

Werk

Label: ReviewSingle

Ort: Braunschweig

Jahr: 1906

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?385489110_0021 | LOG_0141

Kontakt/Contact

Digizeitschriften e.V.
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

✉ info@digizeitschriften.de

Naturwissenschaftliche Rundschau.

Wöchentliche Berichte

über die

Fortschritte auf dem Gesamtgebiete der Naturwissenschaften.

XXI. Jahrg.

5. April 1906.

Nr. 14.

Emil Fischer: Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1906, 39, 530—610.)

Die ausführliche Abhandlung, die als Grundlage für Emil Fischers Vortrag in der Deutschen chemischen Gesellschaft am 6. Januar 1906 diente, ist so ungemein reich an experimentellen Einzelheiten, daß die Berichterstattung sich nur auf die wichtigsten Ergebnisse dieser hochbedeutenden Untersuchungen, die eine neue Epoche in der Eiweißforschung begründen, beschränken muß. Wir können uns aber nicht versagen, die einleitenden Worte zu der Abhandlung in extenso wiederzugeben.

„Da die Proteinstoffe bei allen chemischen Prozessen im lebenden Organismus auf die eine oder andere Weise beteiligt sind, so darf man von der Aufklärung ihrer Struktur und ihrer Metamorphosen die wichtigsten Aufschlüsse für die biologische Chemie erwarten. Es ist deshalb kein Wunder, daß das Studium jener Stoffe, von dem die Chemiker sich seit länger als einem Menschenalter fast ganz zurückgezogen haben, weil sie lohnendere Arbeit in der Ausbildung der synthetischen Methoden oder dem Studium einfacher natürlicher Verbindungen fanden, von den Physiologen in immer steigendem Maße und mit unverkennbarem Erfolge gepflegt wurde. Trotzdem werden die Eingeweihten niemals daran gezweifelt haben, daß die organische Chemie, deren Wiege bei den Proteinen gestanden hat, sich ihnen schließlich wieder zuwenden werde. Nur über den Zeitpunkt, wo ein Zusammenwirken von Biologie und Chemie erfolgreich sein werde, gingen und gehen noch heute die Ansichten aus einander.

Während vorsichtige Fachgenossen befürchten, daß eine rationelle Bearbeitung dieser Körperklasse durch ihre verwickelte Zusammensetzung und ihre höchst unbequemen physikalischen Eigenschaften heute noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen werde, neigen andere, optimistisch veranlagte Beobachter, zu denen ich mich zählen will, zu der Ansicht, daß man wenigstens den Versuch machen soll, mit allen Hilfsmitteln der Gegenwart die jungfräuliche Feste zu belagern; denn nur durch das Wagnis selbst kann die Grenze für die Leistungsfähigkeit unserer Methoden ermittelt werden. Der nüchternen Kritik wird man allerdings nicht das Recht verwehren können, die Aussicht auf den Erfolg zu diskutieren, indem sie

die jeweiligen Kenntnisse vergleicht mit dem, was zur Erreichung des Zieles notwendig ist.

In bezug auf Unterscheidung, Isolierung und biologische Charakterisierung der zahlreichen natürlichen Proteine hat die physiologische Chemie Bemerkenswertes geleistet. Wir kennen mehrere Dutzend scharf unterschiedene Glieder dieser Klasse, die sich nach Löslichkeit und Fällungsverhältnissen in Gruppen ordnen lassen und von denen manche im kristallisierten Zustande gewonnen werden konnten. Wir wissen ferner, daß die einzelnen Individuen Träger verschiedener biologischer Funktionen sind. Wir wissen endlich, daß alle diese Körper unter dem Einfluß bestimmter Fermente tiefgreifende, charakteristische Zersetzungen erfahren.

Trotz alledem sind unsere Kenntnisse von der chemischen Zusammensetzung recht gering. Sieht man ab von den Ergebnissen der Elementaranalyse, so beschränken sie sich im wesentlichen auf die Resultate der Hydrolyse, die einerseits durch Säuren oder Alkalien und andererseits durch die Verdauungsfermente bewirkt werden kann. Außer Ammoniak entstehen dadurch aus allen Proteinen nach und neben einander Albumosen, Peptone und schließlich Aminosäuren. Über die Natur der beiden ersten Spaltprodukte sind wir kaum besser unterrichtet als über die Proteine selbst.

Um so erfolgreicher ist das bisherige Studium der Aminosäuren gewesen, denn für viele hat man nicht allein die Struktur feststellen, sondern auch die Synthese verwirklichen können. Auf dieser Basis wird deshalb die chemische Forschung weiter bauen müssen, die sich die Aufklärung und künstliche Reproduktion der Peptone, Albumosen und Proteine zum Ziel gesetzt hat.

Von dieser Überzeugung durchdrungen, habe ich vor sechs Jahren, als ich den Entschluß faßte, mich dem Studium der Proteine zu widmen, mit den Aminosäuren begonnen, um aus ihrer besseren Kenntnis neue Gesichtspunkte und Methoden für ihre komplizierteren Derivate zu gewinnen.

Der Erfolg hat meine Erwartungen nicht getäuscht. Zunächst gelang es durch Benutzung der Ester, eine neue Trennungsmethode für die Monoaminosäuren zu finden, die für die Hydrolyse der Proteine ein wertvolles Hilfsmittel geworden ist und nicht allein die Isolierung der bekannten Aminosäuren erleichtert,

sondern auch die Auffindung von neuen Gliedern der Klasse ermöglicht hat.

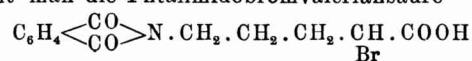
Noch wichtiger scheinen mir die auf dem gleichen Wege gefundenen Methoden zur Umwandlung der Aminosäuren in ihre amidartigen Anhydride, für die ich den Sammelnamen „Polypeptide“ gewählt habe. Die höheren Glieder dieser synthetischen Körperklasse sind in bezug auf äußere Eigenschaften, gewisse Farbenreaktionen, Verhalten gegen Säuren, Alkalien und Fermente, den natürlichen Peptonen so ähnlich, daß man sie als ihre nächsten Verwandten betrachten kann und daß ich ihre Gewinnung als den Beginn der Synthese der natürlichen Peptone und Albumosen bezeichnen möchte.

Da die weitere Verfolgung dieser Beobachtungen noch viele Jahre in Anspruch nehmen kann und andererseits das experimentelle Material schon jetzt einen erheblichen Umfang angenommen hat, so halte ich es für zweckmäßig, zur leichteren Orientierung einen Auszug daraus zu geben, der alle Publikationen bis zum Ende 1905 umfaßt. Ich werde mich dabei auf meine eigenen Untersuchungen und die damit in engem Zusammenhange stehenden Arbeiten im hiesigen Institut beschränken und fremde Versuche nur so weit berücksichtigen, als sie mir besonders wichtig oder historisch interessant erscheinen.“

Nach diesen einleitenden Worten bespricht Vortr. zunächst die Aminosäuren, die, wie erwähnt, als Ausgangspunkt der ganzen Forschung dienten, deren letztes Ziel die Synthese der Eiweißkörper ist. Bei Beginn der Versuche von E. Fischer waren neun Monoaminosäuren (Glykokoll, Alanin, α -Aminovaleriansäure, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin, Serin), drei Diaminosäuren (Arginin, Lysin, Histidin), sowie das schwefelhaltige Cystin als Spaltprodukte von Proteinen bekannt. Von den erwähnten Monoaminosäuren waren außerdem acht bereits synthetisch dargestellt, soweit es sich um die Racemkörper handelt, wobei namentlich zwei Verfahren, die Wechselwirkung zwischen Ammoniak und den α -Halogenfettsäuren und die Streckersche Cyanhydrinmethode, in Anwendung kamen. Eine praktische Erweiterung der ersten Methode ist die von Fischer eingeführte neue Darstellung der erforderlichen α -Halogenfettsäuren aus den Monoalkylmalonsäuren von der allgemeinen Formel $R \cdot CH[COOH]_2$, die bromiert und durch Erhitzen in die Bromfettsäuren verwandelt werden. Da jedoch bei der synthetischen Darstellung stets die racemischen Formen, d. h. die inaktiven, aus den Proteinen hingegen die optisch-aktiven Aminosäuren entstehen — alle mit Ausnahme des Glykokolls besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom — war es noch notwendig, aus den inaktiven Formen die optisch-aktiven Komponenten zu isolieren. In vereinzelten Fällen war diese Spaltung der Racemkörper in die optischen Antipoden wohl schon früher geschehen, aber erst durch eine neue, von E. Fischer angegebene Spaltungsmethode konnte sie allgemein durchgeführt werden. Diese beruht darauf, daß die Benzoylverbindungen der Aminosäuren, die starke

Säuren sind, mit optisch-aktiven Basen, z. B. Brucin, verbunden und die beiden isomeren Salze durch Kristallisation getrennt werden. Die aktiven Benzoylverbindungen liefern dann bei der Hydrolyse die entsprechenden aktiven Aminosäuren. Statt der Benzoylverbindungen kann man auch die Formylkörper mit Vorteil für den genannten Zweck verwenden.

Schwieriger gestaltet sich die Synthese der Diaminosäuren. Hier seien nur die Synthesen des Ornithins und des Lysins durch diesen „grande eroe“ der synthetischen Chemie, um die Bezeichnung von Ciamician anzuwenden, erwähnt. Für die Synthese der ersteren Verbindung diente als Ausgangsmaterial der Phtalimidopropylmalonsäureester von Gabriel, der in der Malongruppe leicht ein Bromatom aufnimmt. Durch Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure erhält man die Phtalimidobromvaleriansäure



und daraus schließlich durch Behandeln mit Ammoniak und nachträgliche Abspaltung der Phtalylgruppe die α , δ -Diaminovaleriansäure, die das Ornithin in der racemischen Form darstellt. Durch Addition von Cyanamid an Ornithin entsteht nun, wie E. Schultze und Winterstein nachgewiesen haben, das Arginin. — Für die Synthese der α , ϵ -Diaminocaprönsäure (inaktives Lysin) ist ein anderer Weg eingeschlagen worden. Dieser beruht auf der Wechselwirkung, die der γ -Cyanpropylmalonester, $NC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COOC_2H_5)_2$, durch salpetrige Säure erfährt. Unter Austritt von einem Carboxäthyl entsteht dabei der α -Oximido- δ -cyanvaleriansäureäthylester, $NC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(:N.OH) \cdot COOC_2H_5$, der, mit Alkohol und Natrium reduziert, glatt die α , ϵ -Diaminocaprönsäure, $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$, liefert, die sich als identisch mit dem racemisierten Lysin erwiesen hat. Auf eine dritte Methode zur Gewinnung von Diaminosäuren durch Wechselwirkung zwischen Ammoniak und den doppelt ungesättigten Säuren, wie auf die Synthese der Oxyaminosäuren (Serin, Oxypyrrolidincarbonsäuren), vor allem die des physiologisch so wichtigen Glucosamins, kann an diesem Orte nur hingewiesen werden.

Von großer Bedeutung für die Isolierung, Reinigung und Trennung der Aminosäuren war ferner das ausgedehnte Studium ihrer Derivate, und erst nach der genauen Kenntnis derselben konnte zu der erfolgreichen Entwicklung der ungemein komplizierten Gemische der Aminosäuren, wie sie bei der Spaltung der Eiweißkörper entstehen, geschritten werden. Von diesen Derivaten seien vor allem die Ester der Aminosäuren hervorgehoben, da sie wegen ihrer Fähigkeit zu destillieren eine sehr wichtige Rolle bei der Trennung und Reinigung der Aminosäuren gespielt haben. Th. Curtius zeigte zuerst, wie leicht diese Verbindungen durch Einwirkung von Äthyl- oder Methylalkohol und gasförmiger Salzsäure entstehen. Es war jedoch ein großer Fortschritt, als E. Fischer ein bequemes Verfahren für die Bereitung der freien Ester aus der konzentrierten wässrigen Lösung ihrer

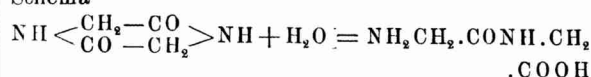
salzsauren Salze durch konzentriertes Alkali unter guter Kühlung angab. Die freien Ester werden dann in Äther aufgenommen. — Eine andere, sehr gute, in jüngster Zeit angewandte Methode besteht darin, daß man die salzsauren Salze der Ester in trockenem Methyl- oder Äthylalkohol löst, den Chlorgehalt in der Flüssigkeit maßanalytisch bestimmt und sie dann mit der berechneten Menge Natriummethylat versetzt. Die Ester nebst Kochsalz bleiben beim vorsichtigen Verdampfen der Flüssigkeit zurück und können von diesem durch ein geeignetes Lösungsmittel getrennt werden.

Außer diesen Estern leisten auch die Derivate mit β -Naphthalinsulfosäure bei der Trennung von Gemischen von Aminosäuren wertvolle Dienste. Man kann mit Hilfe dieser in Wasser schwer löslichen Verbindungen die einzelnen Aminosäuren aus verdünnten und stark verunreinigten Lösungen isolieren, und das Verfahren ist auch von den Physiologen häufig zum Nachweis derselben im Harn oder in anderen tierischen Flüssigkeiten angewendet worden. Ferner lassen sich auch die Phenylisocyanatverbindungen gut zur Isolierung der Aminosäuren benutzen.

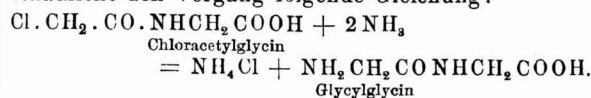
Von sehr großer Bedeutung für die Verkuppelung der Aminosäuren — von denen wir bald ausführlicher sprechen werden — sind die von E. Fischer neuerdings dargestellten Chloride derselben (Rdsch. 1905, 20, 177), wie ihrer Acylderivate. Die Struktur dieser Körper bzw. ihrer Hydrochlorate wird durch die allgemeine Formel
$$\begin{array}{c} \text{R} \cdot \text{CH} \cdot \text{COCl} \\ | \\ \text{NH}_3\text{Cl} \end{array}$$
 ausgedrückt; sie enthalten also an Stelle des Carboxyls die Gruppe COCl . Die Operation besteht darin, daß die feingepulverte Aminosäure mit etwa der 10- bis 15fachen Menge Acetylchlorid und der berechneten Menge Phosphor-pentachlorid bei 0 bis 20° geschüttelt wird. Die Aminosäure verschwindet dabei allmählich, und an ihre Stelle tritt das schwer lösliche Hydrochlorat des Aminosäurechlorids. Es ist sehr interessant, daß beim Glykokoll diese Reaktion nur gelingt, wenn diese Aminosäure aus der warmen wässrigen Lösung durch Alkohol gefällt wird, jedoch gar nicht gelingt, wenn man das aus Wasser kristallisierte Glykokoll verwendet. Hier liegen wohl ganz eigenartige, noch nicht aufgeklärte Isomerieverhältnisse vor.

Ein erhöhtes Interesse beanspruchen die schon in der Einleitung erwähnten Polypeptide, Produkte, die durch amidartige Verkettung von Aminosäuren von dem Typus $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ (Glycylglycin) entstehen, da sie den natürlichen Peptonen sehr nahe verwandt sind. — Nach der Anzahl der in der künstlich dargestellten Verbindung miteinander gekuppelten Aminosäuren werden Di-, Tri-, Tetrapeptide usw. unterschieden, eine Bezeichnung, die der Nomenklatur der Kohlehydrate („Di-, Trisaccharide“) nachgebildet ist. Da die Darstellung dieser Polypeptide den Beginn der Synthese in dem Gebiete der Peptone bedeutet, so war E. Fischer bestrebt, die Wege für ihren Aufbau möglichst vielseitig und fruchtbar zu gestalten. Auch hier können wir natür-

lich nur kurz die hauptsächlichsten zu diesem Zweck angewandten Methoden, die bereits zur Darstellung von nahezu 70 Polypeptiden der verschiedensten Zusammensetzung — bis zu Heptapeptiden — geführt haben, andeuten. Die ersten synthetischen Polypeptide, wie das Glycylglycin, wurden aus den Anhydriden, den Diketopiperazinen durch kurzes Erwärmen mit starker Salzsäure oder noch bequemer durch Aufspaltung mit verdünntem Alkali nach dem Schema

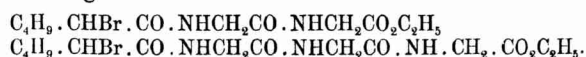


gewonnen. Die am häufigsten angewandte Methode (vgl. Rdsch. 1903, 18, 590; 1904, 19, 422) bestand jedoch darin, halogenhaltige Säureradikale in die Aminosäuren einzuführen und die entstandene Verbindung durch Behandlung mit Ammoniak in das Peptid überzuführen. Für das Glycylglycin veranschaulicht den Vorgang folgende Gleichung:



Das Dipeptid kann man nun von neuem mit Halogenacyl verkuppeln und so bei nochmaliger Behandlung mit Ammoniak ein Tripeptid gewinnen. Auf diesem Wege ist die Synthese bereits bis zum Pentapeptid durchgeführt, wobei die Grenze der Leistungsfähigkeit dieser Methode keineswegs erreicht ist.

Während die bisherigen Verfahren eine Verlängerung der Kette nur an der Amidogruppe ermöglichen, gestatten die obenerwähnten Chloride der Aminosäuren bzw. ihrer Acylderivate eine Verlängerung der Kette am Carboxyl. So konnte, um nur ein Beispiel anzuführen, das α -Bromisocapronylglycin durch Behandlung mit Acetylchlorid und Phosphor-pentachlorid in das Chlorid von der Struktur $\text{C}_6\text{H}_{13} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COCl}$ überführt werden, das sich nun sehr leicht mit den Estern von Aminosäuren oder Polypeptiden kuppeln läßt. So entstehen mit Glycinäthylester und Glycyl-glycinester die Verbindungen



Durch Verseifung und nachträgliche Behandlung mit Ammoniak liefert die erste das Leucylglycylglycin, ein Tripeptid, die zweite das Leucyldiglycylglycin, ein Tetrapeptid. Die Reaktion läßt sich auch auf die Aminosäuren selbst übertragen, deren Chloride, mit den Estern der Aminosäuren zusammengebracht, nach der Verseifung die entsprechenden Dipeptide liefern. Diese Methode ist vor allem deshalb von so großer Wichtigkeit, da sie auch bei den optisch aktiven Aminosäuren angewendet werden kann und so einen neuen Weg für die Synthese von optisch aktiven Polypeptiden eröffnet. In der Natur vorkommende Proteine, wie ihre Spaltprodukte, Albumosen, Peptone, Aminosäuren sind, wie bereits erwähnt, alle optisch aktiv, und die Synthese muß dementsprechend vor allem die Ge-

winnung jener Polypeptide erstreben, die in der Natur vorkommende optisch aktive Aminosäuren enthalten.

Bezüglich der interessanten, die Konfiguration der Polypeptide betreffenden Verhältnisse müssen wir auf das Original verweisen; hingegen sollen die wichtigsten Eigenschaften dieser Verbindungen kurz erwähnt werden. In Wasser sind die meisten Glieder der Gruppe leicht, in Alkohol fast gar nicht löslich. Es ist von Interesse, hervorzuheben, daß Polypeptide mancher in Wasser schwer löslicher Aminosäuren in Wasser spielend leicht löslich sind, wie z. B. das Glycyl- und Leucyltyrosin. Die meisten schmelzen erst über 200° unter gleichzeitiger Zersetzung; sie schmecken schwach bitter oder fade, im Gegensatz zu den süß schmeckenden α -Aminosäuren; sie besitzen, ebenfalls im Gegensatz zu den Aminosäuren, ein recht starkes Drehvermögen, das indessen, wie in anderen Gruppen aktiver Substanzen, außerordentlich wechselnd ist. Verhalten sich die einfachen Dipeptide gegen Phosphorwolframsäure wie die einfachen Aminosäuren, so wächst mit der Länge der Kette die Fällbarkeit durch diese Säure. So werden manche Tripeptide, wie Leucylglycylglycin in nicht zu verdünnter, schwefelsaurer Lösung durch Phosphorwolframsäure sofort gefällt, und ebenso verhalten sich fast alle Tetrapeptide. Die Niederschläge lösen sich meistens in Überschuß. Von großem Interesse ist es ferner, daß bei einer ganzen Reihe von Polypeptiden die Biuret-Reaktion (Violett-färbung der ziemlich stark alkalischen Lösung des Polypeptids nach Zusatz von wenigen Tropfen einer verdünnten Kupfersulfatlösung), eine Reaktion, die für die natürlichen Peptone als charakteristisch angesehen wird, positiv ausfällt. Sie wird schon bei vielen Tripeptiden, wenn auch manchmal ziemlich schwach, gefunden, in der Regel wird sie aber mit der Verlängerung der Kette deutlicher.

Sprechen nun bereits all die erwähnten Reaktionen für die nahe Verwandtschaft der Polypeptide zu den natürlichen Peptonen, so wird diese noch ganz bedeutend gestützt durch ihr Verhalten gegen die Verdauungsfermente, namentlich gegen Pankreassaft. Die ausgedehnten Untersuchungen von E. Fischer und E. Abderhalden haben gezeigt, daß eine ganze Reihe von Polypeptiden der Fermentspaltung unterliegt, eine andere derselben widersteht (vgl. Rundsch. 1905, 20, 243), und daß der Angriff des Pankreassaftes sowohl von der Natur der Aminosäuren als von ihrer Anordnung abhängt, ferner von der Länge der Kette und ganz besonders von der Konfiguration des Moleküls. In der Regel werden nur jene Kombinationen gespalten, die in der Natur vorkommende Aminosäuren enthalten; mit Hilfe des Pankreassaftes ist es also möglich, die Polypeptide in biologisch verschiedene Klassen zu trennen. Bei der Einwirkung des Magensaftes ist hingegen bisher keine hydrolytische Spaltung eingetreten; es ist jedoch zweifellos, daß bei den höheren Polypeptiden auch positive Resultate werden beobachtet werden können, und dadurch wird es gleichzeitig möglich sein, eine schärfere Grenze zwischen der Magen- und Darmverdauung festzustellen.

Wenden wir nun unsere Aufmerksamkeit den kompliziertesten Gebilden, den Proteinen, zu, so sehen wir, daß auch hier die bahnbrechenden Untersuchungen Fischers unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete völlig umgestaltet haben. Vorzugsweise waren es die Abbauprodukte der Eiweißkörper, wie sie bei der hydrolytischen Spaltung durch Säuren gewonnen werden, auf die die Bemühungen dieses Forschers gerichtet waren, da durch den analytischen Abbau des komplexen Eiweißmoleküls am ehesten ein Einblick in dessen Struktur zu erhoffen war, wie auch die genaue Kenntnis der Abbauprodukte der Synthese am besten den richtigen Weg vorzeichnen konnte. Die ungemein große Schwierigkeit der Trennung der einzelnen Aminosäuren aus dem bei der Hydrolyse entstehenden Gemisch derselben ist größtenteils durch die „Estermethode“ Fischers beseitigt. Diese besteht im wesentlichen darin (vgl. Rundsch. 1902, 17, 42), daß die nach der oben dargelegten Weise in Freiheit gesetzten Ester der Aminosäuren durch Äther unter Aussalzen mit Kaliumcarbonat der wässrigen Lösung entzogen und dann in hohem Vakuum der fraktionierten Destillation unterworfen werden. Dadurch wird eine weitgehende Scheidung erreicht, und die durch Verseifung aus den Estern regenerierten Aminosäuren können verhältnismäßig leicht durch fraktionierte Kristallisation oder durch Fällungsmethoden isoliert werden. Mit Hilfe dieser Methode war es nun nicht nur möglich, neue, bisher als Spaltprodukte des Eiweiß unbekannte Aminosäuren, wie Prolin und Oxyprolin, aufzufinden, sondern auch viele der bereits bekannten, aber nur vereinzelt bei der einen oder anderen Eiweißart aufgefundenen als regelmäßige Bestandteile aller gewöhnlichen Proteine sicher festzustellen. Es sei nur an das universelle Vorkommen des Alanins, Serins, Phenylalanins hingewiesen, wie auch auf das erleichterte Auffinden der α -Aminovaleriansäure. Die Estermethode ermöglicht ferner nicht nur eine scharfe Erkennung, sondern eine quantitativ sehr befriedigende Abscheidung des Glykokolls.

Die genaue Kenntnis der Abbauprodukte der einzelnen Eiweißkörper ist natürlich von ausschlaggebender Bedeutung für unsere Beurteilung der Zusammensetzung derselben, und aus diesem Grunde ist auch die Hydrolyse von Fischer und seinen Schülern auf eine große Anzahl verschiedener Proteine ausgedehnt worden. Sie bilden auch eine genügende experimentelle Grundlage, um Betrachtungen über den Zusammenhang der Aminosäuren unter einander oder mit den Kohlehydraten anzustellen, von denen hier vor allem die wichtige Rolle, die den Oxyaminosäuren zugeschrieben werden muß, hervorgehoben werden soll. Ihr einfachster Repräsentant, das Serin, ist sehr weit verbreitet; es werden aber wohl noch andere Vertreter dieser Klasse in den Eiweißkörpern aufgefunden werden, da sie eine natürliche Brücke zwischen den Kohlehydraten und den Aminosäuren bilden. Sehr anregend für die weitere Forschung sind auch die möglichen Beziehungen von Leucin und Alanin zu den Hexosen, von α -Aminovaleriansäure zu den Pentosen.

Ergänzend sei erwähnt, daß die neuerdings von E. Fischer und E. Abderhalden aufgefundene Diaminotrioxydodekansäure (Rundsch. 1905, 20, 87), die wahrscheinlich mit der Caseinsäure von Skraup identisch ist, ohne Benutzung der Estermethode isoliert wurde. Über die weiteren von Skraup und Wohlgemuth als Spaltprodukte aus Leim und Casein dargestellten Aminosäuren (Rundsch. 1905, 20, 87) ist vorläufig kein bestimmtes Urteil zu fällen.

Außer mit Säuren kann die Hydrolyse mit Alkalien oder Fermenten durchgeführt werden; auf das Endresultat übt dies keinen großen Einfluß. Nur ist die Wirkung der Fermente milder, während bei Anwendung von starken Säuren und Alkalien wohl leicht zerstörbare Spaltprodukte zersetzt werden können, wie dies bei dem Tryptophan der Fall zu sein scheint. Von großer Wichtigkeit ist die Beobachtung von E. Fischer und E. Abderhalden, daß ein Teil des komplexen Proteinmoleküls, das kein gewöhnliches Pepton, sondern ein kompliziertes abiuretes Produkt ist, das mit den künstlichen Polypeptiden einige Ähnlichkeit besitzt, der Verdauung mit Pankreasferment widersteht (vgl. Rundsch. 1903, 18, 514). Dieses lieferte dann bei der Hydrolyse mit Salzsäure neben Alanin, Leucin, Glutamin- und Asparaginsäure auch reichliche Mengen von Prolin und Phenylalanin. — Die Frage, ob die Aminosäuren wirkliche Bestandteile des Proteinmoleküls sind, muß in bejahendem Sinne beantwortet werden.

Sehr dürftig sind unsere Kenntnisse über die höheren hydrolytischen Abbauprodukte der Proteine, der Peptone und Albumosen. Die bis jetzt von verschiedenen Forschern angewandten Fällungsmethoden sind nicht imstande, reine Produkte zu liefern, und die Forschung müßte bestrebt sein, aus den komplizierten Gemischen, wie sie die Peptone und Albumosen darstellen, chemisch definierbare, einheitliche Substanzen zu isolieren. In diese Richtung fallen die Versuche E. Fischers, durch stufenweise Hydrolyse des Fibroins aus Seide mittels Kombination der drei hydrolytischen Methoden: Spaltung durch Säuren, Basen, Fermente, wohlcharakterisierte Polypeptide zu gewinnen, wie der bedeutsame Befund (Rdsch. 1906, XXI, 160) (mit E. Abderhalden) eines Dipeptids in den Spaltprodukten desselben Eiweißkörpers, womit wohl der Anfang einer rationellen Bearbeitung dieser komplizierten Gemische gemacht ist.

Was die Struktur der Proteine anlangt, so gehen die meisten Ansichten dahin, daß in den Proteinmolekülen die Aminosäuren amidartig verkettet sind (vgl. Hofmeister, Rdsch. 1902, 17, 529), und alle Versuche zur Verkuppelung der Aminosäuren gehen auch von dieser Vorstellung aus. Für diese Ansicht spricht auch die Ähnlichkeit der künstlichen Polypeptide mit den Peptonen, namentlich ihr Verhalten gegen Pankreassaft, ferner der letzterwähnte Befund eines Dipeptids aus Seide. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß diese Art der Bindung nicht die einzige Möglichkeit der Verkuppelung im Proteinmolekül darstellt, sondern im Gegenteil es sehr wahr-

scheinlich ist, daß einerseits Piperazinringe darin vorkommen, „andererseits die zahlreichen Hydroxyle der Oxyaminosäuren keineswegs indifferente Gruppen im Proteinmolekül sind. Die letzteren könnten durch intramolekulare Anhydridbildung in Ester- oder Äthergruppen übergehen, und die Mannigfaltigkeit würde sich noch erhöhen, wenn man Polyoxaminosäuren als wahrscheinliche Bestandteile des Eiweißes voraussetzt . . . In dem Aufbau der Proteine und ihrer verschiedenen komplizierten Derivate hat die Natur, soviel wir wissen, ihre höchste chemische Leistung erreicht, und es würde aller Erfahrung der organischen Chemie und der Biologie widersprechen, wenn sie sich hier auf nur wenige Typen beschränkt hätte.“

Was die Einteilung der Proteine betrifft, so ist E. Fischer in Übereinstimmung mit Kossel der Meinung (vgl. Rdsch. 1902, 17, 117), daß die chemische Systematik in erster Linie die bei der totalen Hydrolyse entstehenden Aminosäuren nach Art und Menge berücksichtigen muß, und daß man erst in viel späterer Zeit mit den Albumosen und Peptonen wird rechnen können, wenn er auch die Ansichten dieses Forschers betreffend der zentralen Stellung der „Protamine“ keineswegs teilt.

Mit folgenden Worten schloß der Vortragende die hochbedeutenden Erörterungen: „Die zuvor geschilderten Methoden zum Aufbau der Polypeptide sind so mannigfaltig, daß sie die Gewinnung von zahlreichen und recht komplizierten Kombinationen der natürlichen Aminosäuren gestatten werden, wenn man Arbeit und Kosten nicht scheut.

„Aber die wahllose Vermehrung der Formen würde vielleicht die Mühe nicht lohnen. Wichtiger erscheint mir der Nutzen, den die Erfahrungen in der experimentellen Behandlung der synthetischen Produkte für die Auffindung neuer Methoden zur Abscheidung ihrer natürlichen Verwandten aus den Peptonen gewähren. Die Gewinnung des Glycin-d-alanin-anhydrids aus der Seide bietet das erste Beispiel dafür. Mir scheint deshalb die Hoffnung begründet, daß es in nicht allzu ferner Zeit gelingen wird, die wichtigsten Bestandteile der natürlichen Peptone und selbst der Albumosen zu isolieren und künstlich zu reproduzieren. Da es sich aber bei der sehr verschiedenen Zusammensetzung der Proteine um eine große Anzahl von Einzelindividuen handelt, so wird schon hier die Arbeit vieler Hände nötig sein. Ungleich schwieriger gestaltet sich das Problem natürlich für die genuinen Eiweißkörper, denn für ihre Rekonstruktion aus den ersten Produkten der Hydrolyse müssen völlig neue Methoden geschaffen werden, und selbst wenn diese prinzipiell gegeben sind, wird ihre Anwendung in jedem Einzelfalle höchstwahrscheinlich eine langwierige Arbeit sein. Man kann sich deshalb die Frage vorlegen, ob der schließliche Erfolg der aufgewandten Mühe entsprechen wird. Das hängt meines Erachtens ab von dem Nutzen, den die biologische Forschung daraus ziehen kann, und dieser ist wieder bedingt durch die Art, wie die Synthese verwirklicht wird.“