 25, 411 (1898). — [5]) O. Cohnheim, ibid. 35, 134 (1902). — [6]) W. Falta, Verh. d. Naturf. Ges. in Basel 15, Heft 2 (1903); Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1903, Nr. 22; L. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 15 (1900); E. Bendix, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl., S. 309. — [7]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. 3, 193 (1903). — [8]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. 37, 401 (1899). — [9]) O. Hammarsten, Königl. Ges. d. Wiss. zu Upsala 1877.

Lehmann und Hempel [1]) und Söldner [2]) ergeben, beruhen teils auf Hydrolyse, teils sind saure Salze untersucht worden. Söldner [2]) unterschied schon zwei Reihen von Salzen, Courant [3]) deren drei; auch Robertson [4]) sah, daß sich Casein in einer gemessenen Menge Alkali erst schnell, dann von einer bestimmten Stelle ab viel langsamer löst, was auch auf verschiedene Salze hinweist.

Das freie Casein ist in Wasser unlöslich [5]), dagegen sind die neutralen Natrium- und Ammoniumsalze sehr leicht löslich [4]), die sauren Salze sind ebenfalls löslich, doch sind die Lösungen stark opaleszent. Caseinsaures Calcium ist wesentlich schlechter, doch noch leidlich löslich, die Lösung hat aber eine ausgesprochen weiße, „milchige" Farbe; caseinsaures Baryum ist noch schlechter löslich [4]). Das Eucasein ist das Caseinammonium [6]), die Nutrose und das Plasmon [7]) Caseinnatrium.

In der Milch ist das Casein als Caseincalcium enthalten, nach Courant [3]) nicht als neutrales, sondern als Dicaseincalcium, und steht dabei in Verbindung mit phosphorsaurem Kalk. Die Art dieser Beziehung, die insbesondere Courant untersucht hat, ist noch unaufgeklärt. Das Caseincalcium kann als solches die Eigentümlichkeit haben, das gleichzeitig in der Milch vorhandene neutrale Calciumphosphat irgendwie in Lösung bzw. in fein suspendiertem Zustande zu erhalten, oder es kann in der Milch ein eigentliches Doppelsalz von Caseincalcium und Calciumphosphat vorliegen, wie dies Lehmann und Hempel [7]) annehmen; jedenfalls fällt bei jeder Caseinfällung das Calciumphosphat mit aus, und ebenso das gesamte Milchfett, dessen Emulsion auch durch das Caseincalcium vermittelt wird. Es ist daher außerordentlich schwer, das Casein von Fett und von phosphorsaurem Kalk zu befreien [8]) [9]). Um die einzelnen Fettkügelchen der Milch befindet sich eine Hülle, über deren Zusammensetzung Abderhalden und Völtz [10]) folgende Angaben machen: Sie besteht zu etwa 40 Proz. aus anorganischer Substanz, der Rest ist überwiegend Eiweiß, bei dessen Spaltung sich neben anderen Aminosäuren Glykokoll findet, so daß die Hüllen nicht ausschließlich dem Casein angehören können, sondern auch die anderen Eiweißkörper der Milch beteiligt sind [11]). Beim Kochen der Milch verändert sich das Casein vermutlich nicht [12]), die Hautbildung

---

[1]) W. Hempel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [2]) F. Söldner, Dissertation, Erlangen 1888. — [3]) G. Courant, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **50**, 109 (1891). — [4]) T. Br. Robertson, Journ. of Physic. Chem. **14**, 377 (1910). — [5]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 193 (1903). — [6]) E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **37**, 401 (1899). — [7]) W. Praußnitz u. H. Poda, ibid. **39**, 277 (1900). — [8]) W. Hempel, J. Lehmanns Milchuntersuchungen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 558 (1894). — [9]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 156 (1896). — [10]) E. Abderhalden u. W. Völtz, ibid. **59**, 13 (1909). — [11]) Derselbe u. A. Hunter, ibid. **47**, 404 (1906). — [12]) W. Cronheim u. E. Müller, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, N. F., **47**, 45 (1902); H. Conradi, München. med. Wochenschr. 1901, S. 175.

beruht wohl auf der Koagulation der beiden anderen Eiweißkörper der Milch. Doch sind diese Dinge noch wenig aufgeklärt.

Aus den Lösungen dieser Salze, also auch aus der Milch, wird das Casein durch Mineralsäuren in sehr geringer, durch Essigsäure in stärkerer Konzentration gefällt und im Überschusse gelöst; auch Kohlensäure fällt. Die Darstellung des Caseins, wie sie nach Hoppe-Seyler besonders Hammarsten [1]) ausgeführt hat, geschieht so, daß man Milch mit Essigsäure fällt, den Niederschlag in verdünntem Ammoniak oder Natriumcarbonat unter Vermeidung alkalischer Reaktion löst und das Verfahren mehrmals wiederholt. Dann wird das Casein mit Alkohol und Äther gründlich von Fett befreit und nochmals mit Essigsäure und Soda behandelt. Die Entfettung kann man sich sehr erleichtern, wenn man statt der Vollmilch die fabrikmäßig entfettete Magermilch benutzt.

Eine Hitzekoagulation zeigt das Casein, wie erwähnt, nicht, denn die Lösungen seiner Salze können, ohne eine Veränderung zu erleiden, gekocht werden. Auch sonst erfolgt in Lösung keine Zersetzung oder Denaturierung, wenn nur stärker alkalische Reaktion vermieden wird. In ungelöstem Zustande scheint das Casein dagegen empfindlicher zu sein. Wenigstens wird es in trockenem Zustande nach Laqueur und Sackur [2]) schon durch Erwärmen auf 94 bis 100° teilweise unlöslich, während nach Hammarstens [1]) älteren Angaben dies erst beim Erwärmen auf 120 bis 130° der Fall ist. Halliburton [3]) sah eine Veränderung, wenn er in Wasser suspendiertes Casein auf 75° erhitzte. Präparate, die nach Hammarstens Vorschriften sehr gründlich gereinigt und entfettet sind, sind bisweilen für die Verdauungsfermente auffallend schwer angreifbar.

Die Fällungsreaktionen sind die gewöhnlichen der Eiweißkörper; dazu kommt nach Schloßmann [4]) noch das Kalialaun, das bei geeigneter Konzentration das Casein in der Milch ohne die anderen Eiweißkörper ausfällt, im Überschusse wieder löst. Alkohol fällt nach Tebb [5]) erst in einer Konzentration von 90 Proz. Die Gesamteiweiße der Milch werden durch Eintragen von Kupferoxydhydrat oder durch Tannin gefällt [6]).

Das Casein bzw. seine Salze werden durch Kochsalz [7]), durch Magnesiumsulfat [8]) und Natriumsulfat [9]) ausgesalzen, wenn die Flüssigkeit völlig gesättigt ist. Die Grenzen für Ammonsulfat sind für die Hauptmasse des Caseins 2,2 und 3,6 [10]); doch beginnt eine sehr geringe Trübung sich

[1]) O. Hammarsten, Autoreferat in Malys Jahresber. f. Tierchemie 4, 135 (1874); Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 227 (1883). — [2]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. 3, 193 (1902). — [3]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 11, 448 (1890). — [4]) A. Schloßmann, ibid. 22, 197 (1896); vgl. auch G. Simon, ibid. 33, 466 (1901). — [5]) C. Tebb, Journ. of Physiol. 30, 25 (1903). — [6]) J. Munk, Virchows Arch. 134, 501 (1893). — [7]) J. Sebelien, ibid. 9, 445 (1885). — [8]) Tolmatscheff, Hoppe-Seylers Medizin.-chem. Untersuchungen, S. 272 (1867). — [9]) K. Storch, Monatsh. f. Chem. 18, 244 (1897). — [10]) Fr. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 411 (1898).

www.rubdol.com.cn

schon bei 1,2 zu zeigen. Doch ist nach Schmidt-Nielsen[1]) zu berücksichtigen, daß manche der älteren Untersuchungen mit kalkhaltigem Kochsalz ausgeführt sind, und die geringere Löslichkeit des Caseinkalkes gegenüber dem Caseinnatrium eventuell Irrtümer herbeigeführt hat. Das gilt besonders von dem durch Lab umgewandelten Casein (s. unten).

Neben diesen chemischen Fällungsmitteln hat nun aber das Caseincalcium oder vielleicht auch nur dessen Verbindung mit phosphorsaurem Kalk, wie sie in der Milch vorliegt, die Eigentümlichkeit, durch relativ geringfügige physikalische Eingriffe ausgefällt zu werden. Nach Hermann[2]) wird das Caseincalcium gefällt, wenn man in seine Lösung viel gebrannten Ton oder Tierkohle einträgt. Nach Salkowski[3]) fällt es aus, wenn man die Milch mit Chloroform stehen läßt. Nach Zahn[4]) fällt es schon bei der Berührung mit einer Tonwand aus, so daß beim Durchsaugen von Milch durch Chamberlandfilter das Casein zurückbleibt, die anderen Eiweißstoffe ins Filtrat gehen[5]). Auch Caseinnatrium läßt sich durchfiltrieren. Auf diese Eigenschaft des Caseins, durch Ton gefällt zu werden, hat Lehmann[6]) eine Bestimmung gegründet, die indessen von Simon[7]) für unexakt erklärt wird.

Bei der Trypsinverdauung wird das Casein, wie erwähnt, schnell in Aminosäuren gespalten und es bleibt sehr wenig Ungespaltenes zurück. Bei der Pepsinverdauung kommt es 1. zur Ausscheidung des sogenannten Paranucleins, 2. zur Bildung derselben Albumosen wie aus den anderen Eiweißkörpern[8]), 3. zu der sogenannten Labgerinnung, d. h. das Casein wird ausgefällt; bei geringer Konzentration scheidet es sich in Flocken ab, bei hohem Gehalt an Casein, wie er z. B. in der Kuhmilch vorliegt, wird die Lösung fest, und scheidet sich später in einen festen Kuchen, den Käse, der bei der Milch außer dem Casein auch den phosphorsauren Kalk und das Fett enthält, und eine Flüssigkeit, die sogenannte Molke, die bei der Milch die beiden anderen Eiweißkörper der Milch, den Milchzucker und die löslichen Salze enthält.

Die Gerinnung der Milch unter dem Einfluß eines Extraktes der Magenschleimhaut, die Labung, ist seit Jahrtausenden bekannt, doch ist die Erscheinung häufig mit der Fällung des Caseins durch Säuren verwechselt worden, bei der das ausfallende Casein ebenfalls Fett und Calciumphosphat mitreißt. Eine solche Fällung geht in dem sauren Mageninhalt und bei der bakteriellen Umwandlung des Milchzuckers in organische Säuren ja auch vor sich. Erst Hammarsten[9]) erkannte,

[1]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. 9, 311 (1907). — [2]) L. Hermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 26, 442 (1881). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 329 (1900). — [4]) W. Zahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 2, 598 (1870). — [5]) D. F. Harris, Journ. of Physiol. 25, 207 (1900). — [6]) W. Hempel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 56, 558 (1894). — [7]) G. Simon, Zeitschr. physiol. Chem. 33, 466 (1901). — [8]) Fr. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 411 (1898). — [9]) O. Hammarsten, Malys Jahresber. f. Tierchemie 2, 118 (1872); 4, 135 (1874); Sitzungsber. der Königl. Gesellschaft zu Upsala 1877; Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 103 (1896).

daß es sich bei der Labung um einen fermentativen Vorgang handelt, und Hammarsten, Halliburton[1]), Ringer[2]), Arthus[3]) u. a. zeigten, daß zu der Gerinnung die Gegenwart eines löslichen Kalksalzes erforderlich ist. Unter der Einwirkung des Labs wird das Casein irreversibel in einen anderen Körper umgewandelt, den Hammarsten Paracasein genannt hat. Das Paracasein ist wie das unveränderte Casein in Alkalien leicht löslich; dagegen ist sein Kalksalz unlöslich. Befindet sich daher ein lösliches Kalksalz in der Flüssigkeit, so bildet sich unlöslicher Paracaseinkalk oder Käse, d. h. die Milch gerinnt. Der Gerinnungsprozeß besteht also aus zwei Teilen, die sich auch zeitlich trennen lassen, der eigentlichen fermentativen Umwandlung des Caseins, die nur von dem Vorhandensein des Labfermentes abhängt, und dem sichtbaren Gerinnungsvorgang; nur für den letzteren ist die Anwesenheit von Kalk erforderlich; das Paracasein fällt nicht aus, wenn die löslichen Kalksalze der Milch, etwa durch Oxalat, entzogen sind. Ältere Angaben, daß andere Salze den Kalk ersetzen könnten, sind von Schmidt-Nielsen[4]) widerlegt worden, indem er zeigte, daß die verwendeten Salze nicht kalkfrei waren.

Die Labgerinnung erfolgt nach Hammarstens Beobachtungen am besten bei saurer Reaktion, wobei sie aber wegen der Caseinfällung durch Säuren nicht rein zu beobachten ist, sie erfolgt aber auch bei neutraler Reaktion. Gewisse Widersprüche in der Literatur scheinen darauf zu beruhen, daß sich in der Milch, die Phosphate enthält, durch Zusatz oder Wegnahme von neutralen Salzen, besonders von Chlorcalcium, die Wasserstoffionenkonzentration ändert. Auch die mangelhafte Kenntnis von den Leistungen der Indikatoren hat hier offenbar Irrtümer veranlaßt.

Hammarsten hat angenommen, daß die Labgerinnung, durch ein besonderes Ferment, das Labferment, hervorgerufen würde, das von den Drüsen des Magens neben dem Pepsin produziert würde. Allmählich stellte sich heraus, daß auch Magensaft von Nicht-Säugetieren[5]), Pankreassaft[6]) und die verdauenden Sekrete vieler Wirbelloser[7]), auch Organextrakte[8]) und Extrakte von Pflanzensamen Lab enthalten, daß aber das Lab keine andere Fähigkeit besitzt, als Casein zur Gerinnung

---

[1]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **11**, 448 (1890). — [2]) S. Ringer, ibid. **12**, 164 (1891). — [3]) M. Arthus, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1893, S. 673; 1894, S. 257; vgl. auch: F. Söldner, Dissertation, Erlangen 1888; G. Couiant, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **50**, 109 (1891); W. van Dam, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 295 (1908). — [4]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. **9**, 311 (1907). — [5]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., Jena 1897, S. 242. — [6]) W. Kühne, Heidelberger Naturh.-med. Verein, N. F. I, Heft 4, 1876; W. D. Halliburton u. F. G. Brodie, Journ. of Physiol. **20**, 97 (1896); A. Löb, Zentralbl. f. Bakteriol., 1. Abteil., **32**, 471 (1902). — [7]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 396 (1902); R. Kobert, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 116 (1903). — [8]) A. Edmunds, Journ. of Physiol. **19**, 466 (1896).

www.ibtbook.com.cn

zu bringen [1] [2]). Damit war seine Bedeutung durchaus rätselhaft geworden, und es wirkte als eine förmliche Erlösung, als Pawlow [3]) auf Grund eines großen Versuchsmaterials die Existenz eines besonderen Labfermentes bestritt. Nach seiner Auffassung handelt es sich nur um eine den proteolytischen Fermenten zukommende Eigenschaft, Casein zu koagulieren. Sein Hauptbeweis ist, daß es in keiner Weise gelingt, die spaltende und die labende Wirkung voneinander zu trennen. Pawlows Angaben sind sowohl aus seinem Laboratorium [4]) wie von anderen [5]) bestätigt worden, wenn es auch nicht an Widerspruch fehlt [6]). Die Art der Beziehung der beiden Fermentwirkungen zueinander hat Pawlow offen gelassen. Nun ist aber bereits in den früheren Arbeiten von Hammarsten festgestellt worden, daß durch die Einwirkung des Labs niemals das gesamte Casein koaguliert wird; es bleibt vielmehr eine geringe Menge eines albumosenartigen Körpers in Lösung, den Hammarsten Molkeneiweiß genannt hat, so daß Hammarsten die Annahme diskutiert hat, die Labgerinnung sei eine Spaltung des Caseinmoleküls in Paracasein und Molkeneiweiß [7]). Die weitaus wahrscheinlichste Annahme, die alle Beobachtungen erklärt, ist infolgedessen die, daß die Labgerinnung der erste Schritt der Caseinspaltung ist [8]); das Paracasein ist das Acidalbumin oder die erstentstehende Albumose des Caseins, und die Gerinnung beruht darauf, daß dieser im Beginn der Spaltung gebildete Körper ein unlösliches Kalksalz besitzt. Daß die Labung im Gegensatz zur weiteren Pepsinwirkung auch ohne Gegenwart von Säuren vor sich geht, kann nicht gegen diese Auffassung eingewendet werden, solange die Reaktionsverhältnisse von Lab-Caseinlösungen nicht physikalisch einwandfrei festgestellt sind. Es ist auch daran zu erinnern, daß das Casein selbst eine Säure ist. Vor allem handelt es sich aber um eine erste, schwache Pepsinwirkung, die nur durch ihre deutlich sichtbaren Folgen, das Festwerden der Lösung, als besonders intensiv erscheint. Auf die zahlreichen Arbeiten, die sich mit dem Labferment befassen und die leicht zu beobachtende Labung zur Untersuchung von Fermentgesetzen benutzen, kann hier nicht eingegangen werden. Die physiologische Bedeutung der Labgerinnung ist von Tobler [9]) aufgeklärt worden. Durch das Ausfallen

[1]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., Jena 1897, S. 242. — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 396 (1902); R. Kobert, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 116 (1903). — [3]) J. P. Pawlow u. S. Parastschuk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 415 (1904). — [4]) W. W. Sawitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 84 (1908); **63**, 405 (1909); **68**, 12 (1910). — [5]) M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. **1**, 53 (1906); J. W. A. Gewin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 32 (1907); W. van Dam, ibid. **61**, 147 (1909); **64**, 316 (1910). — [6]) O. Hammarsten, ibid. **56**, 18 (1908); **68**, 119 (1910); J. Bang, ibid. **54**, 359 (1908); A. Rakoczy, ibid. **68**, 421 (1910). — [7]) Vgl. auch G. Petry, Hofmeisters Beitr. **8**, 339 (1906); S. Schmidt-Nielsen, ibid. **9**, 322 (1907); M. van Herwerden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 184 (1907). — [8]) W. Sawjalow, ibid. **46**, 307 (1905). — [9]) L. Tobler, Verh. d. Ges. f. Kinderheilkunde **23**, 144 (1906).

des Caseins werden die Hauptnahrungsbestandteile der Milch gleich im ersten Beginn der Magenverdauung in einen festen Körper verwandelt, der lange im Magen liegen bleibt, und dort gründlicher verdaut wird, als es bei einer rasch ablaufenden Flüssigkeit der Fall wäre.

www.libtool.com.cn

Das Paracasein hat, abgesehen von der Unlöslichkeit seines Kalksalzes, keine charakteristischen Eigenschaften; der Phosphorgehalt ist derselbe wie der des Caseins[1]). Das Molkeneiweiß ist von Hammarsten untersucht worden, und weiterhin von van Herwerden[2]), der es in zwei Körper zerlegte. Bei wirksamem Pepsin und saurer Reaktion geht die Spaltung des Caseins schnell weiter, und es entstehen alle möglichen Albumosen und Peptone, während sich die Menge des Paracaseins rasch vermindert.

Mit der außerordentlich leichten Spaltbarkeit des Caseins in einen dem Casein so ähnlichen Stoff, wie das Paracasein und albumosenartige Körper, hängen möglicherweise einige Angaben zusammen, nach denen das Casein kein einheitlicher Stoff sei. Nach Alexander[3]) sind die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat für die Hauptmenge des Caseins 2,2 und 3,6; eine geringe Trübung aber zeigt sich schon bei 1,2. Zweitens beobachtete Wróblewski[4]) in sehr geringer Menge in der Kuhmilch, etwas reichlicher in der Stuten- und Frauenmilch, einen Eiweißkörper, der durch Essigsäure nicht gefällt wird, sondern nur eine leichte Opaleszenz hervorruft, den er deshalb Opalisin nennt. Er kann durch Kochsalz und Magnesiumsulfat ausgesalzen werden, ist in Wasser löslich, nicht zu koagulieren; er gibt die Färbungsreaktionen der Eiweiße, auch die dem Casein fehlenden, und zeichnet sich durch einen ungewöhnlich niedrigen Kohlenstoff- und hohen (4,7 Proz.) Schwefelgehalt aus. Drittens fällte Storch[5]) die Hauptmenge des Caseins durch Natrium- oder Magnesiumsulfat und sättigte das Filtrat mit dem anderen Salze. Dann scheidet sich ein Körper von niedrigem Kohlenstoff- und Stickstoff- und hohem Schwefel- und Phosphorgehalt (2,09 Proz.) aus, der nicht durch Lab gerinnt, und den er wegen seines Verhaltens zu Salzsäure für ein Nucleoproteid erklärt. Endlich trockneten Laqueur und Sackur[6]) Casein bei 94 bis 100° und fanden nun einen Teil, das „Natriumcaseid", in Laugen unlöslich, einen anderen, das „Isocasein", noch löslich. Auch in der Zusammensetzung, den Reaktionen und dem Äquivalentgewicht zeigten sich Unterschiede. Freilich können auch wirklich andere Körper neben dem Casein präformiert sein.

Neben dem Casein sind in der Kuhmilch noch die zwei früher erwähnten Eiweißkörper vorhanden, das Laktalbumin und das Laktoglobulin, dagegen keine Albumosen[7]). Daneben enthält die Milch

---

[1]) T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 139 (1909). — [2]) M. van Herwerden, ibid. **52**, 184 (1907). — [3]) F. Alexander, ibid. **25**, 411 (1898). — [4]) A. Wróblewski, ibid. **26**, 308 (1898). — [5]) K. Storch, Monatshefte f. Chem. **18**, 244 (1897); **20**, 837 (1899). — [6]) E. Laqueur u. O. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 193 (1902). — [7]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **11**, 448 (1890).

www.hbook.com.cn

noch eine Reihe von stickstoffhaltigen Extraktivstoffen, darunter die Phosphorfleischsäure von Siegfried[1]), falls diese nicht erst aus dem Eiweiß bei der Behandlung entsteht. Man rechnet gewöhnlich, daß in der Kuhmilch $^6/_7$ des Eiweiß auf Casein kommt, $^1/_7$ auf Albumin und Globulin, und daß die Menge der Extraktivstoffe[2]) gering ist. Munk[2]) rechnet $^1/_{16}$ des Stickstoffs, 22 bis 34 mg Stickstoff in 100 ccm. Auf die Zusammensetzung der Gesamtmilch kann nicht weiter eingegangen werden[3]). Im Colostrum ist viel mehr Globulin und Albumin enthalten[4]).

Das Casein anderer Milcharten.

Das Casein der Frauenmilch ist von Wroblewski[5]), Kobrak[6]), Röhmann[7]), Courant[8]), Haffner[9]), Fuld und Wohlgemuth[10]), Engel[11]), Frehn[12]) und Sikes[13]) untersucht worden, wobei immer besonderer Wert auf die Frage gelegt wurde, ob das Frauencasein mit dem Kuhcasein identisch sei oder ob die zweifellos vorhandenen Unterschiede der beiden Milchsorten sich nur auf die verschiedenen Mengenverhältnisse der einzelnen Stoffe in der Milch bezögen.

Die Spaltungsprodukte des Frauencaseins sind schon oben mitgeteilt; ihre Menge spricht mehr für Identität, ohne daß die Frage nach kleinen Differenzen, wie etwa zwischen den Eiweißen nahestehender Pflanzen, irgendwie entschieden wäre. Die Zusammensetzung fand Wroblewski:

C 52,24, H 7,32, S 1,11, P 0,68 Proz.

Ein deutlicher Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch besteht in der Form der Gerinnung; das Kuhcasein gerinnt in derben Flocken bzw. als festes Gerinnsel, das Frauencasein in feinen, gallertigen Flöckchen. Doch haben Courant und Kobrak gezeigt, daß das nur auf dem verschiedenen Phosphatgehalt und der verschiedenen Reaktion beruht. Die Ausscheidung der Paranucleinsäure aus Frauencasein ist bei der Pepsinverdauung nach Kobrak nur gering. Ferner ist das Casein aus der Frauenmilch durch Säure nicht so gut zu fällen wie aus Kuhmilch. Nach Engel muß zumal für Salzsäure ein bestimmtes

---

[1]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 360 (1895); Martin Müller, ibid. **22**, 561 (1897); K. Wittmaack, ibid. **22**, 567 (1897); M. Siegfried, ibid. **22**, 575 (1897); R. Krüger, ibid. **28**, 530 (1899). Vgl. Kap. IV. — [2]) J. Munk, Virchows Arch. **134**, 501 (1893). — [3]) Vgl. z. B. G. Simon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 466 (1901); A. Trunz, ibid. **39**, 390 (1903); W. Raudnitz, Ergebnisse d. Physiol. 2, Biochem., S. 193 (1903). — [4]) E. Winterstein u. E. Strickler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 58 (1906). — [5]) A. Wroblewski, Dissertation, Bern 1894. — [6]) E. Kobrak, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 69 (1900). — [7]) B. Röhmann, Verh. d. fünften intern. Physiol.-Kongresses zu Turin 1901. — [8]) G. Courant, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **50**, 109 (1891). — [9]) E. Haffner, Dissertation, Tübingen 1901. — [10]) E. Fuld u. J. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. 5, 118 (1907). — [11]) Engel, ibid. **13**, 89 (1908). — [12]) A. Frehn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 265 (1910). — [13]) A. W. Sikes, Journ. of Physiol. **34**, 464 (1906).

Mengenverhältnis eingehalten worden, 2 bis 3 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure, 5 bis 12 ccm $^1/_{10}$ n-Essig- oder Phosphorsäure für 10 ccm Milch. Bei mehr oder weniger Säure erhält man keinen sich absetzenden Niederschlag, und außerdem gelingt die Fällung nach Kobrak und Engel sehr viel besser, wenn die Milch erst dialysiert oder eine Zeitlang auf 40° erwärmt wird, nach Fuld und Wohlgemuth auch, wenn sie vorher gefroren und wieder aufgetaut wird. Auch Lab gibt nur dann eine gut sich absetzende Fällung, wenn man die Milch vorher einige Zeit auf 40° hält.

Die Frauenmilch ist im ganzen erheblich ärmer an Eiweiß, die Zusammensetzung schwankt stark. Von dem Stickstoff ist nach Frehn $^1/_5$ kein Eiweiß, nach Munk[1]) nur $^1/_{11}$, und von dem Eiweiß kommen nur gegen 60 Proz. auf das Casein. Nach Sikes fällt man das Gesamteiweiß in der Frauenmilch am besten mit einem starken Überschuß von heißem Alkohol unter Zusatz von Citronensäure, oder durch Gerbsäure.

Die Eselinnenmilch wurde von Ellenberger[2]) und Storch[3]) untersucht. Sie steht in ihrer Zusammensetzung und ihren Eigenschaften der Frauenmilch nahe, $^2/_3$ bis $^3/_4$ des Eiweißes sind Casein, 10 bis 15 Proz. des Stickstoffs kein Eiweiß, die Milch enthält 0,94 Proz. Casein. Ellenberger fand die Zusammensetzung:

C 54,9, H 7,15, N 15,76, S 1,1, P 0,51, O 20,58 Proz.

Die Fällung durch Lab und das Verhalten zu Pepsin stimmen auch mit dem Frauencasein überein.

Ziegen- und Stutencasein zerfallen nach Laqueur und Sackur beim Trocknen in zwei Körper wie das Kuhcasein, Stutenmilch enthält nach Wroblewski viel Opalisin. Angaben über den Gehalt der Kuh-, Büffel-, Ziegen-, Frauen- und Eselsmilch an den einzelnen Eiweißkörpern macht Friedheim[4]). Über die Spaltungsprodukte des Ziegencaseins s. oben.

2. Vitellin.

Im Eidotter der Hühnereier befindet sich ein phosphorhaltiger Eiweißkörper, der zuerst von Hoppe-Seyler[5]) eingehender untersucht und als Vitellin bezeichnet wurde. Von der Zusammensetzung ist durch Zadik[6]) bekannt:

12 Proz. N, 1,31 Proz. P,
0,94 „ P[7]).

---

[1]) J. Munk, Virchows Arch. **134**, 501 (1893). — [2]) Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 33; 1902, Suppl., S. 313. — [3]) C. Storch, Monatsh. f. Chem. **23**, 712 (1902). — [4]) W. Friedheim, Biochem. Zeitschr. **19**, 112 (1909). — [5]) F. Hoppe-Seyler, Medizin-chem. Untersuchungen, S. 215 (1868); J. L. Parke, ibid., S. 209; Diakonow, ibid., S. 221 (1868). — [6]) H. Zadik, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **77**, 1 (1899). — [7]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Americ. Journ. of Physiol. **24**, 153 (1909).

www.libtool.com.cn

In 100 g sind enthalten [1]):

Glykokoll	0 g	Phenylalanin	2,54 g
Alanin	0,75 g	Tyrosin	3,37 g
Valin	1,87 g	Tryptophan	vorh.
Leucin	9,87 g	Histidin	1,90 g
Asparaginsäure	2,13 g	Arginin	7,46 g
Glutaminsäure	12,95 g	Lysin	4,81 g
Prolin	4,18 g	Ammoniak	1,25 g

Die Zahlen von Abderhalden und Hunter [2]) weichen etwas ab; vor allem wurde Glykokoll gefunden, das Osborne und Jones mit Sicherheit vermißten.

Neuberg [3]) hat aus einem Eiweißkörper aus dem Eidotter Glucosamin und außerdem einen Komplex erhalten, der bei der Oxydation in d-Zuckersäure überging. Daß dies von Mayer [4]) zuerst dargestellte Eiweiß mit dem Vitellin identisch ist, ist nach den Löslichkeitsangaben wahrscheinlich. Dann wäre die Ähnlichkeit mit dem Ichthulin (s. unten), das auch ein Kohlehydrat enthält, und die schon Hoppe-Seyler betonte, noch größer.

Die Koagulationstemperatur des Vitellins beträgt nach Weyl [5]) 75°; durch Kochsalz wird es nach Weyl nicht ausgesalzen; es löst sich in Wasser nicht, wohl aber in Kochsalzlösung und wird wie die Globuline durch Dialyse gefällt. Die letzten Reste Lecithin scheinen schwer entfernbar zu sein. Hoppe-Seyler sprach bereits von einem Lecithalbumin. Eingehend ist die aus dem Vitellin hervorgehende Paranucleinsäure untersucht worden, die Bunge [6]) Hämatogen nennt. Bunge und Levene und Alsberg [7]) bestimmten die Zusammensetzung:

C 42,11, H 6,08, N 14,73, S 0,55, P 5,19, Fe 0,39 Proz. (Bunge),
P 9,88 Proz. (Levene u. Alsberg).

Bemerkenswert ist der Eisengehalt des Körpers, der indessen nur nach Veraschung nachweisbar ist. Bunge nahm infolgedessen an, daß das Eisen im Eidotter organisch gebunden sei, wie im Hämoglobin, nicht als Ion, und hielt das „Hämatogen" für die Muttersubstanz des Blutfarbstoffs. Es wird indessen bei den Nucleoproteiden (Plasminsäure) gezeigt werden, daß die Anschauung von der organischen Bindung des Eisens in den Phosphoreiweißen unbewiesen bzw. unrichtig ist.

Dagegen ist das Vitellin sicher ein wichtiges phosphorhaltiges Reservematerial. Wie Plimmer und Scott [8]) gezeigt haben, sind in unbebrüteten Eiern 64,8 Proz. des Phosphors im Lecithin, 27,1 Proz.

---

[1]) T. B. Osborne u. D. Breese Jones, Americ. Journ. of Physiol **24**, 153 (1909). — [2]) E. Abderhalden u. A. Hunter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 505 (1906). — [3]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3963 (1901). — [4]) P. Mayer, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, S. 95. — [5]) Th. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 72 (1877). — [6]) G. Bunge, ibid. **9**, 49 (1884). — [7]) P. A. Levene u. C. Alsberg, ibid. **31**, 543 (1900). — [8]) R. H. Aders Plimmer u. F. H. Scott, Journ. of Physiol. **38**, 247 (1909).

im Vitellin enthalten. Im Laufe der Entwickelung, besonders in den späteren Bebrütungsstadien, nehmen beide stark ab, das Vitellin verschwindet schließlich ganz, und der Phosphor wird zu Nucleinsäure und zu dem phosphorsauren Kalk des Skeletts.

www.ibtool.com.cn

Auch die Froscheier enthalten reichlich Vitellin, das im Laufe der Entwickelung abnimmt [1]).

3. Ichthulin.

Ganz ähnliche Körper wie das Vitellin des Hühnereies sind in den Eiern der Fische enthalten; sie sind lange bekannt und erregten die Aufmerksamkeit dadurch, daß sie in kristallinischer Form, als sogenannte Dotterplättchen [2]) vorkommen. Auch hier hat es lange gedauert, bis die Substanz rein dargestellt wurde; Hoppe-Seyler nimmt auch hier die Existenz eines Lecithalbumins an. Genauer untersucht sind die Ichthuline aus den Eiern des Karpfens von Walter [3]), des Kabeljaus von Levene [4]), des Flußbarschs von Hammarsten [5]).

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	P Proz.	Fe Proz.	
53,52	7,71	15,64	0,41	0,43	0,1	Karpfen
52,44	7,45	15,96	0,92	0,65	—	Kabeljau
51,59—52,92	6,83	14,8	1,13	0,74	—	Barsch

Das Karpfenichthulin enthält eine reduzierende Substanz, dagegen wie alle Phosphoproteide keine Xanthinbasen.

Das Karpfenichthulin löst sich klar nur in Alkalien, in Salzlösungen dagegen zu einer opaleszierenden Flüssigkeit, aus der es durch Verdünnen oder Durchleiten von Kohlensäure gefällt wird. Das Barschichthulin ist anfangs in Salzlösungen löslich, verliert die Löslichkeit aber nach der Säurefällung. Zu Salzen verhält es sich wie die tierischen Globuline.

Bei der Paranucleinsäure aus dem Kabeljau fand Levene [4]) einen Phosphorgehalt von 10,34 Proz. Hammarsten sah 10 bis 15 Proz. des Ichthulins durch Pepsinsalzsäure gefällt werden. In der Zwischenflüssigkeit der Barscheier ist das bei den Globulinen genannte Percaglobulin enthalten, in den Eiern selbst fand Hammarsten kaum ein anderes Eiweiß neben dem Ichthulin.

---

[1]) R. H. Aders Plimmer u. R. Kaya, Journ. of Physiol. **39**, 51 (1909). — [2]) M. Gobley, Journ. de Pharm. et de Chim., Serie III, **17**, 401 (1850). A. Valenciennes u. E. Frémy, Compt. rend. **38**, 471 (1854). F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 215, 221 (1868). F. N. Schulz, Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena 1901. — [3]) G. Walter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 477 (1891). — [4]) P. A. Levene, ibid. **32**, 281 (1901). — [5]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **17**, 113 (1905).

www.biodiversitylibrary.org

Ein phosphorhaltiges Eiweiß, das bei der Spaltung Lysin, Arginin und Ammoniak lieferte, fand Zdarek[1]) in den Eiern des Haifisches Acanthias vulgaris. Doch ist hier auch ein Globulin beschrieben (vgl. oben, Globuline).

In den Eiern des Störs wie von Torpedo fand Rothera[2]) Phosphoproteide, die außerdem eine reduzierende Substanz abspalten, also ganz wie das Ichthulin.

Ein weiteres Phosphoglykoproteid ist bei den Glykoproteiden aufgeführt.

In Seeigeleiern (Arbacia pustulosa) fand Masing[3]) keinen Phosphor, der sich wie Vitellinphosphor verhielt.

4. Phosphoproteide des Zellprotoplasmas.

In dem Protoplasma des Zelleibes sind neben Globulinen Phosphoproteide enthalten. Sie sind von Halliburton[4]), Lilienfeld[5]) und Hammarsten[6]) und seinem Schüler Lönnberg[7]) untersucht worden. Sie geben die allgemeinen Reaktionen der Phosphoproteide, d. h. ihre Salze sind sehr leicht löslich, sie selbst sind in Wasser schwer oder nicht, in verdünnten Salzlösungen leichter löslich. Bei manchen der Halliburtonschen Körper, zumal bei den früher untersuchten, ist es indessen unmöglich, festzustellen, ob es sich nicht um Nucleoproteide der Zellkerne handelt. Aus dem Phosphoproteid der Schneckenleber, das Hammarsten untersuchte, ist ein Kohlehydrat abzuspalten. Das Phosphoproteid der Niere, das aus den Lymphkörperchen, und das von Hammarsten aus der Leber der Weinbergsschnecke dargestellte haben die Eigentümlichkeit, mit konzentrierten Salzlösungen eine schleimige Gallerte zu bilden; das der Leber hat nach Halliburton diese Eigenschaft nicht. Die Farbenreaktionen sind die gewöhnlichen der Eiweißkörper; die Biuretreaktion geben sie mit violetter Farbe. Sie werden durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat vollständig nur bei völliger Sättigung gefällt; Ammonsulfat fällt bei Halbsättigung, die genauen Fällungsgrenzen sind nicht bekannt.

Die Koagulationstemperatur bestimmte Halliburton für das Nierenphosphoproteid zu 63°, für das der Leber und vieler anderer Organe zu 56 bis 60°.

---

[1]) E. Zdarek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 524 (1904). — [2]) C. H. Rothera, Hofmeisters Beitr. **5**, 442 (1904). — [3]) E. Masing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 167 (1910). — [4]) W. D. Halliburton, The Proteids of Kidney and Liver Cells, Journ. of Physiol. **13**, 896 (1892); **9**, 229 (1888); Proteids of Nervous Tissues, ibid. **15**, 90 (1894). Derselbe u. Gregor Brodie, Nucleoalbumins and Intravasc. Coagul., ibid. **17**, 135 (1894). Forrest, Red. Marrow, ibid. **17**, 174 (1894). F. Gourlay, Thyroid and Spleen, ibid. **16**, 23 (1894). — [5]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [6]) O. Hammarsten, Studien über Mucin usw., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885). — [7]) Ingolf Lönnberg, Skand. Arch. f. Physiol. **3**, 1 (1890).

www.hbtsol.com.cn

Folgende Analysen liegen vor:

Schneckenleber (Hammarsten) . .	C 52,37,	H 6,81,	N 17,33,	S 1,06,	P 0,42,
Leukocyten (Lilienfeld)	C 53,46,	H 7,64,	N 15,57,	—	P 0,43,
Leber (Halliburton)	—	—	—	—	P 1,45,
Niere (Halliburton, Lönnberg) .	—	—	N 15,37,	—	P 0,37.

In den Körpern aus der Leber und der Schneckenleber ist auch Eisen gefunden, vgl. indessen hierüber bei den Nucleoproteiden.

Plimmer und Kaya [1]) fanden auch im Pankreassekret ein Phosphoproteid, während Wechsler hier ein Globulin beobachtet hat (vgl. dort). Auch in der Pankreasdrüse fanden Plimmer und Kaya den Körper, der sich bei der Sekretion verminderte. Auch in den Speicheldrüsen fanden sie ein Phosphoproteid, nicht dagegen im Hoden des Kabeljau.

5. Mucinähnliche Phosphoproteide.

Die hier aufzuführenden Körper sind von den vorigen schwer deutlich abzugrenzen; sie haben die Eigentümlichkeit, sich physikalisch genau wie die eigentlichen Schleimsubstanzen, die Mucine und Mucoide, zu verhalten, d. h. die neutralen Ammoniak- oder Alkalisalze bilden zähe, fadenziehende Flüssigkeiten; durch Säuren werden sie gefällt, bei der Denaturierung, z. B. durch zu starke oder zu langdauernde Alkaliwirkung, langes Kochen oder lange fortgesetzte Alkoholbehandlung verlieren sie diesen Schleimcharakter. Koaguliert werden sie nicht. Ihre Kenntnisse verdanken wir Hammarsten [2]) und seinen Schülern Paijkull [3]) und Lönnberg [4]), die feststellten, daß die Schleimsubstanz, die von der Niere, der Gallenblase und der Gelenksynovia der Rinder abgesondert wird, kein Mucin ist, sondern ein Phosphoproteid. Ebenso enthält der Harn dieser Tiere nur schleimiges Phosphoproteid. Die Menschen- und Hundegalle [5]) enthält dagegen ein echtes Mucin. Ebenso hat Salkowski [6]) in der bei Coxitis aus dem menschlichen Hüftgelenk entleerten Flüssigkeit neben dem Phosphoproteid ein Mucin bzw. Mucoid gefunden. Die Analysen ergaben:

Galle (Paijkull)	C 50,89,	H 6,74,	N 16,14,	S 1,66,	—
Niere (Lönnberg)	C 53,02,	H 7,18,	N 15,6,	S 1,14,	P 0,72.
Blasenschleimhaut (Lönnberg) .	C 53,42,	H 7,2,	N 16,19,	S 1,34,	P 0,67.

Diese Körper haben alle einen ziemlich hohen Schwefelgehalt, sonst verschiedene Zusammensetzung. Sie enthalten kein Kohlehydrat; sie geben mit Pepsinsalzsäure ein Pseudonuclein; das Pseudonuclein des Synovialnucleoalbumins beträgt etwa 4 Proz. des Eiweißkörpers und hat einen Phosphorgehalt von etwa 5 Proz.

[1]) R. H. A. Plimmer u. R. Kaya, Journ. of Physiol. **39**, 51 (1909). — [2]) O. Hammarsten, Chem. d. Synovia, Autoreferat in Malys Jahresber. f. Tierchem. **12**, 480 (1882). — [3]) L. Paijkull, Schleimsubstanz der Galle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 196 (1887). — [4]) L. Lönnberg, Eiweißkörper der Nieren- und der Harnblase, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 1 (1890). — [5]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 182 (1903). — [6]) E. Salkowski, Virchows Arch. **132**, 304 (1893).

www.libtool.com.cn

II. Nucleoproteide.

Die Nucleoproteide sind von Miescher[1]) und Plósz[2]) als Bestandteile des Zellkerns entdeckt worden. Sie bestehen aus Eiweiß und Nucleinsäure.

a) Nucleinsäure.

Die Nucleinsäuren sind phosphor- und stickstoffhaltige, aber schwefelfreie organische Säure von bekannten Spaltungsprodukten und in der Hauptsache aufgeklärter Konstitution. Im Jahre 1874 fand Miescher[3]) in den Spermatozoen des Lachses einen phosphorhaltigen, sauren Körper, den er Nuclein nannte. Altmann[4]) stellte 1889 aus allen Nucleoproteiden die „Nucleinsäure" dar und erwies ihre Identität mit dem Mieschersehen Nuclein. Die Erforschung der Nucleinsäure verdanken wir wesentlich Kossel[5]) und Steudel[6]).

Zunächst soll die typische oder echte Nucleinsäure beschrieben werden, die im Heringssperma und in der Thymus gefunden ist, dann folgen die anders gebauten Körper, Guanylsäure, Inosinsäure usw.

Bei der Spaltung durch Säuren oder Fermente zerfällt die Nucleinsäure in Phosphorsäure, Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin und eine Hexose; von den vier stickstoffhaltigen Körpern enthält sie je ein Molekül, ferner soviel Phosphor, daß auf jede der Basen 1 Atom kommt, und das Kohlehydrat in solcher Menge, daß wieder auf je eine Base ungefähr ein Molekül Kohlehydrat kommt[7]). Steudel[8]) stellt sich vor, „daß die Nucleinsäure eine Tetrametaphosphorsäure wäre, die jedem Phosphoratom entsprechend eine Kohlehydratgruppe besäße, also eine Tetraglykometaphosphorsäure wäre; an diese wäre je ein Molekül Guanin, Adenin, Thymin und Cytosin gebunden." Ganz sicher ist die quantitative Aufspaltung und damit diese Formulierung deshalb nicht, weil das Kohlehydrat nicht quantitativ bestimmt ist. Die Menge der vier Basen ist dagegen bekannt, und es ist sicher, daß die Nucleinsäure keine anderen stickstoffhaltigen Bestandteile enthält.

---

[1]) F. Miescher, Chemische Zusammensetzung der Eiterzelle, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 441 (1871). — [2]) P. Plósz, Kerne der Vogel- und Schlangenblutkörperchen, ibid., S. 461 (1871). — [3]) F. Miescher, Verh. d. naturforsch. Ges. in Basel **6**, Heft 1, 138 (1874). — [4]) R. Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 524. — [5]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 7 (1882); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; Liebreichs Enzyklopädie, III. Bd., „Nucleinstoffe" [in beiden Arbeiten Zusammenfassung]. A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894); Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 2. Die übrigen Arbeiten sind im folgenden an den entsprechenden Stellen zitiert. — [6]) H. Steudel, Zusammenfassung Biochem. Zentralbl. **6**, 1 (1907); Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 14 (1907); **56**, 212 (1908): Die anderen Arbeiten werden an ihrer Stelle zitiert. — [7]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 216 (1908). — [8]) Derselbe, ibid. **53**, 14 (1907).

Die Nucleinsäure setzt sich also zusammen [1] [2]) aus:

www.libtool.com.cn

1 Adenin,	1 Cytosin,
1 Guanin,	4 Phosphorsäure,
1 Thymin,	4 (?) Hexose.

Addiert man die Spaltungsprodukte unter sinngemäßem Abzug von Wasser und Sauerstoff (bei der Tetraglykometaphosphorsäure), so erhält man [1]):

$$C_5H_5N_5 + C_5H_5N_5O + C_5H_6N_2O_2 + C_4H_5N_3O + 4\,C_6H_{12}O_6 + 4\,HPO_3 - 8\,H_2O - 6\,O = C_{43}H_{57}N_{15}O_{26}P_4.$$

Schmiedeberg [3]) berechnet aus den Analysen die Formel:

$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{26}P_4.$$

Wie Steudel [1]) gezeigt hat, stimmen sie aber fast ebensogut auch zu der oben aus den Spaltungsprodukten berechneten Formel:

$$C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4.$$

Bevor nicht auch die Menge des Kohlehydrats ganz quantitativ bestimmt ist, kann die genaue Zusammensetzung und der Aufbau der Nucleinsäure nicht völlig sicher sein. Doch handelt es sich um unbedeutende Differenzen.

Die Darstellung der Nucleinsäuren erfolgt am besten nach dem Verfahren von Neumann [4]).

Die Organe werden zunächst zum Zwecke der Härtung mit ganz verdünnter Essigsäure gekocht, und der Rückstand durch Kochen in verdünnter Natronlauge (33 : 2000 für 1000 g Organ), der noch Natriumacetat (200 g) zugesetzt ist, in Lösung gebracht. Man erhitzt dann $^1/_2$ Stunde (durch längeres Erhitzen erhält man die physikalisch veränderte Nucleinsäure b, s. unten), filtriert durch einen Heißwassertrichter, engt ein, und fällt das Natriumsalz der Nucleinsäure durch Zusatz des gleichen Volumens Alkohol. Dabei fällt anfangs noch Eiweiß bzw. dessen Umwandlungsprodukte mit; wenn man das nucleinsaure Natron aber noch mehrmals in Wasser löst, etwas Natriumacetat hinzusetzt, und wieder mit Alkohol fällt, erhält man das Salz rein. Die freie Säure erhält man schließlich durch Fällen mit Salzsäure. — Nach dieser Methode hat Steudel die Nucleinsäure dargestellt.

Eine andere Methode stammt von Schmiedeberg [5]): er behandelt die Organe mit Kupferchlorid, wobei das nucleinsaure Eiweiß sich zu löslichem, salzsaurem Eiweiß und unlöslichem, nucleinsaurem Kupfer umsetzt, und entfernt so den größeren Teil des Eiweiß. Dann wird das nucleinsaure Kupfer durch Kaliumacetat zur Quellung gebracht, nochmals gewaschen, und schließlich mit Kalilauge und Alkohol behandelt.

---

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 14 (1907). — [2]) Derselbe, ibid. **49**, 406 (1906); auch **42**, 165 (1904); **43**, 402 (1905). — [3]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **57**, 309 (1907). [4]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., S. 553. — [5]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 65 (1899); **57**, 309 (1907).

Darin lösen sich die Reste des Eiweiß, während das nucleinsaure Kupfer zurückbleibt. Durch Wiederholung des Verfahrens kommt man auch auf diesem Wege zu reinen Präparaten.

Nach den Schilderungen von Altmann, Neumann [1]) u. a. sind die Nucleinsäuren im trockenen Zustande weiße, lockere, staubende, nicht hygroskopische Pulver. Sie sind nur amorph bekannt. Sie sind in kaltem Wasser wenig — von Pankreasnucleinsäure 0,3 Tle. in 100 Tln. —, in heißem viel leichter löslich, sehr leicht löslich in Alkalien, auch in Kaliumacetat; das gilt indessen nur von den nach einem der genannten Verfahren unter Anwendung von Alkali isolierten Nucleinaten; frisch extrahiert sind sie nach Schmiedeberg in Kaliumacetat nicht löslich. Durch Mineralsäuren werden sie gefällt und im Überschusse gelöst. Durch Alkohol werden sie bei Zusatz von gleichen Teilen gefällt, am besten durch salzsäurehaltigen 50proz. Alkohol bzw. unter Zusatz von Äther, was von Altmann, oder unter Zusatz von Natriumacetat, was von Neumann zu ihrer Reindarstellung benutzt wurde. Mit den meisten Schwermetallen geben die Nucleinsäuren unlösliche Salze, werden daher von Kupfer-, Silber-, Zink-, Blei-, Eisensalzen gefällt. Baryum-, Calcium- und Strontiumsalze geben nach Neumann und Kostytschew [2]) gelatinöse Niederschläge. Ferner werden sie durch Gerbsäure, Pikrinsäure und Phosphorwolframsäure gefällt, sind also wie alle Purinderivate auch Basen. Die Farbenreaktionen des Eiweiß geben sie natürlich nicht, auch sonst keine charakteristischen Farbenreaktionen, wohl aber tun dies ihre Derivate. Das Molekulargewicht der Nucleinsäure ist nach der Schmiedebergschen Formel 1272, nach der Steudelschen 1323, also etwa so hoch wie das der Albumosen. Als Säure ist die Nucleinsäure vierbasisch, was mit den vier Basen, vier Kohlehydrat- und vier Phosphorsäuremolekülen gut übereinstimmt. Bei der Salmonucleinsäure hat Miescher das Ammoniak- und Barytsalz, Schmiedeberg das Kupfersalz analysiert. Von den anderen wurde meist das Baryumsalz dargestellt. Leicht löslich ist ein saures Kalisalz [3]). Nucleinsäuren diffundieren nicht.

Wie Kossel [4]) gefunden hat, besitzen die Salze der Nucleinsäure, besonders aus den Leukocyten der Thymus, die bemerkenswerte physikalische Eigenschaft, Gallerten oder schleimartige Lösungen zu bilden. Nach Plenge [5]) erstarrt eine 5proz. Lösung von nucleinsaurem Natron beim Abkühlen auf etwa 42° zu einer glasklaren, festen, leimartigen Gallerte, und auch 2,5proz. Lösungen erstarren ebenso, wenn sie Kochsalz oder Fleischwasserpeptonbouillon enthalten. Plenge hat dies nucleinsaure Natron daher zur Herstellung von festen, bei 37° noch fest bleibenden, Nährböden für Bakterien benutzt.

---

[1]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., S. 552. — [2]) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 545 (1903). — [3]) T. B. Osborne, Americ. Journ. of Physiol. 9, 69 (1903). — [4]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181; A. Neumann, ibid. 1899, Suppl., S. 552. — [5]) H. Plenge, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 190 (1903).

Folgende Analysen der Nucleinsäure (aus Thymus, Fischsperma, Hefe, Darmschleimhaut und Milz) liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	P Proz.	O Proz.		
37,32	4,21	15,24	9,62	33,59	Sperma, Lachs	Miescher[1])
37,16	4,59	15,56	9,56	—	„ „	Schmiedeberg[2]), Durchschnitt
36,39	4,59	15,40	9,67	—	„ „	Schmiedeberg[3])
35,26	4,60	14,43	9,20	—	„ „	„
36,54	4,84	15,79	8,96	—	„ „	Herlant[4])
34,76	5,16	16,77	9 15	—	„ Kabeljau	Levene[5])
36,95	4,76	15,33	9,27	—	„ Lota	Alsberg[6])
—	—	—	9,33	—	„ Stör	Noll[7])
—	—	15,34	9,59	—	„ Seeigel	Mathews[8])
34,07	4,31	16,03	9,04	—	Hefe	Miescher[1])
36,39	4,74	16,84	10,3	—	„	Boos[9])
36,65	4,57	17,89	8,93	—	„	Levene[5])
—	—	—	9,94	—	Thymus	Lilienfeld[10])
38,91	5,54	15,55	9,25	—	„	Kostytschew[11])
34,24	4,5	16,28	10,0	—	„	Bang[12])
35,82	4,14	14,68	9,17	—	„	Schmiedeberg[3])
37,47	4,83	14,97	9,5	—	„	Herlant[4])
34,65	4,30	15,88	8,70	35,05	Weizenembryo	Osborne u. Harris[13])
—	—	—	9,6	—	Darmschleimhaut	Araki[14])
37,78	8,86	16,00	8,93	—	Milz	Levene u. Mandel[15])
—	—	—	9,5	—	Nucleinsäure	Altmann[16])
36,65	4,67	15,17	9,37	—	Durchschnitt	Schmiedeberg[3])
—	—	15,78	9,67	—	Thymus	Steudel[17])
34,35	4,46	16,06	9,29	—	Milchdrüse	Levene u. Mandel[18])

[1]) F. Miescher, Lachsmilch, nach den hinterlassenen Papieren herausgegeben von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [2]) O. Schmiedeberg, ibid. **43**, 57 (1899). — [3]) Derselbe, ibid. **57**, 309 (1907). — [4]) L. Herlant, ibid. **44**, 148 (1900). — [5]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 541 (1903). — [6]) C. L. Alsberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **51**, 239 (1904). — [7]) A. Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898). — [8]) A. Matthews, ibid. **23**, 399 (1897). — [9]) W. F. Boos, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **55**, 16 (1906). — [10]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [11]) S. Kostytschew, ibid. **39**, 545 (1903). — [12]) I. Bang, Hofmeisters Beitr. **4**, 331 (1903). — [13]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902). — [14]) T. Araki, ibid. **38**, 98 (1903). — [15]) P. A. Levene u. A. R. Mandel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1905 (1908). — [16]) R. Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 524. — [17]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 335 (1905). — [18]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, ibid. **46**, 155 (1905).

Sind die Lösungen verdünnter, so erhält man keine feste Gallerte, aber sie haben, zumal in Gegenwart von Eiweiß, eine ausgesprochen zähflüssige, an Mucinlösungen erinnernde Konsistenz. Vogelblut erstarrt beim Zusatz von Natronlauge durch die Nucleinsäure der kernhaltigen Blutkörperchen gallertig, und auch menschliches Blut zeigt, zumal bei vermehrter Leukocytenzahl, noch Anzeichen davon [1]), ebenso leukocytenreicher Harn [2]).

Die Nucleinsäuren und ihre Derivate, die Nucleine und Nucleoproteide, sind, wie Gamgee und Jones [3]) gefunden haben, rechtsdrehend. Osborne [4]) bestimmte für die Nucleinsäure des Weizenembryos $\alpha_D = +73$; doch bestand eine Abhängigkeit von der Konzentration. Die Eiweißkomponente ist linksdrehend, doch überwiegt die Drehung der Nucleinsäure.

Am wichtigsten sind die Salze der Nucleinsäure mit Eiweiß. Sie sind unlöslich, verhalten sich aber wie die Salze der Eiweißkörper mit den Alkaloidreagenzien, d. h. sie werden bei mangelndem Überschuß von Säure hydrolytisch dissoziiert (vgl. Kap. V). Die Nucleinsäure fällt daher Eiweiß nur bei saurer, nicht aber bei alkalischer oder neutraler Reaktion. In Form dieser Eiweißsalze kommt die Nucleinsäure in den Fischspermatozoen, vielleicht auch an anderen Orten vor (s. unten). Auch manche Toxine werden von Nucleinsäuren gefällt [5]). Außer den echten Eiweißen werden auch Leim und manche Albumosen gefällt [6]).

Vielleicht im Zusammenhange mit dieser eiweißfällenden Eigenschaft steht die von Kossel [7]) beschriebene stark desinfizierende Wirkung der Thymusnucleinsäure, die ihren Salzen fehlt. Ins Blut gebracht, macht die Thymusnucleinsäure, nicht aber ihre Salze, nach Neumann [8]) eine starke Hyperleukocytose, sie ist sonst für den Menschen in Dosen bis zu 10 g indifferent. Weizennucleinsäure, ins Blut gebracht, bewirkt Fall des Blutdruckes und Veränderung der Gerinnungsfähigkeit, etwa wie die Albumosen [9]).

Eine wichtige Eigenschaft der Nucleinsäure hat Goto [10]) gefunden: sie hält Purinbasen und Harnsäure in Lösung. Ob die Lösung der Harnsäure im Organismus hierauf beruht, ist noch ungewiß, dagegen ist die Eigenschaft sicher von größter Bedeutung für das physiologische Arbeiten: bei Gegenwart von Nucleinsäuren, wie sie im Körper ja immer

---

[1]) C. Hirsch u. E. Stadler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 125 (1904). — [2]) Joh. Müller, München. med. Wochenschr. 1903, S. 1360. — [3]) A. Gamgee u. W. Jones, Hofmeisters Beitr. **4**, 10 (1903). — [4]) T. B. Osborne, Americ. Journ. of Physiol. **9**, 69 (1903). — [5]) M. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 90 (1895). — [6]) W. Löbisch, Hofmeisters Beitr. **8**, 191 (1906). — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Physiol. Abtl., 1893, S. 157; A. u. H. Kossel, ibid. 1894, S. 200. — [8]) A. Neumann, ibid. 1898, S. 374 [Verh. d. Berlin. physiol. Ges.]. — [9]) L. B. Mendel, F. P. Underhill u. B. White, Americ. Journ. of Physiol. **8**, 377 (1903). — [10]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 473 (1900).

vorkommen, ist es unmöglich, Purinbasen und Harnsäure quantitativ zu bestimmen.

www.libtool.com.cn

Die Nucleinsäuren werden, wie besonders Neumann gezeigt hat, durch Kochen mit Säuren oder allein mit Wasser leicht zersetzt, sind dagegen gegen Alkalieinwirkung, zumal bei Zusatz von Natriumacetat, sehr resistent. Die Behandlung mit Alkalien hat daher häufig zu ihrer Darstellung gedient.

Spaltung der Nucleinsäure.

Die sechs Bausteine, aus denen sich die Nucleinsäure zusammensetzt, sind genannt. Es gelingt aber bisher nicht, die Nucleinsäure einfach in diese zu zerlegen; behandelt man die Nucleinsäure in der Kälte mit starker Salpetersäure, so werden zunächst Guanin und Adenin vollständig abgespalten, und ihre schwer löslichen Nitrate kristallisieren aus [1]). Diese Kristallisation gelingt so leicht, selbst mit den kleinsten Mengen nucleinsaurer Salze, z. B. unter dem Mikroskop, daß man sie wohl als charakteristische Reaktion gebrauchen könnte [1]). Das Kohlehydrat wird durch Salpetersäure zu einer Säure $C_6H_{10}O_8$ oxydiert, die mit den bekannteren Säuren, Zucker- oder Schleimsäure, nicht identisch zu sein scheint [2]), und die Steudel einstweilen Epizuckersäure [3]) nennt. Sie gibt mit Chinin ein gut kristallisierendes saures Salz [3]), und reduziert ammoniakalische Silberlösung [2]). Das Kohlehydrat selbst reduziert, doch ist es bisher nicht möglich gewesen, die Reduktionskraft zu bestimmen [4]). Es scheint rechtsdrehend zu sein. Wie die Salpetersäure spaltet starke Salzsäure in der Kälte oder heiße Schwefelsäure [5]) von 2 Proz. nur die Purinbasen ab.

Bei der Spaltung durch starke, siedende Säuren, meist ist Schwefelsäure verwendet worden, wird das Nucleinsäure-Molekül ganz zerlegt, aber die Spaltung bleibt hierbei nicht stehen, vielmehr werden durch die Säuren die beiden Aminopurine Adenin und Guanin teilweise in die entsprechenden Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin umgewandelt; denn Salzsäure von 25 Proz. spaltet in 32 Stunden 1 g Guanin in Xanthin und Ammoniak [6]). Das Cytosin wird teilweise in Uracil überführt; da diese Prozesse Desamidierungen sind, findet sich dann daneben Ammoniak [7-11]). Aus dem Kohlehydrat aber entstehen neben huminartigen Substanzen Lävulinsäure [7]) [8]) [9]) und Ameisensäure [8]) [10]). Die

---

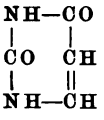
[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 425 (1906). — [2]) Derselbe, ibid. **50**, 538 (1907). — [3]) Derselbe, ibid. **52**, 62 (1907). — [4]) Derselbe, ibid. **56**, 212 (1908). — [5]) T. B. Osborne u. F. W. Heyl, Americ. Journ. of Physiol. **21**, 157 (1908). — [6]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 805 (1910). — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157. — [8]) Derselbe u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [9]) Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898). — [10]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 374. — [11]) I. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1898).

www.libtool.com.cn

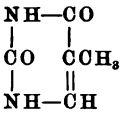
Bildung der Lävulinsäure hat Steudel[1]) quantitativ verfolgt. Durch starke Schwefelsäure (33 Vol.-Proz.) werden die Purinbasen ganz zerstört[2]) [3]), doch werden dabei keine Pyrimidinderivate gebildet[4]). Pentosen enthält die Nucleinsäure nicht[1]).

Infolge der sekundären Desamidierung findet man also bei der Spaltung der Nucleinsäure selbst oder bei der Hydrolyse von Nucleoproteiden oder ganzen Organen sieben stickstoffhaltige Bestandteile der Nucleinsäure, drei Pyrimidine und vier Purine. Die drei Pyrimidine sind:

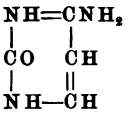
1. Uracil oder 2,6-Dioxypyrimidin.
2. Thymin oder 5-Methyl-2,6-dioxypyrimidin.
3. Cytosin oder 6-Amino-2-oxypyrimidin.



Uracil



Thymin



Cytosin

Das Uracil ist zuerst von Ascoli[5]) aus Hefe dargestellt, seine Konstitution ist von Steudel[6]) ermittelt, von E. Fischer[7]) durch die Synthese bestätigt worden. Es kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln, sublimiert nicht unzersetzt, ist in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer, in Alkohol und Äther kaum, in Ammoniak leicht löslich. Es wird durch Phosphorwolframsäure und durch Quecksilbersulfat gefällt. Es ist kein primäres Spaltungsprodukt.

Das Thymin ist von Kossel[8]) entdeckt, von seinen Schülern Jones[9]) und Gulewitsch[10]) beschrieben worden. Die Konstitution wurde von Steudel[6]) ermittelt und von E. Fischer[7]) durch die Synthese bestätigt. Es kristallisiert in kleinen Nadeln oder dendritischen Blättchen, die dem rhombischen System angehören. Das Thymin wird von Silbernitrat, Salzsäure und Salpetersäure nicht gefällt, dagegen von Silbernitrat und Barythydrat oder Ammoniak, das im Überschusse löst. In kaltem Wasser ist es wenig, in heißem leicht löslich und kann daher gut aus Wasser umkristallisiert werden. Bei vorsichtigem Erhitzen sublimiert es, auch wenn man die ungespaltene Nucleinsäure erhitzt[11]), bei stärkerem Erhitzen schmilzt es über 290°. Das Thymin ist identisch mit dem von Miescher und Schmiedeberg beschriebenen Nucleosin.

---

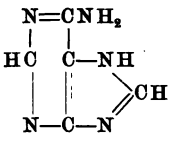
[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 212 (1908). — [2]) A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [3]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 332 (1905). — [4]) Derselbe, ibid. **53**, 508 (1907). — [5]) A. Ascoli, ibid. **31**, 161 (1900). — [6]) H. Steudel, ibid. **30**, 539 (1900); **32**, 241 (1901). — [7]) E. Fischer u. G. Roeder, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, III, 3751 (1901). — [8]) A. Kossel u. A. Neumann, ibid. **26**, 2753 (1893); Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 188 (1896); A. Kossel u. H. Steudel, ibid. **29**, 303 (1900). — [9]) W. Jones, ibid. **29**, 20 (1899); **29**, 461 (1900). — [10]) W. Gulewitsch, ibid. **27**, 292 (1899). — [11]) K. Inouye, ibid. **57**, 313 (1908).

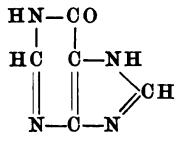
Thymin gibt in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure eine Rotfärbung [1]). Es ist wahrscheinlich primäres Spaltungsprodukt.

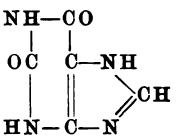
Das Cytosin ist von Kossel und Neumann [2]) entdeckt worden. Die Konstitution wurde von Kossel und Steudel [3]) ermittelt und von Wheeler und Johnson [4]) durch die Synthese bestätigt. Die Löslichkeitsverhältnisse ähneln denen des Thymins; zur Darstellung diente die Fällung mit Silbernitrat und Baryt [5]), zur Analyse das Doppelsalz mit Platinchlorid.

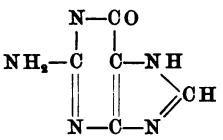
Die vier Purinbasen sind viel länger bekannt als die einfachen Pyrimidinderivate. Kossel fand unter den Spaltungsprodukten der Nucleinsäure zuerst das Hypoxanthin [6]), später auch Xanthin, Guanin und Adenin [7]). Diese vier Basen sind:

$C_5H_5N_5$, das Adenin oder 6-Aminopurin,
$C_5H_5N_5O$, das Guanin oder 2-Amino-6-oxypurin,
$C_5H_4N_4O$, das Hypoxanthin oder Sarkin oder 6-Oxypurin,
$C_5H_4N_4O_2$, das Xanthin oder 2,6-Dioxypurin.


Adenin.


Hypoxanthin.


Xanthin.


Guanin.

Die Purinbasen haben eine Reihe charakteristischer Farbenreaktionen, so das Guanin und Xanthin eine Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure in Natronlauge [8]), das Xanthin die Weidelsche und die Murexidreaktion, das Guanin die Murexidreaktion mit blauvioletter Farbe.

Diese Purinderivate kommen im Tierkörper nur in den Nucleinsäuren bzw. als deren Spaltungsprodukte vor und werden daher auch Nucleinbasen genannt; auch heißen sie Alloxurbasen oder Xanthin-

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 428 (1906). — [2]) A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2215 (1894). — [3]) A. Kossel u. H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 177 (1902); **37**, 377 (1903); **38**, 49 (1903) [daselbst genaue Beschreibung]. — [4]) H. L. Wheeler u. T. B. Johnson, Americ. Chem. Journ. **29**, 492 (1903) [nach Chem. Zentralbl. 1903, I, 1310]. — [5]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 170 (1903). — [6]) A. Kossel, ibid. **4**, 290 (1880). — [7]) Derselbe, ibid. **7**, 7 (1882); **10**, 248 (1886); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; Derselbe u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2215 (1894). — [8]) H. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 69 (1909).

basen. In den Pflanzen, und damit in der Nahrung der Tiere finden sich methylierte Xanthine, vor allem das Trimethylxanthin oder Kaffein, und die Dimethylxanthine Theobromin und Theophyllin; ebenso steht eines der Endprodukte des tierischen Stoffwechsels, die Harnsäure als 2, 6, 8-Trioxypurin dem Xanthin außerordentlich nahe.

Durch Oxydation mit Calcium-Permanganat [1]) entstehen aus der Nucleinsäure Oxalsäure, Harnstoff, Guanidin, Essigsäure, Adenin, eine Säure unbekannter Konstitution, die Martamsäure, $C_5H_{8(\text{oder }10)}N_6O_5$ und noch andere Substanzen.

Durch stärkeres Alkali wird früh und rasch Orthophosphorsäure abgespalten [2]).

Bei der Spaltung zerfallen die Nucleinsäuren nicht sofort in die erwähnten Spaltungsprodukte, sondern es entsteht dabei eine Reihe von Zwischenstufen. Nach Neumann [3]) und Kostytschew [4]) entsteht aus der Nucleinsäure a, der bisher geschilderten, aus den Geweben, z. B. der Thymus, extrahierbaren, durch zweistündiges Kochen mit Alkali die Nucleinsäure b. Diese gelatiniert nicht mehr, gibt mit Baryum und Calcium keinen gelatinösen Niederschlag, enthält nur noch einen Teil der Purinbasen und infolgedessen weniger Stickstoff als die a-Nucleinsäure [4]).

Nach Schmiedeberg [5]) ist die nach Alkalibehandlung aus den Geweben isolierte Nucleinsäure aber auch schon nicht mehr die ursprüngliche, sondern unterscheidet sich von dieser durch die Löslichkeit der Säure und des Kupfersalzes in Kaliumacetat.

Durch etwas weitere Eingriffe werden dann zunächst die Purinbasen allein abgespalten, so wie erwähnt durch Behandeln mit starker Salzsäure oder Salpetersäure in der Kälte [6]), oder durch Kochen mit 2proz. Schwefelsäure [7]) oder durch fortgesetztes Kochen mit Alkali. Den Rest der Nucleinsäure nach Abspaltung der Purinbasen nennen Kossel und Neumann [8]) Thyminsäure. Sie hat die Formel:

$$C_{32}H_{50}N_6P_4O_{24}.$$

Auch die Thyminsäure fällt Eiweiß bei saurer Reaktion und hält Purinbasen in Lösung [8]). Ein Zwischenprodukt zwischen der b-Nucleinsäure und der Thyminsäure beschreibt Neumann [3]) als Nucleothyminsäure. Schmiedeberg [5]) nennt den nach Abspaltung der Purinbasen verbleibenden Komplex Nucleotinphosphorsäure, und glaubt auch ein Nucleotin darstellen zu können, das dieser Rest ohne Phosphorsäure sein soll [5]) [9]).

[1]) F. Kutscher u. M. Schenck, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 309, 416 (1905). — [2]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, ibid. **36**, 85 (1902). — [3]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., S. 552. — [4]) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 545 (1903). — [5]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 309 (1907) [daselbst Literatur]. — [6]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 425 (1906). — [7]) T. B. Osborne u. F. W. Heyl, Americ. Journ. of Physiol. **21**, 157 (1908). — [8]) A. Kossel u. A. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 74 (1896). — [9]) C. L. Alsberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 239 (1904).

www.libtool.com.cn

Eine andere Art der partiellen Spaltung wollen Levene und Jacobs[1]) beobachtet haben, nämlich eine Abspaltung der Phosphorsäure, während die Purine mit dem Kohlehydrat zusammenbleiben. Diese Komplexe, die durch Erhitzen von nucleinsauren Salzen unter Druck bei genau neutraler Reaktion entstanden, bezeichnen sie als Guanosin und Adenosin.

Einwirkung von Fermenten.

Die Spaltung der Nucleinsäuren in diese Zwischenprodukte oder bis zu den Endprodukten erfolgt nun nicht nur durch Kochen mit Wasser, Alkalien oder Säuren, sondern auch durch Fermente, die sogenannten Nucleasen.

Gumlich[2]) hat unter Kossels Leitung gezeigt, daß die Nucleinsäure sich in dem alkalischen Darm- und Pankreassaft leicht löst. Diese Lösung beruht nach Araki[3]) auf der Überführung der Nucleinsäure a in die Nucleinsäure b und geschieht durch Fermente, die in der Darmschleimhaut[4]) und im Pankreas[4]), sowie in der Thymus enthalten sind. Iwanoff[5]) und Plenge[6]) und Schittenhelm und Schröter[7]) fanden solche Fermente auch in Bakterien, Plenge konnte sie dort schön demonstrieren, indem er die Verflüssigung des festen, aus a-nucleinsaurem Natron bestehenden Nährbodens benutzte. Sie ist ein der Gelatineverflüssigung gleichstehendes diagnostisches Merkmal. Auch ein Hutpilz enthält Nuclease[8]). Nach Kutscher[9]) und Araki geht die spaltende Wirkung der Nucleasen der Organe, z. B. der Thymus, und der Bakterien, z. B. der Hefe, noch über die bloße Verflüssigung hinaus, bis zur vollen Spaltung. Bei der Autolyse des Fischfleisches spielen nach Schmidt-Nielsen[10]) Nucleasen eine wichtige Rolle, indem sie die Nucleinsäure in Purinbasen usw. zerlegen. Bei jeder Autolyse findet man Purinbasen und Pyrimidine.

Doch ist es bisher nicht möglich gewesen, die Nuclease in gut wirksamem Zustande zu extrahieren, und auf Nucleinsäure einwirken zu lassen. Die Extrakte veränderten die Nucleinsäure, verloren aber vor der vollen Spaltung ihre Wirkung[4]) [11]). Wie andere Fermente haftet die Nuclease bei der Extraktion der Organe an den Nucleoproteiden[12]).

Ein weiteres Ferment wirkt ebenfalls wie siedende Säuren, es spaltet Adenin und Guanin in Hypoxanthin und Xanthin. Es ist zuerst von Leh-

---

[1]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 2474, 2703 (1909). — [2]) Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 508 (1893). — [3]) T. Araki, ibid. **38**, 84 (1903) [daselbst die frühere Literatur]. — [4]) Fr. Sachs, ibid. **46**, 337 (1905). — [5]) L. Iwanoff, ibid. **39**, 31 (1903). — [6]) H. Plenge, ibid. **39**, 190 (1903). — [7]) A. Schittenhelm u. F. Schröter, ibid. **39**, 203 (1903); **40**, 62 (1903); **48**, 70 (1906). — [8]) T. Kikkoji, ibid. **51**, 201 (1907). — [9]) F. Kutscher, ibid. **32**, 59 (1900). — [10]) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. **3**, 266 (1902). — [11]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 407 (1908). — [12]) W. Jones, ibid. **41**, 101 (1904).

www.libtool.com.cn

mann[1]) im Laboratorium von Kossel gefunden worden, und dann von Schittenhelm[2]) und Jones[3]) und ihren Mitarbeitern in den Organen der Säugetiere, Leber, Milz, Niere, usw., beobachtet und genau studiert worden. Jones nimmt zwei verschiedene Fermente an, eine Adenase und eine Guanase, und es bestehen jedenfalls zwischen den einzelnen Organen einer Tierart und den verschiedenen Tierarten bedeutende Unterschiede. Auch in Pflanzen (Lupinenkeimlingen) hat Schittenhelm[4]) die Guanase gefunden. Nach Schittenhelm[5]) und Burian[6]) geht die Fermentwirkung bei Luftdurchleitung weiter, und es wird aus den Purinbasen Harnsäure. Doch enthalten viele Organe auch ein harnsäurezerstörendes (uricolytisches) Ferment[7]), so daß die Verhältnisse wenig übersichtlich sind. Auch spielen synthetische Prozesse eine Rolle[8]). Beim Hunde wird die Harnsäure durch das uricolytische Ferment zu Allantoin[9]), zu dem sie auch durch Permanganat wird[10]).

Im Stoffwechsel der Tiere wird die Phosphorsäure der Nucleinsäure als Phosphorsäure ausgeschieden[11]), über das Schicksal der Pyrimidinderivate besteht noch keine Klarheit[12]), bei den Purinderivaten bestehen zwischen den Tieren große Differenzen[13]); beim Hund geht jedenfalls ein Teil in Allantoin über[14]) [15]), ebenso beim Schwein[16]), beim Menschen[17]) wird der Stickstoff der Nucleinsäure in der Hauptsache zu Harnstoff[18]) [19]), daneben wird eine Beziehung der Purinbasen zum Harnsäurestoffwechsel angenommen.

Guanylsäure. Inosinsäure.

Diese beiden Säuren — vermutlich gibt es deren noch mehr — unterscheiden sich in ihrem Bau wesentlich von der eigentlichen Nucleinsäure. Sie bestehen aus Phosphorsäure, einer Purinbase und einer

---

[1]) V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 563 (1885); K. Shiga, ibid. **42**, 502 (1904). — [2]) A. Schittenhelm, ibid. **42**, 228 u. 251 (1904); **45**, 121 u. 152 (1905); **46**, 354 (1905); **50**, 30 (1906); **63**, 248 (1909) [Mensch]. — [3]) W. Jones, **41**, 101 (1904); **42**, 343 (1904); **44**, 1 (1905); **45**, 84 (1905); **48**, 110 (1906) [Zusammenfassung]; **60**, 180 (1909) [Mensch]; **61**, 395 (1909) [Gicht]; **65**, 383 (1910). — [4]) A. Schittenhelm, ibid. **63**, 289 (1909). — [5]) Derselbe, ibid. **43**, 365 (1904); **57**, 21 (1908); **63**, 248 (1909). — [6]) R. Burian, ibid. **43**, 497 (1903). — [7]) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **9**, 247 u. 294 (1907); A. Schittenhelm, l. c.; V. Scaffidi, Biochem. Zeitschr. **18**, 506 (1909); **25**, 296 (1910); M. Ascoli, G. Izar u. a., Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, **62**, **64**, **65** (1909 u. 1910). — [8]) C. Vögtlin u. W. Jones, ibid. **66**, 250 (1910). — [9]) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. **9**, 294 (1907). — [10]) E. E. Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 497 (1903). — [11]) P. M. Popoff, ibid. **18**, 533 (1893). — [12]) H. Steudel, ibid. **32**, 285 (1901); **39**, 136 (1903). — [13]) A. Schittenhelm u. E. Bendix, ibid. **48**, 141 (1906). — [14]) A. Schittenhelm, ibid. **62**, 80 (1909). — [15]) W. Hirokawa, Biochem. Zeitschr. **26**, 441 (1910). — [16]) A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 53 (1910). — [17]) W. Wiechowski, Biochem. Zeitschr. **25**, 431 (1910). A. Schittenhelm u. K. Wiener, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 283 (1909). — [18]) F. Frank u. A. Schittenhelm, ibid. **63**, 269 (1909). — [19]) F. Soetbeer, ibid. **40**, 25 (1903).

www.ibtool.com.cn

Pentose, und enthalten von jedem dieser Bestandteile je ein Molekül. Bei der Hydrolyse zerfällt die Guanylsäure, wie Steudel und Brigl [1]) gezeigt haben, quantitativ nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Guanylsäure}}{C_{10}H_{14}N_5O_8P} + 2\,H_2O = \underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O} + \underset{\text{Pentose}}{C_5H_{10}O_5} + \underset{\text{Phosphorsäure.}}{H_3PO_4}$$

Die Inosinsäure [2]) zerfällt nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Inosinsäure}}{C_{10}H_{13}N_4O_8P} + 2\,H_2O = \underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + \underset{\text{Pentose}}{C_5H_{10}O_5} + \underset{\text{Phosphorsäure.}}{H_3PO_4}$$

Die Guanylsäure der Pankreas ist zuerst von Bang [3]) als Bestandteil eines in kaltem und heißem Wasser löslichen Nucleoproteids entdeckt worden, da aber das Pankreas außerdem echte Nucleinsäure enthält, kamen die einzelnen Untersucher zu widersprechenden Resultaten, und erst Steudel [4]) stellte den Sachverhalt fest und klärte den Aufbau der Guanylsäure ganz auf. Die Darstellung erfolgt so, daß man Pankreasdrüsen mit Wasser auskocht und das Nucleoproteid aus der wässerigen Lösung mit sehr verdünnter Essigsäure fällt. Das Nucleoproteid wird durch Kochen mit 2 proz. Kalilauge zerlegt und mit Schwefelsäure genau neutralisiert, worauf guanylsaures Kali sich beim Erkalten ausscheidet. Durch Lösen in Kalilauge und Fällen mit Essigsäure unter Zusatz von Kaliumacetat läßt es sich reinigen, doch erhält man bei den Fällungen nicht freie Guanylsäure, sondern saures guanylsaures Kalium [5]). In Wasser schwer löslich ist das Baryumsalz. Die Pentose der Guanylsäure ist nach Levene und Jacobs [6]) die d-Ribose, doch scheint das Pankreas daneben noch l-Xylose zu enthalten [7]). Auch die Guanylsäure gibt gelatinierende Lösungen. Guanosin s. unten.

Die Inosinsäure ist zuerst von Liebig unter den Extraktivstoffen des Fleisches aufgefunden, ihr Bau aber erst durch die Arbeiten von Haiser [8]), Haiser und Wenzel [9]), Bauer [10]) usw. aufgeklärt worden. Sie scheint im Fleischextrakt nicht in Form eines Nucleoproteids vorzukommen, sondern in freiem Zustande. Die Pentose ist nach Levene und und Jacobs [6]) (auch Bauer) auch d-Ribose [11]), während Haiser und

[1]) H. Steudel u. P. Brigl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 40 (1910). — [2]) F. Haiser u. F. Wenzel, Monatsh. f. Chem. **29**, 157 (1907); **30**, 377 (1909). F. Bauer, Hofmeisters Beitr. **10**, 345 (1907). P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 335 (1909). C. Neuberg u. B. Brahn, Biochem. Zeitschr. **5**, 438 (1907); **17**, 293 (1909). — [3]) I. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900); Biochem. Zeitschr. **26**, 293 (1910). — [4]) H. Steudel, ibid. **53**, 539 (1907). — [5]) Derselbe u. P. Brigl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 40 (1910). — [6]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 3147 (1910); vgl. auch die vorige Anmerkung. — [7]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1467 (1902). — [8]) F. Haiser, Monatsh. f. Chem. **16**, 190 (1895). — [9]) Derselbe u. F. Wenzel, ibid. **29**, 157 (1907); **30**, 147 u. 377 (1909). — [10]) F. Bauer, Hofmeisters Beitr. **10**, 345 (1907). — [11]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 2102 u. 3247 (1909).

www.nbtool.com.cn

Wenzel d-Lyxose annahmen. Im Unterschied zu den anderen Nucleinsäuren kristallisiert die Inosinsäure bzw. ihr Baryumsalz.

Neben der Inosinsäure kommt im Fleischextrakt das Inosin vor, das, wie Haiser und Wenzel feststellten, sich aus Hypoxanthin und einer Pentose zusammensetzt, also Inosinsäure minus Phosphorsäure ist. Ein Gemenge von Inosin und freiem Hypoxanthin ist das sogenannte Carnin des Fleischextraktes. Levene und Jacobs[1]) haben Inosin auch durch Spaltung der Inosinsäure mit verdünnter Schwefelsäure dargestellt und glauben durch Erhitzen des guanylsauren Baryums unter Druck auch zu einer entsprechenden Verbindung des Guanins mit einer Pentose gekommen zu sein[2]), was Steudel und Brigl[3]) indessen nicht bestätigen konnten. Das Guanosin kommt aber nach Levene und Jacobs[4]) auch in freiem Zustande neben der Guanylsäure im Pankreas vor.

In jungen grünen Pflanzen, z. B. Vicia sativa, kommt das Vernin vor, das aus Guanin und einer Pentose besteht, also dem Inosin durchaus analog konstituiert ist[5]).

Über die Nucleinsäuren der Hefe und des Weizens s. dort.

Eisengehalt. Plasminsäure.

Neben den Nucleinsäuren sei hier die Plasminsäure besprochen, die Kossel[6]) und Ascoli[7]) aus der Hefe darstellten. Sie ist viel phosphorreicher als die Nucleinsäure: Ascoli fand bis zu 27 Proz. Phosphor, und dabei ist sein Körper schwerlich rein gewesen, sondern war vermutlich ein Gemenge von Plasminsäure und Hefenucleinsäure.

Nach Ascoli ist die Plasminsäure eine Metaphosphorsäure, beziehentlich das Salz einer solchen mit einer organischen Base. Sie ist leicht löslich in Wasser und verdünnter Salzsäure, was zu ihrer Darstellung und Trennung von der unveränderten Nucleinsäure benutzt wurde. Sie fällt Eiweiß und Albumosen und gibt mit Silbernitrat einen Niederschlag, der in Ammoniak leicht, in Salpetersäure teilweise löslich ist, mit Chlorbaryum einen solchen, der in Salzsäure leicht löslich ist, nicht aber in Essigsäure. Ihre wichtigste Eigenschaft ist, daß sie Eisen „maskiert". Setzt man zu einer Lösung von Metaphosphorsäure so viel Eisenchlorid hinzu, wie durch die überschüssige Säure in Lösung gehalten werden kann, stumpft mit Ammoniak ab und fällt mit Alkohol und Äther, so erhält man einen in Wasser, Salzsäure und Ammoniak löslichen Körper, in dem das Eisen mit wenig Schwefelammonium gar nicht, durch mehr auch nicht sofort nachgewiesen werden kann, und aus dem es mit Salzsäurealkohol nur unter besonderen

---

[1]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 336 u. 1198 (1909). — [2]) Dieselben, ibid. 42, 2469 (1909). — [3]) H. Steudel u. P. Brigl, Zeitschr. f. physiol. Chem. 68, 40 (1910). — [4]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Biochem. Zeitschr. 28, 127 (1910). — [5]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66, 128 (1910). — [6]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157. — [7]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 426 (1899).

Bedingungen extrahierbar ist. Genau so verhält sich nun die Plasminsäure. Auch sie verhindert das Eintreten der Eisenreaktionen, ohne daß irgend ein Grund vorliegt, an eine „organische" Bindung des Eisens, d. h. eine Verbindung, in der das Eisen nicht Ion ist, zu denken. Wie die Metaphosphorsäure und die Plasminsäure verhalten sich nun die Nucleinsäuren und Nucleoproteide [1] [2]), die ja Metaphosphorsäureverbindungen sind, und auch die Phosphoproteide, und dies Verhalten hat durch sehr lange Zeit hindurch zu bedeutenden Verwirrungen geführt.

Das in den Geweben vorhandene Eisen wird bei der Extraktion und Darstellung der Nucleinsäuren und besonders der Nucleoproteide mit diesen zusammen gewonnen, die Reaktionen des Eisenions werden verhindert, und so kam die Lehre zustande, die Nucleinsäuren und Nucleoproteide enthielten Eisen in nicht ionisierter Form. Schmiedeberg [3]) hat eisenhaltige Nucleoproteide oder Phosphoproteide aus der Leber isoliert, die er Ferratin und Ferrialbuminsäure nennt, und denen er als den natürlichen Eisenvorratsverbindungen des Organismus erhebliche physiologische Bedeutung zuschreibt. Bunge [4]) hat das Paranuclein des Vitellins aus Eidotter (s. bei den Phosphoproteiden) als organische Eisenverbindung beschrieben und Hämatogen genannt. Salkowski [5]) und Scaffidi [6]) zeigten indessen, daß der Eisengehalt der aus der Leber isolierten Nucleoproteide äußerst schwankend ist, und daß die Schmiedebergschen Körper Gemenge von ganz wechselnder Zusammensetzung sind, und schließlich zeigte Sauerland [7]) in Steudels Laboratorium, daß die echten Nucleinsäuren und das Nucleoproteid aus Pankreas überhaupt kein Eisen enthalten, und Masing [8]) stellte fest, daß die nucleinsäurereichen Spermatozoen und Eier des Seeigels ebenfalls eisenfrei sind. Die Angaben über eisenhaltige Nucleoproteide und über organisch gebundenes Eisen der Zellen sind also hinfällig.

b) Die Nucleoproteide.

Nach den übereinstimmenden Angaben von Miescher [9]), Kossel [10]) und Schmiedeberg [11]) ist die Nucleinsäure in den Spermatozoen einiger Fische als Salz, nämlich als nucleinsaures Protamin bzw. nuclein-

[1]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 156 (1900). — [2]) E. Salkowski, ibid. **59**, 19 (1909). — [3]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **33**, 101 (1893). — [4]) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 49 (1884). — [5]) E. Salkowski, ibid. **58**, 282 (1909). — [6]) V. Scaffidi, ibid. **58**, 272 (1909). — [7]) F. Sauerland, ibid. **64**, 16 (1910). — [8]) E. Masing, ibid. **66**, 262 (1910). — [9]) F. Miescher, Verh. d. naturf. Ges. in Basel VI, Heft I, S. 138 (1874); Lachsmilch, nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von O. Schmiedeberg, Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [10]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896); A. Mathews, ibid. **23**, 399 (1897); A. Kossel, ibid. **25**, 165 (1898); Bull. de la Soc. chim. de Paris 1903, Juli. — [11]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **43**, 57 (1899); **57**, 309 (1907).

www.tinpoi.com.cn

saures Histon enthalten. Schmiedeberg nimmt indessen an, daß ein kleiner Teil des Protamins mit der Nucleinsäure nicht als Salz, sondern fester verbunden sei, und in den Organen der Säugetiere liegen andere, noch keineswegs aufgeklärte Verhältnisse vor. Ja es ist gelegentlich, so von Bang[1]) und Osborne[2]), die Existenz der Nucleoproteide als besonderer Verbindungen überhaupt bestritten worden, indem sie folgendes anführten: Die Nucleinsäure fällt Eiweiß nur bei saurer Reaktion (s. oben). Extrahiert man daher ein Organ mit einer neutralen oder alkalischen Flüssigkeit, so kann neben dem Eiweiß das darin enthaltene nucleinsaure Natron in Lösung gehen; säuert man aber an, so fällt nucleinsaures Eiweiß aus. Wenn man daher beispielsweise aus einem Wasserextrakt der Thymus mit Essigsäure ein „Nucleoproteid" fällt, so kann dies ein Kunstprodukt sein, das in der Zelle nicht präformiert war, und es brauchen die nucleinsauren Eiweiße ebensowenig eine Sonderstellung einzunehmen, wie etwa die phosphorwolframsauren oder taurocholsauren Eiweißkörper.

Gegen den ersten Einwand macht Kossel[3]) mit Recht geltend, daß die Präexistenz extrahierter chemischer Verbindungen in der Regel überhaupt nicht zu beweisen sei. Gegen die ganze Betrachtungsweise aber spricht, daß die Nucleoproteide nach Huiskamp[4]) u. a. zum Teil gar keine Salze sind, also auch nicht wohl durch Zusammentreten in wässeriger Lösung entstanden sein können. Auch haben Malengreau[5]) und Huiskamp[6]) die Nucleoproteide durch Aussalzen oder andere Fällungen erhalten, und nicht nur durch Ansäuern. Man darf daher die Nucleoproteide als chemische Individuen und eigene Eiweißkörper ansehen. Sicher ist freilich, daß die eiweißfällende Eigenschaft der Nucleinsäure, und auch mancher Verbindungen der Nucleinsäure mit Eiweiß, die Gewinnung und Untersuchung reiner Körper außerordentlich erschwert. Die Nucleoproteide sind daher noch schlechter gekannt als die einfachen Eiweißkörper des Zellinhaltes. Auch haben die Niederschläge, die man durch Zusammenbringen von Eiweiß und Nucleinsäure erhält, nach Kossel[7]) tatsächlich mit den natürlichen Nucleoproteiden eine nicht unbeträchtliche Ähnlichkeit.

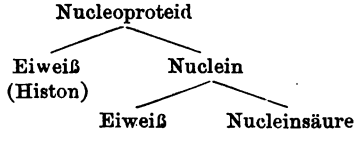
Die Eiweißpaarlinge der Nucleinsäure der Fischhoden sind Protamine und Histone, die bei den einfachen Eiweißkörpern besprochen sind. Auch in den Leukocyten der Thymus und den kernhaltigen roten Blutkörperchen ist die Nucleinsäure mit Histon vereinigt. In allen anderen Organen ist der Eiweißpaarling nicht isoliert. Über die Verknüpfung ist, außer dem Gesagten, folgendes bekannt: Nach Lilien-

---

[1]) I. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 508 (1900). — [2]) T. B. Osborne, ibid. **36**, 85 (1902). — [3]) A. Kossel, ibid. **30**, 520 (1900). — [4]) W. Huiskamp, ibid. **34**, 32 (1901). — [5]) F. Malengreau, La Cellule **17**, 389 (1900). — [6]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901); **39**, 55 (1903). — [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 157; T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896); Y. Inoko, ibid. **18**, 57 (1893).

feld[1]) wird aus dem Nucleohiston, einem Nucleoproteid der Thymus, durch Salzsäure von 0,8 Proz. das basische Histon in Freiheit gesetzt, und ebenso verhält sich das Nucleohiston der kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel, das nach Ackermann[2]) durch Salzsäure von 1 Proz. mindestens zum größten Teil zerlegt wird. Es kann also einfach ein Salz vorliegen, aber Huiskamp[3]) hat eine Lösung von Nucleohistonnatrium der Elektrolyse unterworfen und dabei beobachtet, daß es in die Ionen Nucleohiston und Natrium und nicht etwa Nucleinsäure und Histon zerfiel. Wenn das auch kein sicherer Beweis ist, so spricht es doch gegen das Vorliegen von saurem nucleinsaurem Histon. Bei den anderen Nucleoproteiden, z. B. dem sehr genau untersuchten des Pankreas[4]), aber ist eine derartige Zerlegung durch Säure nicht zu beobachten, es zerfällt vielmehr durch Kochen bei neutraler Reaktion in Eiweiß und Nuclein, was jedenfalls sehr gegen eine salzartige Bindung spricht.

Bei allen Spaltungen wird nun niemals die Nucleinsäure von dem Eiweiß abgespalten, sondern eine Verbindung der Nucleinsäure mit einem weiteren Teile des Eiweiß, ein sogenanntes Nuclein. Es sieht danach so aus, als sei die Nucleinsäure mit zwei Teilen Eiweiß verbunden, von denen der eine leicht, der andere schwer abzutrennen ist. Lilienfeld[5]) hat dies durch folgendes Schema ausgedrückt:



Dazu ist indessen zu bemerken, daß die Nucleine noch viel schwerer rein zu erhalten sind als die Nucleoproteide, und daß man daher noch leichter Gemenge oder Kunstprodukte bekommen kann[6]).

Die Nucleoproteide sind in reinem Zustande, wie andere Eiweißkörper, lockere, weiße, nicht hygroskopische Pulver; da sie nicht in Lösung, sondern nur als Bestandteil von Zellen vorkommen, ist es schwer zu bestimmen, inwieweit sie in ihren natürlichen Eigenschaften bekannt oder durch den Prozeß der Reindarstellung bereits verändert sind. Sie haben alle ausgesprochen sauren Charakter, sind in Wasser und Salzlösungen löslich, löslicher noch in Alkalien. Durch Säuren werden sie gefällt, im Überschusse, besonders der Mineralsäuren, wieder gelöst; doch können sie hierdurch zerlegt werden. Die Aussalzungsgrenzen sind bei den einzelnen verschieden.

---

[1]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893). — [2]) D. Ackermann, ibid. **43**, 299 (1904). — [3]) W. Huiskamp, ibid. **34**, 32 (1901). — [4]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **40**, Heft 5 u. 6 (1900). — [5]) L. Lilienfeld, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, S. 128. — [6]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **43**, Heft 3 u. 4 (1901).

www.ibook.com.cn

Sie geben alle Farbenreaktionen der Eiweißkörper und werden durch die gewöhnlichen Fällungsmittel gefällt. Auch geben sie, soweit untersucht, die Spaltungsprodukte der echten Eiweiße, außerdem aber die der Nucleinsäure eigentümlichen, die Nucleinbasen usw. und vor allem Phosphorsäure. Die prozentische Zusammensetzung wechselt stark und ist nur bei wenigen mit einiger Garantie für reine und unveränderte Körper bekannt. Das Verhalten der Nucleoproteide beim Erhitzen ist verschieden. Das Nucleoproteid des Pankreas, aus dem die Guanylsäure hervorgeht, wird durch Erhitzen bei der neutralen oder schwächsten sauren Reaktion des toten Organes nicht gefällt, wohl aber das andere Nucleoproteid, das eine echte Nucleinsäure enthält. Kocht man daher Pankreasdrüsen (vom Rind) mit Wasser aus, so findet man das eine Nucleoproteid in Lösung, das andere im festen Rückstand, was die Trennung der beiden Nucleinsäuren ermöglicht hat [1]). Die Nucleoproteide der anderen Organe sind nicht hinreichend untersucht, doch scheinen die Nucleoproteide der echten Nucleinsäuren in der Regel koaguliert zu werden.

Die Löslichkeit der Nucleoproteide in Salzen scheint nur bei den Proteiden der Thymus genauer untersucht zu sein (s. unten), ist aber sehr wichtig, weil die Löslichkeit der ganzen Zelle in Salzlösungen zum guten Teile durch das Verhalten der Nucleoproteide bestimmt wird [2]).

Wenn die Nucleoproteide mit Pepsinsalzsäure verdaut werden, so zerfällt das Eiweiß in Albumosen und Peptone, das Nuclein dagegen fällt aus. Die Eigenschaft, mit Pepsinsalzsäure einen Niederschlag zu bilden, die zu ihrer Entdeckung geführt hat [3]), ist neben dem Gehalt an Phosphor und an Purinbasen charakteristisch für die Nucleoproteide. Doch haben Milroy [4]) und Umber [5]) gezeigt, daß durch gute Pepsinsalzsäure immer auch ein beträchtlicher Teil der Nucleinsäure gelöst wird. Der Niederschlag kann nach Umber reine Nucleinsäure sein, meist ist er noch eiweißhaltig und wird als Nuclein bezeichnet. Durch Trypsin werden die Nucleoproteide gelöst; es gehen Peptone, Aminosäuren und Nucleinsäure in Lösung (Umber).

Die Nucleine stehen, wie genetisch, so auch in ihren Eigenschaften in der Mitte zwischen den Nucleoproteiden und der Nucleinsäure; chemische Individuen sind sie gewiß nicht. Sie sind viel stärker sauer als die Nucleoproteide und in Säuren, auch im Überschuß, schwer löslich. In der prozentischen Zusammensetzung stehen sie dem Eiweiß schon recht fern, enthalten in der Regel nur 40 Proz. oder wenig mehr Kohlenstoff, dafür 4 bis 8 Proz. Phosphor, woraus hervorgeht, daß sie mindestens zur Hälfte aus Nucleinsäure bestehen; die Reaktionen der

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 539 (1907). — [2]) W. Huiskamp, ibid. **32**, 145 (1901); **34**, 32 (1901). J. Bang, Hofmeisters Beitr. **5**, 317 (1904). — [3]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 441 (1871). — [4]) T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896). — [5]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Medizin **43**, Heft 3 u. 4 (1901).

www.ibook.com.cn

Eiweißkörper geben sie noch. Im Magensaft sind sie, wie aus ihrer Darstellung mit Pepsinsalzsäure hervorgeht, schwer löslich, von Trypsin werden sie dagegen leicht aufgelöst. Aus ihnen geht durch Behandlung mit Alkalien Nucleinsäure bzw. nucleinsaures Alkali hervor.

Die Nucleoproteide sind von Miescher [1]) in den Kernen der Eiterkörperchen, von Plósz [2]) in den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen gefunden worden, und ebenso haben Lilienfeld [3]), Huiskamp [4]) u. a. bei der Thymus, Miescher [5]), Kossel [5]) und Schmiedeberg [5]) an Spermatozoen beobachtet, daß die Nucleoproteide immer dann und nur dann in Lösung gehen, wenn der Zellkern zerfällt. Die Nucleoproteide sind also Bestandteile des Zellkerns und übertreffen damit in den zellreichen, drüsigen Organen alle anderen Eiweißkörper an Menge. Von den Leukocyten der Thymus konnte Lilienfeld nachweisen, daß 77 Proz. ihrer Trockensubstanz Nucleohiston sind, und die Köpfe (Kerne) der reifen Spermatozoen der Fische bestehen nach Miescher und Schmiedeberg [6]), wenn man von den ätherlöslichen Produkten absieht, gar zu 96 Proz. aus nucleinsaurem Protamin und enthalten andere Eiweißkörper nur in Spuren. Da die den Zellkern mikroskopisch charakterisierenden Gebilde basophil, d. h. Säuren sind, kann es nach Kossel [7]), Lilienfeld [8]) und Zacharias [9]) keinem Zweifel unterliegen, daß das Chromatingerüst des Kernes in der Hauptsache aus den sauren Nucleinstoffen besteht. Ob dies freilich Nucleoproteide sind, oder ob das Chromatin Nucleinsäure ist, während die ungefärbte Zwischensubstanz Eiweiß enthält, das ist augenblicklich weder chemisch noch mikroskopisch zu entscheiden. Gründet sich der mikroskopische Nachweis doch überwiegend auf den Charakter des Chromatins als Säure (M. Heidenhain, vgl. Kap. V), und Säuren sind die Nucleine und Nucleoproteide wie die Nucleinsäure. Wie Masing [10]) gezeigt hat, besteht zwischen der färberisch sichtbar zu machenden Menge des Kernchromatins und der chemisch nachweisbaren Menge des Nucleinphosphors bei der Entwickelung der Seeigeleier gar keine Proportionalität. Histologisch nimmt die Menge des Chromatins [11]) während der Furchung ungeheuer zu, während der Nucleinphosphor nahezu unverändert bleibt.

Die Nucleoproteide haben die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie viele Fermente, und man erhält beide Klassen von Körpern daher

---

[1]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 441 (1871). — [2]) P. Plósz, ibid., S. 461 (1871). — [3]) L. Lilienfeld, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Physiol. Abteil. 1892, S. 128. — [4]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145 (1901). — [5]) S. S. 308, Anm. — [6]) F. Miescher, (u. O. Schmiedeberg), Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **37**, 1 (1896). [7]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181. — [8]) L. Lilienfeld, ibid. 1893, S. 391. — [9]) E. Zacharias, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **11**, 190 u. 299 (1893); **14**, 270 (1896); **16**, 185 (1898); **19**, 377 (1901); **20**, 238 (1902); Verh. d. naturwissenschaftl. Vereins Hamburg, 1900 u. 1901); vgl. dagegen L. Heine, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 494 (1896). — [10]) E. Masing, ibid. **67**, 161 (1910). — [11]) Rh. Erdmann, Arch. f. Zellforschung **2**, 76 (1908).

häufig gemeinsam. So gewann Hammarsten[1]) aus dem Pankreas das Nucleoproteid und das Trypsin zusammen, Pekelharing[2]), Schumow[3]), Nencki und Sieber[4]) aus der Magenschleimhaut oder dem Magensaft ein Nucleoproteid zusammen mit dem Pepsin, Pekelharing[5]) aus dem Blut und der Thymus das Fibrinferment zusammen mit einem Nucleoproteid. Auch die gerinnungsbefördernden Gewebseiweiße der älteren Autoren, das Gewebefibrinogen von Wooldridge, das Cytoglobulin und Präglobulin von Alexander Schmidt gehören hierher[6]). Ebenso haftet die Enterokinase der Darmschleimhaut nach Stassano und Billon[7]) an den Nucleoproteiden, und Galeotti[8]) und Hahn[9]) haben in den betreffenden Nucleoproteiden die Träger der immunisierenden Substanzen der Bakterienleiber gesehen. Daß die Nucleoproteide nun freilich die Fermente selbst seien, ist damit natürlich nicht gesagt: für die Verdauungsfermente ist es widerlegt, für das Fibrinferment ist es heute noch möglich, aber nicht bewiesen. Vielmehr kann vielleicht der Befund Tichomiroffs[10]) eine Erklärung abgeben, wonach die Nucleinsäure Ricin, Tetanus- und Diphtherietoxin fällt. Auch sonst sei betont, daß das besonders reichliche Vorkommen der Nucleoproteide an sich noch kein Beweis für eine besonders wichtige biologische Funktion ist. Sie können ebensogut die Gerüst- und Schützsubstanzen des eigentlich Lebendigen sein.

c) Die einzelnen Nucleoproteide und Nucleinsäuren.

1. Nucleoproteide aus den Spermatozoenköpfen.

Wenn man reife Lachshoden[11]) [12]) mit Wasser extrahiert, so gehen die übrigen Bestandteile der Spermatozoen, also hauptsächlich die Schwänze, in Lösung, und es bleiben die Spermatozoenköpfe als blendendweiße, aus kleinen gleichmäßigen Kügelchen bestehende Masse zurück, und diese bestehen nach Entfernung der ätherlöslichen Substanzen zu

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1893). — [2]) C. A. Pekelharing, ibid. **22**, 233 (1896); **35**, 8 (1902). — [3]) O. O. Schumow-Simanowsky, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **33**, 336 (1896). — [4]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 291 (1901). — [5]) C. A. Pekelharing, Zentralbl. f. Physiol. 1895, S. 102; Derselbe u. W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 22 (1903). — [6]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Physiol. Abteil. 1898, S. 374 [Verh. d. Berliner physiol. Ges.]. — [7]) H. Stassano u. F. Billon, Compt. rend. Soc. de Biologie **54**, 623 (1902). — [8]) Gino Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 48 (1898). — [9]) M. Hahn, Über die chemischen und immunisierenden Eigenschaften der Plasmine (Zellinhaltsstoffe), Verh. d. 4. internation. Physiol. Kongresses zu Cambridge, Journ. of Physiol. **23**, Suppl., S. 45 (1898). — [10]) M. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 90 (1895). — [11]) F. Miescher, Lachsmilch, nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [12]) O. Schmiedeberg, ibid. **57**, 309 (1907).

96 Proz. aus nucleinsaurem Protamin. Miescher und Schmiedeberg [1]) fanden

60,50 Proz. Nucleinsäure,
35,56 Proz. Protamin.

Schmiedeberg berechnet daraus ein saures Salz aus 10 Mol. Protamin und 11 Mol. Nucleinsäure.

Kaum anders verhalten sich die Spermatozoen anderer Fische; für das nucleinsaure Clupein, aus den Spermatozoen des Herings, fand Mathews [2]):

C 41,2, H 5,75, N 21,06, P 6,07, O 25,92 Proz.

und berechnet daraus ein neutrales Salz.

Die Spermatozoen des Seeigels *Arbacia pustulosa* bestehen, abgesehen von Lecithin usw., zum größten Teil aus nucleinsaurem Arbacin, einem Histon [2]); ebenso die Spermatozoen anderer Fische. Die Spermatozoen des Stiers, die Miescher [3]) und Mathews [2]) untersuchten, enthalten, mit Nucleinsäure vereinigt, kein Protamin oder Histon, sondern ein nicht näher charakterisiertes Eiweiß. Das Proteid enthält nach Miescher 2,32 Proz. P und 1,17 Proz. S. Miescher stellte daraus ein Nuclein mit 4,73 Proz. P und 1,74 Proz. S und eine Nucleinsäure dar. Ebersperma verhält sich nach Mathews ebenso.

Die oben gegebene Schilderung der echten Nucleinsäure bezieht sich zum großen Teil auf die Nucleinsäure aus Heringssperma, die Steudel, und aus Lachssperma, die Miescher und Schmiedeberg untersuchten. Entsprechende Nucleinsäuren, oder wenigstens die charakteristischen Spaltungsprodukte, sind im Sperma des Störs [4]), des japanischen Fisches Hamo (Muraenoesox cinereus) [5]), des Maifisches (Alosa) [6]), der Eber- und Stierhoden [7]) gefunden worden. Nucleinsäuren oder ihre Spaltungsprodukte fanden Levene und Mandel [8]) in den Eiern des Schellfisches, Henze [9]) in Octopodeneiern; Linnert [10]) vermißte Purinbasen im Kaviar.

2. Nucleoproteide der Thymus. Nucleohiston.

Lilienfeld [11]) gewann durch Kolieren aus Kalbsthymus eine große Menge Leukocyten, die er mit Wasser extrahierte; durch Fällen des Wasserextraktes mit Essigsäure erhielt er das Nucleohiston, das

[1]) F. Miescher, Lachsmilch, nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. **37**, 1 (1896). — [2]) A. Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 399 (1897). — [3]) F. Miescher, Verh. d. naturf. Gesellschaft in Basel, VI, Heft 1, S. 138 (1874). — [4]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 188 (1896); Derselbe und H. Steudel, ibid. **37**, 177 (1903); A. Noll, ibid. **25**, 430 (1898). — [5]) K. Inouye, ibid. **48**, 181 (1906). — [6]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, ibid. **50**, 1 (1906). — [7]) Y. Inoko, ibid. **18**, 540 (1893); J. Mochizuki u. Y. Kotake, ibid. **43**, 165 (1904). — [8]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, ibid. **49**, 263 (1906). — [9]) M. Henze, ibid. **55**, 433 (1908). — [10]) K. Linnert, Biochem. Zeitschr. **18**, 209 (1909). — [11]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 473 (1893).

www.ibtopt.com.cn

77 Proz. der Trockensubstanz der Leukocyten ausmacht. Es ist löslich in Wasser, Alkalien und kohlensauren Alkalien, durch verdünnte Essigsäure wird es gefällt. Lilienfeld faßt es als saures Salz des Nucleins mit dem Histon auf. Durch Behandeln mit Salzsäure von 0,8 Proz. zerfällt es in Histon, das früher bereits beschrieben wurde, und ein Nuclein, das Leukonuclein. Dies Nuclein enthält 4,702 Proz. Phosphor. Durch Kochen und durch Pepsin und Salzsäure resultieren ebenfalls Nucleine, die letzteren mit 4,99 Proz. Phosphor. Später haben Malengreau[1]), Huiskamp[2]) und Bang[3]) die Untersuchungen wieder aufgenommen und festgestellt, daß es in den Thymusleukocyten zwei, vielleicht drei verschiedene Nucleoproteide gibt, die sich durch ihre Löslichkeit, noch mehr durch ihren Phosphorgehalt voneinander unterscheiden. Die Widersprüche der früheren Autoren[4]) werden hierauf zurückgeführt. Nach Huiskamp enthält die Thymus:

A. Ein Nucleohiston von der Zusammensetzung:

C 48,8, H 7,03, N 18,37, S 0,51, P 3,7 Proz.

Es wird durch $CaCl_2$ von 0,1 bis 0,5 Proz. oder ClNa von 0,9 Proz. gefällt, durch dieselben Salze in größerer oder geringerer Konzentration dagegen gelöst. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 5,6 und 7,2. Auf der Existenz dieses Nucleohistons beruht es, daß sich die Leukocyten nicht in 0,9 proz. ClNa-Lösung, wohl aber in reinem Wasser lösen. Diese Feststellung Huiskamps ist deswegen von besonderem Interesse, weil man bis dahin die Auflösung der Leukocyten in Wasser auf physikalische Eigenschaften der Zellen zurückgeführt hatte, während sie jetzt als chemisch begründet erscheint. Das Nucleohiston gibt die Reaktion nach Molisch stark, nicht dagegen die nach Millon und Adamkiewicz. Die Beschreibungen und Analysen Bangs weichen von denen Huiskamps wenig ab. Dem Nucleohiston kann vielleicht ein dritter Körper mit noch höherem Phosphorgehalt beigemengt sein.

B) Ein Nucleoproteid von der Zusammensetzung:

C 51,78, H 7,47, N 16,42, S 1,2, P 0,95 Proz.

Es wird weder durch Chlorcalcium noch durch andere Salze gefällt, geht infolgedessen auch in den Kochsalzextrakt der Thymus über, kann aber darum doch dem Zellkern angehören und braucht nicht, wie Bang meint, der Zwischensubstanz zu entstammen. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind nach Malengreau 3,0 und 4,5. Es gibt die Reaktionen nach Millon und Adamkiewicz stark.

Beide Nucleoproteide liefern Calciumsalze, die 1,3 Proz. Calcium enthalten; beide zerfallen durch Salzsäure in ein Nuclein und in Histon; die beiden Histone haben dieselben Aussalzungsgrenzen wie die entsprechen-

[1]) F. Malengreau, La Cellule 17, 339 (1900). — [2]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 145 (1901); 34, 32 (1901). — [3]) I. Bang, Hofmeisters Beitr. 4, 115 u. 331 (1903). — [4]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 508 (1900); 31, 407 (1900); A. Kossel, ibid. 30, 520 (1900).

www.libtool.com.cn

den Proteide. Beide liefern eine Nucleinsäure, die Adenin und Guanin enthält (Malengreau). Beide werden von Huiskamp[1]) und Pekelharing für Vorstufen des Fibrinferments gehalten. Das Nucleohiston, nach Lilienfeld dargestellt, ist nach Gamgee und Jones[2]) rechtsdrehend:

$$\alpha_D = + 37{,}5.$$

Nach Huiskamp[1]) enthält die frische Thymus etwa 12 Proz. lösliches Eiweiß; davon kommen auf

Nucleohiston	69 Proz.
Nucleoproteid	19 „
Anderes Eiweiß	12 „

Das Nucleohiston aus der Thymus geht mit Albumosen salzartige Verbindungen ein, die vielleicht von Bedeutung für die Fixation der Albumosen im Organismus sein können[3]).

Die Nucleinsäure der Thymus ist zusammen mit der aus Heringssperma die bestgekannte Nucleinsäure, an der Kossel und Steudel den Bau der echten Nucleinsäuren aufgeklärt haben. Daß die Thymus noch eine weitere Nucleinsäure enthielte, davon ist nichts bekannt; insbesondere enthält sie keine Pentose[4]).

Kossel[5]) erhielt aus 10 kg Thymus 120 g Nucleinsäure.

Aus den Kernen von Eiterzellen, also im wesentlichen auch Leukocyten, hat Miescher[6]) seinerzeit das erste überhaupt dargestellte Nuclein erhalten. Aus einer Reihe lymphatischer Organe, Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, weißen Blutkörperchen und einem Sarkom, hat Bang[7]) Nucleoproteide dargestellt. Auch Levene und Mandel[8]), Capezzuoli[9]) und Sato[10]) stellten Nucleoproteide oder Nucleinsäuren aus der Milz dar; doch ist es nach Capezzuolis Beschreibung nicht unmöglich, daß die Milz ein Nucleoproteid enthält, das dem Guanylsäureproteid der Pankreas entspricht. Inagaki[11]) erhielt ein Nucleohiston auch aus Lymphdrüsen und Leukocyten, und Liebermeister[12]) und Pekelharing[13]) fanden Spuren eines solchen im Blutserum, das ja zerfallene Leukocyten enthält. Thar[14]) fand im Knochenmark, Schumm[15]) in autolysierter leukämischer Milz Purinbasen, Mayeda[16]) Xanthin in autolysierter pneumonischer Lunge.

---

[1]) W. Huiskamp u. C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 22 (1903); W. Huiskamp, ibid. 32, 145 (1901). — [2]) A. Gamgee und W. Jones, Hofmeisters Beitr. 4, 10 (1903). — [3]) Ch. Inagaki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50, 449 (1907). — [4]) H. Steudel, ibid. 56, 212 (1908). — [5]) A. Kossel u. A. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, II, 2215 (1894). — [6]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 441 (1871). — [7]) I. Bang, Hofmeisters Beitr. 4, 362 (1903). — [8]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 370; 47, 151 (1905). — [9]) C. Capezzuoli, ibid. 60, 10 (1909). — [10]) T. Sato, Biochem. Zeitschr. 22, 489 (1910). — [11]) Ch. Inagaki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50, 449 (1907). — [12]) G. Liebermeister, Hofmeisters Beitr. 8, 439 (1906). — [13]) C. A. Pekelharing, Zentralbl. f. Physiol. 1895, S. 102. — [14]) H. Thar, Biochem. Zeitschr. 23, 43 (1910). — [15]) O. Schumm, Hofmeisters Beitr. 7, 175 (1906). — [16]) M. Mayeda, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 98, 587 (1910).

3. Nucleoproteid aus den Kernen der roten Blutkörperchen des Vogel- und Reptilienblutes.

Die Existenz eines Nucleins in den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen wurde von Plósz[1]) gezeigt. Später untersuchte Kossel[2]) den Eiweißpaarling, das erste bekannte Histon, genauer, das er durch Einwirkung verdünnter Salzsäure auf die Kernsubstanz erhielt. Ackermann[3]) fand für das Nucleoproteid:

N 17,20, P 3,93 Proz.

Es enthält:

Nucleinsäure . . . . 42 1 Proz.
Histon . . . . . 57,82 „

und wird durch Salzsäure von 1 Proz. in Histon und ein Nuclein gespalten, für das Ackermann fand:

N 13,97 bis 15,24, P 7,70 bis 7,99 Proz.

Araki[4]) hat die Nucleinsäure dargestellt und ihre fermentative Spaltung untersucht.

4. Das Nucleoproteid des Pankreas.

Von den beiden Nucleoproteiden und den beiden Nucleinsäuren des Pankreas war eingehend die Rede.

Hammarsten[5]) erhielt aus dem Pankreas von Rindern ein „Nucleoproteid α", das später von Umber[6]) genauer untersucht wurde. Er stellte es dar, indem er zerhackte Pankreasdrüsen eiskalt — zur Verhinderung der Trypsinwirkung — mit Kochsalzlösung extrahierte und das Proteid mit Essigsäure fällte. 1 kg Pankreas ergab 17 g Proteid. Die Analysen ergaben:

C 51,35, H 6,81, N 17,82, P 1,67, S 1,29, Fe 0,13 Proz.

Es gibt die Millonsche, Adamkiewiczsche und Schwefelbleireaktion. Umber[7]) hat später auch seine Spaltung durch Pepsin und Trypsin untersucht (s. oben). Durch Kochen mit Wasser entsteht aus ihm ein Nuclein von der Zusammensetzung:

C 43,62, H 5,45, N 17,39, S 0,728, P 4,48, O 28,33 Proz.

Steudel[8]) fand 4,45 bis 4,86 Proz. P. Aus diesem Nuclein stellten Bang und Steudel die Guanylsäure dar. Gamgee und Jones[9]) bestimmten die Polarisation der Pankreasnucleinstoffe. Sie fanden für das

α-Nucleoproteid . . . . . $\alpha_D = + 37{,}8$,
Nuclein . . . . . $\alpha_D = + 64{,}4$.

---

[1]) P. Plósz, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 461 (1871). — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 511 (1884). — [3]) D. Ackermann, ibid. **43**, 299 (1904). — [4]) T. Araki, ibid. **38**, 84 (1903). — [5]) O. Hammarsten ibid. **19**, 19 (1893). — [6]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **40**, Heft 5 u. 6 (1900). — [7]) Derselbe, ibid. **43**, Heft 3 u. 4 (1901). — [8]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 539 (1907); Derselbe u. P. Brigl, ibid. **68**, 40 (1910). — [9]) A. Gamgee u. W. Jones, Hofmeisters Beitr. **4**, 10 (1903).

Aus dem in heißem Wasser unlöslichen Rückstand läßt sich eine echte Nucleinsäure isolieren. Von dem phosphorhaltigen Körper des Pankreassaftes war bei den Phosphoproteiden die Rede. Völlig aufgeklärt sind die Verhältnisse noch nicht, insbesondere die etwaige Beziehung des einen Proteids zur Sekretion.

www.libtool.com.cn

5. Nucleoproteid des Magensaftes.

Pekelharing[1]), Schumow-Simanowsky[2]) und Nencki und Sieber[3]) fanden im reinen, Pawlowschen Magensaft so gut wie im Extrakt der Magenschleimhaut ein Nucleoproteid. Die Analysen ergaben:

C Proz	H Proz.	N Proz.	S Proz.	P Proz.	
51,99	7,07	14,44	1,63	—	Pekelharing
51,26	6,74	14,33	1,5	0,1	Nencki und Sieber

Doch waren die Präparate noch unrein. Das Proteid ist in Wasser löslich, in ganz verdünnter Salzsäure unlöslich, in stärkerer wieder löslich. Es fällt daher aus dem Magensaft durch Dialyse aus und kann dadurch oder durch Aussalzen mit Ammonsulfat leicht rein erhalten werden. Durch Erwärmen spaltet es sich in ein Nuclein und einen albumoseartigen Körper. Beim Stehen zersetzt es sich unter Bildung von Peptonen. Pekelharing und Nencki und Sieber halten es für das Pepsin, was indessen nicht richtig ist; das Pepsin ist vielmehr nur beigemengt; aber es besteht zweifellos eine Beziehung zwischen beiden, und ihre Mengen sind proportional. — Von Spaltungsprodukten fand Pekelharing Xanthin und eine Pentose, so daß vielleicht eine Guanylsäure vorliegt und keine echte Nucleinsäure. Das Proteid gibt die gewöhnlichen Reaktionen des Eiweiß.

6. Das Nucleoproteid der Schilddrüse.

Dasselbe ist von Oswald[4]) aus Hammelschilddrüsen dargestellt worden. Es enthält 0,16 Proz. Phosphor. Seine Koagulationstemperatur ist 73°. Es ist in Wasser unlöslich, löslich in Salzlösungen und Alkalien. Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat sind 6,4 und 8,2. Durch Säuren wird es gefällt. Durch Pepsin und Salzsäure wird ein Nuclein abgespalten. Bei der Spaltung gibt es Purinbasen und ein Kohlehydrat, das keine Pentose ist. Es ist jodfrei und hat nichts mit der spezifischen Wirkung der Schilddrüse zu tun.

---

[1]) C. A. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 233 (1896); **38**, 8 (1902). — [2]) O. O. Schumow-Simanowsky, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **33**, 336 (1896). — [3]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 291 (1901). — [4]) A. Oswald, ibid. **27**, 14 (1899).

www.libtool.com.cn

7. Das Nucleoproteid der Nebennieren.

Es wurde von Jones und Whipple [1]) dargestellt und analysiert. Es ähnelt dem Pankreasnucleoproteid. Gamgee und Jones [2]) bestimmten

$$\alpha_D = + 48{,}1.$$

Spaltungsprodukte sind Guanin und Adenin.

8. Nucleoproteid der Leber.

Wohlgemuth [3]), Levene [4]) und Scaffidi [5]) haben aus der Leber von Rindern, Schweinen und Kaninchen Nucleoproteide und Nucleine dargestellt. Wohlgemuth und Scaffidi verfahren dabei nach Hammarstens Vorschrift für die Gewinnung des Pankreasproteids der Guanylsäure und stellten als Spaltungsprodukt eine Pentose dar, so daß dies Produkt dem Guanylsäureproteid zu vergleichen ist. Für das Nuclein ist bestimmt:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	P Proz.	
45,22	5,72	16,67	0,637	3,06	Wohlgemuth
—	—	12	—	2,32—3,09	Scaffidi

Das Nucleoproteid hat viel geringeren Phosphorgehalt. Beide enthielten Eisen, das aber, wie gesagt, nur beigemengt ist. Scaffidi erhielt 3 bis 3,7 g Proteid aus 1 kg Leber.

Levene hat andererseits in der Leber eine Nucleinsäure beschrieben, die Thymin und Cytosin enthält, woraus auf ein zweites Nucleoproteid zu schließen ist.

9. Nucleoproteid anderer tierischer Organe.

Wie nicht zu bezweifeln ist, enthalten alle Organe die Kernsubstanzen in größerer oder geringerer Menge. Aufgeführt sind schon die Nucleoproteide bzw. Nucleinsäuren der Darmschleimhaut [6]) und der Milchdrüse [7]). Beide scheinen echte Nucleinsäuren zu enthalten.

Pekelharing [8]) und Kossel [9]) fanden im erwachsenen Muskel in sehr geringer Menge ein Nucleoproteid, das im embryonalen Muskel

[1]) W. Jones u. G. H. Whipple, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 423 (1902). — [2]) A. Gamgee u. W. Jones, Hofmeisters Beitr. **4**, 10 (1903). — [3]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 475 (1903); **42**, 519; **44**, 530 (1904). — [4]) P. A. Levene, ibid. **39**, 133 (1903). — [5]) V. Scaffidi, ibid. **54**, 448 (1908); **58**, 272 (1909). — [6]) T. Araki, ibid. **38**, 98 (1903); K. Inouye u. Y. Kotake, ibid. **46**, 201 (1905). — [7]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, ibid. **46**, 155 (1905); J. A. Mandel, Biochem. Zeitschr. **23**, 245 (1909); W. Löbisch, Hofmeisters Beitr. **8**, 191 (1906); auch O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1893). — [8]) C. A. Pekelharing, ibid. **22**, 245 (1896). — [9]) A. Kossel, ibid. **7**, 7 (1882).

viel reichlicher vorhanden ist[1]), und das vielleicht zu der Siegfriedschen Fleischsäure (Kap. IV) in Beziehungen steht. Eine Nucleinsäure aus dem Muskelextrakt ist die erwähnte Inosinsäure. Größer ist der Gehalt an Nucleoproteiden bei den glatten Muskeln[2]), und ebenso bei den Muskeln der Octopoden[3]), in denen auch eine Pentose vorhanden ist[3]).

In der Lunge fanden Sieber und Dzierzgowski[4]) die vier Purinbasen, in der Placenta beobachtete Savare[5]) ein Nucleoproteid, Kikkoji[6]) eine echte Nucleinsäure und Purinbasen, in der Niere Levene und Mandel[7]) eine Nucleinsäure. In zellreichen Tumoren sah Petry[8]) ein Nucleoproteid.

Bei Wirbellosen hat Henze[3]) aus dem Hepatopankreas von Octopoden durch Sodalösung von 0,5 Prom. ein Nucleoproteid isoliert, von dessen Zusammensetzung er bestimmte:

N 14,23, P 0,92 Proz.

Es enthielt — aus dem Phloroglucinniederschlag berechnet — 5,6 Proz. Pentose, und zwar nach dem Osazon, Xylose. Außerdem enthält dies Nucleoproteid zwar kein Eisen, aber 0,96 Proz. Kupfer; bei den Octopoden vertritt das kupferhaltige Hämocyanin die Stelle des eisenhaltigen Hämoglobins der Wirbeltiere. Daß das Kupfer zum Molekül des Proteids gehört, ist natürlich nicht gesagt.

Aus dem Hepatopankreas der Weinbergschnecke (Helix pomatia) isolierte Hammarsten[9]) ein Nucleoproteid, aus Amöben Sosnowski[10]). Es ist schon bei den Phosphoproteiden erwähnt, daß aus vielen Organen und Organismen saure phosphorhaltige Eiweißkörper dargestellt sind, von denen es heute nicht zu entscheiden ist, ob es sich um Nucleoproteide, Phosphoproteide oder Gemenge von beiden handelt.

10. Nucleoproteide der Bakterien.

Eine der längst- und bestgekannten Nucleinsäuren ist die von Kossel[11]) entdeckte Hefenucleinsäure, die nach Kossel und Steudel[12]) eine echte Nucleinsäure ist. Dagegen geben Levene und Jacobs[13]) an, aus der Hefenucleinsäure wie aus der Guanyl- und Inosinsäure

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 7 (1882). — [2]) J. Munk u. Velichi, Zentralbl. f. Physiol. 12, 351 (1898). — [3]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 55, 433 (1908). — [4]) N. Sieber u. W. Dzierzgowski, ibid. 62, 259 (1909). — [5]) M. Savare, Hofmeisters Beitr. 11, 73 (1908). — [6]) T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 401; 53, 411 (1907). — [7]) P. A. Levene u. J. A. Mandel, ibid. 47, 140 (1906). — [8]) E. Petry, ibid. 27, 398 (1899). — [9]) O. Hammarsten, Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. 36, 373 (1885). — [10]) J. Sosnowski, Chem. der Zelle, Zentralbl. f. Physiol. 13, 267 (1899). — [11]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 284 (1879); 4, 290 (1880); 7, 7 (1882); auch Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, II, 2215 (1894); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 181; 1893, S. 157; A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 161 (1900). — [12]) A. Kossel u. H. Steudel, ibid. 38, 49 (1903). — [13]) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 2102 (1909); 43, 3150 (1910).

www.biblio.com.ch

eine Pentose, die d-Ribose, isolieren zu können. Man müßte danach die Existenz zweier Nucleinsäuren, wie im Pankreas, annehmen. Die Nucleinsäuren und die Guanylsäure haben ja die gleiche Löslichkeit und sind auch im Pankreas nur durch die vorherige Isolierung der beiden Proteide voneinander zu trennen gewesen. — In der Hefe kommt außerdem die Plasminsäure vor.

In anderen Bakterien fand Galeotti[1]) Nucleoproteide. Nach Stutzer[2]) kommen bei Schimmelpilzen 40,75 Proz. des Stickstoffs auf Nucleinstickstoff.

11. Triticonucleinsäure aus Weizenkörnern.

Aus dem Weizenembryo haben Osborne und Harris[3]) eine Nucleinsäure dargestellt, die sie Triticonucleinsäure nennen, und die sie eingehend untersucht haben. Sie ist stark rechtsdrehend, je nach der Konzentration + 66 bis + 74[4]). Ihren Spaltungsprodukten nach ist sie eine echte Nucleinsäure. Doch geben Levene und La Forge[5]) auch hier an, Ribose gefunden zu haben; es gilt das bei der Hefenucleinsäure Gesagte. Zusammensetzung siehe Tabelle.

Aus der Gerste stellte Petit[6]) ein eisenhaltiges Nuclein dar, das schwefelfrei ist und die Millonsche Reaktion nicht gibt.

Aus den verschiedenen Futtermitteln, Mohn-, Palmkuchen usw. stellte Klinkenberg[7]) Nucleoproteide bzw. Nucleine dar, die in ihrer Zusammensetzung dem der Hefe gleichen. Aus dem Safte der Zuckerrübe (Beta vulgaris) isolierte Bresler[8]) die vier Nucleinbasen, Heteroxanthin und Carnin.

Auch bei den Pflanzen sind die zellreichen Teile besonders reich an Nucleinsäure; so sah Kovchoff[9]) bei Verwundungen von Pflanzen und der dadurch bedingten Gewebsneubildung eine Vermehrung der Nucleoproteide.

III. Hämoglobin und Verwandte.

Das Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff der Wirbeltiere, bildet den Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen. Es besteht als Proteid aus einem Eiweißkörper, dem Globin, und einem nichteiweißartigen Bestandteile, dem Hämatin.

---

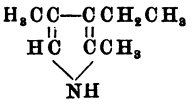
[1]) G. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 48 (1898). — [2]) Stutzer, ibid. **6**, 572 (1882). — [3]) T. B. Osborne u. J. F. Harris, ibid. **36**, 85 (1902); auch Journ. Americ. Chem. Soc. **22**, 379 (1899). — [4]) T. B. Osborne, Americ. Journ. of Physiology **9**, 69 (1903). — [5]) P. A. Levene u. F. B. La Forge, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 3164 (1910). — [6]) P. Petit, Compt. rend. **116**, 995 (1893). — [7]) W. Klinkenberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 155 u. 566 (1882). — [8]) H. W. Bresler, ibid. **41**, 535 (1904). — [9]) J. Kovchoff, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **21**, 165 (1903).

www.libtool.com

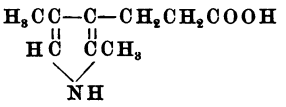
Das Hämatin und seine Derivate.

Das Hämatin, der nichteiweißartige Paarling des Hämoglobins, ist ein eisenhaltiges Pyrrolderivat, dessen Konstitution zwar noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, aber durch die Forschungen von Küster[1]) und Nencki[2]), sowie von Willstätter[3]), Piloty[4]), v. Zeynek[5]) und Marchlewski[6]) in den Hauptzügen bekannt ist.

Danach kann man aus dem Hämatin oder einem seiner Derivate durch Reduktion als charakteristischen Baustein Hämopyrrol gewinnen, $C_8H_{13}N$, das zunächst von Nencki und Zaleski[7]) für Methylpropylpyrrol gehalten wurde, nach Küster[8]), Piloty[9]) und Marchlewski[10]) aber Dimethyläthylpyrrol bzw. ein Gemenge von diesem mit einem Pyrrolin und mit Methyläthylpyrrol ist:



Neben dem Hämopyrrol entsteht, wie Piloty[9])[11]) fand, die Hämopyrrolcarbonsäure $C_9H_{13}NO_2$, der Piloty die Formel gibt:



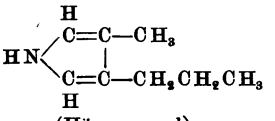
[1]) W. Küster, Über das Hämatin, Habilitationsschr., Tübingen 1896; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 821 (1896); **30**, I, 105 (1897); Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 1 (1899); Derselbe u. M. Kölle, ibid. **28**, 34 (1899); Küster, ibid. **29**, 185 (1900); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, I, 678 (1899); **33**, III, 3021 (1900); **35**, II, 1268 (1902); **35**, III, 2948 (1902); Liebigs Ann. **315**, 174 (1901); Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 391, 423 (1903); M. Kölle, Dissertation, Tübingen 1898; W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 391 (1905); **54**, 501 (1908); **55**, 505 (1908); **61**, 164 (1909); **66**, 165 (1910); Liebigs Ann. **345**, 1 (1905); **346**, 1 (1905); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2017, 2021 (1907); **43**, 370 (1910); Derselbe u. G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Suppl., S. 387. — [2]) M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 430 (1888); M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900); Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901); M. Nencki u. L. Marchlewski, ibid. **34**, II, 1687 (1901); J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902); **43**, 11 (1904). — [3]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 3985 (1909); Liebigs Ann. **358**, 212 (1907); **371**, 33 (1910). — [4]) O. Piloty, ibid. **366**, 237 (1909); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 489 (1910). — [5]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 472 (1906); auch F. Pregl, ibid. **44**, 173 (1905). — [6]) L. Marchlewski, ibid. **41**, 38 (1904); **42**, 65 (1904); **43**, 410, 415 (1904); **45**, 176 (1905); **47**, 331 (1906); **51**, 464 (1907); **54**, 151 (1907); **56**, 316 (1908); **61**, 276 (1909); Biochem. Zeitschr. **10**, 437 (1908); **22**, 465 (1909) [vgl. auch die Zusammenstellungen: H. Steudel, Chem. Zeitschr. I, Nr. 15 (1902); N. Sieber-Schumoff, Münchener med. Wochenschr. 1902, Nr. 45]. — [7]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [8]) W. Küster, ibid. **40**, 2017 (1907). — [9]) O. Piloty, ibid. **43**, 489 (1910). — [10]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 276 (1909); **56**, 318 (1908). — [11]) O. Piloty, Liebigs Ann. **366**, 237 (1909).

www.libtool.com.cn

Sowohl aus dem Hämopyrrol, wie aus der Hämopyrrolcarbonsäure gehen durch Oxydation die Hämatinsäuren hervor, von der Zusammensetzung:

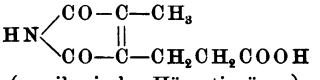
$C_8H_9NO_4$ (zweibasische Hämatinsäure),
$C_8H_8O_5$ (Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure).

Sie entstehen nach Küster [1]), Nencki und Zaleski [2]) durch Oxydation des Methylpropylpyrrols.

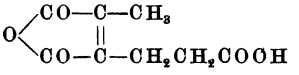


(Hämopyrrol)

wird zu:



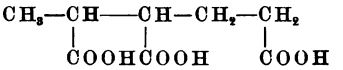
(zweibasische Hämatinsäure)



(partielles Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure).

Die letztere geht durch Kohlensäureabspaltung in das Anhydrid der Methyläthylmaleinsäure $C_7H_8O_3$ über [3]).

Durch Reduktion [3]) entstehen aus dieser Hämotricarbonsäuren, $C_8H_{12}O_6$:



die mit der synthetisch gewonnenen Äthyltricarballylsäure identisch, oder doch isomer sind. Wenn es sich nicht um das Methylpropylpyrrol handelt, sondern um das Dimethyläthylpyrrol, muß die Formel etwas anders aussehen, aber diese Einzelheiten sind überhaupt noch nicht aufgeklärt.

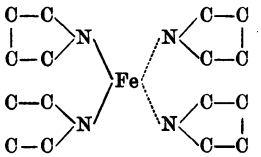
Mit der Auffindung der Hämatinsäuren durch Küster [3]) und des Hämopyrrols durch Nencki und Zaleski ist sichergestellt, daß das Hämatin aus Pyrrolderivaten sich aufbaut, und es kann nach den übereinstimmenden Angaben von Küster, Willstätter und Piloty kein Zweifel sein, daß vier Pyrrolkerne zum Hämatin vereinigt sind. Diese vier Pyrrole [4]) aber sind nicht identisch, aus zweien kann nur Hämatinsäure entstehen, aus den zwei anderen entweder durch Oxydation Hämatinsäure, oder durch Reduktion Hämopyrrol. Wie sich die Pyrrolkerne aber nun miteinander verketten, und wie sich vor allem ihre

[1]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2017 (1907). — [2]) M. Nencki u. J. Zaleski, ibid. **34**, I, 997 (1901). — [3]) W. Küster, ibid. **35**, III, 2948 (1902). — [4]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**, 164 (1909); **55**, 505 (1908).

Seitenketten miteinander vielleicht zu neuen Ringbildungen verschlingen, das ist durchaus nicht klar, und die Widersprüche in den Detailangaben der einzelnen Autoren können zum Teil darauf beruhen, daß die Spaltung des Moleküls nicht immer am gleichen Ort erfolgt. In jedem Falle aber hat man ein Gemenge von nahe verwandten Isomeren und Homologen vor sich. — Infolge der Anwesenheit der Hämopyrrolcarbonsäuren enthält das Hämatinmolekül zwei Carboxylgruppen, die aber anscheinend nicht oder nicht in allen Derivaten frei sind, sondern Ester oder Anhydride bilden. Mit der Bindung des Eisens haben sie aber nichts zu tun [1]).

Andere Spaltungsprodukte als Hämopyrrol, Hämopyrrolcarbonsäure und Hämatinsäuren sind weder von Nencki und Zaleski, noch von Küster, noch von Piloty gefunden worden. Zwei dieser Komplexe vereinigt, stellen das Hämatoporphyrin dar, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, das bereits ein charakteristisches Spektrum hat, und zwei Moleküle Hämatoporphyrin werden durch den Eintritt eines Eisenatoms zu dem Hämochromogen miteinander vereinigt, dem wahrscheinlich die Formel $C_{34}H_{34}N_4FeO_4$ oder eine ähnliche zukommt [2]) (s. unten).

Das Eisen ist nicht etwa als Ion vorhanden, sondern es ersetzt nach Willstätter [3]) und Küster [4]) die Imidwasserstoffe der Stickstoffatome. Willstätter [3]) gibt folgendes Bild, wobei das Eisen zweiwertig gedacht, aber in komplexer Form auch noch mit zwei weiteren Stickstoffatomen verbunden ist:



Außer durch das Eisen sind die Pyrrole noch durch ihre Seitenketten verknüpft. Durch den Eintritt des Eisens gewinnt das Molekül nun die Fähigkeit, mit Sauerstoff zu reagieren [4]). In dem Hämochromogen ist das Eisen zweiwertiges Ferro-Eisen und dies kann nun entweder in lockerer Weise Sauerstoff anlagern, etwa in der Form eines Peroxyds, oder es kann zu dreiwertigem Ferri-Eisen oxydiert werden, und der so gebildete Stoff ist das Hämatin α, das zwar durch Reduktionsmittel der verschiedensten Art wieder zu der Ferroverbindung Hämochromogen reduziert werden kann, im Vakuum seinen Sauerstoff aber nicht abgibt. Von diesem α-Hämatin leiten sich zwei weitere Ferriverbindungen ab, das sogenannte β-Hämatin, das wahrscheinlich ein Polymerisationsprodukt des α-Hämatins und darum weniger reaktionsfähig ist, und das Hämin. Dem Hämin kommt nach Küster [2]) die

[1]) R. Willstätter u. H. Fritzsche, Liebigs Ann. **371**, 33 (1909). — [2]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 391 (1903). — [3]) R. Willstätter, Liebigs Ann. **371**, 33 (1909). — [4]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910).

Formel zu $C_{34}H_{32}N_4FeClO_4$, wo an Stelle des Eisens der Chloroferri-Komplex [1]) steht.

Das α-Hämatin ist von v. Zeynek [2]) und de Grazia [3]) durch Pepsinverdauung des Hämoglobins, am besten des Methämoglobins gewonnen worden. Von dem bekannteren oft untersuchten β-Hämatin weicht es in mehreren Punkten ab. Wegen der leichten Kristallisierbarkeit ist der Ausgangspunkt der Untersuchungen in der Regel das

Hämin.

Küster [4]) und Mörner [5]) geben dem Hämin die Formel $C_{34}H_{33}N_4FeClO_4$. Nachdem die Dreiwertigkeit des Eisens im Hämin erkannt ist, muß es H_{34} oder H_{32} heißen.

Die Analysen von Nencki und Sieber [6]), Cloetta [7]), Rosenfeld [8]), Bialobrzeski [9]), v. Zeynek [10]) und die älteren von Küster [11]) und Mörner [12]) geben Zahlen, die etwas davon abweichen; vor allem war eine Formel $C_{32}H_{31}ClN_4FeO_3$ lange gebräuchlich [6]) [10]) [11]).

Der Grund für diese Differenzen liegt hauptsächlich darin, daß das Hämin infolge seiner Carboxylgruppen nach Nencki und Sieber, Schalfejew [13]) und Küster die Neigung hat, mit Anteilen des Lösungsmittels, Amylalkohol, Essigsäure usw., zu kristallisieren. Außerdem bildet es leicht Äther, die gelegentlich mit ihm verwechselt worden sind. Küster und Schalfejew haben auch eine erst nach mehrmaligem Umkristallisieren zu entfernende Verunreinigung beobachtet.

Zur Darstellung des Hämins versetzt man nach Nencki und Sieber [6]) 400 g durch Alkohol koagulierter, vom Serum befreiter Blutkörperchen mit 1600 g Amylalkohol, erhitzt, setzt 20 bis 25 ccm Salzsäure hinzu und erhält etwa 10 Minuten im Sieden. Beim Erkalten scheiden sich die Kristalle des Hämins aus; die Ausbeute beträgt 1,5 bis 3 g aus 1 Liter Blut. Cloetta [7]) und Rosenfeld [8]) waschen die Blutkörperchen mit Natriumsulfat statt mit Chlornatrium aus und extrahieren das Alkoholkoagulat mit heißem, schwefelsäure- oder oxalsäurehaltigem Äthylalkohol. Die beim Erkalten ausfallenden Häminkristalle werden aus heißem, salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert. — Mörner [12]) koaguliert verdünntes Blut unter Schwefelsäurezusatz,

---

[1]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [2]) R. v. Zeynek, ibid. **49**, 472 (1906); **70**, 224 (1910). — [3]) F. de Grazia, Biochem. Zeitschr. **16**, 277 (1909). — [4]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 391 (1903). — [5]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 542 (1904). — [6]) M. Nencki u. N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2270 (1884); Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **18**, 401 (1884); **20**, 325 (1885); **24**, 430 (1888). — [7]) M. Cloetta, ibid. **36**, 349 (1895). — [8]) M. Rosenfeld, ibid. **40**, 137 (1898). — [9]) M. Bialobrzeski, Ber. d. deutsch. chem Ges. **29**, III, 2842 (1896). — [10]) E. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 492 (1898). — [11]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 821 (1896). — [12]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 145 (1897). — [13]) M. Schalfejew, Chem. Centralbl. **18**, 232 (1885).

extrahiert mit schwefelsäurehaltigem Alkohol und erhitzt unter Salzsäurezusatz zum Sieden. Die beste Ausbeute liefert anscheinend das Verfahren von Schalfejew [1]), der 1 Vol. Blut mit 4 Vol. auf 80° erwärmten Eisessigs versetzt, auf 55 bis 60° abkühlen läßt und wieder auf 80° erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich Häminkristalle aus, welche anstatt Salzsäure Essigsäure enthalten.

Das Hämin bildet mikroskopisch kleine, braune Tafeln, die im triklinen System kristallisieren [1]) [2]). Es sind die sogenannten Teichmannschen Blutkristalle, die im kleinen durch Erhitzen von Blut mit Chlornatrium und Eisessig auf dem Objektträger zum Nachweise von Blut verwendet werden [3]). Sie zeigen nach Ewald [4]) deutlichen Pleochroismus, indem sie bald dunkelschwarz, bald hellgelbbraun aussehen. Sie sind nach Bialobrzeski unlöslich in Wasser, kaum löslich in Äther, schwer in Alkohol und Chloroform. Das Hämin ist bisher meist für den Salzsäureester des Hämatins gehalten worden, Küster [5]) erklärt es für das salzsaure Salz des α-Hämatins; jedenfalls ist nach ihm und Willstätter [6]) das Chlor mit dem Eisen verbunden. Küster [7]) hat die Salzsäure durch Bromwasserstoff- und Essigsäure ersetzt, Nencki und Zaleski [8]) haben mehrere Äther des Hämins, den Dimethyl-, Äthyl-, Monoamyläther, dargestellt.

Das Hämin sowohl wie die übrigen hier zu nennenden Körper, insbesondere auch das Hämoglobin und seine Verbindungen mit Gasen, haben äußerst charakteristische Spektra, die oft untersucht und zur Erkennung der Körper benutzt worden sind. Nachdem zuerst Gamgee [9]) den ultravioletten Teil des Spektrums mit gewöhnlichen Platten photographiert hat, ist es in neuerer Zeit Lewin, Miethe und Stenger [10]) und Rost, Franz und Heise [11]) gelungen, mittels sensibilisierter, für alle Farben empfindlicher Platten auch das sichtbare Spektrum zu photographieren. Lewin, Miethe und Stenger geben die Wellenlängen an, an denen sich die Zentren der Streifen befinden, Rost, Franz und Heise haben gezeigt, daß man auch unter Anwendung einfacher Hilfsmittel Bilder erhalten kann, die die im Spektroskop gesehenen Spektra nach Lage und Begrenzung richtig wiedergeben. Sie haben auch die Veränderung der Streifen bei verschiedener Verdünnung genau untersucht. Betreffs aller Einzelheiten, sowie auch der Literatur sei auf die letzterwähnte Arbeit verwiesen.

---

[1]) M. Schalfejew, Chem. Zentralbl. **18**, 232 (1885). — [2]) H. U. Kobert, Wirbeltierblut in mikrokristallinischer Hinsicht, Stuttgart, Enke, 1901. — [3]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 366 (1868); S. 523 (1870). — [4]) August Ewald, Zeitschr. f. Biol. **22**, 459 (1886). — [5]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [6]) R. Willstätter, Liebigs Ann. **371**, 33 (1909). — [7]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 821 (1896). — [8]) M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900). — [9]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896). — [10]) L. Lewin, H. Miethe u. E. Stenger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 80 (1907). — [11]) E. Rost, Fr. Franz u. R. Heise, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **32**, 223 (1909).

www.nbtbbl.com.cn

Das Hämin bildet nach Lewin, Miethe und Stenger Streifen bei 612, 567 und 390, d. h. 1. im Rot, 2. im Rot-Orange und an der Grenze des Violetts. An den beiden letzteren Orten haben die meisten der Hämoglobinderivate die wichtigsten Streifen.

Aus dem Hämin erhält man durch Verseifung mit Natronlauge, die schon in der Kälte sehr leicht ist, und Fällen mit Salzsäure das

Hämatin.

Das aus dem Hämin dargestellte Hämatin ist, wie erwähnt, nicht das aus Blutfarbstoff direkt hervorgehende, sondern wahrscheinlich dessen Polymerisationsprodukt; Küster[1]) nennt es β-Hämatin. Er gibt ihm die Formel[2]) $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$. Doch ist sie wegen der Existenz mehrerer Hämatine und da es sich um einen amorphen Körper handelt, nicht ganz sicher.

Das Hämatin ist ein amorphes, blauschwarzes Pulver, das sich in Wasser, Alkohol, Äther nicht, in Eisessig und Säuren sehr wenig löst, leicht dagegen in Alkalien und in säurehaltigem Alkohol oder Äther. In alkalischen Lösungen ist es rot, in dünner Schicht grünlich, in sauren braun. Das Spektrum des sauren Hämatins hat eine große Ähnlichkeit mit dem des sauren Methämoglobins; es hat zwei Streifen im Grün zwischen *D* und *E*, sehr ähnlich denen des Oxyhämoglobins, und einen breiten Streifen zwischen *b* und *F*, endlich einen Streifen im Rot. Dieser letztere liegt aber erheblich mehr nach dem Rot hin als der des Methämoglobins, nach Menzies[3]) bei 650 $\mu\mu$, und erreicht nach Harnack[4]) die *C*-Linie nicht. Lewin, Miethe und Stenger sahen Streifen bei 578, 540 und 502. Im Violett zeigt es nach Gamgee[5]) genau dasselbe Spektrum wie das Methämoglobin, ein breites, intensives Band zwischen *b* und *L*, das sich bei sehr großer Verdünnung auf *H* und *K* zusammenzieht und bei höherer Konzentration bis *M* oder noch weiter, bis weit ins Ultraviolett hineinreicht; Lewin, Miethe und Stenger sahen eine Verdunkelung von 402 ab. In alkalischer Lösung hat es nur einen Streifen im Gelb, der, in der Mitte zwischen *C* und *D* beginnend, über *D* etwas herausreicht. Lewin, Miethe und Stenger sahen Streifen bei 616, 568, 540. Auch hierbei macht sich die Verschiedenheit der Hämatine je nach der Darstellung geltend. Arnold[6]) hat ein „neutrales Hämatin" beschrieben, das sich in neutralem, verdünntem, salzhaltigem Alkohol löst und ein Spektrum besitzt, das dem des Oxyhämoglobins ähnelt. Doch wird die Existenz dieses Körpers

---

[1]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [2]) Derselbe, ibid. **40**, 391 (1903). — [3]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 415 (1895). — [4]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899). — [5]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896). — [6]) V. Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 78 (1900).

bestritten [1]). — Wie Gamgee [2]) gefunden hat, ist das Hämatin magnetisch, im Unterschiede von dem diamagnetischen Oxyhämoglobin.

www.libtool.com.cn

Das Hämatin hat in verdünnter Lösung einen gelben Farbenton, der leicht durch Farben nachzuahmen ist. Deshalb, und da es im Unterschied von dem Hämoglobin haltbar ist, wird es bei einigen Apparaten zur Hämoglobinbestimmung im Blut benutzt, indem das Blut stark verdünnt, das Oxyhämoglobin mittels Salzsäure in Hämatin verwandelt und dessen Farbe mit der einer bekannten Lösung verglichen wird (Sahli, Königsberger und Autenrieth [3]).

Das Hämochromogen.

Aus dem Hämatin entsteht durch Reduktion das Hämochromogen, das auch direkt durch Zersetzung des reduzierten Hämoglobins unter Sauerstoffabschluß erhalten werden kann. Es wurde früher durch Reduktion mit Zinkstaub und Natronlauge oder mit Zinn und Salzsäure, auch mit Schwefelammonium oder dem Stokesschen Reagens [Hoppe-Seyler [4])], neuerdings mit Hydrazinhydrat in ammoniakalischer Lösung von v. Zeynek [5]) dargestellt. Hüfner und Küster benutzen Schwefelkalium [6]). Es bildet ein Pulver, das wie roter Phosphor aussieht, beim stärkeren Trocknen braunrot wird und in feuchtem Zustande sorgfältig vor Luft geschützt werden muß, da es sonst in Hämatin übergeht. Es ist in Wasser, Alkohol und Äther unlöslich, in Alkalien leicht löslich mit schön kirschroter Farbe; durch Neutralisation wird es gefällt. Wenn man Blut mit Alkalien behandelt, besonders in der Hitze, erhält man eine Flüssigkeit von der Farbe des Hämochromogens, doch sind die Verhältnisse noch nicht aufgeklärt [7]); so ist es noch nicht zu übersehen, weshalb Alkalien Hämochromogen bilden, d. h. reduzieren [7]). Hämochromogen bildet mit Pyridin sehr leicht charakteristische Kristalle, die wie die Teichmannschen Kristalle zum Nachweis von Blut in Betracht kommen [8]).

Für das Ammoniaksalz erhielt v. Zeynek [9]) die Formel:

$$C_{64}H_{70}N_{10}Fe_2O_7.$$

Er nimmt an, daß es durch Sauerstoffaustritt aus zwei Molekülen Hämatin entsteht. Hämochromogen entsteht leicht aus dem α-Hämatin, schwerer aus dem β-Hämatin, das über Hämin dargestellt ist [8]) [10]).

---

[1]) K. H. L. van Klaveren, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 293 (1901); Malys Jahresber. f. Tierchem. **30**, 164, 165 (1900) [V. Arnold u. L. Wachholz; auch Lewin, Miethe u. Stenger]. — [2]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1902). — [3]) J. Königsberger u. W. Autenrieth, Münch. med. Wochenschr. 1910, 998. — [4]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, S. 523 (1870). — [5]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 492 (1898); vgl. indessen E. Letsche, ibid. **67**, 177 (1910). — [6]) G. Hüfner und W. Küster, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Suppl., S. 387. — [7]) F. Bardachzi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 205 (1910). — [8]) R. v. Zeynek, ibid. **70**, 224 (1910); E. Kalmus, ibid. **70**, 217 (1910). — [9]) R. v. Zeynek, ibid. **25**, 492 (1898). — [10]) W. Küster, ibid. **66**, 165 (1910).

www.libinol.com.cn

Wenn man eine alkalische Hämochromogenlösung mit Luft schüttelt, so geht sie in Hämatin über: durch erneute Reduktion entsteht wieder Hämochromogen. Ferner gibt das Hämochromogen, nicht aber das Hämatin, analog dem Hämoglobin, nach Hoppe-Seyler[1]) ein Kohlenoxydhämochromogen mit dem Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins. Linossier[2]) beschreibt ein Stickoxydhämatin, dessen Spektrum ebenfalls dem des Stickoxydhämoglobins entspricht, und das nicht reduziert werden kann. Beide entstehen dadurch[3]), daß Kohlenoxyd und Stickoxyd an derselben Stelle angreifen, an der das Sauerstoffmolekül angelagert wird, wenn das Hämochromogen zu Hämatin oder richtiger zu dem nicht mit Sicherheit isolierten peroxydartigen Körper oxydiert wird. Infolgedessen kann das Hämochromogen nur mit einem der drei Gase Sauerstoff, Kohlenoxyd und Stickoxydul reagieren, d. h. die Gase verdrängen einander. Betrachtet man nun die drei Moleküle:

O_2 CO NO
Sauerstoff, Kohlenoxyd, Stickoxyd,

so sieht man, daß der Sauerstoff keine freie Valenz im Sinne der strengen älteren Valenzlehre besitzt, wohl aber das Stickoxyd, und daß das Kohlenoxyd zwischen beiden steht. Infolgedessen ist Sauerstoff am lockersten gebunden, dann folgt Kohlenoxyd, und am festesten haftet Stickoxyd. Über die Einzelheiten der Verbindungen mit diesen Gasen s. unten beim Hämoglobin. Für die Auffassung der Bindung ist es von entscheidender Wichtigkeit, daß im Kohlenoxydhämochromogen (dies ist leichter zu untersuchen, als die entsprechende Verbindung mit Sauerstoff) auf ein Atom Eisen genau ein Molekül Sauerstoff kommt[4]). Die Bedeutung des Eisens für die Reaktion des Hämochromogens mit Gasen wird auch durch eine Beobachtung von Milroy[5]) bewiesen. Er reduzierte Hämatin in Eisessig mit Aluminium in Gegenwart von Nickelacetat und erhielt dabei ein Hämochromogen, das an Stelle des Eisens Nickel enthielt. Der Körper zeigte zwar ein charakteristisches Spektrum, aber keine Reaktion mit Sauerstoff und Kohlenoxyd, und war überhaupt stabiler als Hämochromogen sonst.

Das Hämochromogen zeigt einen Streifen zwischen D und E, näher zu D, nach Lewin, Miethe und Stengel um 558 bis 556 $\mu\mu$, sowie einen zweiten, der vor E beginnt und bis über b herausgeht, um 530 bis 526 $\mu\mu$. Es hat eine hohe Lichtextinktion, besonders der erste Streifen ist sehr intensiv. Im Violett hat es einen ebenfalls sehr intensiven Streifen zwischen h und G, um 411 $\mu\mu$. Bei einigermaßen stärkerer Konzentration, bei der der zweite Streifen nicht mehr wahrnehmbar ist,

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 477 (1889). — [2]) G. Linossier, Compt. rend. **104**, 1296 [nach Malys Jahresber. **17**, 121 (1887)]. — [3]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [4]) G. Hüfner u. W. Küster, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Suppl., S. 387; F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 173 (1905). — [5]) J. A. Milroy, Journ. of Physiol. **38**, 384 (1909).

kommt es nach Rost, Franz und Heise und Gamgee zu einer weitgehenden Verdunkelung des ganzen Violett. Lewin, Miethe und Stenger und Gamgee sahen Differenzen, je nachdem sie von Blut oder Hämin ausgingen, was mit partiellen Zersetzungen bei der Reduktion zusammenhängt.

Durch stärkere Einwirkungen, besonders von Säuren, wird nun das Eisen aus dem Hämatinmolekül entfernt. Hämatin und Hämochromogen werden zu

Hämatoporphyrin.

Die alte, von Hoppe-Seyler [1]) herrührende Methode der Hämatoporphyrindarstellung besteht darin, daß man das Hämatin in konzentrierter Schwefelsäure löst und das dabei gebildete Hämatoporphyrin oder wahrscheinlich dessen Anhydrid [2]) durch Verdünnen mit Wasser fällt. Neuerdings geschieht die Darstellung meist nach Nencki und Sieber [2]), die es durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Hämin erst bei Zimmertemperatur, dann auf dem Wasserbade erhielten. Es resultiert eine tiefrote Flüssigkeit, die mit Wasser verdünnt und bis zur schwach sauren Reaktion mit Natronlauge versetzt wird, wobei das Hämatoporphyrin ausfällt. Die Bildung des Hämatoporphyrins verläuft dabei glatt und fast quantitativ nach der Gleichung [2]) [3]):

$$C_{32}H_{32}N_4FeO_4 + 2H_2O + 2HBr = 2C_{16}H_{18}N_2O_3 + FeBr_2 + H_2.$$

Wie v. Zeynek [4]) gezeigt hat, wird auch durch schweflige Säure Hämatin und Hämoglobin in Hämatoporphyrin zerspalten, aber nur im Lichte. Im Dunkeln wird Hämatin nicht angegriffen. Auch Wasserstoffsuperoxyd macht Hämatoporphyrin [4]).

Das Hämatoporphyrin ist durch die Carboxylgruppe der Hämopyrrolcarbonsäure, die im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Hämatin hier sicher frei ist, eine Säure, die ein- und zweibasische Metallsalze besitzt. Da aber durch die Entfernung des Eisens auch die Imidwasserstoffatome der Pyrrole frei sind, bildet es auch mit Salzsäure ein in braunroten Nadeln kristallisierendes Salz, das aus heißem Alkohol umkristallisiert werden kann. Es ist leicht löslich in Alkalien, auch in Mineralsäuren, wird dagegen durch Essigsäure gefällt, ebenso durch Baryt- und Kalkhydrat. In Alkohol ist es gut, in Äther, Benzol, Chloroform, Essigäther, Amylalkohol kaum löslich, in saurem Amylalkohol und Essigäther besser. In Alkohol löst es sich mit prachtvoll roter Farbe, die durch Alkalien mehr gelbrot, durch Säuren violett wird. In der sauren Lösung gibt

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864, S. 261; Med.-chem. Untersuch., S. 523 (1870). — [2]) M. Nencki u. N. Sieber, Monatsh. f. Chem. **9**, 115 (1889); Schmiedebergs Arch. f experiment. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 430 (1888). — [3]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, I, 105 (1897). — [4]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 472 (1906).

www.libtool.com.cn

es einen Streifen etwa bei *D*, nach Lewin, Miethe und Stenger bei 593 $\mu\mu$, sowie einen zweiten intensiven etwa in der Mitte zwischen *D* und *E*, um 550 $\mu\mu$, der sich viel schwächer bis 571 $\mu\mu$ oder auch weiter an *D* heran erstreckt. Auch im Violett bestehen Verdunkelungen. In alkalischer Lösung hat es dagegen vier Streifen, deren Lage Nebelthau bei einem seiner Präparate in Übereinstimmung mit Garrod folgendermaßen angibt: ein Streifen im Rot zwischen *C* und *D*, 621 bis 610 $\mu\mu$, ein zweiter zwischen *D* und *E*, nahe an *D*, 590 bis 572 $\mu\mu$, ein dritter zwischen *D* und *E*, nahe an *E*, 555 bis 528 $\mu\mu$, ein vierter, breiter, von *b* bis gegen *F*, 514 bis 498 $\mu\mu$; die Abbildung von Rost, Franz und Heise stimmt gut hiermit überein, nur ist bei ihnen noch ein fünfter schwacher Streifen zwischen *F* und *G* vorhanden, und die Verdunkelung im Violett, die schon vor *G* beginnt, ist sehr intensiv. Lewin, Miethe und Stenger geben als Zentren der Streifen an: 614, 563, 535, 501, 461, 388 $\mu\mu$. In neutraler Lösung sahen Rost, Franz und Heise dieselben Streifen, nur etwas verschoben, und es scheint auch die genaue Lage der einzelnen Streifen von der Konzentration und dem Gehalt an Alkali bzw. Ammoniak abhängig, indem das ganze Spektrum mehr nach Rot oder nach Violett verschoben sein kann. Auf Zusatz einer ammoniakalischen Zinkacetatlösung verschwinden die äußeren Streifen, und es bleiben nur die beiden mittleren zwischen *D* und *E* bestehen, diese werden schärfer und intensiver. Das Hämatoporphyrin ist von Salkowski[1]), Garrod[2]), Hammarsten[3]), Nebelthau[4]), Riva und Zoja[5]) und Mac Munn[6]), von denen auch die obige Beschreibung herrührt, bei Sulfonalvergiftung, gelegentlich auch bei anderen Krankheiten oder bei Gesunden im Harn gefunden worden, aus dem es durch Baryt- oder Kalkhydrat, nach Nebelthau am einfachsten durch Essigsäure, gefällt wird. Der Harn hat dann eine burgunderrote Färbung. Häufig scheint es sich erst beim Stehen an der Luft aus einem ungefärbten Chromogen zu bilden.

Durch vorsichtige Reduktion des Hämatoporphyrins oder des Hämins direkt mit Jodwasserstoffsäure und Phosphoniumjodid erhielten Nencki und Zaleski[7]) das Mesoporphyrin von der Zusammensetzung:

$$C_{16}H_{18}N_2O_2,$$

das also ein Sauerstoff weniger enthält als das Hämatoporphyrin.

Durch energischere Reduktion mit stärkerer Jodwasserstoffsäure und mehr Phosphoniumjodid kamen sie zu dem Hämopyrrol:

$$C_8H_{13}N.$$

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 286 (1891). — [2]) A. F. Garrod, Journ. of Physiol. **13**, 603 (1892); **17**, 349 (1895). — [3]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 319 (1891). — [4]) E. Nebelthau, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 324 (1899) [dort findet sich eine Literaturübersicht]. — [5]) A. Riva u. L. Zoja, Malys Jahresber. f. Tierchem. **24**, 673 (1894). — [6]) C. A. Mac Munn, Journ. of Physiol. **10**, 71 (1889). — [7]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901).

www.zobodat.com.cn

Durch Oxydation des in Eisessig gelösten Hämatins mit wässerigem Natriumdichromat bei Wasserbadtemperatur erhielt Küster [1]) die schon erwähnten ätherlöslichen, schön kristallisierenden Hämatinsäuren.

Das Mesoporphyrin [2]) steht in bezug auf Äther-, Salzbildung usw. dem Hämatoporphyrin sehr nahe. Auch spektroskopisch zeigen die beiden Körper „sowohl in saurer als auch in alkalischer, in alkoholischer wie in wässeriger Lösung eine gleiche Verteilung der Absorptionsstreifen, und nur bei gleichzeitiger Betrachtung solcher Lösungen bemerkt man beim Mesoporphyrin eine unbedeutende Verschiebung sämtlicher Absorptionsstreifen nach dem violetten Ende des Spektrums" [2]). Lewin, Miethe und Stenger beschreiben ein äußerst kompliziertes Spektrum.

Das Hämopyrrol ist von Nencki und Zaleski [3]) beschrieben worden, ferner von Küster [4]), Piloty und Marchlewski [5]) und seinen Mitarbeitern.

Die Hämatinsäuren beschreibt Küster [6]). Näher auf diese Körper einzugehen, würde den Rahmen dieses Buches überschreiten.

Beziehungen des Hämatins zu anderen natürlich vorkommenden Farbstoffen.

Es ist schon erwähnt, daß die Seitenketten der das Hämatin zusammensetzenden Pyrrolkerne sich anscheinend zu weiteren Ringen zusammenschließen. Piloty [7]) vermutet, daß unter diesen sich ein Indolring befindet, und daß auf diese Weise das Eiweißspaltungsprodukt Tryptophan, das auch den Indolring enthält, in Beziehungen zu dem Hämatin treten könnte.

Derivate des Hämatoporphyrins kommen im Tierkörper vor. 1847 entdeckte Virchow [8]) in Blutextravasaten das Hämatoidin, das dort in schön ausgebildeten Kristallen, schiefen rhombischen Säulen von hell ziegel- bis tief rubinroter Farbe vorkommt. Nach Nencki und Zaleski [3]) ist es mit dem Mesoporphyrin identisch, das auch die Farbenänderungen des Hämatoidins zeigt.

Aber auch der Gallenfarbstoff ist ein Abkömmling des Hämatoporphyrins: denn erstens ist nach Virchow [8]), Jaffé [9]) und Salkowski [10])

---

[1]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, III, 2948 (1902); Liebigs Ann. **315**, 174 (1901). — [2]) J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902); **43**, 11 (1904). — [3]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [4]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 505 (1908); Liebigs Ann. **346**, 1 (1905). — [5]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 176 (1905); **47**, 331 (1906); **51**, 464 (1907); **56**, 316 (1908). — [6]) W. Küster, Liebigs Ann. **315**, 174 (1900); **345**, 1 (1905); Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 501 (1908). — [7]) O. Piloty, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 489 (1910). — [8]) R. Virchow, Sein Archiv **1**, 379, 411 (1847). — [9]) M. Jaffé, Virchows Arch. **47**, 405 (1869); Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869, S. 177. — [10]) E. Salkowski, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 436 (1871).

www.libtool.com.cn

das Bilirubin dem Hämatoidin, also dem Mesoporphyrin, zum mindesten sehr ähnlich, wenn nicht identisch, und zweitens hat Küster [1]) bei der Oxydation des Bilirubins dieselben Hämatinsäuren erhalten wie aus dem Hämatin. Die empirische Formel des Bilirubins, des hauptsächlichen Gallenfarbstoffs, stimmt mit der des Hämatoporphyrins, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, überein. Es zerfällt aber viel leichter als das Hämatin [2]). Küster [2]) kommt zu der Vermutung, daß ein Indigoid vorliegt.

Ferner hat Maly [3]) durch Reduktion aus dem Bilirubin das Hydrobilirubin erhalten, das sich mit dem Urobilin, einem Farbstoff des Kotes und Harnes, als identisch erwies, und ebenso konnten Hoppe-Seyler [4]), Nencki und Sieber [5]) und le Nobel [6]) durch Reduktion das Hämatin oder das Hämatoporphyrin in Urobilin überführen. Dieses selbe Urobilin entsteht, wenn Hämopyrrol an der Luft liegt, durch Oxydation [7]), und ebenso scheidet das Kaninchen verfüttertes Hämopyrrol als Urobilin aus. Nach Nencki und Zaleski [7]) muß auch das Urobilin wie das Hämatin vier Moleküle Hämopyrrol enthalten. Maly gibt ihm die Formel:

$$C_{32}H_{40}O_7N_4.$$

Mancini [8]) stieß auch beim Abbau des Harnfarbstoffes auf ein Pyrrolderivat.

Vielleicht noch interessanter sind die Beziehungen zwischen Blut- und Blattfarbstoff. Aus dem Chlorophyll, dem grünen Farbstoff der Pflanzen, bzw. aus einem seiner Spaltungsprodukte haben Schunck und Marchlewski [9]) und Marchlewski [10]) einen Farbstoff hergestellt, den sie Phylloporphyrin nennen. Er hat die Formel:

$$C_{16}H_{18}N_2O,$$

unterscheidet sich also von dem Hämatoporphyrin durch ein Minus von zwei Sauerstoffatomen und steht ihm in chemischer Hinsicht außerordentlich nahe [11]). Marchlewski [10]) erhielt aus ihm sowohl Hämopyrrol wie die Hämatinsäuren. Nencki und Zaleski haben direkt versucht, das Hämatoporphyrin in Phylloporphyrin zu überführen,

---

[1]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, II, 1268 (1902). — [2]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 294 (1906). — [3]) R. Maly, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871, Nr. 54; Liebigs Ann. **161**, 368 (1872); **163**, 77 (1872); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **20**, 331 (1879). — [4]) Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, II, 1065 (1874). — [5]) M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **18**, 401 (1884); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 2270 (1884); Monatsh. f. Chem. **9**, 115 (1889). — [6]) C. le Nobel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **40**, 501 (1887). — [7]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, I, 997 (1901). — [8]) St. Mancini, Biochem. Zeitschr. **13**, 208 (1908). — [9]) E. Schunck u. Marchlewski, Liebigs Ann. **278**, 329 (1894); **284**, 81 (1895); **288**, 209 (1895); **290**, 306 (1896). — [10]) L. Marchlewski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie, Cl. Math. et Nat., 1902, Jan. u. April; Biochem. Zeitschr. **21**, 548 (1909). — [11]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, III, 2877 (1896); Derselbe u. J. Zaleski, ibid. **34**, I, 997 (1901) [vgl. auch die anderen zitierten Arbeiten von Nencki, Sieber und Steudel].

vermochten aber nur einen Sauerstoff aus dem Hämatoporphyrin zu entfernen und gelangten so zu einem zwischen beiden stehenden Produkt, dem Mesoporphyrin, das daher seinen Namen erhielt. Spektroskopisch ist es mit dem Phylloporphyrin nach Marchlewski bereits identisch.

www.ibtool.com.cn

Noch weiter aufgeklärt hat den Zusammenhang Willstätter[1]) durch den erfolgreichen systematischen Abbau des Chlorophylls. Er erhielt durch Behandlung mit Alkalien aus dem Chlorophyll eine Reihe von Substanzen, die er Phylline nennt, und die durchaus den charakteristischen Aufbau des Hämatinmoleküls besitzen, vier Pyrrolderivate, von denen zwei Säuren sind, und die alle vier durch ein komplex gebundenes Metall miteinander zusammenhängen. Die Stelle des Komplexes FeCl ist beim Chlorophyll durch Mg eingenommen. Durch Säurewirkung läßt sich aus den Phyllinen wie aus dem Hämatin das Metall entfernen, und es entstehen die entsprechenden Porphyrine.

Das Globin.

Das Globin ist der, oder jedenfalls der hauptsächlichste, Eiweißbestandteil des Hämoglobins. Es ist länger bekannt, unter anderen von Preyer[2]) beschrieben worden, von dem auch der Name herrührt; aber erst Schulz[3]) stellte es rein dar. Das Globin hat mit den Histonen die Eigenschaft gemein, durch Alkalien gefällt zu werden. Nur wird es durch eine viel geringere Menge Ammoniak und Alkali gefällt, aber schon durch einen sehr geringen Überschuß wieder gelöst, bei stärkerem Überschusse sogar bei Gegenwart eines Ammoniaksalzes. Die Zusammensetzung ist nach Schulz:

C 54,97, H 7,2, N 16,89, S 0,42, O 20,52 Proz.

Die Spaltungsprodukte sind bei dem Hämoglobin bestimmt worden, lassen sich aber leicht auf Globin berechnen (s. unten). Für Globin aus Pferdeblut fand Abderhalden[4]):

Glykokoll	0 g	Serin	0,56 g
Alanin	4,19 g	Phenylalanin . .	4,24 g
Leucin . . . . . + Isoleucin . . . . + Valin	29,04 g	Tyrosin	1,33 g
		Tryptophan . . .	vorhanden
		Histidin	10,96 g
Asparaginsäure . . .	4,43 g	Arginin	5,42 g
Glutaminsäure . . .	1,73 g	Lysin	4,28 g
Prolin	2,34 g	Ammoniak[5]) . .	0,93 g
Oxypyrrolidincarbonsäure	1,04 g	Cystin	0,31 g

[1]) R. Willstätter u. H. Fritzsche, Liebigs Ann. **371**, 33 (1909) [daselbst sind die früheren Arbeiten zitiert]. — [2]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868); Die Blutkristalle, Jena 1871. — [3]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [4]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903). — [5]) W. Hausmann, ibid. **29**, 136 (1900).

www.libtool.com.cn

Für das Oxyhämoglobin aus Hundeblut fanden Abderhalden und Baumann [1]):

Glykokoll	Spuren	Asparaginsäure . . .	2,5 g
Alanin	3,0 g	Glutaminsäure . . .	1,2 g
Valin	1,0 g	Prolin	4,5 g
Leucin	17,5 g	Phenylalanin	5,0 g

Bemerkenswert ist der hohe Gehalt an Histidin, mit dem jedenfalls die Fällbarkeit durch Alkali zusammenhängt. Das Globin ist eines der weitest aufgelösten Eiweiße. Nach Schulz ist es für Pepsin und Trypsin ungewöhnlich leicht verdaulich, was mit dem geringen Gehalt an Tyrosin, hohen an Phenylalanin nicht übereinstimmt. Für Erepsin ist es im Gegenteil unangreifbar [2]).

Die Verbindung des Globins und des Hämatins muß eine sehr lockere sein, da sie bei der schwächsten sauren Reaktion zerlegt wird. Um ein Salz scheint es sich aber nicht zu handeln, da von einer Umsetzung mit anderen Salzen niemals etwas beobachtet ist. Gamgee [3]) hat zwar eine Zerlegung des Hämoglobins durch Elektrolyse beobachtet, konnte aber sekundäre Einwirkungen durch Säurebildung nicht ausschließen. Hoppe-Seyler vermutet einen Ester. Auch Hüfner [4]) hält es für wahrscheinlich, daß „das Globin und das Hämatin durch das Band eines oder mehrerer Sauerstoffatome zusammengehalten sind", also wohl auch in esterartiger Form. Küster [5]) vermutet eine peptidartige Bindung.

Wenn man eine reine, salzfreie Hämoglobinlösung mit wenigen Tropfen sehr verdünnter Säure behandelt, so wird das Hämoglobin in Globin und Hämatin gespalten. Diese Spaltung ist früher von Hoppe-Seyler [6]), Stokes [7]) und Preyer [8]), in neuerer Zeit von Schulz [9]) und Lawrow [10]) untersucht worden. Das Zwischenprodukt, das durch noch schwächere Säurewirkung entsteht, das Acidhämoglobin, wird später besprochen. Schulz ging so vor, daß er eine salzfreie Hämoglobinlösung durch sehr wenig Säure spaltete und mit Alkohol und Äther versetzte, wobei das Hämatin in den Äther ging, das Globin in dem wässerig-alkoholischen Anteil verblieb. Auch die anderen Beobachter verfuhren ähnlich, nur daß sie, falls es nicht auf die Darstellung des Globins ankam, Salz hinzusetzten, kochten, den Säurezusatz variierten usw. Man erhält dann statt des Globins Acidalbumin oder noch weiter ab-

---

[1]) E. Abderhalden u. L. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 397 (1907). — [2]) O. Cohnheim, ibid. **35**, 134 (1902). — [3]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1901); **70**, 79 (1902). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 491. — [5]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **29**, 233 (1864); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, S. 261; 1865, S. 65. — [7]) G. G. Stokes, Philosoph. Magaz. **27**, 4. Ser., 388 (1864). — [8]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868); Die Blutkristalle, Jena 1871. — [9]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [10]) D. Lawrow, ibid. **26**, 343 (1898).

www.hbtool.com.cn

stehende Umwandlungsprodukte. v. Zeynek [1]) nahm die Spaltung mit Pepsinsalzsäure vor, wobei das Eiweiß in Peptone zerfällt, das Hämatin sich unlöslich abscheidet. Auch durch stärkere Alkalien oder durch Kochen wird Hämoglobin in Hämatin und Eiweiß gespalten. Es ist aber bereits erwähnt, daß die Verhältnisse dieser Spaltung, zumal durch Alkalien, durchaus nicht klar liegen, und daß nur die Pepsinverdauung das α-Hämatin liefert, den wirklichen Paarling des Hämoglobins [2]). Nach Schulz liefern 100 Tle. Hämoglobin bei der Spaltung 86,5 Tle. Globin und 4,2 Tle. Hämatin; von dem unbekannten Rest kam ein Teil auch noch auf Globin. Lawrow fand 94,09 Proz. Globin, 4,47 Proz. Hämatin und nur 1,44 Proz. unbekannte Stoffe, unter denen er Fettsäuren und Ammoniak nachweisen konnte; auch Hoppe-Seyler beobachtete bei der Zerlegung das Auftreten von Ameisensäure, Buttersäure und anderen Säuren der Fettreihe.

Das Hämoglobin.

Der rote Blutfarbstoff ist natürlich längst bekannt und wegen seiner leichten Zugänglichkeit und seiner großen biologischen Bedeutung oft untersucht worden. Doch erst seit Hoppe-Seyler [3]) zeigte, daß die schon früher bekannten sogenannten Blutkristalle aus reinem Hämoglobin bestehen, und die merkwürdigen optischen Eigenschaften des Hämoglobins entdeckte, war eine eingehendere Erforschung möglich, an der sich unter anderen besonders Hoppe-Seyler, Hüfner, Bunge, Nencki, Küster und ihre Schüler beteiligt haben.

Das Hämoglobin hat die Eigentümlichkeit, mit dem Sauerstoff, dem Kohlenoxyd, Stickoxyd und vielleicht noch anderen Gasen lockere Verbindungen einzugehen, das Oxyhämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin usw., von denen noch eingehend die Rede sein wird. Unter ihnen nimmt das Oxyhämoglobin, auf dem die Atmung der Wirbeltiere beruht, die erste Stelle ein; es wird oft auch selbst schlechthin als Hämoglobin bezeichnet. Weil es besser kristallisiert und weil es sich bei der Berührung mit dem Sauerstoff der Luft fortwährend aus dem Hämoglobin bildet, sind die meisten chemischen Untersuchungen des Hämoglobins, die meisten Analysen usw. an Kristallen des Oxyhämoglobins angestellt worden. In der prozentischen Zusammensetzung besteht bei dem Riesenmolekulargewicht des Hämoglobins keine Differenz zwischen beiden.

Die auf S. 336 folgenden Analysen beziehen sich alle auf Oxyhämoglobin, mit Ausnahme der einen von Otto, der Methämoglobin, das aber die gleiche Zusammensetzung hat, analysierte.

---

[1]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 126 (1900). — [2]) Derselbe, ibid. **49**, 472 (1906); **70**, 224 (1910); auch F. de Grazia, Biochem. Zeitschr. **16**, 277 (1909). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **23**, 446 (1862); **29**, 233 (1864); Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, S. 261, 817, 834; 1865, S. 52.

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	Fe Proz.	O Proz.	
Pferd	54,87	6,97	17,31	0,65	0,47	19,77	Hoppe-Seyler[1])
„	54,40	7,20	17,61	0,65	0,47	19,67	Hüfner[3])
„	54,76	7,03	17,28	0,67	0,45	19,81	Otto[5])
„	54,75	6,98	17,35	0,42	0,38	20,12	Abderhalden[7]) (10 Analysen)
„	54,81	7,01	17,06	0,6	0,468	19,86	Nencki[8])
„	54,56	7,15	17,33	0,43	—	—	Schulz[9])
Hund	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	Hoppe-Seyler[2])
„	54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,43	Jaquet[10])
„	—	—	16,43	—	—	—	v. Noorden[11])
Schwein	54,17	7,38	16,23	0,66	0,426	21,364	Otto[6])
„ (Methämoglobin)	53,99	7,18	16,19	0,66	0,45	21,58	„
Rind	—	—	—	—	0,336	—	Hüfner und Jaquet[4])
Meerschweinchen	54,12	7,36	16,78	0,58	0,48	20,68	Hoppe-Seyler[2])
Eichhörnchen	54,09	7,39	16,09	0,4	0,59	21,44	„ „
Gans	54,26	7,10	16,21	0,54	0,43	20,69	„ „
Huhn	52,47	7,19	16,45	0,8586	0,335	22,5	Jaquet[10]) [greceanu[12])
Gans	54,11	6,83	16,58	0,65	0,51	—	Abderhalden und Medi-
Schildkröte (Thalassochelys corticata)	54,77	6,99	17,07	0,38	0,41	—	Bardachzi[13])
Mensch	—	—	—	—	0,34	—	Butterfield (Durchschnitt)[14])

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 121 (1877). — [2]) Derselbe, Med.-chem. Untersuch., S. 336 (1868). — [3]) G. Hüfner u. Bücheler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 358 (1884). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [5]) J. C. Otto, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 240 (1883). — [6]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 57 (1882). — [7]) E. Abderhalden, ibid. **37**, 484 (1903). — [8]) M. Nencki, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **20**, 332 (1885). — [9]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [10]) A. Jaquet, ibid. **12**, 285 (1888). — [11]) C. v. Noorden, ibid. **4**, 9 (1879). — [12]) E. Abderhalden u. F. Medigreceanu, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 165 (1909). — [13]) F. Bardachzi, ibid. **49**, 465 (1906). — [14]) E. E. Butterfield, ibid. **62**, 173 (1909).

www.libtool.com.cn

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß das Hämoglobin zu den kohlenstoff- und stickstoffreichsten Eiweißkörpern gehört. Dem entspricht seine hohe Verbrennungswärme, die Stohmann und Langbein[1]) zu 5885,1 cal. fanden. Der Hämatinstickstoff ist als ringförmig gebunden nicht oder schwer nach Kjeldahl zu bestimmen.

Zu der Frage nach der Identität oder Verschiedenheit der Hämoglobine verschiedener Tierarten ist zu sagen, daß in der Kristallform und in sonstigen Eigenschaften des aus dem Blute direkt zu isolierenden Stoffes zweifellos ein bedeutender Unterschied besteht (s. unten). Wenn man dagegen durch Umkristallisieren oder sonstige Maßnahmen reines Hämoglobin oder Oxyhämoglobin darstellt, so sind diese gereinigten Körper offenbar identisch. Die Analysen zeigen keine Unterschiede, die außerhalb der Fehlergrenzen lägen. Vor allem ist der Eisengehalt, auf den immer besonderer Wert gelegt wurde, identisch.

Ferner ist von Hüfner festgestellt worden, daß alle Hämoglobine sich spektroskopisch und in ihrem Bindungsvermögen für Gase gleich verhalten. Hüfners Anschauungen sind bestritten worden, aber kürzlich hat Butterfield[2]) in einer umfassenden Untersuchung gezeigt, daß der Eisengehalt, das spektroskopische Verhalten und das maximale Bindungsvermögen für Gase bei reinem Hämoglobin, und bei frischem Blut aller untersuchten Tiere und des Menschen im gesunden Zustande und bei Krankheiten identisch sind (s. unten bei den Hämoglobinkristallen).

Die roten Blutkörperchen der Säugetiere bestehen zum größten Teile aus Hämoglobin; nach Hoppe-Seyler[3]) kommen von ihrer Trockensubstanz beim Menschen 94,3, beim Hunde 86,5, beim Igel 92,25 Proz. auf Hämoglobin; bei der Gans dagegen nur 62,65 und bei der Ringelnatter 46,70 Proz. Der Rest besteht aus der Gerüstsubstanz, bei den Nichtsäugetieren außerdem aus dem Kern. — Genauere Angaben über den Gehalt der verschiedenen Blutarten an Hämoglobin, Wasser usw. macht Abderhalden[4]). Zur Bestimmung des Hämoglobins im Blute sind eine Reihe von kolorimetrischen Methoden angegeben worden, so von Hoppe-Seyler[5]), Giacosa[6]), Fleischl[7]), Zangemeister[8]), Gärtner[9]), Miescher und Veillon[10]) u. a. Bei

---

[1]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. prakt. Chem. (2) **44**, 336 (1891). — [2]) E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 173 (1909). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuch., S. 391 (1868). — [4]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 65 (1898). — [5]) F. Hoppe-Seyler, ibid. **16**, 504 (1892); G. Hoppe-Seyler, ibid. **21**, 461 (1896); H. Winternitz, ibid. **21**, 468 (1896). — [6]) P. Giacosa, Malys Jahresber. f. Tierchem. **26**, 140 (1896). — [7]) E. v. Fleischl, Med. Jahrbücher 1885, S. 425. — [8]) W. Zangemeister, Zeitschr. f. Biologie **33**, 72 (1896). — [9]) G. Gärtner, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 50. — [10]) Miescher u. Veillon, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. **39**, 385 (1897); Wolf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 452 (1899); R. Magnus, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm. **44**, 68 (1900); Franz Müller, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, S. 443.

www.ihuipol.com.cn

der Methode von Haldane[1]) wird das Hämoglobin in Kohlenoxydhämoglobin verwandelt, bei den von Sahli[2]) und Autenrieth und Königsberger[3]) in Hämatin.

Außer den roten Blutkörperchen findet sich Hämoglobin, und zwar von gleichen Eigenschaften in den Muskeln der Wirbeltiere. Mac Munn bestreitet dies zwar und behauptet statt dessen die Existenz von Myohämoglobin usw., die spektroskopisch verschiedenen Hämoglobinderivaten entsprechen sollen; doch sind seine Angaben von Hoppe-Seyler[4]), Levy[5]) und Mörner[6]) widerlegt worden. Nach Mörner[6]) besitzt das Muskelhämoglobin alle Eigenschaften des Bluthämoglobins, nur sind die Streifen bei der Spektraluntersuchung alle etwas nach dem roten Ende verschoben, das Zentrum der Oxyhämoglobinstreifen z. B. von 577 und 540 auf 581 und 543; wie später zu erwähnen, bedeutet dies keine entscheidende Differenz. — Endlich kommt das Hämoglobin bei manchen Wirbellosen, Weichtieren, Crustaceen und Würmern im Blute vor, aber nicht, wie bei den Wirbeltieren, in Blutkörperchen, sondern in Lösung. Eine Zusammenstellung der Tiere, bei denen Hämoglobin beobachtet worden ist, findet sich bei Halliburton[7]). Bei anderen finden sich nach Mac Munn[8]) Spaltungsprodukte des Hämoglobins, besonders Hämatoporphyrin. Doch ist auch hier die Präexistenz dieser Körper unbewiesen. — Über einige dem Hämoglobin ähnliche Farbstoffe, Hämocyanin usw. s. unten.

Die Fällungs- und Farbenreaktionen des Hämoglobins sind, soweit untersucht, die gewöhnlichen der Eiweißkörper; über die des Globins s. oben. Das Hämoglobin wird von Salpetersäure usw., sowie von den Alkaloidreagenzien, auch Brom- und Chlorwasser oder Jodjodkalium gefällt. Die Schwermetallsalze fällen in salzsaurer Lösung bis auf Bleiacetat-Ammoniak nach Preyer[9]) nicht; doch muß hier, etwa wie bei dem Myogen und anderen sehr rein dargestellten Eiweißen, die Frage aufgeworfen werden, ob dies nicht bei allen Eiweißen der Fall ist, aber bei den meisten übersehen worden ist, weil sie nicht in genügend salzfreier Form zur Untersuchung kamen. — Die Löslichkeit der einzelnen Hämoglobine ist sehr verschieden (s. unten). Außerdem ist das reduzierte immer löslicher als das Oxyhämoglobin. Das Hämoglobin ist schwer aussalzbar, etwa so wie die Albumine, d. h. es wird durch Chlornatrium und Magnesiumsulfat bei neutraler Reaktion nicht ausgesalzen, sondern nur durch Sättigen mit Magnesium-Natriumsulfat.

[1]) J. Haldane, Journ. of Physiol. **26**, 497 (1901); P. Morawitz u. W. Röhmer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 529 (1908). — [2]) H. Sahli, Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden. — [3]) Autenrieth u. J. Königsberger, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 998. — [4]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 106 (1889). — [5]) L. Levy, ibid. **13**, 309 (1888). — [6]) K. A. H. Mörner, Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 456 (1897). — [7]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **6**, 300 (1885); vgl. auch R. Palladino, Biochem. Zeitschr. **22**, 495 (1909). — [8]) Mac Munn, Journ. of Physiol. **7**, 240 (1886). — [9]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868).

Für Ammonsulfat ist die untere Fällungsgrenze nach Schulz[1]) 6,5, die obere erst nahe bei der vollständigen Sättigung.

Das Oxyhämoglobin ist nach Kühne[2]) und Preyer[3]) eine Säure, ebenso oder noch stärker nach Menzies[4]) und Jäderholm[5]) das Methämoglobin, nicht aber das Hämoglobin. Eine Fällung durch Säure tritt nicht ein, da durch äußerst geringe Säuremengen das Hämoglobin in seine Bestandteile zerlegt wird (s. unten).

Die Koagulationstemperatur des Hämoglobins beträgt nach Preyer[6]) 64°; doch tritt schon bei längerem Erwärmen auf 54° eine allmähliche Zersetzung ein. In völlig trockenem Zustande kann es lange ohne Denaturierung erhitzt werden, nur kommt es leicht zu der Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin. Auch durch Alkohol wird das Hämoglobin nur langsam denaturiert, was aber wohl mit seiner durch häufiges Umkristallisieren ermöglichten Salzfreiheit zusammenhängt. Die Kristalle gehen dabei nach Preyer[6]) und Nencki[7]) in Pseudomorphosen über (s. unten). Aber schon vor der vollständigen Denaturierung beeinflußt der Alkohol die Dissoziation des Oxyhämoglobins, so daß es dem Methämoglobin ähnlicher wird[8]) [9]). Bei darauf gerichteten Versuchen darf daher kein Alkohol zur Kristallisation verwendet werden[9]).

Wie Salkowski[10]) und Formanek[11]) gefunden haben, wird das Hämoglobin, im Gegensatz zu den einfachen Eiweißkörpern, durch Schütteln mit etwas Chloroform ausgefällt. Seine Eigenschaften scheinen dabei nicht verändert zu werden.

Bemerkenswert ist die von Hoppe-Seyler[12]) u. a. beobachtete große Resistenz des Hämoglobins gegen die Fäulnis, die zwar das Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin umwandelt, dies aber nicht weiter angreift. Auch gegen Trypsin ist nach Hoppe-Seyler[12]) Hämoglobin sehr resistent, besonders solange es sich in den lebenden roten Blutkörperchen befindet[13]). Wie weit diese Unangreifbarkeit auf der Beimengung von Antifermenten beruht, inwieweit sie andererseits eine allgemein verbreitete Eigenschaft der reinen kolloidalen Eiweißkörper ist, erscheint hier so wenig klar wie bei den Serumeiweißen.

Die doppelte Bestimmung des Molekulargewichts des Hämoglobins ist schon Kap. VII besprochen worden. Durch Ausrechnung der Analysen-

---

[1]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898). — [2]) W. Kühne, Virchows Arch. **34**, 423 (1865). — [3]) W. Preyer, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, Nr. 18. — [4]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 402 (1895). — [5]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biologie **20**, 419 (1884). — [6]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868). — [7]) M. Nencki, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **20**, 332 (1885). — [8]) A. Löwy, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 449 (1899). — [9]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl., S. 187. — [10]) E. Salkowski, Deutsch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 16 [zitiert nach dem folgenden]; Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 329 (1900). — [11]) E. Formanek, ibid. **29**, 416 (1900). — [12]) F. Hoppe-Seyler, ibid. **1**, 121 (1877). — [13]) H. Sachs, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 189.

zahlen ist Jaquet[1]) zu der gleichen Zahl gekommen wie Hüfner[2]) durch Bestimmung der Gasbindung, 16669.

www.libtool.com.cn

Im Gegensatz zum Globin und allen einfachen Eiweißkörpern ist das Hämoglobin, wie Gamgee und Croft Hill[3]) gefunden haben, rechtsdrehend. Sie bestimmten:

Hämoglobin . . . . . $\alpha_C = + 10{,}4$
Globin . . . . . $\alpha_C = - 54{,}2$

Ferner hat Gamgee[4]) gefunden, daß Hämoglobin und seine verschiedenen Verbindungen mit Gasen im elektrischen Felde diamagnetisch, das Hämatin dagegen stark magnetisch ist.

Wie Hasselbalch[5]) beobachtet hat, wird Hämoglobin durch Licht in starker Weise beeinflußt. Es erwiesen sich alle Lichtstrahlen als wirksam, aber die kurzwelligen, von einer Wellenlänge von 310 $\mu\mu$, sind wie bei allen photochemischen Prozessen besonders wirksam. Im Vakuum werden Methämoglobin und Oxyhämoglobin durch Licht in reduziertes Hämoglobin umgewandelt, bei Gegenwart von Sauerstoff aber wird Hämoglobin durch Licht gespalten und es entsteht Hämatin. Auch Kohlenoxydhämoglobin wird durch Licht zersetzt. Auf den Einfluß des Lichtes auf die Blutkörperchen, auf die Hämoglobinbildung und auf die Frage der Sensibilisatoren kann hier nicht eingegangen werden, dagegen sei noch erwähnt, daß Grober[6]) der starken Lichtabsorption des Hämoglobins für helle und chemisch wirksame Strahlen die Bedeutung zuschreibt, diese Strahlen für den Körper zu verwerten.

Die Verbindungen des Hämoglobins mit Gasen und seine optischen Eigenschaften.

Bekanntlich sättigt sich das Blut der Wirbeltiere in den Lungen mit Sauerstoff und gibt diesen auf seinem Kreislauf durch den Körper an die Gewebe ab; das arterielle, sauerstoffhaltige Blut ist hellrot, das venöse, sauerstoffarme, dunkler rot bis purpurfarben, das sauerstofffreie Erstickungsblut ist noch viel dunkler, fast schwarz. Diese Sauerstoffaufnahme und die damit verbundene Farbenänderung beruht auf den gleichen Eigenschaften des in den roten Blutkörperchen enthaltenen Hämoglobins. Bei der Besprechung des Hämatins ist auseinandergesetzt, daß das Eisenatom in drei möglichen Formen existieren kann: 1. als Ferroeisen ohne Sauerstoff; 2. als Ferroeisen mit locker gebundenem Sauerstoff, vielleicht in einer an die Superoxyde erinnernden Form. 3. als Ferrieisen mit fest gebundenem Sauerstoff. Genau so wie das Hämatin und seine Derivate verhält sich nun das Hämoglobin, nur daß

[1]) A. Jaquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 289 (1889). — [2]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [3]) A. Gamgee u. Croft Hill, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, I, 913 (1903). — [4]) A. Gamgee, Proc. Roy. Soc. **68**, 503 (1901). — [5]) K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **19**, 435 (1909). — [6]) J. Grober, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 63 (1909).

bei ihm die Verhältnisse besser gekannt und übersichtlicher sind. Man muß demnach unterscheiden:

www.libtool.com.cn

1. Ohne Sauerstoff: Hämochromogen: Reduziertes Hämoglobin oder Hämoglobin schlechthin.
2. Mit lockerem Sauerstoff: Oxyhämoglobin.
3. Mit festem Sauerstoff: α-Hämatin, Hämin: Methämoglobin.

Eine Lösung von Hämoglobin nimmt bei Berührung mit einer Sauerstoffatmosphäre, etwa der Luft, auf ein Molekül ein Molekül Sauerstoff auf und geht dabei in das sogenannte Oxyhämoglobin über. Das Hauptkennzeichen der beiden Hämoglobine, des reduzierten und des sauerstoffhaltigen, ist ihr spektrales Verhalten, das zuerst von Hoppe-Seyler[1]) und Stokes[2]), später insbesondere von Hüfner[3]) untersucht worden ist; das Spektrum der Hämoglobinderivate im Blau und Violett untersuchten auf photographischem Wege Gamgee[4]) und dann vor allem in den zitierten Abhandlungen Lewin, Miethe und Stenger[5]) und Rost, Franz und Heise[6]). Die Angaben der beiden letzten Arbeiten sind hier zugrunde gelegt. In der letzten Arbeit ist die Literatur eingehend besprochen. Betreffs der spektrophotometrischen Technik sei auf die oben zitierten Arbeiten von Butterfield verwiesen, sowie auf die Darstellung von Bürker in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik; ferner vgl. Schumm[7]).

Das Oxyhämoglobin hat danach zwei scharfe, gut begrenzte Spektralstreifen in Gelb und Grün zwischen den Fraunhoferschen Linien *D* und *E*, von denen der eine schmälere und schärfer begrenzte dicht neben *D* beginnt und am schärfsten zwischen 582 und 571 $\mu\mu$ sichtbar ist; sein Zentrum liegt bei 577 bis 579. Der zweite liegt zwischen 550 und 526 $\mu\mu$, seine größte Intensität, innerhalb deren Hüfner seine spektrophotometrischen Messungen ausführte, ist zwischen 531,5 und 542,5, das Zentrum bei 537 bis 540. Dieser zweite hat für das Auge keine ganz so hohe Intensität wie der erste, doch ist dies nach Hüfner bei spektrophotometrischen Messungen nicht der Fall. Die Streifen

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **33**, 446 (1862); Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1864, S. 261, 817, 834; Med.-chem. Untersuch., S. 169 (1867). — [2]) G. G. Stokes, Philosoph. Magazine and Journ. of Science **27**, 4. Ser., p. 388 (1864); Proc. Royal Soc. 1864, 16. Juni [nach Neumeisters Lehrbuch zitiert]. — [3]) G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. [2] **22**, 362 (1880); C. v. Noorden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 9 (1879); in beiden Arbeiten findet sich die theoretische Auseinandersetzung seiner Methodik; G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 317 (1877); **1**, 386 (1878); **3**, 1 (1878); **8**, 358 (1884); **10**, 218 (1886); **12**, 568 (1888); **13**, 285 (1888); **58**, 39 (1908). Die endgültigen Bestimmungen stehen in den letzten Arbeiten: G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 1; 1894, S. 130, 209; 1895, S. 213; 1901, Suppl., S. 187. Aus Hüfners Laboratorium: E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 173 (1909). — [4]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896). — [5]) L. Lewin, M. Miethe u. E. Stenger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 80 (1907). — [6]) E. Rost, Fr. Franz u. R. Heise, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **32**, 223 (1909). — [7]) O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 478 (1909).

www.hotool.com.cn

sind noch deutlich zu sehen, wenn man Kaninchenblut 1:200 verdünnt, d. h. bei einer Konzentration des Oxyhämoglobins etwa 1:1400. Am schärfsten sieht man sie vielleicht bei einer Verdünnung 1:100, bei höherer Konzentration rücken die Streifen aneinander. Der für das Oxyhämoglobin charakteristische Quotient der Absorptionskoeffizienten an der Stelle größter Dunkelheit des zweiten Streifens und der vollständig erhellten zwischen den beiden Streifen — 554 bis 565 $\mu\mu$ — beträgt nach Hüfner 1,578, nach Butterfield bei den Säugetierblutarten stets gleichmäßig 1,58. Auch Schildkrötenblut verhält sich nicht anders [1]).

Einen dritten Streifen, von etwa derselben Intensität, beobachtete Gamgee im Blau-Violett zwischen den Linien *G* und *H*, bei den Wellenlängen 404 bis 424 $\mu\mu$; die größte Intensität liegt bei 415, d. h. dicht neben der Linie *h*. Dieser Streifen hebt sich schön ab erst bei einer Verdünnung des Blutes 1:500 (des Hämoglobins 1:3500), bei größerer Konzentration kommt es zu einer allgemeinen Verdunkelung des ganzen Violett. Nach Schumm ist der Streifen bei einer Verdünnung des Hämoglobins 1:4000 noch gut nachweisbar, nach Rost, Franz und Heise photographisch bei noch stärkerer Verdünnung (Blut 1:1000).

Gamgee macht darauf aufmerksam, daß das Hämoglobin gerade das stärkst sichtbare und das stärkst aktinische Licht absorbiert.

Das reduzierte Hämoglobin hat dagegen im Gelbgrün nur einen Streifen, der ziemlich genau in der Mitte zwischen *D* und *E*, somit auch zwischen den Streifen des Oxyhämoglobins gelegen ist; das Zentrum liegt etwa bei 559. Er ist breiter, aber weniger scharf begrenzt und weniger intensiv als die Streifen des Oxyhämoglobins, aber auch noch bei Blut 1:100 gut zu sehen. Hüfner fand den Quotienten der Extinktionskoeffizienten, an derselben Stelle gemessen wie beim Oxyhämoglobin, 0,7617. Im Violett hat es einen Streifen zwischen den Wellenlängen 415 und 436 $\mu\mu$, mit der größten Intensität etwa bei 429. Der Streifen ist also schmäler als der des Oxyhämoglobins und etwas nach dem roten Ende verschoben. Scharf abheben tut er sich nur bei großer Verdünnung.

Eine Hämoglobinlösung nimmt beim Schütteln mit Luft Sauerstoff auf, wobei das Spektrum des Hämoglobins in das des Oxyhämoglobins übergeht; Blut oder lackfarbenes Blut verhält sich ebenso. Durch reduzierende Agenzien wird es wieder in Hämoglobin zurückverwandelt; gewöhnlich werden dazu Schwefelammonium oder das sogenannte Stokessche Reagens (eine ammoniakalische Lösung von Ferrosulfat) verwendet, doch hat sich Hüfner auch des Hydrazinhydrats bedient, das aber nach Letsche [2]) zersetzt. Siegfried [3]) und Novi [4]) benutzten Hydrosulfit, das aber anscheinend nur unvollständig reduziert.

[1]) Fr. Bardachzi, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49, 465 (1906). — [2]) E. Letsche, ibid. 67, 177 (1910). — [3]) M. Siegfried, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 385. — [4]) Ivo Novi, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 56, 289 (1894).

www.sbtool.com.cn

Die Verbindung mit dem Sauerstoff ist eine sehr lockere und gibt bei Herabsetzung des Sauerstoffdruckes Sauerstoff ab. Durch das Vakuum oder durch anhaltendes Durchleiten eines indifferenten Gases, Wasserstoff oder Stickstoff, wird der Sauerstoff vollständig verdrängt. Auch Kohlensäure, die im venösen Blute vorhanden ist, vertreibt den Sauerstoff, hat aber daneben noch andere Wirkungen. Siegfried[1]) hat einmal angegeben, und Novi[2]) dies bestätigt, daß zwischen dem Oxyhämoglobin und dem Hämoglobin eine Zwischenstufe existierte, die er Pseudohämoglobin nannte und die zwar noch einen gewissen Teil des Sauerstoffs gebunden enthält, aber das Spektrum des reduzierten Hämoglobins zeigt; da die Angabe nur auf der Besichtigung des Spektrums, nicht auf spektrophotometrischer Messung beruht, ist sie nach Hüfner[3]) nicht beweiskräftig.

Die Menge Sauerstoff, welche 1 g Hämoglobin zu binden vermag, ist von Hüfner in oft erneuten Versuchsreihen ermittelt worden, die vor allem durch die exakte Bestimmung der angewendeten Hämoglobinmengen große Schwierigkeiten boten, und die, wie sich schließlich ergab, wegen der Dissoziation der Hämoglobin-Sauerstoffverbindung keine vollständig genauen Werte ergeben konnten. Diese letztere Schwierigkeit fiel bei dem viel weniger dissoziierten Kohlenoxydhämoglobin (s. unten) nahezu fort. Erst bei diesem fand Hüfner, daß 1 g Hämoglobin 1,338 ccm Kohlenoxyd bindet, und da sich Sauerstoff und Kohlenoxyd in gleichen Volumverhältnissen vertreten, auch die gleiche Menge Sauerstoff. Es ist dies die Maximalzahl, die nur bei hohem Sauerstoffdruck annähernd erreicht wird. Diese Zahl ist aber sehr konstant, und zahlreiche Versuche von Hüfner, Dybkowski[4]), Herter[5]), Worm Müller[6]), Setschenow[7]) und vor allem Butterfield[8]) u. a. haben mit Sicherheit erwiesen, daß die maximale Sauerstoffbindung von frischem Blut und auf verschiedene Art bereiteten Hämoglobinlösungen identisch ist und immer 1,34 ccm auf 1 g beträgt. Auch spektrophotometrisch besteht kein Unterschied.

Falls kein starker Sauerstoffüberschuß vorhanden ist, wird dagegen stets ein Teil des Gases durch Dissoziation frei, und in bezug auf die Dissoziation ist das Hämoglobin sehr empfindlich. Schon durch den zur Darstellung der Hämoglobinkristalle benutzten Alkohol wird es verändert, und Hüfner fand daher die Dissoziation früher zu niedrig. Zur Bestimmung der Dissoziation werden Hämoglobinlösungen mit Gasgemischen, in denen der Gehalt und damit der Partiardruck des Sauer-

[1]) M. Siegfried, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 385. — [2]) Ivo Novi, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 289 (1894). — [3]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130 (S. 140). — [4]) W. Dybkowski, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 117 (1866). — [5]) F. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 98 (1879). — [6]) J. Worm Müller, Untersuchungen aus der Leipziger physiologischen Anstalt **5**, 119 (1870). — [7]) J. Setschenow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 252 (1880). — [8]) E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 173 (1909).

www.libtool.com.cn

stoffs wechselt, geschüttelt, und es wird nun entweder durch spektrophotometrische Messung bestimmt, wieviel von dem Hämoglobin als solches, wieviel als Oxyhämoglobin in Lösung ist. Der Streifen des reduzierten Hämoglobins fällt gerade auf die nicht verdunkelte Stelle zwischen den Streifen des Oxyhämoglobins, und Hüfner hat die Stellen, an denen er die Extinktionskoeffizienten im Spektrum bestimmte, gerade hiernach ausgewählt. Die andere Methode besteht darin, daß man die in der Hämoglobinlösung vorhandene Menge Sauerstoff direkt bestimmt und durch Abzug des physikalisch in der Lösung absorbierten Sauerstoffs die an das Hämoglobin locker gebundene Menge berechnet. Die Bestimmung des Sauerstoffs kann durch Austreiben im Vakuum oder durch ein indifferentes Gas geschehen, oder durch Überführung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin (s. unten).

Gegenüber den älteren Bestimmungen zeigte zuerst Löwy[1]), daß frisches Blut schon bei geringen Druckverminderungen erheblich Sauerstoff abspaltet, und Hüfner[2]) hat das bestätigt. Hüfner[2]) findet folgende Tabelle, in der links der Partiardruck des Sauerstoffs in Millimetern Quecksilber angegeben ist; die rechte Zahl sagt, ein wie großer Prozentsatz der maximal gebundenen Sauerstoffmenge bei diesem Druck abgespalten wird:

Partiardruck des O_2 in mm Hg	Proz. Sauerstoff abgespalten	Partiardruck des O_2 in mm Hg	Proz. Sauerstoff abgespalten
5	63,9	75	10,8
10	47,6	80	10,2
15	37,7	85	9,7
20	31,2	90	9,2
25	26,7	95	8,7
30	23,3	100	8,3
35	20,5	110	7,6
40	18,6	120	7,0
45	16,8	130	6,5
50	15,4	140	6,1
55	14,3	150	5,7
60	13,2	160	5,4
65	12,3		
70	11,5		

Bei einer graphischen Aufzeichnung würde die Kurve erst bei niederem Druck steil steigen, dann eine breite Umbiegung haben, um endlich von einem Druck an, der etwa $^3/_4$ des Atmosphärendruckes

[1]) A. Löwy, Zentralbl. f. Physiol. 13, 449 (1889). — [2]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl., S. 187.

entspricht, sich der maximalen Bindung asymptotisch zu nähern. Eine direkte Berechnung der Sauerstoffbindung im Blute unter verschiedenem Barometerdruck ist hieraus nicht ohne weiteres möglich [1]).

www.fibtool.com.cn

Die Dissoziation des Oxyhämoglobins ist größer bei verdünnten Lösungen und bei höherer Temperatur und entspricht auch, wie Hüfner [2]) eingehend ausführt, den sonst bei derartigen Dissoziationserscheinungen geltenden Gesetzen.

Diese lockere Bindung beruht, wie früher ausgeführt ist, auf komplexer Vereinigung des O_2-Moleküls mit dem Ferroatom des Hämochromogens bzw. des reduzierten Hämoglobins. Diese Anlagerung von Sauerstoff verändert auch die sonstigen Eigenschaften des Moleküls ein wenig. So kommt es, daß nach Kühne [3]) und Preyer [4]) das Oxyhämoglobin eine ausgesprochene Säure ist, nicht aber das reduzierte Hämoglobin, und daß nach Menzies [5]) und Jäderholm [6]) das Methämoglobin, welches den Sauerstoff fest gebunden, nicht mehr in der lockeren Form des Oxyhämoglobins enthält, eine noch stärkere Säure ist. Einleiten von Sauerstoff macht nach Kühne eine Hämoglobinlösung saurer, als sie ist. Bei dem Methämoglobin, das bei saurer und alkalischer Reaktion verschiedene Spektra zeigt, wirkt nach Jäderholm Wasserstoff wie Alkali, Sauerstoff wie eine Säure. Auch ist an die Beobachtung Hoppe-Seylers [7]) zu erinnern, daß durch schwaches Erwärmen mit Ammoniak das Oxy- in reduziertes Hämoglobin verwandelt wird.

Die Anlagerung geht im allgemeinen nur in Lösungen vor sich, doch beobachteten Ewald [8]) und Bohr und Torup [9]) einen Übergang des reduzierten in Oxyhämoglobin auch an Kristallen, die allerdings feucht waren, so daß die Anwesenheit von Wasser wahrscheinlich erforderlich ist.

Bei der Anlagerung des Sauerstoffs gibt 1 g Hämoglobin 1,85 cal. ab [10]).

Das Methämoglobin.

Außer dem labilen Oxyhämoglobin existiert noch eine stabile Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff, das Methämoglobin, das gleich bei den ersten Untersuchungen von Hoppe-Seyler und Stokes

---

[1]) Schumburg und N. Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 461 (1896); O. Cohnheim, Ergebnisse der Physiol. II, **1**, 625 ff. (1903). — [2]) G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 218 (1886); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 28; 1901, Suppl., S. 187; Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 93 (1908) [vgl. auch J. Barcroft u. F. Roberts, Journ. of Physiol. **39**, 143 (1909)]. — [3]) W. Kühne, Virchows Arch. **34**, 423 (1865). — [4]) W. Preyer, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, Nr. 18; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868). — [5]) J. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 402 (1895). — [6]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biol. **20**, 419 (1884). — [7]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864, S. 817. — [8]) Aug. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **22**, 459 (1886). — [9]) Chr. Bohr u. S. Torup, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 69 (1891). — [10]) J. Barcroft u. A. V. Hill, Journ. of Physiol. **39**, 411 (1910).

www.libtool.com.cn

gefunden wurde. Der Name stammt von ersterem [1]). In dem Methämoglobin (und dem zugehörigen Hämatin bzw. Hämin) ist das Eisen dreiwertiges Ferrieisen, das keinen Sauerstoff locker anlagern kann. Das Methämoglobin ist der viel stabilere Körper, und Oxyhämoglobin hat die Neigung, bei längerem Liegen in Methämoglobin überzugehen; ohne besondere Vorsichtsmaßregeln tritt diese Umwandlung mehr oder weniger rasch immer ein, so daß länger aufbewahrtes Oxyhämoglobin meist ganz oder teilweise aus Methämoglobin besteht. Die erwähnte Verminderung der Sauerstoffdissoziation bei Verwendung des Alkohols zur Kristallisation ist wohl schon der erste Beginn der Methämoglobinbildung. Auch bei der Hitzekoagulation des Hämoglobins, also seiner Denaturierung bzw. Überführung in eine stabile Form, scheint Methämoglobin zu entstehen; wenigstens bleibt nach Hermann und Steger [2]) der größere Teil des Sauerstoffs und ebenso der anderen derart gebundenen Gase bei dem geronnenen Hämoglobin; ebenso wird bei der Spaltung des Hämoglobins in Globin und Hämatin Sauerstoff gebunden. — Daß die Verhältnisse bei der Koagulation des Hämoglobins noch keineswegs aufgeklärt sind, wurde aber schon früher betont [3]).

Außerdem entsteht das Methämoglobin durch eine ganze Reihe von sehr verschiedenen Reagenzien. Dies sind nach Dittrich [4]) sowohl oxydierende Substanzen, Ozon, Jod, Chlorate, Permanganate, Nitrite und Nitrate, Ferricyankalium, als auch reduzierende, Wasserstoff, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Allantoin, Hydrochinon usw.; endlich auch viele andere Körper, Anilin, Toluidin, Acetanilid, Acetphenetidin, Glyzerin usw. Von diesen wurden besonders die salpetrigen Salze, aber auch Amylnitrit, Nitroglyzerin usw. von Gamgee [5]) studiert, später dagegen meist das Ferricyankalium zur Herstellung benutzt, so von Hüfner [6]), Külz [7]), Otto [8]), v. Mering [9]), Jäderholm [10]), v. Zeynek [11]), Hüfner [12]) und Haldane [13]). Außerdem ist gewöhnlich ein anderes Umwandlungs-, richtiger Zersetzungsprodukt, das Acidhämoglobin, mit dem Methämoglobin zusammengeworfen worden, das erst Harnack als eigenen Körper erkannt hat (s. unten). Die gelegentlich bestrittene Einheitlichkeit und Konstanz des Methämoglobins hat v. Zeynek dargetan.

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1865, S. 65. — [2]) L. Hermann u. Th. Steger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **10**, 86 (1875). — [3]) F. Bardachzi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 205 (1910). — [4]) P. Dittrich, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 247 (1891). — [5]) A. Gamgee, Philosoph. Trans. **158**, I, 159 (1868). — [6]) G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 366 (1884). — [7]) Derselbe u. R. Külz, ibid. **7**, 366 (1883). — [8]) G. Hüfner und J. G. Otto, ibid. **7**, 65 (1882); J. G. Otto, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **31**, 245 (1883). — [9]) v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 186 (1883). — [10]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biol. **16**, 1 (1880); **20**, 419 (1884). — [11]) R. v. Zeynek, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 460. — [12]) G. Hüfner, ibid. 1899, S. 491. — [13]) John Haldane, Journ. of Physiol. **22**, 298 (1898); **25**, 295 (1900).

www.libtool.com.cn

Auch im lebenden Blute [1] [2] [3] [4]) kommt die Umwandlung in Methämoglobin durch dieselben, daher giftigen Mittel zustande, aber nach Dittrich und v. Mering nur durch diejenigen Mittel, welche in die Blutkörperchen einzudringen vermögen, wozu die Chlorate, Ferricyankalium und Ameisensäure [4]) nicht gehören, wohl aber Amylnitrit, Nitrobenzol, Antifebrin.

Bei der Oxydation wird das Ferroeisen in die Ferriverbindung übergeführt, und der Vorgang der Methämoglobinbildung unterscheidet sich nicht von anderen Oxydationen [5]). So wird bei der Einwirkung des Ferricyankaliums das Hämoglobin oder Oxyhämoglobin in Methämoglobin, aber gleichzeitig das Ferri- in Ferrocyankalium verwandelt (Hüfner, v. Zeynek, Haldane). Die lockere Bindung des Sauerstoffs im Oxyhämoglobin beruht nun, wie gesagt, auf einer komplexen Verbindung des O_2-Moleküls an das Ferroatom. Mit der Oxydation zu der Ferriform verliert das Eisen diese Fähigkeit, und der locker gebundene Sauerstoff des Oxyhämoglobins entweicht daher bei der Umwandlung in Methämoglobin. Diese Abspaltung des Sauerstoffs bei der Einwirkung von Ferricyankalium auf Oxyhämoglobin ist von Barcroft und Haldane [6]) benutzt worden, um den Sauerstoff des Oxyhämoglobins quantitativ zu bestimmen, und diese Methode ist in den letzten Jahren sehr vielfach angewendet worden. Gestattet sie doch, die Sauerstoffbestimmung in 1 ccm Blut exakt auszuführen.

Worauf die Methämoglobinbildung durch reduzierende Substanzen beruht, ist ganz ungewiß. Die älteren Hypothesen von Hüfner und v. Zeynek stammen aus der Zeit, bevor man die Bindung des Sauerstoffs an das Eisenatom näher kannte.

Durch Reduktionsmittel, besonders Schwefelammonium und das Stokessche Reagens, wird das Methämoglobin wieder zurückverwandelt erst in Oxy-, dann in reduziertes Hämoglobin, ein Prozeß, den Hoppe-Seyler, Jäderholm u. a. spektroskopisch genau beobachtet haben. Die Fäulnis wirkt ebenso. Einige widersprechende Angaben beruhen wahrscheinlich auf Verwechselungen mit Hämatin, von dem das Methämoglobin spektroskopisch schwer zu unterscheiden ist, oder Acidhämoglobin. Die Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin erfolgt häufig nur allmählich. Bohr [7]) hat mehrere Modifikationen des Hämo-

[1]) P. Dittrich, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 247 (1891). — [2]) v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 186 (1883). — [3]) A. Dennig, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **65**, 524 (1900) [zitiert nach Malys Jahresber. **30**, 169]. — [4]) E. Rost, Fr. Franz u. R. Heise, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **32**, 223 (1909). — [5]) W. Küster, Zeitschr f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [6]) J. Barcroft u. J. Haldane, Journ. of Physiol. **28**, 232 (1902); J. Barcroft, Ergebnisse der Physiol. **7** (1908); P. Morawitz u. W. Röhmer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 529 (1908); J. Barcroft u. F. Roberts, Journ. of Physiol. **39**, 427 (1909). — [7]) Chr. Bohr u. Sophus Torup, Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 69 (1891); Chr. Bohr, ibid. **3**, 76, 101 (1891); Fr. Tobiesen, ibid. **6**, 273 (1895); Chr. Bohr, Zentralbl. f. Physiol. **4**, 249 (1890).

www.jiotool.com.cn

globins, die er als α-, β-, γ-, δ-Hämoglobin bezeichnet, beschrieben, die sich in ihrem Bindungsvermögen für Sauerstoff erheblich unterscheiden, und ebenso hat er derartige Differenzen im strömenden Blute entdeckt. Hüfner [1]) und Butterfield [2]) haben indessen dargetan, daß die Bohrschen Beobachtungen, soweit sie nicht auf technischen Fehlern beruhen, daher rühren, daß ein wechselnder Teil des Hämoglobins in Methämoglobin überging oder sonst Veränderungen erlitt. Auch Marchand [3]) beschreibt Erscheinungen, die für einen derartigen allmählichen Übergang sprechen.

Die wichtigste Eigenschaft des Methämoglobins ist, daß es keinen durch Druckverminderung auspumpbaren Sauerstoff enthält, infolgedessen auch dem Transport des Sauerstoffs von den Lungen nach den Geweben nicht mehr dienen kann.

Das Methämoglobin ist in Substanz und in saurer oder neutraler Lösung nicht schön rot, wie das Oxyhämoglobin, sondern braun, wie englischer Porter, in alkalischer Lösung dagegen ebenfalls rot. Während es anfangs nur in Lösung oder amorph bekannt war, gelang es Hüfner [4]) auch, es in Kristallen zu erhalten, graubraune, rehfarbene Nadeln, die in Masse eine Art Atlasglanz zeigen; sie sind aus Hunde-, Schweine- und Pferdehämoglobin gewonnen worden. Die Darstellung ist, nach erfolgter Überführung des Oxy- in Methämoglobin durch wenig Ferricyankalium, die gleiche wie beim Oxyhämoglobin. Die Zusammensetzung ist die des Oxyhämoglobins; die einzige Analyse ist bereits mitgeteilt. 100 ccm Wasser lösen bei 0^0 5,851 g, bei höherer Temperatur viel mehr.

Das Methämoglobin hat in saurer und in alkalischer Lösung verschiedene Spektra, die am genauesten von Jäderholm [5]), dann von Araki [6]), Gamgee [7]) und in den zitierten zusammenfassenden Arbeiten untersucht worden sind. In neutraler Lösung hat es einen sehr ausgeprägten Streifen im Orangerot, zwischen C und D, nahe bei C, mit der größten Intensität etwa zwischen 633 und 623 $\mu\mu$, nach Araki 648 bis 629 $\mu\mu$, das Zentrum liegt bei 626 $\mu\mu$. Der Streifen beginnt bei einer Verdünnung des Blutes auf 1:50 schon zu verschwinden. Ein dem Anschein nach schwächerer Streifen, den Jäderholm aber bei der spektrophotometrischen Bestimmung nach Hüfner trotzdem ebenso intensiv fand wie den anderen, liegt im Hellblauen zwischen G und F, dicht neben F, zwischen 500 und 495 $\mu\mu$, Zentrum bei 499 $\mu\mu$. Der Streifen ist bei einer Verdünnung des Blutes 1:80 am besten zu

[1]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 130. — [2]) E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62, 173 (1909). — [3]) F. Marchand, Virchows Arch. 77, 488 (1879). — [4]) G. Hüfner u. J. G. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 65 (1882); G. Hüfner, ibid. 8, 366 (1884); Derselbe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 491; R. v. Zeynek, ibid. 1899, S. 460. — [5]) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biol. 16, 1 (1880); 20, 419 (1884). — [6]) Tr. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 405 (1890). — [7]) A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. 34, 505 (1896).

sehen, bei Methämoglobin 1:1000 noch gut erkennbar. Ferner zeigen die Lösungen des Methämoglobins zwei Streifen zwischen *D* und *E*, die ziemlich genau die Lage der Streifen des Oxyhämoglobins besitzen, 575 und 533 $\mu\mu$; dem Anschein nach sind sie schwächer als der erste Streifen, was Jäderholm photometrisch nicht bestätigen konnte. Photographisch sind sie schon bei der Verdünnung des Blutes 1:50 kaum noch zu sehen. Sie werden nach Araki, Menzies [1]) und Rost, Franz und Heise durch geringe Verunreinigungen von Oxyhämoglobin oder Hämatin, das dieselben Streifen zeigt, bedingt und kommen gar nicht dem Methämoglobin zu. — Das alkalische Methämoglobin hat drei Streifen, an den beiden Seiten der *D*-Linie, die oft zusammenfließen, mit den Zentren 608 und 579 $\mu\mu$, und bei *E*, mit dem Zentrum 540 $\mu\mu$. Verschmelzen die ersteren beiden, was in einem 1:30 verdünnten Blut der Fall ist, so sieht man einen Streifen violettwärts von der *D*-Linie, der über diese weg bis ins Rot geht. Die beiden letzteren decken sich wieder mit den Oxyhämoglobinstreifen. Bei einer Verdünnung 1:80 sind die drei Streifen gut zu sehen, bei 1:100 beginnen sie zu verschwinden. v. Zeynek hat das Methämoglobin in alkalischer Lösung spektrophotometrisch untersucht; das Absorptionsverhältnis, an der gleichen Stelle gemessen wie beim Oxyhämoglobin, ist 1,185; das Absorptionsvermögen des Methämoglobins ist also wesentlich geringer als das des Oxyhämoglobins, was bei Blutuntersuchungen unter Umständen zu berücksichtigen ist. Der Streifen im Violett (415 $\mu\mu$) ist umgekehrt erst bei Verdünnungen des Blutes 1:800 abgegrenzt zu sehen. Etwa bei *F* (493 $\mu\mu$) ist auf den Photographien eine schwache Verdunkelung zu sehen.

Durch Zusatz kleiner Mengen von löslichen Fluorsalzen zu einer Methämoglobinlösung wird das Spektrum etwas verändert. Der Streifen im Orange wird etwas violettwärts verschoben und wird breiter und intensiver, und der Streifen im Blaugrün ist ebenfalls violettwärts verschoben (Rost, Franz und Heise).

Das Acidhämoglobin.

Wenn Säuren auf Hämoglobin einwirken, so wird dasselbe zerlegt; durch stärkere Säuren oder bei längerer Einwirkung zerfällt es in Hämatin und Globin. Durch vorübergehende Wirkung schwacher organischer oder äußerst verdünnter Mineralsäuren entsteht dagegen zunächst ein Zwischenprodukt, das Acidhämoglobin. Diese Tatsachen sind bereits von Hoppe-Seyler [2]) und Stokes beobachtet, dann sehr eingehend von Preyer [3]), später von Straßburg [4]) untersucht worden;

---

[1]) E. A. Menzies, Journ. of Physiol. **17**, 402 (1895). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **29**, 233 (1864); Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1865, S. 65. — [3]) W. Preyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868); Blutkristalle, Jena 1871. — [4]) G. Straßburg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 454 (1871).

www.ndpool.com.cn

aber man hat das Acidhämoglobin immer als Methämoglobin aufgefaßt und die Säuren auf eine Stufe mit dem Ferricyankalium, Amylnitrit usw. gestellt. Erst Harnack[1]) hat es als einen eigenen Körper erkannt und damit eine ganze Reihe von Tatsachen verständlicher gemacht. Das Acidhämoglobin ist braun wie die Methämoglobinlösungen und hat auch ein ganz ähnliches Spektrum wie das Methämoglobin: es zeigt die beiden Streifen des Oxyhämoglobins im Grün und daneben einen Streifen im Rot. Dieser letztere aber liegt weiter nach dem roten Ende als der des Methämoglobins, nämlich an beiden Seiten der *C*-Linie, während der Methämoglobinstreifen nur die *C*-Linie erreicht und der ebenfalls leicht damit zu verwechselnde Streifen des sauren Hämatins noch mehr nach Rot hin liegt. — Das Acidhämoglobin charakterisiert sich demnach auch spektroskopisch als ein Zwischenglied zwischen dem Oxyhämoglobin und dem Hämatin, und dasselbe gilt von seinem Verhalten zu dem Sauerstoff; je mehr Säure man zu dem Hämoglobin hinzusetzt, desto weniger Sauerstoff vermag es nach Straßburg zu binden. Ob es durch Alkalien oder andere Mittel wieder in Hämoglobin oder Oxyhämoglobin zurückverwandelt werden kann, ist unklar, da es, wie gesagt, bisher immer mit dem Methämoglobin vermengt wurde. — Von großer Bedeutung ist, daß auch anhaltende Einwirkung von Kohlensäure zur Bildung von Acidhämoglobin führt. Manche Beobachtungen von Hoppe-Seyler, Bohr u. a. finden vielleicht dadurch ihre Erklärung.

Alkalien sollen ein ähnliches Umwandlungsprodukt machen, das Kathämoglobin[2]), das sich auch spektroskopisch als ein Mittelding zwischen Hämoglobin und Hämatin darstellt.

Das Kohlenoxydhämoglobin.

Ebenso wie mit dem Sauerstoff geht das Hämoglobin eine Verbindung mit dem Kohlenoxyd ein; sie ist unter Bestätigung älterer Untersuchungen von Lothar Meyer, der 1858 die Verdrängung des Sauerstoffs aus dem Blute durch ein gleiches Volum Kohlenoxyd beobachtete, zuerst von Hoppe-Seyler[3]) beschrieben worden. Das Kohlenoxydhämoglobin unterscheidet sich von dem Oxyhämoglobin durch seine hellere, mehr kirschrote Farbe; der Schaum ist violett. Die Kristalle sind mit denen des Oxyhämoglobins isomorph, sehen aber dunkler, mehr bläulich aus. Nach Ewald[4]) zeigen sie zum Teil einen schwachen, zum Teil aber einen sehr schönen Pleochroismus, indem die Farbe bei wechselnder Nicolstellung von Purpurrot in nahezu Weiß umschlägt. Die Absorptionsstreifen sind denen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich,

[1]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem **26**, 558 (1899). — [2]) K. H. L. v. Klaveren, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 293 (1901). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, S. 52; Med.-chem. Untersuchungen, S. 169 (1867). — [4]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biolog. **22**, 459 (1886).

www.ibtool.com.cn

nur sind sie etwas verschoben (570, 542, 416 $\mu\mu$), der erste Streifen ist etwas schärfer begrenzt, der zweite Streifen ist weniger intensiv; an derselben Stelle gemessen, wie beim Oxyhämoglobin, fanden Hüfner und Külz[1]) den Quotienten der Absorptionskoeffizienten nur 1,13. Lösungen von Kohlenoxydhämoglobin und frisches, kohlenoxydhaltiges Blut zeigten keine Differenzen, ebensowenig Blutarten verschiedener Tiere. Die Differenzen gegen das Oxyhämoglobin sind nur erkennbar, wenn die Lösungen direkt verglichen werden können, und auch dann minimal.

Die wichtigste Eigenschaft des Kohlenoxydhämoglobins ist aber seine größere Festigkeit. Es gibt das Kohlenoxyd nur schwer an das Vakuum ab; seine Dissoziation ist nach Hüfner[2]) 33mal kleiner als die des Oxyhämoglobins. Für eine 11 prozentige Lösung bei einer Temperatur von 35° gibt Hüfner folgende Tabelle, die den Partiardruck des Kohlenoxyds in Millimetern Quecksilber und den Anteil des frei gewordenen Kohlenoxyds in Prozenten angibt:

| | | |

www.ibook.com.cn

durchsichtiger Fall des chemischen Gleichgewichtes. Er gibt eine genaue Tabelle[1]), aus der die Menge des Kohlenoxydhämoglobins für jede Konzentration zu ersehen ist. Bei einem CO-Gehalt der Luft von 0,05 Proz. ist der Partiardruck des Sauerstoffs 545 mal größer, und doch sind 27 Proz. des Hämoglobins von dem Kohlenoxyd gebunden. Nach Dreser[2]) erfolgt der Tod, wenn etwa die Hälfte des Hämoglobins zu Kohlenoxydhämoglobin wird; wird diese Grenze nicht erreicht, so tritt nach Dreser, Hoppe-Seyler[3]) und Hüfner[4]) Erholung ein, indem das Kohlenoxyd durch die Massenwirkung des schwächeren Sauerstoffs verdrängt wird.

Infolge dieser größeren Festigkeit leistet das Kohlenoxydhämoglobin den Reduktionsmitteln stärkeren Widerstand und wird, wie Hoppe-Seyler[3]) zuerst beobachtete, durch Schwefelammonium und das Stokessche Reagens im Unterschied von Oxyhämoglobin nicht reduziert. Da die Streifen des Kohlenoxyd- von denen des Oxyhämoglobins spektroskopisch schwer zu unterscheiden sind, ist dieses Ausbleiben der Reduktion zu Hämoglobin das beste Mittel zum Nachweis des Kohlenoxyds im Blute bei Vergiftungen[5]). Ebenso wird es viel schwerer in Methämoglobin verwandelt; Weyl und Anrep[6]) haben beobachtet, daß Hydrochinon und Brenzcatechin Oxyhämoglobin schnell in Methämoglobin verwandeln, Kohlenoxydhämoglobin dagegen nicht; eine Jodjodkaliumlösung macht aus Oxyhämoglobin sofort Methämoglobin; aus Kohlenoxydhämoglobin erst in vier Tagen; bei Kaliumpermanganat ist die Differenz 6 und 24 Stunden. Auch gegen verschiedene fällende Reagenzien, durch die das Hämoglobin bei der Fällung zerlegt wird, ist das Kohlenoxydhämoglobin viel resistenter; nach Hoppe-Seyler, Salkowski[7]) und Wahl[8]) bewahrt Kohlenoxydhämoglobin bei der Fällung mit Natronlauge, Natronlauge + Chlorcalcium, Gerbsäure oder Ferocyanwasserstoffsäure lange seine schöne rote Farbe, während anderes Hämoglobin rasch zersetzt wird und eine schmutzige, braun-grünliche Färbung annimmt. Dasselbe ist nach Salkowski[9]) der Fall mit dem Schwefelwasserstoff, der Oxyhämoglobin in kurzer Zeit zerstört, während Kohlenoxydhämoglobin dabei seine rote Farbe und seine Spektralstreifen lange — in einem Falle 17 Jahre — bewahrt. Wenn man den Sauerstoff absorbiert und dadurch die Wirkung des Kohlenoxyds begünstigt, kann man es nach Zuntz[10]) mittels Tannin noch in einer Verdünnung von 1 : 40 000 nachweisen.

---

[1]) G. Hüfner, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **48**, 87 (1902). — [2]) Dreser, Schmiedebergs Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmakol. **29**, 110 (1891). — [3]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1865, S. 52; Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 121 (1877). — [4]) G. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 213. — [5]) Vgl. z. B. die Photographien von Rost, Franz u. Heise. — [6]) T. Weyl u. B. v. Anrep, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 227. — [7]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 227 (1887). — [8]) F. Wahl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 262 (1900). — [9]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 114 (1882); **27**, 319 (1899). — [10]) N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl., S. 315.

www.libtool.com.cn

Eine dem Methämoglobin entsprechende Verbindung des Kohlenoxydhämoglobins gibt es nicht[1]), da der für die Sauerstoffverbindungen charakteristische Unterschied zwischen Ferro-Peroxyd und Ferri-Eisen hier nicht in Betracht kommt. Doch geben Küster[2]) und Bardachzi[3]) an, daß die größere Festigkeit des Kohlenoxydhämoglobins für Kohlenoxydhämochromogen nicht gilt.

Das Stickoxydhämoglobin.

Das Hämoglobin bildet auch eine Verbindung mit einem Molekül Stickoxyd, NO, die zuerst von Hermann[4]) beschrieben worden ist. Sie ist noch beständiger als das Kohlenoxydhämoglobin, und das Stickoxyd verdrängt daher das Kohlenoxyd aus seiner Verbindung, was von Hüfner und seinen Schülern Külz, Marshall und Butterfield bei der Bestimmung der an das Hämoglobin gebundenen Kohlenoxydmenge benutzt worden ist. Eine direkte Einwirkung des Stickoxyds auf Oxyhämoglobin ist unmöglich, da sich das Stickoxyd dabei zu Salpetersäure oder salpetriger Säure oxydiert, die das Hämoglobin zersetzt. Durch Hinzufügung von Harnstoff zu der Lösung ist es indessen Hüfner und Külz[5]), von Barythydrat Hermann gelungen, auch aus Oxyhämoglobin Stickoxydhämoglobin zu machen, und ebenso entsteht es bei Einwirkung von NO auf Methämoglobin bei Gegenwart von Harnstoff. Das Stickoxydhämoglobin bildet Kristalle, die denen des Oxyhämoglobins isomorph sind; seine Lösungen sind hellrot und besitzen nach Hermann keinen Dichroismus. Im Spektrum zeigt es die gleichen Streifen wie das Kohlenoxydhämoglobin, nur etwas nach dem roten Ende verschoben, also dem Oxyhämoglobin ähnlicher. Es ist ebensowenig reduzierbar wie Kohlenoxydhämoglobin.

Das Sulfhämoglobin.

Hoppe-Seyler[6]) zeigte zuerst, daß bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin eine Zerstörung des Hämoglobinmoleküls unter Auftreten einer grünen Verfärbung Platz greift; die dabei gebildete Verbindung wird von ihm und Araki[7]) als Schwefelmethämoglobin bezeichnet. Daneben war auch von einem wirklichen Sulfhämoglobin mit höherem Schwefelgehalt und einem Streifen im Rot die Rede[8]); doch hat erst Harnack[9]) den wahren Sachverhalt fest-

---

[1]) H. Bertin-Sans u. J. Moitessier, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **113**, 210 (nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **22**, 90 [1892]). — [2]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 165 (1910). — [3]) Fr. Bardachzi, ibid. **70**, 207 (1910). — [4]) L. Hermann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1865, S. 469. — [5]) G. Hüfner u. R. Külz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 366 (1883). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1863, Nr. 28. — [7]) Trasaburo Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 405 (1890). — [8]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, S. 151 (1866). — [9]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899).

www.libtool.com.cn

gestellt. Danach bildet sich in der Tat bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf reduziertes Hämoglobin Sulfhämoglobin, das allerdings noch nicht rein dargestellt ist. Es zeigt erstens den Streifen des reduzierten Hämoglobins im Grün, außerdem aber einen deutlichen Absorptionsstreifen im Orangerot, etwa bei 621, zwischen *C* und *D*, näher zu *C* hin, ohne *C* indessen zu erreichen; er liegt also bedeutend mehr nach dem violetten Ende hin als die bekannten Streifen des Methämoglobins oder gar des Hämatins. Bei der Umwandlung von Hämoglobin in Sulfhämoglobin wird die Flüssigkeit dunkler rot. Harnack zeigte auch, daß es sich wirklich um eine Verbindung des Hämoglobins mit Schwefelwasserstoff handelt und daß sich in umgewandelten Hämoglobinen, dem Acid- und Methämoglobin, kein Sulfhämoglobin bildet. Ob sich das Hämoglobin aus der Schwefelwasserstoffverbindung wieder regenerieren läßt, konnte nicht festgestellt werden, doch ist es wohl wahrscheinlich. — Wirkt Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin ein oder auf Hämoglobin bei Gegenwart von Luft, so bildet sich anfangs zwar ebenfalls Sulfhämoglobin und dann zeigt das Spektrum, wie auf der Photographie von Rost, Franz und Heise, den oben beschriebenen Sulfhämoglobinstreifen und neben ihm die Streifen des Oxyhämoglobins. Weiterhin tritt aber, wie schon erwähnt, eine totale Zerstörung des Hämoglobins ein, die so weit geht, daß gar keine Substanzen von charakteristischer Spektralabsorption übrig bleiben; Araki konnte auch kein normales Hämatin darstellen. Die Lösung nimmt dabei eine schmutzig grünliche Verfärbung an, die aber nicht auf einer bestimmten färbenden Substanz beruht. Die Ursache dieser völligen Zersetzung ist wahrscheinlich ein durch die kombinierte Wirkung des Sauerstoffs und Schwefelwasserstoffs zustande kommender schneller Wechsel von Oxydation und Reduktion. — Nach Clarke und Hurtley[1]) sollen auch ein Selenhämoglobin und ein Kohlenoxydsulfhämoglobin existieren.

Das Carbohämoglobin.

Bohr[2]) hat eine Reihe von lockeren Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlendioxyd beschrieben; rein dargestellt ist dies Carbohämoglobin noch nicht; im Spektrum zeigt es nach Torup[3]) einen Streifen bei 553, während der des reduzierten Hämoglobins bei 559 seine größte Intensität hat. Bohr unterscheidet, wie beim Oxyhämoglobin, verschiedene Carbohämoglobine von verschiedenem Kohlensäurebindungsvermögen. Doch ist es sehr schwer zu sagen, wie weit dabei Vermengungen mit Acidhämoglobin, also verändertem Hämoglobin, mit

[1]) T. Wood Clarke u. W. H. Hurtley, Journ. of Physiol. **36**, 62 (1907). — [2]) Chr. Bohr, Festschrift für Ludwig, S. 164 (nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **17**, 115 [1887]); Skandinav. Arch. f. Physiol. **3**, 47 (1891); **8**, 161 (1898). — [3]) Sophus Torup, Malys Jahresber. f. Tierchem. **17**, 115 (1887).

www.ibtbook.com.cn

untergelaufen sind, das ja durch die Kohlensäure wie durch andere Säuren entsteht. Jedenfalls kann das Carbohämoglobin nicht ohne weiteres den bisher besprochenen Verbindungen des Hämoglobins an die Seite gesetzt werden, da Sauerstoff und Kohlensäure sich nicht gegenseitig verdrängen, also wohl kaum an der gleichen Stelle angreifen können, und da nach Bock[1]) und Bohr auch Kohlenoxyd- und Methämoglobin in derselben Weise Kohlensäure binden. Die Angaben Bohrs über das wechselnde Bindungsvermögen des Carbohämoglobins für Sauerstoff legen den Gedanken an eine partielle Überführung in Acidhämoglobin sehr nahe (s. S. 349 u. 358). — Das Bindungsvermögen für Kohlendioxyd ist hoch, sogar noch höher als das für Sauerstoff; die Verbindung ist sehr locker und noch stärker dissoziiert als das Oxyhämoglobin.

Das Cyanmethämoglobin.

Nachdem schon früher Hoppe-Seyler[2]) eine Verbindung von Blausäure mit Hämoglobin erwähnt hatte, die das Spektrum des Oxyhämoglobins zeigt, hat Kobert[3]) einen Körper beschrieben, den er Cyanmethämoglobin nennt und der entsteht, wenn man Blausäure oder ein Salz derselben auf eine Methämoglobinlösung einwirken läßt. Dabei wird die vorher braune Lösung schön hellrot mit einem, besonders in dünnen Schichten deutlichen Stich ins Gelbe. v. Zeynek[4]) hat den Körper kristallinisch dargestellt und ihn auch spektrophotometrisch genauer untersucht. Er hat bei neutraler und alkalischer Reaktion ein breites Band im Grün, das nach Kobert und v. Zeynek bei 535 $\mu\mu$ seine größte Intensität hat gegen 547 beim reduzierten Hämoglobin. Auf der Photographie von Rost, Franz und Heise scheint es mehr nach dem Rot zu liegen. Das Absorptionsverhältnis, an der Hüfnerschen Stelle gemessen, beträgt nach Bock und v. Zeynek 1,29. Das Cyanmethämoglobin enthält 1 Mol. = 0,158 Proz. Blausäure auf 1 Mol. Hämoglobin. Gegen reduzierende Agenzien, sowie gegen die Fäulnis erwies sich das Cyanmethämoglobin sehr resistent.

Wie v. Zeynek[4]), Haldane[5]) und Leers[6]) gezeigt haben, ist das Cyanmethämoglobin identisch mit dem Photomethämoglobin Bocks[7]), das dieser durch intensive Einwirkung von Sonnenlicht auf Methämoglobinlösungen erhielt. Das Sonnenlicht macht aus dem Ferricyankalium, das dem Methämoglobin von der Darstellung her anhaftet, Blausäure frei, und diese verbindet sich mit dem Methämoglobin.

---

[1]) Joh. Bock, Skandinav. Arch. f. Physiol. 8, 363 (1898). — [2]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters., S. 169 (1867). — [3]) R. Kobert, Cyanmethämoglobin und der Nachweis der Blausäure, Stuttgart 1891; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 82, 603 (1900). — [4]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 426 (1901). — [5]) J. Haldane, Journ. of Physiol. 25, 230 (1900). — [6]) O. Leers, Biochem. Zeitschr. 12, 252 (1908). — [7]) J. Bock, Skandinav. Arch. f. Physiol. 6, 229 (1895).

www.libtool.com.cn

Andere Hämoglobinverbindungen.

Eine Verbindung des Hämoglobins mit Acetylen ist von Liebreich und Bistrow[1]) beschrieben worden. Kobert[2]) beschreibt Verbindungen des Methämoglobins mit Wasserstoffsuperoxyd, Rhodansalzen und Nitriten. Auf diesen letzteren beruht nach ihm die rote Farbe von Fleisch, dem Nitrite zur Konservierung zugesetzt sind. — Rein dargestellt sind diese Verbindungen bisher nicht.

Die Kristalle des Hämoglobins und Oxyhämoglobins.

Das Oxyhämoglobin ist der am leichtesten kristallisierende von allen Eiweißkörpern und daher am längsten in dieser Form bekannt. Zur Darstellung werden zunächst die roten Blutkörperchen durch wiederholtes Dekantieren, am besten auf der Zentrifuge, unter Zusatz von Kochsalzlösung vom Plasma bzw. Serum befreit und dann das Hämoglobin aus ihnen in Freiheit gesetzt, d. h. das Blut lackfarben gemacht. Es geschieht dies entweder durch Verdünnen mit Wasser oder durch wiederholtes Gefrierenlassen und Wiederauftauen, oder am häufigsten durch Zusatz einer kleinen Menge von Äther, den man dann langsam verdunsten läßt. Schuurmans-Stekhoven[3]) zerstört die Blutkörperchen ohne chemischen Zusatz, rein mechanisch durch Schütteln mit Asbestflocken.

Wenn man eine derartige Hämoglobinlösung in die Kälte stellt, so kristallisiert sie bei den am leichtesten kristallisierenden Blutarten von selbst; kleine Mengen scheiden sich z. B. beim langsamen Eindunsten unter dem Objektträger, wie Ewald[4]) und Friboes[5]) beschreiben, in gut ausgebildeten Kristallen aus. Bei größeren Portionen ist dagegen in der Regel ein Zusatz von Alkohol erforderlich; nach Hoppe-Seylers[6]) Vorschrift kühlt man das lackfarbene Blut auf 0° ab, setzt $^1/_4$ Vol. ebenfalls auf 0° abgekühlten Alkohols hinzu und läßt einige Tage bei — 5 bis — 10° stehen. Dann löst man die Kristalle in wenig auf 35° erwärmten Wassers, filtriert von den ungelöst bleibenden Resten, den Stromata der Blutkörperchen, ab und setzt die Lösung unter erneutem Alkoholzusatz wieder der Kälte aus; in dieser Weise kann man noch mehrmals umkristallisieren und erhält so ein sehr reines, aschefreies Präparat. Abänderungen dieser Vorschrift stammen von Zinnofsky[7]), der das Blut ohne vorherige Entfernung des Serums durch Ätherzusatz lackfarbig machte und die Stromata dann durch Auflösen in sehr ver-

---

[1]) O. Liebreich u. A. Bistrow, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **1**, I, 220 (1868). — [2]) R. Kobert, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 603 (1900). — [3]) Schuurmans-Stekhoven, Malys Jahresber. f. Tierchem. **31**, 212 (1901). — [4]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **22**, 459 (1886). — [5]) W. Friboes, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**, 434 (1903). — [6]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters., S. 169 (1867); Handbuch der physiol.-chem. Analyse. — [7]) O. Zinnofsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 16 (1885).

www.ABOSOA.COM.CH

dünntem Ammoniak und vorsichtiges Neutralisieren mit Salzsäure beseitigte, und von Jaquet[1]), der bei Hühnerblut $^1/_8$ Vol. Äther bei 35° zusetzte, da die kernhaltigen Blutkörperchen sonst eine Gallerte bilden. Schuurmans-Stekhoven füllt das lackfarbig gemachte Blut in einen Dialysierschlauch und hängt diesen in Alkohol von 45 Proz.; sobald die Kristallisation beginnt, nimmt er das Blut heraus und stellt es in Eis. Er schränkt so den Zusatz von Alkohol möglichst ein. Reichert[2]) setzt etwas Ammoniumoxalat hinzu, wodurch die Kristallisationsfähigkeit sehr erhöht wird.

Nach einer ganz anderen Methode erhielt Schulz[3]) Hämoglobinkristalle. Er versetzte, wie bei dem Hofmeisterschen Verfahren zur Kristallisation des Eieralbumins, lackfarben gemachten Blutkörperchenbrei mit dem gleichen Volum gesättigter Ammonsulfatlösung und filtrierte von dem Niederschlag von Globulin usw. ab. Im Filtrat kristallisierte das Hämoglobin aus und konnte in der gleichen Weise mehrmals umkristallisiert werden. Es erwies sich, um ein zu rasches Kristallisieren zu verhindern, als vorteilhaft, den Zusatz unter Eiskühlung vorzunehmen und dann erst bei Zimmertemperatur kristallisieren zu lassen. Das Präparat zeigt schöne, von organischen Beimengungen freie Kristalle, enthält aber Ammonsulfat, von dem es durch die Dialyse befreit werden muß. Nach Schulz[4]) erhält man bei der Kristallisation von Serumalbumin aus hämoglobinhaltigem Serum gelegentlich Hämoglobin zwischen den Albuminkristallen.

Gut kristallisieren nach Hoppe-Seyler die schwer löslichen Hämoglobine aus dem Blute von Hund, Pferd, Meerschweinchen, Eichhörnchen, der Ratte; ferner das aus Vogelblut, von Gans, Ente und Taube. Die leicht löslichen Hämoglobine kristallisieren dagegen schlechter, so die aus dem Blute von Mensch, Rind, Schaf, Schwein, Kaninchen, etwas besser aus dem von Maus, Maulwurf, Fledermaus. Doch sind auch diese alle kristallinisch dargestellt worden, zuletzt das Hämoglobin der Katze von Krüger[5]) und Abderhalden[6]). Weitere Angaben über die Hämoglobinkristalle einer großen Menge von Tieren geben Preyer[7]), Kobert[8]) und vor allem Reichert und Brown[9]).

Bei diesen Untersuchungen hat sich nun ergeben, daß die Kristallformen bei den Tieren verschieden sind, daß sie also ein Artmerkmal

---

[1]) A. Jaquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 289 (1889). — [2]) E. T. Reichert, Americ. Journ. of Physiol. **9**, 97 (1903). — [3]) F. N. Schulz, ibid. **24**, 449 (1898). — [4]) Derselbe, Die Kristallisation von Eiweißstoffen. Jena, Fischer, 1901; daselbst Literatur. — [5]) Fr. Krüger, Zeitschr. f. Biol. **26**, 452 (1890); Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 256 (1898). — [6]) E. Abderhalden, ibid. **24**, 545 (1898). — [7]) W. Preyer, Blutkristalle, Jena 1871. — [8]) H. U. Kobert, Zeitschr. f. angewandte Mikroskopie **5**, 6—10 (1900). — [9]) E. T. Reichert u. A. B. Brown, Differentiation and Specificity of corresponding Proteins etc. Crystallography of Hämoglobins. Washington 1910 (große Monographie); vgl. auch W. Friboes, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**, 434 (1903); A. Uhlik, ibid. **104**, 64 (1904).

www.biblio.unibe.ch

darstellen so gut wie die anatomischen Eigentümlichkeiten der Tiere. Meist handelt es sich um Tafeln, Platten, Prismen oder Nadeln, die dem rhombischen System angehören; das Hämoglobin des Eichhörnchens kristallisiert nach Hoppe-Seyler im hexagonalen System, das des Meerschweinchens in Tetraedern. Aber auch bei ein und derselben Tierart, z. B. beim Menschen, kommen verschiedene Kristalle vor, die beim Umkristallisieren ineinander übergehen können (Reichert, Friboes, Uhlik). Die verschiedene Kristallform ist indessen nicht das einzige unterscheidende Merkmal zwischen den verschiedenen Hämoglobinen, auch die Löslichkeit wechselt. Nach Preyer zerfließt Rinderhämoglobin an der Luft; während das des Eichhörnchens sich erst in 597 Tln. Wasser löst, das des Raben in kaltem Wasser kaum aufgelöst werden kann. In der Wärme ist die Löslichkeit viel größer, von Hundehämoglobin lösen sich in 100 Tln. Wasser bei 5° nur 2 Tle., bei 18° 12 bis 15 Tle. Bei den biologischen Reaktionen (Präzipitierung, Anaphylaxie) zeigen die Hämoglobine Artspezifizität.

Daraufhin nun aber anzunehmen, daß auch die durch oftmaliges Umkristallisieren gereinigten Hämoglobine differente Körper sind, ist nicht gestattet. Hoppe-Seyler[1]) und Kobert[2]) nehmen an, daß im lebenden Blute besondere Körper anzunehmen seien, das Phlebin und Arterin, aus denen das reduzierte und Oxyhämoglobin erst durch eine Umwandlung hervorgehen. Uhlik spricht im Gegensatz zu dem reinen Hämoglobin von den Molekularkomplexen der Kristalle. Andererseits ist eine Beeinflussung der Kristallform durch Beimengungen sehr möglich. Es ist schon früher (S. 49) darauf hingewiesen, daß nach einer Rechnung Abderhaldens selbst einmal umkristallisiertes Hämoglobin noch bis zu 15 Proz. anderes Eiweiß als Verunreinigung enthalten kann. Auch hat das Hämoglobin der Tiere mit kernhaltigen Blutkörperchen, also der Vögel, Reptilien usw., bisher auch nach wiederholtem Umkristallisieren immer noch Phosphor enthalten, eine Verunreinigung durch die Nucleinsäure des Kernes. Auch die Beeinflussung der Kristallisation durch die Entfernung des Kalks (s. oben, Reichert) spricht in diesem Sinne. Jedenfalls wird man sich immer erinnern müssen, daß die Blutkristalle und das Hämoglobin als chemischer Körper nicht identisch sind.

Physiologisch wichtig ist eine hierher gehörige Beobachtung von Barcroft und Camis[3]). Es ist oben mitgeteilt, daß das maximale Bindungsvermögen für Sauerstoff von reinem Hämoglobin und allen Blutarten identisch ist. Das gilt aber nach Barcroft und Camis nicht für die Dissoziationskurve des Hämoglobins bei wechselndem Sauerstoffdruck. Diese wird vielmehr sehr stark durch die Anwesenheit anderer

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 477 (1889). — [2]) H. U. Kobert, Zeitschr. f. angewandte Mikroskopie **5**, 6—10 (1900); R. Kobert, Deutsche Ärztezeitung 1900, Heft 18. — [3]) J. Barcroft und M. Camis, Journ. of Physiol. **39**, 118 (1909).

Körper im Blute beeinflußt, von Salzen und besonders von Kohlensäure. Kohlensäure erhöht z. B. die Dissoziation des Oxyhämoglobins bei sehr niederem Drucke, erleichtert also die Abgabe von Sauerstoff am Orte des Bedarfs, in den Kapillaren der Körpergewebe. Der Chemiker also, den die Dissoziation des Oxyhämoglobins als physikalisch-chemischer Gleichgewichtsvorgang interessiert, wird mit einem besonders reinen Hämoglobin arbeiten müssen, der Physiolog, der die Gesetze der Sauerstoffversorgung im tierischen Organismus studieren will, darf nur mit möglichst unverändertem Blut experimentieren. Beide Postulate sind nicht immer erfüllt worden.

Zur Darstellung der Hämoglobinkristalle dürfte sich wohl am besten das Blut von Hunden oder Pferden eignen; auch Schweinebluthämoglobin kristallisiert nach Otto[1]) gut, ist aber sehr löslich.

Schwieriger ist es, das viel löslichere reduzierte Hämoglobin zur Kristallisation zu bringen. Zuerst gelang es Kühne[2]), später Gscheidlen[3]), Ewald[4]), Nencki[5]), Gürber[6]) u. a. Gscheidlen empfiehlt, das Blut erst der Fäulnis auszusetzen, die dem Hämoglobin (s. oben) nichts anhaben kann. Gürber entfernt störende Stoffe durch Dialyse. Die Methode ist die gleiche wie beim Oxyhämoglobin. Genauere Messungen der Winkel usw. hat v. Lang[7]) vorgenommen. Bei den schlecht kristallisierenden Blutarten sind die Kristalle meist nur mikroskopisch sichtbar, aus Pferdeblut erhielten Hüfner und Bücheler[8]) dagegen schöne, große Nadeln von 2 bis 3 mm Länge und 0,5 mm Dicke; Gscheidlen hat einmal einen Hämoglobinkristall von 3,5 cm Länge dargestellt.

Das optische Verhalten der Kristalle ist von Preyer, dann genauer von Ewald[9]) untersucht worden. Sie sind undurchsichtig, seidenglänzend und doppelbrechend; ferner haben sie einen sehr ausgesprochenen Pleochroismus. Am schönsten zeigen ihn die Kristalle des reduzierten Hämoglobins; bei Betrachtung mit nur einem Nicol haben sie drei sehr differente Achsenfarben; blaupurpurn, rotpurpurn, farblos. Die Oxyhämoglobinkristalle zeigen den Pleochroismus weniger gut, aber immerhin deutlich, indem sie je naeh der Stellung des Nicols bald dunkel scharlachrot, bald hell gelbrot aussehen. Auch die anderen, später zu erwähnenden Hämoglobinderivate geben dieselbe Erscheinung: das Methämoglobin ist dunkel schwarzbraun und hell gelbbraun, bei dünnen Kristallen farblos, das Kohlenoxydhämoglobin purpurn und weiß, das Hämin dunkel schwarzbraun und hell gelbbraun. Ferner

[1]) J. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 57 (1882). — [2]) W. Kühne, Virchows Archiv 34, 423 (1865). — [3]) R. Gscheidlen, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 16, 421 (1878). — [4]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biolog. 22, 459 (1886). — [5]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 19, I, 28 u. 410 (1886). — [6]) Gürber, Sitzungsber. d. physik.-mediz. Ges. zu Würzburg (1893), Separatabdruck. — [7]) T. v. Lang, Wiener Akademie 46, 1862 (nach Preyer). — [8]) G. Hüfner u. Bücheler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 358 (1884). — [9]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. 22, 459 (1886).

www.libtool.com.cn

zeigen sie entsprechend der Achsenrichtung auch verschiedene Spektralerscheinungen, indem die Streifen nach dem roten oder dem violetten Ende des Spektrums verschoben sind. Ewald erinnert daran, daß derartige Erscheinungen auch bei Auflösungen eines und desselben Körpers in Lösungsmitteln von verschiedenem Dispersionsvermögen beobachtet worden sind, und betont, wie vorsichtig man infolgedessen sein müsse bei der Beurteilung kleiner spektroskopischer Differenzen, wie sie die Hämoglobinderivate unter verschiedenen Verhältnissen oft zeigen.

Durch Liegen, Eintrocknen, Alkoholwirkung usw. werden die Kristalle denaturiert und in Pseudomorphosen verwandelt; doch können sie einen Teil ihrer optischen Eigenschaften, z. B. die Doppelbrechung[1]), dabei noch eine Zeitlang bewahren. Derartige Kristalle, die unter Alkohol unlöslich geworden waren, dagegen die Spektralerscheinungen und die Doppelbrechung noch deutlich erkennen ließen, hat Nencki[2]) als Parahämoglobin bezeichnet.

Anhang.

Das Hämocyanin.

An Stelle des eisenhaltigen Hämoglobins ist bei Kephalopoden in der Blutflüssigkeit ein kupferhaltiges Proteid enthalten, das von Frédéricq[3]) entdeckt und Hämocyanin genannt wurde. Später ist es von Henze[4])[5]) untersucht worden, der es zuerst rein darstellte. Das Hämocyanin läßt sich nach der Hofmeister-Hopkinsschen Methode für die Albumine in gut ausgebildeten Kristallen erhalten. Die Analyse ergab Henze[4]);

C 53,66, H 7,33, N 16,09, S 0,86, Cu 0,38, O 21,67 Proz.

Es gab alle Farben- und Fällungsreaktionen der Eiweißkörper, die Biuretreaktion ohne Kupferzusatz. Von Spaltungsprodukten sind Histidin, Lysin und Glutaminsäure gefunden[5]), Arginin vermißte Henze. Von dem Stickstoff kommen 5,78 Proz. auf Ammoniak, 27,65 Proz. sind durch Phosphorwolframsäure fällbar. Ein Kohlehydrat fehlt. Hämocyanin ist in Wasser löslich, ebenso in Salzlösungen und Alkalien. Magnesiumsulfat salzt nicht aus, die Grenzen für Ammonsulfat sind 3,5 und 10. Die Koagulationstemperatur beträgt 68 bis 72°. Gegen Säuren ist es so empfindlich wie Hämoglobin, indem es in Eiweiß und Kupfer zerlegt wird. Doch ist das Hämocyanin kein Kupfersalz, da es ungespalten die Reaktion des Kupferions nicht gibt.

Das Hämocyanin vermag Sauerstoff zu binden und gibt ihn beim Durchleiten von Wasserstoff, Kohlenoxyd und besonders Kohlendioxyd[3]) wieder ab. In reduziertem Zustande ist es farblos, im sauerstoffhaltigen Zustande dagegen zeigt es ein schönes, reines Blau, im Spektrum

[1]) W. Preyer, Blutkristalle, Jena 1871. — [2]) M. Nencki, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 20, 332 (1885). — [3]) L. Frédéricq, Arch. de Zool. expér. 7, 535 (1878). — [4]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 370 (1901) (daselbst die ältere Literatur). — [5]) Derselbe, ibid. 43, 290 (1904).

konnte Krukenberg[1]) keine Absorption wahrnehmen. Das Sauerstoffbindungsvermögen ist noch nicht genauer bestimmt worden, ist aber nach Henze jedenfalls geringer als das des Hämoglobins. — Das Hämocyanin ist der einzige Eiweißkörper im Blut der Kephalopoden, deren Respiration es vermittelt. Außerdem kommt Hämocyanin bei manchen Krebsen vor[2]). Alsberg und Clark[3]) stellten es aus dem Blut von Limulus Polyphemus dar, erhielten aber ein Präparat von ganz anderer Zusammensetzung als das Henzesche. Sie fanden

C 48,94, H 7,10, N 16,18, S 1,56, Cu 0,28, O 25,94 Proz.

Auch die Löslichkeitsverhältnisse waren andere, und das Hämocyanin kristallisierte nicht. Wenn es sich trotzdem um ein reines Präparat gehandelt hat, muß es also mehrere Hämocyanine geben.

Halliburton[4]) gibt eine Zusammenstellung der Tiere, bei denen bisher Hämocyanin gefunden wurde.

Phykoerythrin und Phykocyan.

Das Phykoerythrin ist ein roter Farbstoff, der in Florideen, Meeresalgen, enthalten ist und beim Absterben der Zellen sich häufig in Kristallen abscheidet. Molisch[5]) erkannte ihn als Eiweiß, vermochte ihn zu isolieren und aus seiner Lösung auskristallisieren zu lassen.

Ein ähnlicher Körper ist das Phykocyan, ein blauer Farbstoff aus Cyanophyceen. Es gelang Molisch[6]), ihn nach Hofmeisters Methode für die Kristallisation der Albumine in schönen Kristallen zu erhalten, die dem monoklinen System angehören. Sie geben die Millonsche und die Xanthoproteinreaktion, werden durch Alkohol in Pseudomorphosen verwandelt und färben sich mit sauren und basischen Farben.

Farbstoff aus den Flossen von Crenilabrus pavo.

v. Zeynek[7]) hat bei dem Fisch Crenilabrus pavo während des Frühjahres einen blauen Farbstoff beobachtet. Er konnte ihn isolieren und durch seine Zusammensetzung und seine Reaktionen als Eiweißkörper charakterisieren.

IV. Die Glykoproteide.

Die Glykoproteide sind Eiweißkörper, unter deren Spaltungsprodukten sich ein Kohlehydrat oder das Derivat eines solchen befindet.

Die Eigenschaften dieses Kohlehydrats sind schon in Kap. III besprochen worden. Es ist Glucosamin, das nur bei dem Mucin des

[1]) F. C. W. Krukenberg, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880, Nr. 23. — [2]) E. v. Dungern, Die Antikörper, Jena 1902. — [3]) C. L. Alsberg u. E. D. Clark, Journ. of Biol. Chem. 8, 1 (1910). — [4]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 6, 300 (1885). — [5]) H. Molisch, Botanische Zeitung 1894, S. 177. — [6]) Derselbe, ibid. 1895, S. 131. — [7]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 148 (1901); 36, 568 (1902).

www.hotool.com.cn

Froschlaiches durch Galaktosamin[1]) ersetzt ist. Es ist indessen dort auch schon betont worden, daß die Einfügung des Glucosamins in oder an das Eiweißmolekül noch nicht aufgeklärt ist. Beim Ovimucoid ist es Oswald[2]) gelungen, durch kurzdauernde Behandlung mit verdünnter Salzsäure direkt Glucosamin darzustellen, frühere Autoren hatten immer nicht reduzierende Kohlehydratkomplexe erhalten, aus denen erst nachträglich das Glucosamin sich abspalten ließ. Es ist daher immer angenommen worden, die prosthetische Gruppe der Glykoproteide sei ein höheres Kohlehydrat, und es sei fester an das Eiweiß gebunden, als Hämatin und Nucleinsäure. Für das Ovimucoid scheint es sich jetzt anders zu verhalten, doch müssen weitere Angaben, insbesondere über die Allgemeingültigkeit des Befundes abgewartet werden.

Zu den Glykoproteiden gehören die Schleimstoffe und ihre Verwandten, das Eieralbumin und noch ein und das andere wenig bekannte Phosphoglykoproteid. Das Eieralbumin ist bei den Albuminen beschrieben. Hier soll nur die gut kenntliche und scharf abgegrenzte Klasse der Mucine und Mucoide besprochen werden.

Die Abspaltung einer reduzierenden Substanz aus den Schleimstoffen ist von Eichwald[3]) entdeckt worden, der sie deshalb auch zuerst als aus Eiweiß und einem Zucker zusammengesetzte Körper betrachtete. Indessen erst Hammarsten war es vorbehalten, sie als einheitliche Körper zu charakterisieren und ihre Eigenschaften festzustellen. Von ihm stammt auch die Einteilung und Abgrenzung der Gruppe. Die Entwickelung unserer Kenntnis des Kohlehydratkomplexes, die wir wesentlich Fr. Müller verdanken, ist in Kap. III dargestellt.

Die Mucine und Mucoide sind saure, phosphorfreie Eiweißkörper, aus denen beim Kochen mit Säuren eine reduzierende Substanz hervorgeht. Ihre prozentische Zusammensetzung ist ausgezeichnet durch einen niedrigen Kohlenstoff- und Stickstoff-, einen hohen Sauerstoffgehalt, bedingt durch den Eintritt der sauerstoffreichen Kohlehydratgruppe. Im Zusammenhange damit steht ihre niedrige Verbrennungswärme[4]). Außerdem sind sie relativ reich an Schwefel, was jedenfalls bei einigen Glykoproteiden mit dem Gehalt an Chondroitinschwefelsäure zusammenhängt. Das Kohlehydrat steigt bis zu 37 Proz., meistens sind nur Minimalwerte bestimmt, die oft viel zu niedrig sind. Von den Farbenreaktionen geben alle Mucine die Biuretreaktion, und zwar mit violetter Farbe wie die eigentlichen Eiweiße, ferner die Xanthoprotein- und die Schwefelbleireaktion, ebenso die nach Millon und Molisch.

Über die physikalischen Eigenschaften der eigentlichen Mucine s. unten. Sie und die Mucoide werden durch Erhitzen nicht koaguliert

[1]) F. N. Schultz u. F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [2]) A. Oswald, ibid. **68**, 173 (1910). — [3]) A. Eichwald, Liebigs Ann. **134**, 177 (1865). — [4]) P. B. Hawk u. W. J. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **5**, 387 (1901).

www.ndopl.com.cn

und unterscheiden sich dadurch scharf sowohl von den nativen Eiweißen, wie von den Proteiden. Dagegen zeigen sie eine deutliche Denaturierung, indem sie durch Einwirkung von Säuren und besonders Alkalien, von Alkohol und anderen Fällungsmitteln, durch langes Liegen im ungelösten Zustande usw. ihre physikalischen Eigenschaften verändern und ihren Schleimcharakter verlieren. Diese Umwandlung oder Spaltung kann so wenig wie die Denaturierung der echten Eiweiße rückgängig gemacht werden, sondern ist eine dauernde. Die Glykoproteide sind ausgesprochene Säuren, die Lackmuspapier röten und meist durch Säuren gefällt werden. Durch beide Eigenschaften, die Nichtkoagulierbarkeit, welche die Möglichkeit einer Denaturierung nicht ausschließt, und den Charakter als Säuren, gleichen die Glykoproteide den Phosphoproteiden, von denen sie sich aber durch den mangelnden Phosphor- und den Kohlehydratgehalt scharf unterscheiden. — Als Säuren werden die meisten Glykoproteide durch Essigsäure gefällt und sind auch im Überschuß schwer löslich, viel schwerer als die anderen sauren Eiweißkörper, wie Globuline, Phospho- oder Nucleoproteide. Mineralsäuren fällen ebenfalls, lösen aber im Überschuß leichter auf. In Alkalien, kohlensauren Alkalien und in Ammoniak sind die Glykoproteide alle sehr leicht löslich und bilden mit ihnen Salze, die neutral, zum Teil auch noch sauer reagieren. Durch einen, auch ganz geringen Überschuß von Alkali werden sie sehr leicht denaturiert und zersetzt.

A. Die Mucine.

Die Mucine kommen in den meisten schleimigen Flüssigkeiten vor und bedingen dadurch deren Charakter. Sie bilden schon in sehr großer Verdünnung mehr oder weniger schleimige, fadenziehende Lösungen. Sie werden teils von Becherzellen an der Oberfläche aller Schleimhäute, der des Respirations- wie des Verdauungstractus, der Gallengänge, Harnwege usw., teils von großen Schleimdrüsen, besonders einer der Speicheldrüsen, der *Glandula submaxillaris*, abgesondert. Auch bei Wirbellosen, z. B. den Schnecken, deren Haut mit Schleim überzogen ist, sind sie verbreitet. Andere den Mucinen sehr nahestehende Körper, die den Übergang zu den Mucoiden bilden, kommen im Bindegewebe, z. B. den Sehnen, im Glaskörper, Nabelstrang usw. vor; sie werden bei den Mucoiden besprochen. Bei einigen Tieren treten statt der Mucine Phosphoproteide auf, die physikalisch den gleichen Schleimcharakter haben (vgl. S. 293).

Das Mucin der Speicheldrüse vom Rinde ist, abgesehen von älteren Untersuchungen von Obolensky[1]) und Landwehr[2]), von

[1]) Obolensky, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 590 (1871). — [2]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 371 (1881); **6**, 74 (1881); **9**, 361 (1885).

www.ibiblio.com.cn

Hammarsten[1]) und seinem Schüler Folin[2]) untersucht worden, das der Respirationsschleimhaut von Friedrich Müller[3]), das der Galle von Landwehr[4]), Hammarsten[5]), Neumeister[6]), Winternitz[7]) und Brauer[8]), die Mucine der Schnecken von Hammarsten[9]), das Mucin, das die Hülle des Froschlaiches bildet, von Giacosa[10]) und Schulz und Ditthorn[11]), das des Ingers (Myxine) von Waymouth Reid[12]), das der Eihüllen der Barscheier von Hammarsten[13]). Das Mucin der Magen- und Darmschleimhaut ist nicht genauer untersucht, das Glucosamin aus ihnen ist nach Müller dasselbe, wie das aus dem Mucin der Luftwege. Über die schleimigen Körper in Ovarialkystomen s. unten. — Folgende Analysen liegen vor:

C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.		
48,84	6,80	12,32	0,84	31,2	Speicheldrüse (Rind)	Hammarsten[1])
48,17	6,91	10,8	1,42	31,7	Sputumschleim	Müller[3])
50,3	6,84	13,62	1,71	27,53	Schnecke, Mantel	Hammarsten[9])
50,45	6,79	13,66	1,6	27,50	Schnecke, Fuß	Hammarsten[9])
52,90	7,2	9,24	1,32	29,34	Froschlaich	Giacosa[10])
43,92	6,03	8,8	—	—	Froschlaich	Schulz u. Ditthorn[11])
49,09	6,69	13,04	1,54	—	Barscheier	Hammarsten[13])
49,8	6,9	10,27	1,25	31,78	Pseudomucin (Ovarien)	Hammarsten[14])
48,55–49,65	7,47–7,64	10,92–11,16	—	—	—	Otori[15])
51,76	7,76	10,7	1,09	28,69	Paramucin (Ovarien)	Mitjukoff[16])

Ob die großen Abweichungen auf der Existenz verschiedener Mucine oder auf mangelnder Reinheit der Präparate beruhen, steht dahin. Dagegen sind sich alle Mucine in ihren Reaktionen außerordentlich ähnlich, so daß die Schilderung, die Hammersten von dem am

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 163 (1887). — [2]) O. Folin, ibid. **23**, 347 (1897). — [3]) Friedrich Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). (Daselbst seine und seiner Schüler frühere Arbeiten zusammengefaßt.) — [4]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 371 (1881); **6**, 74 (1881); **9**, 361 (1885). — [5]) O. Hammarsten, Königl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala, 15. Juni 1893 (Sep.-Abdr.). — [6]) R. Neumeister, Sitzungsber. d. Würzburger physik.-medizin. Gesellsch., 8. März 1890 (Sep.-Abdr.). — [7]) H. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 387 (1895). — [8]) L. Brauer, ibid. **40**, 182 (1903). — [9]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885). — [10]) Piero Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 40 (1882). — [11]) F. N. Schulz u. F. Ditthorn, ibid. **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901). — [12]) Waymouth Reid, Journ. of Physiol. **13**, 340 (1893). — [13]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **17**, 113 (1905). — [14]) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 194 (1882). — [15]) J. Otori, ibid. **42**, 453 (1904). — [16]) K. Mitjukoff, Dissertation, Bern, und Archiv f. Gynäkol. **49**, 42 (1895).

www.ibook.com.cn

genauesten untersuchten Mucin der Submaxillardrüse entwirft, für alle anderen ebenfalls Gültigkeit besitzt.

Bei dem Submaxillarismucin fanden Müller und Seemann[1]) 24 Proz. Glucosamin, bei dem Mucin der Respirationsschleimhaut Müller[2]) 36,9 Proz. Von anderen Spaltungsprodukten ist äußerst wenig bekannt. In unreinem Submaxillarismucin fand Obolensky[3]) Leucin und Tyrosin, bei der Fäulnis von Schneckenmucin nach Wälchli[4]) Indol und Phenol, so daß Tryptophan und Tyrosin vorhanden sein müssen.

Das Mucin ist in trockenem Zustande ein weißes, lockeres, kaum hygroskopisches Pulver und kann so jahrelang aufbewahrt werden, ohne seine Eigenschaften zu verändern. Es ist in Wasser und neutralen Salzlösungen sehr schwer löslich, in Säuren unlöslich, bildet aber auf Zusatz von Essigsäure ein zähes, klebriges Gerinnsel. Dagegen löst es sich in sehr verdünnten Alkalien zu einer neutralen, unter Umständen sogar noch schwach sauren Flüssigkeit, ist also eine ausgesprochene Säure. Diese Flüssigkeit verhält sich bei einem Mucingehalte von 0,228 Proz. noch wie eine typische Schleimlösung, sie ist klebrig, dickflüssig und fadenziehend. Aus dieser Lösung wird das Mucin durch Säuren, insbesondere Essigsäure, gefällt, aber nicht als flockiger Niederschlag, sondern in Form eines zähen, schleimigen Klumpens, der sich beim Umrühren um den Glasstab windet. Im Überschuß von Essigsäure löst sich das Mucin nicht, oder doch nur sehr schwer wieder auf, Salzsäure dagegen löst schon bei einer Konzentration von 0,1 bis 0,2 Proz., die freilich noch immer wesentlich höher liegt als bei den Nucleoalbuminen oder Globulinen. Die Säurefällung der Mucine gelingt nur in salzarmen Lösungen, dagegen nicht bei Gegenwart von Chlornatrium oder anderen Neutralsalzen. Durch Kochen wird das Mucin wie alle Glykoproteide nicht koaguliert; auch Zusatz von Essigsäure zu der siedenden Lösung bewirkt keine stärkere Fällung, als sie die Essigsäure auch in der Kälte hervorrufen würde, und bei Zusatz von Chlornatrium, das die Koagulation der eigentlichen Eiweiße ja begünstigt, bleibt sie auch beim Erhitzen ganz aus. Brauer hat diese Eigenschaften benutzt, um koagulierbares Eiweiß neben Mucin in der pathologischen Galle nachzuweisen: wenn er die salzhaltige Galle nur ganz schwach ansäuerte und kochte, so fiel koagulierbares Eiweiß aus, das Mucin blieb unverändert. Durch Alkohol wird das Mucin gefällt, aber nur bei Gegenwart einer hinreichenden Menge von Neutralsalzen; in salzfreier Lösung entsteht durch den Alkohol nur eine mehr oder weniger starke Opaleszenz. Durch Salpetersäure wird das Mucin gefällt, ebenso durch

[1]) Fr. Müller u. J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209. — [2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468 (1901). (Daselbst seine und seiner Schüler frühere Arbeiten zusammengefaßt.) — [3]) Obolensky, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 590 (1871). — [4]) G. Wälchli, Journ. f. prakt. Chem. (2) 17, 71 (1898).

www.libtool.com.cn

Kupfersulfat, Quecksilberchlorid, Eisenchlorid und Bleiacetat. Kaliumbichromat und Alaun machen keinen Niederschlag, sondern verwandeln das Mucin in eine gequollene, schleimige Masse. Die Alkaloidreagenzien Tannin, Jodquecksilberkalium usw. bewirken in neutraler Lösung keine Fällung, wohl aber fällen sie das im Überschuß von Salzsäure gelöste Mucin. Nur Ferrocyankalium fällt nicht, sondern macht die Lösung höchstens etwas dickflüssiger; es wirkt im Gegenteil wie ein anderes Neutralsalz und verhindert die Säurefällung. — Durch Sättigung mit Chlornatrium und Magnesiumsulfat wird das Mucin ausgesalzen. Die Grenzen für Ammonsulfat sind beim Gallenmucin nach Brauer 3,2 und 4,6.

Gegen Säuren ist das Mucin recht resistent, um so leichter wird es dagegen durch Alkalien denaturiert. Beim Stehen in ganz schwach alkalischer Lösung wird es zwar anfangs noch durch Essigsäure als typischer Schleim gefällt, bald aber tritt daneben ein flockiger Niederschlag auf, und nach einiger Zeit fällt das gesamte Mucin flockig aus; dann hat auch die Lösung ihre charakteristische physikalische Beschaffenheit verloren und ist dünnflüssig geworden. Das Mucin ist in ein Alkalialbuminat von anderen Eigenschaften und anderer Zusammensetzung verwandelt; es wird durch Salze sehr leicht, durch Säuren hingegen nur bei sehr vorsichtigem Neutralisieren gefällt und durch einen kleinen Überschuß sofort wieder gelöst. Auch wird es zum Unterschiede von dem unveränderten Mucin durch Ferrocyankalium und Säure gefällt. Bei der Einwirkung von konzentriertem Alkali ist eine deutliche Ammoniakentwickelung bemerkbar. Ähnliche Beobachtungen machten Drechsel und Mitjukoff[1]) an dem nahe verwandten Paramucin, K. A. H. Mörner[2]) u. a. an Mucoiden. Neben dem Alkalialbuminat finden sich bei der Denaturierung nach einiger Zeit immer auch Albumosen von den gewöhnlichen Eigenschaften in Lösung.

Durch Einwirkung stärkerer Alkalien entsteht das in Kap. III besprochene „tierische Gummi".

In Pepsin und Trypsin löst sich das Mucin nach Friedr. Müller[3]) und Mitjukoff[1]) zu einer klaren, dünnflüssigen Lösung, die vermutlich Albumosen enthält; eine Abspaltung von Kohlehydrat oder einem anderen Produkt findet dabei nicht statt. Gegen die Fäulnis sind die Mucine, wie Müller und Giacosa[4]) angeben, sehr resistent, da ihr eigentümliches physikalisches Verhalten den Fäulnisbakterien das Eindringen erschwert.

Mit Alkalien und alkalischen Erden bildet das Mucin lösliche Salze; der natürlich vorkommende Schleim ist nach Müller mucinsaures Natrium.

---

[1]) Kath. Mitjukoff, Dissert., Bern, Arch. f. Gynäk. **49**, Heft 2 (1895). — [2]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**, 332 (1895). — [3]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [4]) P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 40 (1882).

www.libtool.com.cn

Die Darstellung der Mucine ist eine mühsame, da sie in allen Flüssigkeiten, auch in recht schleimigen, nur in sehr geringer Menge vorkommen. Auch filtrieren Mucinlösungen sehr schlecht, und die zähen Mucingerinnsel setzen sich nur langsam ab. Endlich besteht stets die Gefahr der Denaturierung durch Alkalien wie durch Alkohol.

Aus der Galle von Menschen oder Hunden, die keinen anderen Eiweißkörper enthält, kann das Mucin direkt durch Essigsäure oder Alkohol gefällt werden, ist aber dann durch Gallensäuren und Gallenfarbstoff verunreinigt, die nach Paijkull [1]) auch durch lange dauernde Dialyse nur schwer zu entfernen sind. Aus der Submaxillardrüse hat Hammarsten das Mucin mit Wasser extrahiert und den Extrakt auf 0,1 bis 0,2 Proz. Salzsäure gebracht. Dabei fallen das Mucin und das stets reichlich vorhandene Nucleoproteid aus, lösen sich aber sogleich wieder auf. Wenn er diese Lösung mit dem vierfachen Volum destillierten Wassers verdünnte, fiel nur das Mucin aus, da das Nucleoproteid auch durch die verdünnte Salzsäure noch in Lösung gehalten wird. Das Mucin löste er vorsichtig in sehr verdünnter Kalilauge oder besser noch in Ammoniak unter sorgfältiger Vermeidung jeglicher alkalischen Reaktion, fällte mit Essigsäure und wiederholte beides noch einmal. Das Schneckenmucin isolierte er in ähnlicher Weise.

Das Mucin der Respirationsschleimhaut stellte Friedr. Müller [2]) aus dem glasigen, rein schleimigen Sputum von Patienten mit chronischen Bronchitiden dar. Es wurde von Beimengungen von Eiter, Speiseresten usw. tunlichst befreit und mit Alkohol gefällt; dabei lieferte das Eiweiß und Nuclein einen flockigen Niederschlag, das Mucin dagegen feine Fäserchen, die sich mechanisch von dem Eiweiß usw. trennen lassen. Das Mucin wird dann wiederholt mit sehr verdünnter Salzsäure — von 0,1 bis 0,2 Proz. — und Sodalösung gewaschen, in sehr verdünnter Natronlauge gelöst, mit Essigsäure gefällt und die faserige Fällung durch Dialyse gereinigt. Man erhält so ein von Eiweiß und Nucleoproteiden freies Mucin, das mit verdünnter Natronlauge noch eine opaleszierende Schleimlösung bildet.

In mancher Beziehung abweichend von dem Mucin der Wirbeltiere verhält sich das der Weinbergschnecke, *Helix pomatia*, das wegen seiner relativ leichten Zugänglichkeit wiederholt, am eingehendsten von Hammarsten [3]), untersucht wurde. Es wird nicht als solches abgesondert, sondern als ein Mucinogen, das sich auch in Alkali nur schwer zu einer zähen, nicht eigentlich schleimigen Flüssigkeit löst; es hat die Reaktionen des Mucins, nur daß es von Quecksilberchlorid nicht gefällt wird. Durch Alkaliwirkung, viel langsamer durch bloßes Stehen in wässeriger Lösung geht dies Mucinogen dann in typisches Mucin über. Dieselbe Erscheinung, daß von den Schleimdrüsen erst Muci-

[1]) S. Paijkull, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 196 (1887). — [2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [3]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885).

www.libtool.com.cn

nogen abgesondert wird, das erst unter dem Einfluß des Wassers sich in Mucin umwandelt, beobachtete Hammarsten[1]) bei dem Mucin der Eihüllen des Barsches, v. Uexküll[2]) am Seeigel, und die Erscheinung scheint bei Wirbellosen weit verbreitet zu sein. — Das Mucin der Speicheldrüsen der Wirbeltiere dagegen besitzt nach Holmgren[3]) keine solche Vorstufe, sondern ist von vornherein ein wirkliches Mucin.

Das Pseudo- und Paramucin.

Im Jahre 1852 beschrieb Scherer[4]) zwei Körper, die er im Inhalt einer Ovarialcyste gefunden hatte, und die er Metalbumin und Paralbumin nannte. Er und nach ihm Eichwald[4]) konnten aus beiden Zucker abspalten, und Landwehr[5]) stellte aus ihnen wie aus dem Mucin tierisches Gummi dar. Genauer untersucht sind die beiden Körper indessen erst von Hammarsten[6]), von dem ihre Bezeichnung als Pseudomucin herrührt, später von Oerum[7]), Pfannenstiel[8]), Leathes[9]), Zängerle[10]), Steudel[11]), Neuberg und Heymann[12]) und Otori[13]).

In den normalen Graafschen Follikeln, auch bei sogenanntem Hydrops ovarii kommen nach Pfannenstiel nur Eiweißkörper, vermutlich Serumalbumin und -globulin vor; dagegen enthalten proliferierende, papilläre oder glanduläre Kystome nach Oerum und Pfannenstiel immer Pseudomucin und haben infolgedessen einen mehr oder weniger schleimigen oder zähflüssigen Inhalt.

Das Pseudomucin, wie es Hammarsten aus eiweißfreien oder eiweißarmen Kystomflüssigkeiten durch Alkoholfällung gewann, stellt im trockenen Zustande ein feines, weißes, sehr hygroskopisches Pulver dar. In Wasser löst es sich leicht und bildet bei geringer Konzentration Lösungen, die sich wie Mucinlösungen verhalten; bei stärkerer Konzentration — Oerum fand in Ovarialkystomen 0,88 bis 10,83 Proz. eiweißartige Körper — bildet es eine weißliche, zähe und schleimige Flüssigkeit von dem Aussehen eines dicken Gummischleims. Durch Ansäuern mit Essigsäure oder Salzsäure wird das Pseudomucin im Unterschiede von den echten Mucinen nicht gefällt; auch Salpetersäure fällt nicht, sondern macht die Flüssigkeit nur stärker opaleszierend und

---

[1]) O. Hammarsten, Skandinav. Arch. f. Physiol. **17**, 113 (1905). — [2]) J. v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. **37**, 334 (S. 388) (1899). — [3]) E. Holmgren, Hammarstens Referat nach dem Schwedischen in Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 36 (1897). — [4]) Zitiert nach Hammarsten. — [5]) H. A. Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 114 (1883). — [6]) O. Hammarsten, ibid. **6**, 194 (1882). — [7]) H. P. Oerum, Malys Jahresber. f. Tierchem. **14**, 459 (1884). — [8]) J. Pfannenstiel, Arch. f. Gynäk. **38**, 407 (1890). — [9]) J. B. Leathes, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **43**, 245 (1899). — [10]) Zängerle, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 414. — [11]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901). — [12]) C. Neuberg u. F. Heymann, Hofmeisters Beitr. **2**, 201 (1902). — [13]) J. Otori, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 453 (1904); **43**, 74 (1904).

www.ibiblol.com.cn

dickflüssig. Sonst gibt es die Reaktionen der Mucine, es wird durch Ferrocyanwasserstoffsäure und durch Sieden nicht gefällt, wohl aber durch Bleiacetat, Quecksilberchlorid und Gerbsäure. Doch geben die beiden letzteren keine eigentliche flockige Fällung, sondern veranlassen nur die Bildung einer schleimigen Gallerte. Durch Alkohol entsteht ein zähes Gerinnsel, wie in Mucinlösungen; eine Denaturierung erfolgt durch den Alkohol nur langsam. Das Pseudomucin gibt die Xanthoprotein-, Millonsche und Adamkiewiczsche Reaktion. Durch Magnesiumsulfat wird es nicht gefällt, auch nicht bei saurer Reaktion. Durch Kochen mit Säuren entsteht ein Glucosamin, das nach Zängerle mit dem Glucosamin der echten Mucine identisch ist; er erhielt aus 100 g Pseudomucin 30 g Glucosamin. Auch Neuberg und Heymann fanden erhebliche Mengen Glucosamin, konnten dagegen andere Kohlehydrate, deren Vorkommen von Leathes behauptet war, ausschließen.

Die Zusammensetzung siehe oben in der Tabelle. In 100 g fand Otori:

Leucin	4,68 g	Arginin	0,29 g
Tyrosin	1,098 g	Guanidin	0,04 g
Lysin	2,64 g	Ammoniak	0,75 g

außerdem Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure und Glucosamin und dessen Umwandlungsprodukte.

Eine Abart des Pseudomucins ist das zuerst von Drechsel und Mitjukoff[1]), später von Panzer[2]), Leathes[3]), Steudel[4]) und Pregl[5]) beschriebene Paramucin. Gelegentlich findet man entweder in den ganzen Ovarialkystomen oder in einzelnen Cysten der multilokulären Geschwülste keine Flüssigkeit, sondern eine zitternde Gallerte, die Mitjukoff als Paramucin bezeichnet. Es ist in Wasser unlöslich, durch Säuren schrumpft es, durch sauren absoluten Alkohol wird es in ein feines, nicht hygroskopisches Pulver verwandelt, das durch Anfeuchten mit etwas Alkali von neuem zu einer Gallerte wird. In mehr Natron- oder Kalilauge löst es sich zu einer schleimigen Flüssigkeit, welche die gewöhnlichen Reaktionen des Mucins gibt, d. h. sie wird durch Kochen nicht koaguliert, ebensowenig durch Ferrocyanwasserstoffsäure gefällt; wenn auch dabei eine geringe, vielleicht von Eiweißspuren herrührende Trübung entsteht. Tannin, Bleiacetat usw. fällen, ebenso auch, und darin verhält sich das Paramucin wie die echten Mucine und nicht wie das Pseudomucin, Essigsäuren und Mineralsäuren; letztere lösen im Überschusse.

Unter den Spaltungsprodukten fand Mitjukoff Lysin und Arginin, Pregl Alanin, Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure, Prolin und Phenylalanin, nach den Reaktionen auch Tyrosin, Tryptophan und

[1]) Kath. Mitjukoff, Diss., Bern, u. Arch. f. Gynäk. 49, Heft 2 (1895). — [2]) Th. Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 363 (1899). — [3]) J. B. Leathes, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 43, 245 (1899). — [4]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 353 (1901). — [5]) Fr. Pregl, ibid. 58, 228 (1908).

www.ibtool.com.cn

Cystin. Mitjukoff fand außerdem beim Kochen mit Säuren mindestens 12,5 Proz. reduzierender Substanz; Steudel etwa 12 Proz. Auch hier scheint das Glucosamin nicht als solches, sondern in gebundener Form vorhanden zu sein.

Außerdem kommen Kystome vor, die neben dem Pseudomucin noch beträchtliche Mengen von Eiweiß, überwiegend Serumalbumin, enthalten; dieses Gemenge entspricht dem Schererschen Paralbumin und verhält sich, wie Hammarsten gezeigt hat, in Zusammensetzung und Reaktionen wie ein Gemenge von Eiweiß und Pseudomucin.

Einen dem Pseudomucin recht ähnlichen Körper, der aber nur 45,74 Proz. Kohlenstoff und 5,68 Proz. Stickstoff enthielt, hat Hammarsten [1]) einmal in einem „Ganglion" unbekannten Ursprungs vom Unterschenkel eines Mannes gefunden.

B. Die Mucoide.

Unter Mucoiden versteht man mit Hammarsten eine Reihe von Körpern, die in ihrer Zusammensetzung und ihren Reaktionen eine große Ähnlichkeit mit dem Mucin haben. Sie unterscheiden sich von ihm entweder durch ihre physikalischen Eigenschaften oder durch die mangelnde Fällbarkeit mit Säuren. Sie kommen zum Teil in gelöster Form im Blutserum, im Eiereiweiß und in Ascitesflüssigkeiten vor, zum Teil nehmen sie zusammen mit Kollagen usw. am Aufbau der Gewebe teil. Ihre Abgrenzung von den Mucinen ist willkürlich; die hierher gehörigen Substanzen aus dem Glaskörper, den Sehnen und dem Nabelstrange werden bald als Mucoide, bald als Mucine bezeichnet, ohne daß ihre Eigenschaften erkennbare Differenzen aufweisen. Um den Namen Mucine für die wirklichen, von Epithelien sezernierten Schleimstoffe zu reservieren, sollen alle diese Körper hier bei den Mucoiden behandelt werden. — Es werden zunächst diese den Mucinen in ihren Eigenschaften sehr nahe stehenden Körper der Gewebe, dann die in gelöster Form vorkommenden Mucoide besprochen werden.

1. Das Chondromucoid und die Chondroitinschwefelsäure.

Johannes Müller [2]) nannte die Grundsubstanz des Knorpels Chondrin und hielt sie für einen besonderen Körper; von diesem Chondrin wurde dann durch Fischer und Boedeker [3]) und de Bary [4]) festgestellt, daß es beim Kochen eine reduzierende Substanz liefert. Morochowetz [5]) erkannte, daß die Grundsubstanz des Knorpels ein Gemenge von gewöhnlichem Kollagen mit einem mucinartigen Körper

[1]) O. Hammarsten, Autoreferat in Malys Jahresber. f. Tierchem. 22, 561 (1892). — [2]) Joh. Müller, Liebigs Ann. 21, 277 (1837). — [3]) G. Fischer u. C. Boedeker, ibid. 117, 111 (1861). — [4]) J. de Bary, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuch., S. 71 (1866). — [5]) L. Morochowetz, Verh. d. naturhist.-med. Vereins Heidelberg, N. F. I, S. 480 (1876).

www.ibtbsl.com.cn

ist. Die Aufklärung der Zusammensetzung des Knorpels, sowie die genaue Beschreibung des Chondromucoids verdanken wir Mörner[1]); er zeigte, daß der Knorpel, abgesehen von den eingelagerten Zellen, erstens aus einem Albumoid besteht, das ein Balkennetz bildet, und zweitens aus Kollagen und Mucoid, welche die Zwischenräume dieses Balkennetzes erfüllen (vgl. S. 251).

Das Chondromucoid zeigt die gewöhnlichen Reaktionen der Mucine und Mucoide; es löst sich in Alkalien zu einer neutralen, dicklichen Flüssigkeit, die von Säuren gefällt wird. Die meisten Schwermetalle fällen, dagegen die Alkaloidreagentien nicht; insbesondere fällt Gerbsäure auch bei Salzgegenwart nicht. Das Mucoid hat im Gegenteil die Eigentümlichkeit, die Fällung anderer Eiweiße, z. B. des Glutins, durch Gerbsäure zu verhindern; dadurch erklären sich die älteren Angaben über die Nichtfällbarkeit des Chondrins, des Gemenges von Chondromucoid mit Glutin. Die Farbenreaktionen sind alle positiv; Ammonsulfat salzt aus. Die Zusammensetzung[1]) ist:

C 47,3, H 6,42, N 12,58, S 2,42, O 31,28 Proz.,

sie entspricht der der Mucine; bemerkenswert ist der hohe Schwefelgehalt von 2,42 Proz., wovon 1,8 Proz. der Chondroitinschwefelsäure angehören. Von Spaltungsprodukten fand Mayeda[2]) in 100 g:

1,48 (2,0)[2]) g . . . Histidin	5,56 (7,6)[2]) g . . Arginin
3,19 (4,4)[2]) g . . . Lysin	0,85 g . . . . . Ammoniak

Durch Einwirkung von Säuren, und noch leichter von Alkalien, gegen die es sehr empfindlich ist, wird es gespalten. Es entstehen ein Albuminat, Albumosen und Peptone, ein reduzierendes Kohlehydrat und die Chondroitinschwefelsäure. Bereits Fischer und Boedeker stellten aus dem Knorpel eine stickstoffhaltige Säure dar, nach ihnen Krukenberg[3]), der sie Chondroitsäure nannte und sie zuerst genauer beschrieb. Rein dargestellt hat sie Mörner, der sie als gepaarte Schwefelsäure erkannte und ihre Eigenschaften genau beschrieb. Später wurde sie von Schmiedeberg[4]), Orgler und Neuberg[5]) und Levene[6]) und seinen Mitarbeitern untersucht.

Nach Schmiedeberg macht sie etwa 27 Proz. des Mucoids aus. Die Chondroitinschwefelsäure ist eine kolloidale Substanz von unbekannter Konstitution. Levene und Mandel nennen sie Glucothionsäure.

---

[1]) C. T. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889). — [2]) M. Mayeda, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 485 (1909). [Die eingeklammerten Zahlen nach Abzug der Chondroitinschwefelsäure]. — [3]) F. C. Krukenberg, Sitzungsber. der Würzburger phys.-med. Ges 1883 [Separatabdruck]; Derselbe, Zeitschr. f. Biol. **20**, 307 (1884). — [4]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **28**, 355 (1891). — [5]) A. Orgler u. C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 407 (1903). — [6]) J. A. Mandel u. P. A. Levene, ibid. **45**, 386 (1905); Biochem. Zeitschr. **4**, 78 (1907); P. A. Levene, ibid. **16**, 246 (1909); Derselbe u. W. A. Jacobs, Journ. of experiment. Med. **10**, 557 (1908).

www.libtool.com.cn

Ihre Spaltungsprodukte sind besonders von Schmiedeberg untersucht worden. Durch Kochen mit verdünnter Salzsäure wird zunächst der gesamte Schwefel als Schwefelsäure abgespalten, wodurch sich die Chondroitinschwefelsäure als Ätherschwefelsäure charakterisiert. Den nach Abspaltung der Schwefelsäure verbleibenden Rest nennt Schmiedeberg Chondroitin; es ist ein weißes Pulver, das sich in Wasser gummiartig löst, durch Alkohol gefällt wird und dessen Analysen auf die Formel:

$$C_{15}H_{27}NO_{14}$$

führen. Das Chondroitin ist eine einbasische Säure; sie bildet wasserlösliche Kupfer- und Baryumsalze, die durch Alkohol gefällt werden. Sie reduziert nicht. — Aus dem Chondroitin entsteht durch Kochen mit Säuren, am besten verdünnter Salpetersäure, das Chondrosin, ein gummiartiger Körper, der sowohl Säure wie Base ist, gut charakterisierte Salze aber nur mit Säuren bildet. Aus den Analysen des Sulfats berechnet Schmiedeberg für das Chondrosin die Formel:

$$C_{12}H_{21}NO_{11}.$$

Das Chondrosinsulfat dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts, und zwar berechnet Schmiedeberg für das Chondrosin:

$$\alpha_D = + 42^0.$$

Das Chondrosin reduziert Kupferoxyd in alkalischer Lösung; das Reduktionsvermögen beträgt 5,5 Moleküle Kupferoxyd für ein Molekül, ist also etwas stärker als das des Traubenzuckers.

Das Chondrosin zerfällt bei der Spaltung durch Alkalien nach Schmiedeberg sehr wahrscheinlich in Glucosamin und Glucuronsäure. Orgler und Neuberg und Levene kamen zum Teil zu recht abweichenden Resultaten, ohne daß die Konstitution bisher wirklich aufgeklärt wäre. Chondrosin gibt die Ehrlichsche Reaktion mit Dimethylamido-p-benzaldehyd, die bisher für die Vereinigung von Glucosamin mit Essigsäure als charakteristisch galt.

Die Zusammensetzung der Chondroitinschwefelsäure ist:

C 35,28, H 4,68, N 3,15, S 6,33, O 50,56 Proz. (Mörner),
C 37,1, H 4,83, N 2,71, S 5,5, O 50,14 „ (Schmiedeberg).

Einige andere Präparate Schmiedebergs zeigen kleine Abweichungen, ebenso die Präparate von Neuberg, Levene und Kondo[1]).

Die Chondroitinschwefelsäure reagiert stark sauer und bildet mit Metallen neutrale, meist gut lösliche Salze, von denen Schmiedeberg das Kupfer-, Eisen- und Kali-, sowie ein Kupferoxydkalisalz darstellte, freilich nur als amorphe Körper. In Wasser ist sie leicht löslich und bildet bei genügender Konzentration gummiartige Lösungen. Sie wird durch Zinnchlorür, basisches Bleiacetat, Quecksilberoxydulnitrat, Eisenchlorid und Urannitrat gefällt, durch andere Metalle dagegen ebensowenig wie durch irgend welche Säuren oder die Alkaloidreagenzien.

[1]) K. Kondo, Biochem. Zeitschr. 26, 116 (1910).

Durch Eisessig wird sie nur im starken Überschuß, durch Alkohol nur bei Salzgegenwart gefällt. Sie reduziert nicht, hält aber, da sie mit ihnen lösliche Salze bildet, Kupferoxyde und andere Metalloxyde in Lösung. Ihre wässerigen Lösungen sind linksdrehend.

Mit Eiweißkörpern, z. B. Glutin, bildet die Chondroitinschwefelsäure unlösliche Salze, die sich wie die Nucleinsäure verhalten, d. h. bei mangelndem Säureüberschuß hydrolytisch dissoziiert werden. Sie selbst fällt daher Eiweiß, ihre Salze dagegen nicht. Ein Gemenge von chondroitinschwefelsaurem Kalium oder Natrium mit Glutin, wie man es aus Knorpel bei der Pepsinverdauung oder durch Kochen im Papinschen Topfe erhält, wird daher durch Säuren gefällt; Mineralsäuren lösen im Überschuß wieder auf. Auch für die Reaktionen des Harnmucoids (s. unten) ist diese Eigenschaft von Bedeutung.

Die Chondroitinschwefelsäure ist in der Hauptsache ein Bestandteil des Chondromucoids, außerdem aber kommt eine geringe Menge nach Mörner und Schmiedeberg im Knorpel auch frei, beziehentlich als Alkalisalz vor. Ihr Nachweis im freien oder gebundenen Zustande wird nach Mörner[1]) dadurch erbracht, daß man die Gewebe mit Kalilauge extrahiert, neutralisiert, mit Alkohol fällt und in Wasser löst. Die Lösung muß dann 1. mit Leim und Essigsäure, 2. mit Eisessig eine Fällung geben und nach dem Kochen mit Salzsäure 3. eine reduzierende Substanz und 4. Schwefelsäure enthalten. Mörner[1]) fand auf diese Weise die Chondroitinschwefelsäure in allen verschiedenen Knorpeln, auch in allen untersuchten Enchondromen und in der inneren Schicht der Aorta; Lönnberg[2]) fand sie im Knorpel des Glattrochens (*Raja batis*); außerdem wurde sie von Mörner[3]) und Krawkow[4]) im Knochen, von Krawkow im *Ligamentum nuchae* und in der Magenschleimhaut des Schweines gefunden, und Levene, Gies und van Lier erkannten sie als Bestandteil der dem Chrondromucoid nahe stehenden Mucoide aus Knochen, Sehnen usw. (s. unten). Levene[5]) und Levene und Mandel[6]) haben auch in Milz, Leber, Niere, Pankreas, Milchdrüse und Leukocyten Substanzen gefunden, die durch Säuren einen reduzierenden Körper und Schwefelsäure abspalteten. Doch handelte es sich in der Regel nur um Spuren, so daß die Einheitlichkeit der amorphen Körper und ihre Hierhergehörigkeit fraglich sind.

Reichlich fanden sie Schmiedebergs Schüler Oddi[7]) und Krawkow[4]) in dem Amyloid (s. dort), was aber Mayeda[8]) und

[1]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 357 (1894). — [2]) J. Lönnberg, Hammarstens Referat nach dem Schwedischen in Malys Jahresber. f. Tierchem. **19**, 325 (1889). — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 311 (1897). — [4]) N. P. Krawkow, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **40**, 195 (1897). — [5]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 400 (1903). — [6]) Derselbe u. J. A. Mandel, ibid. **45**, 386 (1905). — [7]) Ruggero Oddi, Schmiedebergs Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. **33**, 376 (1893). — [8]) M. Mayeda, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**, 469 (1909).

www.libtool.com.cn

Hansson[1]) nicht bestätigen konnten. — Endlich wurde die Chondroitinschwefelsäure von K. Mörner[2]) regelmäßig und in nicht unbeträchtlicher Menge — etwa 0,05 Proz. — im Harn gefunden, wo ihre Gegenwart bei Eiweißreaktionen zu berücksichtigen ist, da sie einerseits nach dem Ansäuern Eiweiß fällt, andererseits manche Eiweißreaktionen, z. B. die mit Gerbsäure, stört. Auch gehört ein Teil der Ätherschwefelsäuren ihr und nicht der Indoxylschwefelsäure usw. an.

Die Darstellung der Chondroitinschwefelsäure erfolgt nach Mörner durch mehrtägige Extraktion des zerkleinerten Knorpels mit Kalilauge von 2 bis 5 Proz. bei Zimmertemperatur, wobei außer der Säure noch Albuminat und die Albumosen aus dem Mucoid, etwas Kollagen und Albumoid in Lösung gehen. Darauf wird mit Essigsäure oder Salzsäure erst neutralisiert und dann schwach angesäuert, wodurch das Albuminat ausfällt, und mit viel Tannin erst bei saurer, dann bei schwach alkalischer Reaktion der Rest der Eiweißstoffe gefällt. Hierauf wird die Gerbsäure bei schwach saurer Reaktion mit Bleiacetat gefällt, mit Schwefelwasserstoff entbleit und das Filtrat salzfrei dialysiert. Endlich engt man stark ein und fällt die Chondroitinschwefelsäure unter Zusatz von etwas Kochsalz mit Alkohol. — Schmiedeberg verdaut den Knorpel — er nahm die Nasenscheidewand vom Schweine — mit Pepsinsalzsäure, wobei er einen teigigen Rückstand erhält, der aus Glutin und der Chondroitinschwefelsäure besteht. Die Säure überführte er in das Kupferoxydkalisalz.

2. Mucoid aus Sehnen, Knochen und Lederhaut.

Loebisch[3]), Chittenden und Gies[4]) und Cutter und Gies[5]) haben aus Sehnen einen Körper dargestellt, der in seinen Eigenschaften sich von den echten Mucinen nicht unterscheidet. Auch die Zusammensetzung[3])[4])[5]) ist die der Mucine, bemerkenswert nur der hohe Schwefelgehalt von 2,31 Proz. Levene[6]) hat aus dem Mucoid Chondroitinschwefelsäure isoliert.

Durch Kochen mit Säuren oder mit Wasser unter erhöhtem Druck entsteht zunächst ein höheres Kohlehydrat, das nicht reduziert, schwach rechts dreht und durch intensivere Säurewirkung in das reduzierende Kohlenhydrat übergeht; sein Charakter als Glucosamin ist noch nicht festgestellt. — Gegen Alkaliwirkung ist das Tendomucoid resistenter

---

[1]) O. Hansson, Biochem. Zeitschr. **12**, 185 (1908). — [2]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**, 332 (1895); Hofmeisters Beitr. **5**, 524 (1904). — [3]) M. F. Loebisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 40 (1885). — [4]) R. H. Chittenden u. W. Gies, Journ. of experiment. Medic. **1**, 186 [nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **26**, 32] (1896). — [5]) W. D. Cutter u. W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. **6**, 155 (1901); vgl. auch A. N. Richards u. W. J. Gies, ibid. **7**, 93 (1902); G. W. Vandegrift u. W. J. Gies, ibid. **5**, 387 (1901); S. Bürger u. W. J. Gies, ibid. **6**, 219 (1901). — [6]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 395 (1900).

als die Mucine. Zur Darstellung wurde das Sehnengewebe mit halbgesättigtem Kalkwasser extrahiert. In 100 g Sehne (Achillessehne, Ochse) fanden Bürger und Gies:

Mucoid	1,28 g	Asche	0,47 g
Elastin	1,63 g	Wasser	62,87 g
Kollagen	31,59 g		

Später hat Gies[1]) einen ganz entsprechenden Körper auch in Knochen gefunden, das Osseomucoid. Es zeichnet sich ebenfalls durch einen hohen Schwefelgehalt (2,5 Proz.) aus und enthält auch gepaarte Schwefelsäure, erinnert also an das Chondromucoid.

Einen entsprechenden Körper, das Coriomucoid, isolierte van Lier[2]) aus der Haut von Mensch, Pferd, Rind und Kaninchen. Bei Behandlung der Haut mit ganz verdünntem Kalkwasser werden die Fibrillen nicht angegriffen, aus der Interfibrillärsubstanz ging ein Mucoid in Lösung, das durch Essigsäure als zähe Fäden oder flockig gefällt wurde. Es ist leichter fällbar, aber im Überschuß auch leichter löslich und zäher, schleimartiger als das Sehnenmucoid. Doch können die Unterschiede wohl durch die Darstellung bedingt sein. Durch Alkali wird Chondroitinschwefelsäure (Glucothionsäure) abgespalten. — Folgende Analysen dieser Mucoide liegen vor:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
Tendomucoid	48,3	6,47	11,75	(0,81)	32,7	Löbisch
„	48,04	6,67	12,47	2,20	30,62	Cutter und Gies
„	—	—	11,31	2,72	—	van Lier
Osseomucoid	47,53	6,92	12,85	2,05	30,65	Hawk und Gies
„	47,07	6,69	11,98	2,41	31,85	„ „
Coriomucoid	49,98 bis 51,2	7,75 bis 7,97	13,42 bis 13,92	1,49 bis 1,84	— — —	van Lier
Mucoide des Bindegewebes (Durchschn.)	47,43	6,63	12,22	2,32	31,40	Hawk und Gies

Die Verbrennungswärme der Mucoide der Bindegewebsgruppe bestimmten Hawk und Gies:

1 g Chondromucoid	4843 bis 4892	cal.
1 g Tendomucoid	4914 „ 5040	„
1 g Osseomucoid	4921 „ 5037	„
Durchschnitt . . .	4946	cal.

[1]) P. B. Hawk u. W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. 5, 387 (1901). — [2]) E. H. B. van Lier, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61, 177 (1909).

www.libtool.com.cn

3. Das Mucoid des Glaskörpers, der Cornea und des Nabelstranges.

Virchow[1]) erkannte zuerst, daß im Glaskörper des Auges wie im Nabelstrang Körper von der Beschaffenheit des Schleimes vorkommen. Das Mucoid des Glaskörpers wurde dann von Mörner[2]) und Halliburton und Young[3]) untersucht. Es beträgt nach Mörner nur 0,1 Proz. der Glasflüssigkeit, bedingt trotzdem ihre physikalische Beschaffenheit, die freilich mehr die einer sehr dünnen Gallerte als einer eigentlichen fadenziehenden Schleimlösung ist. Es gibt die gewöhnlichen Mucinreaktionen; Essigsäure fällt in salzarmer Lösung, Alkalien lösen, die Alkaloidreagenzien und zum Teil die Schwermetalle fällen, auch Ferrocyankalium und Essigsäure und Salpetersäure. Es gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen, nur die Liebermannsche schlecht; Chlornatrium salzt bei saurer, Magnesiumsulfat auch bei neutraler Reaktion aus. Nach Young tritt durch Erhitzen auf 70 bis 72° bei schwach saurer Reaktion eine Denaturierung ein. Neben diesem Mucoid enthält der Glaskörper noch Spuren von Eiweiß.

Das Mucoid der Cornea hat Mörner[4]) dargestellt und analysiert. Es hat die Eigenschaften der Mucine, Fällbarkeit durch Essigsäure, die Alkaloidreagenzien mit Ausnahme von Ferrocyanwasserstoffsäure, die Schwermetalle mit Ausnahme von Quecksilberchlorid usw. Die Grundsubstanz der Cornea enthält 20, die der Sclera 13 Proz. Mucoid, der Rest ist Kollagen (vgl. S. 250, sowie 270). Die Millonsche und die Schwefelbleireaktion sind positiv.

Das Mucoid des Nabelstranges ist von Jernström[5]) und Young[3]) untersucht worden. Es hat die gewöhnlichen Mucineigenschaften; die Kohlehydratabspaltung erfolgt nach Young durch Salzsäure von 2 Proz. schon nach 30 Minuten; unter den Spaltungsprodukten befindet sich Indol.

Folgende Analysen liegen vor:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	O Proz.	
Nabelstrang . . .	51,3	6,6	14,2	1,04	26,9	Jernström
Cornea	50,16	6,97	12,79	2,07	28,01	Mörner

Das Chordagewebe, das mit dem Nabelstrang sonst Ähnlichkeit hat, enthält nach Kossel[6]) kein Mucoid (vgl. S. 270).

---

[1]) Rud. Virchow, Virchows Arch. **4**, 468 (1852). — [2]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 233 (1893). — [3]) R. A. Young, Journ. of Physiol. **16**, 325 (1894). — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 213 (1893). — [5]) E. A. Jernström, Malys Jahresber. f. Tierchem. **10**, 34 (1880). — [6]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 331 (1891).

www.libtool.com.cn

4. Das Ovimucoid.

Neumeister[1]) und Salkowski[2]) hatten bemerkt, daß sich in dem Eiereiweiß neben dem bekannten Albumin und Globulin noch ein Körper von den Eigenschaften einer Albumose befindet, den Neumeister Pseudopepton nannte. Mörner[3]) erkannte dann, daß es sich um ein Glykoproteid handelt, das er Ovimucoid nennt und das im Eiereiweiß reichlich vorkommt; es bildet etwa den achten Teil der organischen Stoffe, 1,5 Proz. der Lösung. Auch in den Eiern von Gänsen, Enten, Turmfalken, Tauben und Grasmücken fand Mörner[4]) Ovimucoid. — Das Ovimucoid wird wie die anderen Mucoide durch Erhitzen nicht koaguliert, aber auch nicht durch Säuren, weder Essigsäure, noch Salz- oder selbst Salpetersäure, gefällt. Ebensowenig wird es durch Metallsalze und die meisten Alkaloidreagenzien gefällt, sondern nur durch Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, Bleiacetatammoniak und Alkohol. Die Darstellung kann daher nur so erfolgen, daß man das Albumin und Globulin des Eiereiweißes in der gewöhnlichen Weise durch Erhitzen bei schwach saurer Reaktion koaguliert und im Filtrat das Mucoid durch Alkohol fällt. In trockenem Zustande bildet es spröde, durchsichtige Lamellen, eine konzentrierte Lösung ist gummiartig klebend, eine verdünntere schäumt stark, ist aber nicht fadenziehend. In kaltem Wasser quillt es nur, löst sich aber nicht, wohl aber in heißem Wasser und bleibt dann beim Abkühlen in Lösung. Von der prozentischen Zusammensetzung bestimmte Mörner:

N 12,65, S 2,2.

Der Schwefel ist zum größten Teil durch Kochen mit Lauge abspaltbar, doch gibt Zanetti[5]) an, einen Teil des Schwefels nach dem Kochen mit Salzsäure als Schwefelsäure, also ursprünglich in der Form der Ätherschwefelsäure, gefunden zu haben. Außer der Schwefelbleireaktion gibt das Ovimucoid die Millonsche, Biuret- und Xanthoproteinreaktion, die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins dagegen nach Mörner nicht, nach Willanen[6]) schwach.

Wie erwähnt, wird aus dem Ovimucoid als bisher einzigem Glykoproteid durch einstündiges Erwärmen mit 1 proz. Salzsäure direkt Glucosamin abgespalten[7]). Oswald[7]) erhielt so 21 g Glucosamin aus 100 g Ovimucoid, Seemann[8]) erhielt bis zu 29,4 g, auch Steudel[9]) erhebliche

[1]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **27**, 309 (1890). — [2]) E. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, Nr. 31. — [3]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893). — [4]) Derselbe, ibid. **40**, 429 (1903). — [5]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. **12** [nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 31 (1897)]. — [6]) K. Willanen, Biochem. Zeitschr. **1**, 108 (1906). — [7]) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**, 173 (1910). — [8]) J. Seemann, Dissertation, Marburg 1898; auch F. Müller u. J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209; F. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 468 (1901). — [9]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 353 (1901).

www.libtool.com.cn

Mengen. Aus dem Ovimucoid vermochte Weydemann[1]) genau wie aus den echten Mucinen und dem Pseudomucin „tierisches Gummi" im Sinne von Landwehr darzustellen. Pepsinsalzsäure spaltet Glucosamin ab, Trypsin und andere Fermente nicht[2]). Seemann fand unter den Spaltungsprodukten auch Essigsäure. — Durch Chlornatrium wird das Ovimucoid nicht, durch Natrium- und Magnesiumsulfat nur beim Kochen, durch Ammonsulfat schon in der Kälte ausgesalzen, und zwar fällt es bei $^2/_3$-Sättigung partiell, ganz erst bei vollständiger Sättigung.

5. Das Serummucoid.

Im Blutserum fand Zanetti[3]) ein Mucoid, das in Eigenschaften und Zusammensetzung dem Ovimucoid sehr nahe steht. Bywaters[4]) isolierte 0,1 bis 0,25 g aus 1 Liter Serum. Er fand:

C 47,32, H 6,84, N 11,43, S 1,81 Proz.

Durch Säurespaltung ließen sich 24 Proz. Glucosamin gewinnen. Die Farbenreaktionen sind positiv, mit Ausnahme der Schwefelbleireaktion. Bleiacetat fällt nicht, wohl aber Bleiacetat und Ammoniak. Das Vorkommen dieses Mucoids ist bei den Angaben über die Abspaltung von Zucker aus den Serumeiweißen zu berücksichtigen.

6. Das Harnmucoid.

Ein Mucoid, welches ebenfalls mit dem Ovimucoid Ähnlichkeit hat, aber den echten Mucinen näher steht und durch Essigsäure fällbar ist, stellte K. A. H. Mörner[5]) aus dem menschlichen Harn dar. 260 Liter lieferten 4,3 g. Es ist teils gelöst, teils bildet es die sogenannte Nubecula. Bei manchen Tieren ist es durch ein Phosphoproteid ersetzt, auch hat die Nucleinsäure aus den Leukocyten des Harns ja schleimartige Eigenschaften. Stähelin[6]) beschreibt einen gelegentlich im Harn auftretenden Körper von etwas abweichenden Eigenschaften.

7. Mucoid aus Ascitesflüssigkeiten.

In Transsudaten der Bauchhöhle sind die Eiweißkörper des Plasmas und der Lymphe vorhanden. In entzündlichen Exsudaten der Bauchhöhle und anderer seröser Höhlen haben dagegen Hammarsten[7]), Paijkull[8]), Umber[9]), Stähelin[6]) und v. Holst[10]) ein Mucoid

[1]) H. Weydemann, Dissertation, Marburg 1896. — [2]) K. Willanen, Biochem. Zeitschr. **1**, 108 (1906). — [3]) C. U. Zanetti, Ann. di Chim. e Farmac. **12** [nach Malys Jahresber. f. Tierchem. **27**, 31 (1897)]. — [4]) K. W. Bywaters, Biochem. Zeitschr. **15**, 322 u. 345 (1909). — [5]) K. A. H. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**, 332 (1895). — [6]) Stähelin, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1412. — [7]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 202 (1891). — [8]) L. Paijkull, Malys Jahresber. f. Tierchem. **22**, 558 (1892). — [9]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **48**, Heft 5 u. 6 (1903); Münch med. Wochenschr. II, S. 1169 (1902). — [10]) G. v. Holst, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 145 1904).

www.mtool.com.cn

gefunden, welches den Flüssigkeiten ein opaleszierendes Aussehen und eine eigentümlich klebrige Beschaffenheit verlieh. Es ist in reinem Zustande durch Essigsäure fällbar, in der Ascitesflüssigkeit dagegen erst nach Ausfällung des Eiweiß und Entfernung der Salze durch Dialyse oder nach starkem Verdünnen. Bei direktem Zusatz von Essigsäure zu der Exsudatflüssigkeit entsteht keine absetzbare Fällung, sondern die Flüssigkeit wird opaleszenter und klebriger. Bei der Fällung der koagulierbaren Eiweißkörper wird es mitgerissen, läßt sich nach Stähelin aber wieder in Lösung bringen. Umber verdünnte die Flüssigkeiten mit Wasser, fällte mit Essigsäure und reinigte dann mit Alkohol und Äther. Der Körper wird von den Alkaloidreagenzien, auch von Ferrocyankalium, ferner von Salpetersäure, Kupfersulfat, Eisenchlorid und Bleiacetat gefällt und gibt alle Farbenreaktionen des Eiweiß. Pepsin und Trypsin lösen vollständig. Ammonsulfat fällt bei Halbsättigung vollständig. Durch kurzes Kochen mit Säuren entstehen nur sehr geringe Mengen reduzierender Substanz, so daß Umber und Stähelin Zweifel an der Mucinnatur des Körpers äußern. Da er indessen nach Umber frei von Phosphor und von Eisen ist und durch Kochen nicht gefällt wird, so ist er, wie Umber betont, einstweilen nur hier unterzubringen. — Die Analysen ergeben:

	C Proz.	H Proz.	N Proz.	S Proz.	
Bauchhöhle	51,35	6,72	14,91	1,32	Umber
	u.	u.	u.	—	
	50,23	6,87	14,37	—	
Bauchhöhle	51,42	6,67	13,27	1,28	v. Holst
Synovia von Rindern	51,05	6,53	13,01	1,34	„

Die Menge des Körpers ist wie bei allen Mucinen und Mucoiden sehr gering, während er die physikalische Beschaffenheit der Lösung stark beeinflußt. Umber fand weniger als 0,5 Proz. gegen 3 Proz. koagulierbares Eiweiß. In der Synovialflüssigkeit ist an Stelle oder neben dem Mucoid ein Phosphoproteid (s. dort) vorhanden. Nach Stähelin kommen auch in Exsudaten phosphorhaltige Eiweiße vor.

8. Mucoid der Eihüllen der Kephalopoden.

Die Eier der Tintenfische sind von einer derben, elastischen Hülle umgeben, dem erhärteten Sekret der Nidamentaldrüsen. Wie v. Fürth[1]) gefunden hat, besitzt die Substanz die Zusammensetzung der Mucoide. Durch Kochen mit Säuren entsteht aus ihr, mit einer Ausbeute von 36 bis 39 Proz., eine amidierte Hexose. Ebenso besteht die Eihülle

[1]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. 1, 252 (1901).

von Loligo aus einem Glykoproteid, und aus den Eihüllen von Octopus läßt sich Glucosamin gewinnen [1]).

Einen amidierten Zucker vom Typus des Glucosamins vermochte v. Fürth [2]) aus der Grundsubstanz des Gallertschwammes *Chondrosia reniformis* abzuspalten.

C. Die Phosphoglykoproteide.

Es sind dies Körper, die mit den Mucinen und Mucoiden nur ihren Kohlehydratgehalt gemein haben und die außerdem Phosphor enthalten. Von den beiden Substanzen, die Hammarsten unter diesem Namen zusammenfaßt, sind das Ichthulin und die entsprechenden Körper bei den Phosphoproteiden besprochen worden (s. S. 291), hier soll das sogenannte Helicoproteid aufgeführt werden, das sonst nicht unterzubringen ist.

Hammarsten [3]) hat in der Eiweißdrüse der Weinbergschnecke *Helix pomatia* ein Proteid von folgender prozentischer Zusammensetzung gefunden:

C 46,99, H 6,78, N 6,08, S 0,62, P 0,47.

Es weicht also von allen sonst bekannten Eiweißen erheblich ab. Es bildet eine weißlich opaleszierende Lösung, wird durch Kochen nicht koaguliert, aber durch Essigsäure in salzfreier Lösung gefällt. Salpetersäure und Salzsäure fällen und lösen im Überschuß. Ferner wird es durch Alaun, Kupfersulfat, Tannin und Jodquecksilberjodkalium gefällt, nicht aber durch Ferrocyanwasserstoffsäure und Quecksilberchlorid. Es gibt die Millonsche, Adamkiewiczsche und die Xanthoproteinreaktion. Durch Pepsinsalzsäure fällt ein Nuclein oder Pseudonuclein. Von Xanthinbasen ist nichts bekannt. Durch Kochen mit Salzsäure oder Kalilauge entstehen Albuminate, Albumosen und ein höheres Kohlehydrat, das Sinistrin. Das Sinistrin dreht links, gärt nicht, reduziert nicht und gibt keine Jodreaktion. Von Ptyalin wird es nicht angegriffen, durch Kochen mit Säuren aber in ein reduzierendes, rechtsdrehendes Kohlehydrat überführt. Dieses Verhalten macht es unmöglich, daß es sich einfach um ein Nucleoproteid handelt.

---

[1]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 55, 433 (1908). — [2]) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. 1, 252 (1901). — [3]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 36, 373 (1885).

www.libtool.com.cn

ALPHABETISCHES SACHREGISTER.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen auf diejenigen Stellen hin, an welchen die hauptsächliche Beschreibung des betreffenden Körpers zu finden ist.

Abbauprodukte, sekundäre 51.
Abiurete Körper 108.
Acetaldehyd 53.
Acetessigsäure 64.
Aceton 8, 53, 64, 103.
Acetylen 356.
Acetylprodukte 101.
Acidalbumin 76, 90, **153**, **160**, 162.
Acidhämoglobin 346, 349.
Acroalbumose 107.
Adamkiewiczsche Reaktion 6.
Adenase 304.
Adenin 294, **301**.
Adsorption 127.
Agmatin **61**, 66, 239.
Alanin 18, **21**, 37, 38, 59, 66, 121.
Albamin 86.
Albumin 88, 168, **180**, 214.
Albuminoide 239.
Albuminsäure 134, 153.
Albumoide 251, 269.
Albumosen 8, 76, **98**, 118, 121, 315.
Aldehyde 16, 31, 54, 146.
Aldehydreaktionen 7.
Aleurytes 219.
Algen 364.
Alkali, Einwirkung von 51, 115, 160.
Alkalialbuminat **153**, **160**, 162.
Alkaloide 63.
Alkaloidreagentien **9**, 100, 130, 134.
Alkaptochrome 65.
Alkaptonurie 64.
Alkohol 8, 59, 103, 147.
Alkohollösliche Eiweißkörper 214, **224**.
— Salze 132.
Allantoin 304.
Alloxurbasen 301.
Altern der Gewebe 242.
Amandin 215.
Ameisensäure 59, 275, 299.
Amidstickstoff 38, 50.
Aminoaldehyde 55.
Aminobernsteinsäure 24.
Aminobuttersäure 40, 59, 66.
Aminocapronsäure 22.
Aminoglutarsäure 24.
Aminooxypropionsäure 36.
Aminosäuren **15**.
—, Drehungsvermögen 17.
—, Methylierung 48.
—, quantitative Bestimmung 18, **44**.
Aminothiomilchsäure 37.
Aminovaleriansäure 60, 73.
Ammoniak **38**, 62, 162, 275.
Ammonsulfat 164.
Amöben 319.
Amphopepton 107.
Amphotere Elektrolyte 123.
Amylalkohol 57.
Amylnitrit 347.
Amyloid 266, 373.
Anaeroben 58.
Analysen 170.
Ananas 96.
Anilinfarben 9, 10, 134.
Anthozoen 141, 143.
Antialbumid 106, **110**, 246.
Antigruppe 27, **74**, 91, 106.
Antipepton 76, **116**, 121.
Antitoxin 192.
Antitrypsin 183.
Aorta 372.
Aporrhegmen 56.
Äquivalentgewicht 78.
Arachis 219.
Arbacia 313.
Arginase 33, 36, **73**, **96**.
Arginin 16, **34**, 45, 52, 61, 66.
Arterin 358.
Asche 170.
Aschefreies Eiweiß 160.
Aseites 378.
Asparagin 62.
Asparaginsäure **24**, 54, 55, 59, 66, 121.
Äthalium 210.
Ätherschwefelsäure 374.
Äthylmercaptan 81.
Äthylsulfid 61, 80, 185.

Äthyltricarballylsäure 322.
Atmidalbumosen 115.
Auge 251.
Aussalzen 164.
Autolyse **96**, 303.

Bakterien 58, 93, 96.
Barsch 198, 291.
Basen 45.
Baumwolle 218.
Bence-Jonesscher Eiweißkörper 200.
Benzoesäure 59.
Bernsteinsäure 59, 275.
Bertholletia 215.
Betaine 16, 48, 62, 66.
Bilirubin 332.
Bindegewebe **243**, 375.
Biuretreaktion **3**, 32, **71**, 74, 99, 113.
Blattfarbstoff 332.
Bleiacetat 9.
Blutdruckerniedrigung 102.
Blutgerinnung 193.
Blutkörperchen, rote 202, 298, 308, 316, 337.
—, weiße 96, 202, 292, 313, 315, 373, 378.
Blutserum 178.
Bodenkörper 130.
Bohne 220.
Borsten 254.
Brassica 219.
Brechungsvermögen 77, 173.
Brom 55.
Bromanil 54.
Bromeiweiß 142.
Bromelin 96.
Bromoform 55.
Bromtrypthophan 31.
Brückesches Reagens 10.
Brutzellendeckel 263.
Buttersäure 59.
Butylenglycol 57.
Bynin 227.
Byssus 263.

Cannabis 216.
Capronsäure 59.
Carbaminoreaktion **16**, 78, 114, 126.
Carbohämoglobin 354.
Carnin 306.
Casein 34, 40, 77, 126, 143, **279**.
Caseojodin 140.
Castanea 219.
Cephalopoden 93, 252, 313, 319, 360, 379.
Cerebrospinalflüssigkeit 191.
Champignon 29.
Chinol 65.
Chinolin 40.
Chitin 85, 241.
Chloreiweiß 142.
Chloroform 8, 284.
Chlorophyll 332.
Chondrin 370.
Chondroitin 372.
Chondroitinschwefelsäure 10, 86, 251, **370**, 374.
Chondroitsäure 371.
Chondromucoid 86, 251, **370**.
Chondrosia 380.
Chondrosin 372.
Chorda dorsalis 271, 376.
Chromatin 311.
Clupein 34, 48, 73, 74, **234**, 313.
Clupeon 114, 115.
Cocos 219.
Colostrum 187, 288.
Colloide 127, **148**.
Conalbumin 284.
Conchiolin 265.
Conglutin 219.
Coriomucoid 375.
Cornea 250, 376.
Cornikristallin 265.
Corylin 215.
Corylus 218.
Crenilabrus, Protamin 234.
—, Farbstoff 361.
Cucurbita 216.
Cyanmethämoglobin 355.
Cyclopterin 234.
Cyprinin 234.
Cystein 18, 36, 37, 80.
Cystin 21, **37**, 39, 46, 61, 66, 80, **254**.
Cystinurie 38, 65.
Cytoglobulin 312.
Cytosin 294, 300.

Darmkanal 57.
Darmschleimhaut 94, 97, 271, 296, 318.
Darmwand 63.
Definition 80.
Denaturierung 152.
Desamidierung 63.
Desamidoalbuminsäure 74, 162.
Desamidonitrosopepton 74.
Desamidopepton 74.
Desamidoprotsäure 145.
Descemetsche Membran 270.
Deuteroalbumosen 101, **104**, 189.
Dextrose 66.
Dialyse 189.
Diacipiperazine 70.
Diaminocapronsäure 33.
Diaminodithiodilaktylsäure 37, 81.
Diaminoessigsäure 41.
Diaminotrioxydodekansäure 40, 281.
Diaminovaleriansäure 33.
Diaminurie 65.
Diarginylkomplexe 73, 114, 236.
Diarginylprolin 73.
Diarginylvalin 73.
Diastase 214.
Diazoreaktion **5**, 28, 32, 301.

Diazoverbindungen 147.
Dijodtyrosin 139.
Diketopiperazine 70.
Dimethylguanidin 66.
Dissoziation 78, 125, 343.
Drehungsvermögen 17, **172**, 340.
Dysalbumose 111.

Eber 313.
Edestin 34, 213, **215**.
Eier 84, 186, 307, 364, 377, 379.
Eieralbumin 87, 90, 161, 176, **183**.
Eiereiweiß 125, **183**, 377.
Eierglobulin 198.
Eierschalen 84, 252, 256, 266.
Eigelb 88, 188, 289.
Einfache Eiweißkörper 180.
Einteilung 2, **174**.
Eisensalze 8.
Eisengehalt 147, 290, 291, 306, 323, 340.
Eiter 315.
Eiweißdrüse 380.
Elastin 257, **258**, 375.
Elastische Fasern 260, 375.
Endotryptase 95.
Enterokinase 312.
Epizuckersäure 299.
Erbse 220.
Erepsin **94**, 96, 281.
Eselsmilch 289.
Essbachsches Reagens 10.
Eucasin 282.
Euglobulin 192.
Excelsin 215.
Exsudate 191, 378.

Fällungsgrenzen 166.
Fällungsreaktionen 7.
Farbbasen 9, 135.
Farben, natürliche 29, 273, 331.
Farbenreaktionen 3.
Farbsäuren 10, 135.
Färbungen, mikroskopische **135**, 151.
Fäulnis 57, 337.
Federn 253.
Fermente 72, **89**, 303, 311.
Ferratin 307.
Ferrialbuminsäure 307.
Ferricyankalium 346.
Ferrocyankalium 10, 100, 248.
Fettkügelchen 150, 282.
Fettsäuren 53.
Fibrin 90, 107, 164, 192, **193**.
Fibrinferment **193**, 315.
Fibringlobulin 195.
Fibrinogen 164, 192, **193**.
Fibroin 20, 21, 40, **260**.
Fischeier 291, 313.
Fischfleisch 209.
Fischleim 245.
Fischschuppen 251, 268.
Fischsperma 229, 232, 296.
Fixierung 136, 159.
Fleischextrakt 120, 305, 319.
Fleischsäure **120**, 319.
Fluoreiweiß 142.
Fluorhämoglobin 349.
Forelle 239.
Formaldehyd 146.
Formoltitrierung 92.
Frauenmilch 288.
Froschlaich 85, 291, 364.
Fruchtwasser 191.
Fumarsäure 54.
Furfurolreaktionen 83.
Fuselöl 57, 59.

Gärströmling 58.
Galactosamin 42, 85.
Galle 293, 364, 367.
Gallenblase 293.
Gallenfarbstoff 331.
Gallerte 163, 297, 369.
Gallertschwamm 84.
Ganglion 370.
Gelatine 242.
Gelenke 293.
Gerbsäure **10**, 248.
Gerinnung 163, **164**, 193, 205.
Gerste 223, 226, 320.
Gerüsteiweiße 79, 141, 176, **239**.
Geschmack 18.
Getreide **222**, **224**, 320.
Gewebefibrinogen 312.
Glaskörper 376.
Gliadin 115, **224**.
Globin 77, 320, **331**.
Globinokyrin 113.
Globulin 132, 167, **188**.
Glucosamin 41, 43, 66, 67, **84**, 185, 290, 361, 362.
Glucose 66.
Glucothionsäure 371.
Glutamin 62.
Glutaminsäure **24**, 66, 113, 121, 255.
Glutelin 175.
Glutenin 214.
Glutin **242**, 371.
Glutokyrin 113.
Glutolin 252.
Glycinin 219.
Glykoalbumose 89, 104.
Glykogen 66.
Glykokoll 18, **20**, 46, 49, 66, 182, 245, 253, 281.
Glykopepton 89.
Glykoproteide 83, **361**.
Glykuronsäure 60.
Glycylglycin 72.
Glyoxylsäure 7, 30.
Gorgonin 141, 265.
Gossypium 218.
Graafsche Follikel 368.
Guanase 304.

www.ibtool.com.cn

Guanidin 41, 53, 62, 73, 275, 302, 369.
Guanin 294, **301**.
Guanosin 306.
Guanylsäure 304.
Gummi, tierisches **86**, 366, 378.

Haare 253, 273.
Hafer 223, 228.
Haifisch 232, 292.
Halogeneiweiß **137**, 160.
Hämatin 139, **321**, **326**, 337.
Hämatinsäuren 322, 331.
Hämatogen 290, 307.
Hämatoidin 331.
Hämatoporphyrin 329, 338.
Hämin 324.
Hamo 313.
Hämochromogen 327.
Hämocyanin 4, 168, 169, **360**.
Hämoglobin 49, 80, 171, 178, **320**.
—, Analysen 336.
— und Gase 328, 335, 340.
—, Kristalle 168, 169, 356.
Hämolymphe 273.
Hämopyrrol 321, 331, 332.
Hämopyrrolcarbonsäure 321.
Hämotricarbonsäure 322.
Hanf 215.
Haptogenmembranen 150, 282.
Harneiweiß 191, 200.
Harnfarbstoff 332.
Harnglobulin 199.
Harnmucoid 378.
Harnsäure 304.
Harnsteine 38.
Harnstoff **34**, 73, 115, 302, 304.
Haselnuß 218.
Hausmannsche Methode 50.
Haut 273, 374.
Hecht 239.
Hefe 56, 93, 203, 296, 306, 319.
Helianthus 218.
Helicoproteid 380.
Hemielastin **110**, 260.
Hemigruppe **74**, 91, 106.
Hering 234.
Heteroalbumose 101, **103**, 132, 192.
Hexonbasen 45, 50.
Hexose 83, 294.
Hippomelanin 273.
Hippursäure 93, 94.
Histidin 5, 16, 21, **31**, 45, 334.
Histon 9, 34, 96, 107, **228**, 238, 308, 314, 333.
Histopepton **109**, 230.
Hitzekoagulation **153**, 283.
Homogentisinsäure 64.
Hopkinssche Reaktion 6.
Hordein 226.
Hordenin 63.
Horn 252.
Hornhaut 250, 376.
Hühnereiweiß 88, 157, **183**, 377.
Hufe 253.
Humin **42**, 272.
Huminsäure 42.
Hyalin 241.
Hydrobilirubin 332.
Hydrolytische Dissoziation 126.
Hyoscyamus 63.
Hypoxanthin **301**, 306.

Ichthulin 84, 279, **291**.
Ichthylepidin 251, **268**.
Imidazolaminopropionsäure 31.
Imidazolderivate 60.
Indican 60.
Indicatoren 129.
Indol 60, 67, 331.
Indolaldehyd 60.
Indolaminopropionsäure 29.
Inosin 306.
Inosinsäure 304.
Isoamylalkohol 57.
Isobutylalkohol 57.
Isocasein 287.
Isoleucin 15, **23**, 57.
Isoserin 36, 40.

Jodeiweiß 137.
Jodgorgosäure 141.
Jodierung 50, **137**.
Jodjodkalium 10.
Jodospongin 141, 264.
Jodothyrin 140.
Jodwismut 10.
Juglansin 218.

Kabeljau 232, 291, 293.
Kadaverin 61.
Käse 60, **284**.
Kalk 156, **193**.
Karniferrin 121.
Karpfen 234, 291.
Kartoffel 228.
Kathämoglobin 350.
Kaviar 313.
Keratin 38, 66, 252.
Kern 294, 311.
Ketosäuren 63.
Kiefer 219.
Kjeldahlbestimmung 34, 79, 337.
Knochen 252, 270, 374.
Knochenmark 200, 202, 203, 315.
Knorpel 245, **251**, 270, 370.
Koagulation 152.
Koagulationstemperatur 157.
Kohlehydrat 294.
Kohlehydratgruppe 83.
Kohlenoxydhämoglobin 350.
Kohlenoxydsulfhämoglobin 354.
Koilin 256.
Kokosnuß 219.
Kollagen **242**, 370, 375.

Kolloid der Schilddrüse 203.
Kolloide 127, 148.
Kolostrum 187, 288.
Konalbumin 184.
Konchiolin 265.
Konstitution 68.
Korallen 140, 265.
Krebse 361.
Kresol 60.
Kristalle 49, 168, 356.
Kristallin 199.
Kuhmilch 280.
Kupfersalze 9, 360.
Kürbis 215.
Kynurensäure 66.
Kyrine 76, 112, 132.

Lab 284.
Lachs 209, 232, 233.
Lactalbumin 187, 287.
Lactoglobulin 197, 287.
Lävulinsäure 299.
Leber 63, 202, 203, 267, 292, 304, 307, 318, 373.
Lecithalbumin 276, 290, 291.
Legumin 219.
Legumelin 220.
Leguminosen 219.
Leim 20, 34, 40, 74, 77, 242.
Leinsamen 215.
Leucin 18, 22, 45, 57.
Leucinimid 70, 109.
Leuconuclein 314.
Leucosin 223.
Leucylleucin 69.
Licht 340, 355.
Liebermannsche Reaktion 7.
Linse (Auge) 199, 202, 251, 270.
— (Pflanze) 220.
Linum 218.
Lipoproteide 276.
Loligo 84.
Löslichkeit von Zellen 314.
Lunge 315, 319.
Lupinen 222.
Lymphdrüsen 97.
Lymphe 191.
Lysalbinsäure 153.
Lysatinin 35, 41.
Lysin 33, 43, 45, 46, 61, 65.
Lyxose 306.

Magen 209, 317, 372.
Magensaft 112, 317.
Magnetismus 340.
Maifisch 313.
Mais 223, 227.
Makrele 232, 234.
Mandel 218.
Mandelsäure 64.
Martamsäure 302.
Mastix 151.
Mehlwurm 273.
Melanin 29, 42, 272.
Melanogen 275.
Melanoidin 42, 272.
Melanosarkom 273.
Membranin 269.
Mesoporphyrin 331, 333.
Metalbumin 368.
Metaphosphorsäure 294, 306.
Metaproteine 153.
Methämoglobin 345.
Methan 59.
Methyläthylmaleinsäure 322.
Methylamin 59.
Methyldibutylessigsäure 275.
Methyleneiweiße 146, 160.
Methylenverbindungen 16.
Methylguanidin 66.
Methylmercaptan 61, 81.
Milch 121, 150, 279, 287.
Milchalbumin 187, 287.
Milchdrüse 296, 318, 373.
Milchglobulin 187, 197, 287.
Milchsäure 57, 64, 205.
Millonsche Reaktion 5, 28, 139.
Milz 96, 203, 267, 296, 304, 315, 373.
Milzbrandbazillen 239.
Mörnersche Reaktion 29.
Molekulargewicht 171, 339.
Molischsche Reaktion 6, 89.
Molke 284.
Molkeneiweiß 286.
Monoaminosäuren 45.
Mucin 83, 131, 279, 363.
Mucinogen 367.
Mucoid 83, 370.
Mumien 209.
Murexidreaktion 301.
Muscheln 209.
Muschelschalen 265.
Muskel 97, 121, 161, 202, 204, 270, 305, 318, 338.
Mutterkorn 60.
Mykoproteid 82.
Myogen 161, 206.
Myohämoglobin 338.
Myosin 90, 161, 204.

Nabelstrang 376.
Nägel 254.
Naphtalinsulfoverbindungen 48, 71.
Natriumcaseid 287.
Natriumhypochlorit 55.
Nebenniere 318.
Negerhaut 273.
Nerven 252.
Nesthocker 186.
Neunaugen 271.
Neurokeratin 252, 257.
Neutralsalze 132.
Nickelsalze 5, 328.
Niere 96, 202, 203, 267, 292, 293, 304, 373.

www.LHTool.com.cn

Nitrate 346.
Nitrile 275.
Nitrite 346, 356.
Nitrosubstitutionsprodukte 5, 143.
Nomenklatur 2, 175.
Nuclease 303.
Nuclein 294, **310**, 314.
Nucleinbasen 301.
Nucleinsäure 10, 43, 83, 212, **294**, 378.
Nucleoalbumin 276.
Nucleohiston 309, 313.
Nucleoproteide 276, 290, **294**.
Nucleothyminsäure 302.
Nucleotin 302.
Nutrose 282.

Oberflächenwirkung 140.
Ölsamen 215.
Onuphin 242.
Opalisin 287.
Organeiweiß 179, 187, 190, 203.
Organglobuline 202.
Ornithin **33**, 45, 52, 57, 60, 65, 74.
Ornithursäure 33.
Osmiumsäure 147, 160.
Ossein 252.
Osseomucoid 374.
Ovarialkystome 87, 368.
Ovimucoid 86, 87, 377.
Oxalsäure 53, 302.
Oxychinolincarbonsäure 66.
Oxyhämoglobin 341.
Oxymandelsäure 60.
Oxyphenylaminopropionsäure 27, 60.
Oxyphenyläthylalkohol 57.
Oxyphenyläthylamin 60.
Oxyphenylessigsäure 60.
Oxyphenylpropionsäure 60.
Oxyprotein 145, 160.
Oxyproteinsäure 119.
Oxyprotsäure 143.
Oxyprotsulfonsäure 143.
Oxypyrrolidincarbonsäure 15, **26**.
Oxysäuren 49.
Oxytryptophan 40.

Pankreas 202, 208, 305, 310, 316, 373.
Pankreassekret 199, 293.
Papayotin **93**, 111, 118, 277.
Paracasein 286.
Paraglobulin 190.
Parahämoglobin 360.
Paralbumin 368, 370.
Paramucin 364, 366, **368**.
Paranuclein 278.
Paranucleinsäure 278.
Paranuß 216.
Parenterale Zufuhr 101.
Paulysche Reaktion **5**, 28, 32.
Pentamethylendiamin 65.
Pentose 83, **305**.
Pepsin 77, **89**, 103, 161, 277, 310, 312, 317, 324, 335.
Pepsinpepton 107.
Peptide 4, **68**, 90, 92, 99, 109, 111, 114, 273, 334.
Peptoide 4.
Pepton 76, **98**, 102.
— Antweiler 118.
— Witte 101, 107.
Percaglobulin 198.
Permanganat 52, 53, 76.
Peroxyprotsäure 144.
Pflanzensamen 95, 97, 103, 122, 134, 156, 168, 178, 188, **211**.
Phaseolin 219.
Phenylacetaldehyd 53.
Phenylalanin 26.
Phenylaminopropionsäure 26, 59.
Phenyläthylalkohol 57.
Phenyläthylamin 26, 59.
Phenylessigsäure 26, 59.
Phenylglyoxylsäure 64.
Phenylpropionsäure 26.
Phlebin 358.
Phlobaphen 44.
Phosphoglykoproteide 380.
Phosphoproteide 131, 134, 176, 189, 199, **276**, 378.
Phosphormolybdänsäure 10.
Phosphorsäure 282, 294.
Phosphorsäureester 147.
Phosphorvergiftung 63, 203.
Phosphorwolframsäure 10, 50.
Photomethämoglobin 355.
Phykocyan 361.
Phykoerythrin 169, **361**.
Phylloporphyrin 332.
Physikalische Eigenschaften 148.
Phytoglobuline 156, 168, **211**.
Picea 219.
Pikrinsäure 10.
Piriasche Reaktion 29.
Pisum 220.
Plasma 193.
Plasminsäure 306.
Plasmon 282.
Plastein 110.
Platinchlorid 10.
Pleochroismus 350, 359.
Polarisation 17, **173**, 298, 318, 340.
Präcipitin 152, 178, 358.
Präglobulin 312.
Primäre Albumosen 103.
Prolamin 226.
Prolin 15, **25**.
Prosthetische Gruppe 276.
Protalbinsäure 153.
Protamin 9, 73, 79, 82, 97, 100, **233**, 307, 313.
Protean 153.
Proteide 276.
Proteosen 101.
Protoalbumose 103.
Proton 4, 73, **114**, 118, 236.

Protoplasma 179, 202, 292.
Prunus 218.
Pseudoglobulin 192.
Pseudohämoglobin 343.
Pseudomorphosen 170, 360.
Pseudomucin 41, 87, 364, **368.**
Pseudonuclein 278.
Pseudopepton 377.
Ptomain 65.
Purin 301.
Putrescin 60.
Pyrimidin 300.
Pyrrol 31, 321, 332.
Pyrrolidincarbonsäure 15, **25.**
Pyrrolidoncarbonsäure 25.
Pyrrolidinderivate 63.

Quappe 232.
Quecksilberchlorid 9.

Racemisierung 17, 52, 74.
Raphanus 219.
Rauschbrandbazillus 58.
Reaktion 124, 129, 153.
Reaktionen **3.**
Refraktometer 173.
Regenwurm 272.
Reis 223, 228.
Respirationsschleimhaut 364, 367.
Reticulin 271.
Rhodansalze 356.
Ribose 305, 320.
Ricin 214, 218, 312.
Ricinus 215.
Rochen 373.
Roggen 223, 226.
Rübe 320.
Russula 29.

Säurewirkung 112, 160.
Salmin 48, 73, 234.
Salpetersäure 11, 54, 134.
Salpetrige Säure 73, 147.
Salze des Eiweiß **123,** 168.
Salze und Eiweiß 102, 132, 153.
Salzsäure 125, 129, 133.
Sarkin 301.
Sarkolemm 269.
Sarkom 315.
Schellfisch 313.
Schilddrüse 140, 202, 317.
Schildkröte 336.
Schimmelpilz 58, 204, 320.
Schleim 84, 134, 293, **363.**
Schmetterling 273.
Schnecken 266, 292, 319, 363, 367, 380.
Schwamm 141, 264, 380.
Schwefel 11, **80.**
Schwefelammonium 347.
Schwefelbleireaktion **6, 82.**
Schwefelwasserstoff 11, 38, 61, 81, 115.
Schwermetalle 8, 132.
Sclera 251.
Scombrin 234.
Seeigel 229, 292, 307, 313, 368.
Sehnen 243, 258, 374.
Seide 260.
Seidenleim 260.
Seidenspinner 261.
Selenhämoglobin 354.
Senfsamen 219.
Sepia 84, 273.
Sericin 260.
Sericoin 263.
Serin 18, 21, **36.**
Serum 162, 193, 252, 315.
Serumalbumin 90, 161, **181.**
Serumeiweiß 182.
Serumglobulin 88, 90, **190.**
Serummucoid 378.
Serumnucleoproid 315.
Sesamum 219.
Silber 147, 160.
Sinistrin 380.
Skatol **29,** 275.
Skatolrot 60.
Skatosin 40.
Soja 222.
Somatose 116.
Sonnenblumen 219.
Spaltung 12, 160.
Spaltungsprodukte, kristallinische 12.
Spargel 228.
Spezifizität 152, **177,** 212, 218, 337, **357.**
Speicheldrüsen 293, 363, 368.
Spektra des Hämoglobins **325, 340.**
Spektrophotographie 325, 341.
Spektrophotometrie 341.
Sperma 229, 232, 307, 312.
Spinnenseide 261.
Spirographin 242.
Spongin 264.
Stachydrin 62.
Stickoxydhämoglobin 353.
Stier 313.
Stör 204, 234, 271, 292, 313.
Stokessches Reagens 347.
Sturin 31, 234.
Stutenmilch 289.
Sulfhämoglobin 353.
Sulfonalvergiftung 330.
Surinamin 63.
Synovia 293, 379.
Syntonin 161, 208.

Tataeiweiß 187.
Taurin 66, 81.
Taurocholsäure 10, 100.
Teichmannsche Kristalle 325.
Tendomucoid 374.
Tetramethylendiamin 60, 65.
Tetramethylputrescin 63.
Thioalbumose 104.
Thiomilchsäure 38, 40, 80.

www.libtool.com.cn

www.zhinong.com.cn

Thioserin 36.
Thymin 294, 300.
Thyminsäure 302.
Thymus 97, 231, 296, 308, 313.
Thyreoglobulin 140, 202.
Tierischer Stoffwechsel 63.
Tierkohle 103.
Tinte 273.
Torpedo 292.
Totenstarre 205.
Toxin 312.
Trachealschleim 87, 364.
Transsudate 191.
Trichloressigsäure 10.
Trigonellin 63.
Trimethylaminobuttersäure 66.
Trimethylglykokoll 66.
Tripeptide 69.
Triticonucleinsäure 320.
Tritonium 121.
Trockendestillation 81.
Trypsin 75, 91, 116, 277, 281, 312, 339.
Tryptophan 6, 7, 21, 29, 39, 43, 50, 60, 66, 67, 139, 331.
Tuberkulosamin 239.
Tumoren 315, 319.
Tyrosin 5, 21, 27, 43, 45, 66, 91, 95, 99, 106, 138, 273.
Tyrosinase 29, 43, 62, 272.

Ulmin 42.
Uracil 300.
Uranylacetat 9.
Uricolytisches Ferment 304.
Urobilin 332.
Uroferrinsäure 120.
Uroprotsäure 120.
Urorosein 60.

Valin 21, 46, 57.
Verbrennungswärme 172, 217, 221, 225, 245, 337, 375.
Vernin 306.
Vicia 220, 306.
Vicilin 220.
Vielsäurigkeit 78.
Vigna 222.
Vignin 219.
Viskosität 152, 163.
Vitellin 289.
Vogelblut 182, 191, 229, 232, 298, 311, 316, 336, 337.

Wärmeabgabe des Oxyhämoglobins 345.
Wärmekoagulation 153.
Walnuß 218.
Wasserdampf 52, 115.
Wasserstoffsuperoxyd 53, 146, 356.
Weidelsche Reaktion 301.
Weinbergschnecke 84.
Weizen 223, 296, 320.
Wels 239.
Wicke 220.
Wolle 254, 274.

Xanthin 301.
Xanthomelanin 55.
Xanthoprotein 143.
Xanthoproteinreaktion 5, 55, 99, 143.
Xyliton 275.
Xylose 305.

Yamwurzel 228.

Zein 34, 227.
Zellglobulin 202.
Zellkern 294.
Zellprotoplasma 202, 210, 292.
Zentralnervensystem 202.
Ziegenmilch 289.
Zimtsäure 53, 54.
Zinkacetat 9.
Zinksulfat 165.
Zusammengesetzte Eiweißkörper 276.
Zusammensetzung 170.

www.libtool.com.cn

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW

AN INITIAL FINE OF 25 CENTS WILL BE ASSESSED FOR FAILURE TO RETURN THIS BOOK ON THE DATE DUE. THE PENALTY WILL INCREASE TO 50 CENTS ON THE FOURTH DAY AND TO $1.00 ON THE SEVENTH DAY OVERDUE.

www.libtool.com.cn

Biology Library

AUG 23 1933
SEP 6 1933
JUN 24 1937
OCT 6 1941
NOV 3 1944
AUG 3 1948
JUL 01 1991
RECEIVED
JUN 1 1991

1

LD 21-50m-1,'33

YCI!0360

www.libtool.com.cn

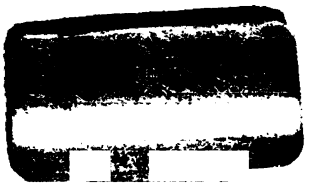
QP551
C6
1911

237064

Cohnheim

Chemie der eiweisskörper

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY



www.libtool.com.cn